

図6 正常対照例，広範な大脳白質病変を有するが痴呆を呈さない例，および広範な大脳白質病変を有し痴呆を呈する例の局所脳糖素摂取率

無症候性脳血管病変と無症候性脳梗塞

無症候性脳血管病変のなかで頻度が高いものは、脳動脈瘤とアテローム硬化性病変であるが、無症候性脳梗塞と関係があるものはアテローム硬化性病変である。脳血管撮影、magnetic resonance angiography (MRA)、超音波検査などで検出される。頸動脈に狭窄、閉塞が認められる場合には、頸動脈内膜切除術(carotid endarterectomy; CEA)、浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術(superficial temporal artery-middle cerebral artery<STA-MCA>anastomosis)などの外科的対応が考慮される。超音波Bモードによる頸動脈の硬化性所見からは、さらに詳細な血管病変の検索を進めるための手掛かりが非侵襲的に得られる。経頭蓋ドプラー法(transcranial Doppler; TCD)を用いた微小栓子の検出はartery-to-artery (A-to-A) embolismあるいは心原性脳塞栓症のリスクを推測するうえで有用である。

無症候性脳梗塞の存在は、病理学的には古くから知られていたが、画像診断の普及により新たな

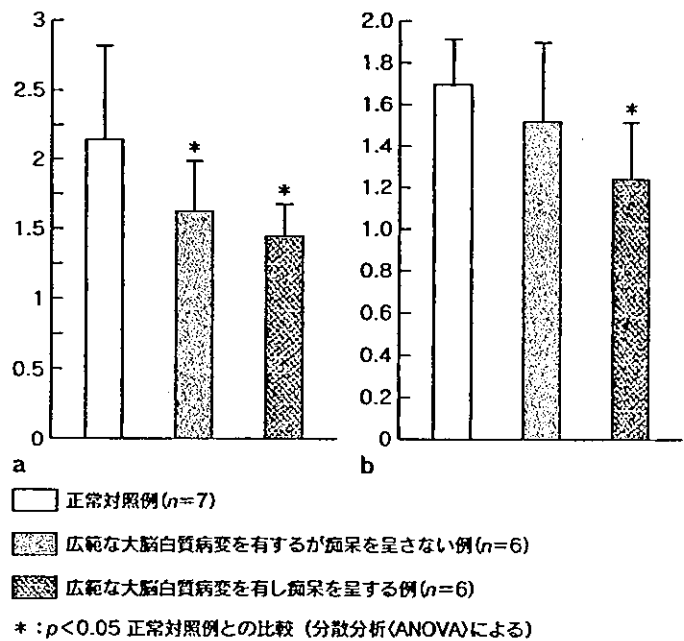


図7 正常対照例，広範な大脳白質病変を有するが痴呆を呈さない例，および広範な大脳白質病変を有し痴呆を呈する例の¹H-MRSによるN-アセチルアスパラギン酸塩/クレアチン比(NAA/Cr比)

a: 前頭前野皮質, b: 海馬。

臨床的課題として注目されるようになった。

無症候性とよばれてはいるが、詳しくみると認知機能の低下、物忘れ、抑うつ、意欲低下など、隠れた精神症状を伴う場合があることが明らかになってきた。これらの症状が脳のびまん性の虚血を反映しているのか、あるいは病巣の局在も反映しているのかについては、今後の重要な問題である。脳の一部が障害されて線維連絡のある遠隔部の脳機能が低下する遠隔障害(diaschisis)が認めら

れば、無症候性と考えられた梗塞巣に症候上の意義が与えられる可能性もある。しかし、これらの問題点はまだ研究途上にあり、予後に関する患者への説明には十分な注意が必要である。

現在、最も重要なことは、脳梗塞の危険因子がある場合には症候性脳梗塞の発症予防にとくに留意し、無症候性として見逃されやすい一過性脳虚血発作などに注意を促すことである。

(東儀英夫, 高橋 智, 佐々木一裕)

文献

- 1) Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Disease. A classification of cerebrovascular diseases II. *Stroke* 1975; 6: 564-616.
- 2) National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-76.
- 3) 平井俊策. 脳の動脈硬化性疾患の定義および診断基準に関する研究. 平成元年度厚生省循環器病研究報告, 国立循環器病センター; 1990. p.80.
- 4) 澤田 徹. 無症候性脳血管障害は本当に無症候か. *臨成人病* 1994; 24: 147-52.
- 5) Kase CS, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: The Framingham study. *Stroke* 1989; 20: 850-2.
- 6) Chodosh EH, et al. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank. *Neurology* 1988; 38: 1674-9.
- 7) Shinkawa A, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: The Hisayama study. *Stroke* 1995; 26: 380-5.
- 8) 清原 裕. 無症候性脳梗塞の疫学—久山町の最近の実態. *Clin Neurosci* 1999; 17: 157-9.
- 9) Lechner H, et al. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 1988; 19: 263-5.
- 10) 亀山正邦. 脳卒中例の血管病変—脳出血を中心として. *臨神経* 1964; 4: 387-91.
- 11) 宇高不可思. 無症候性脳梗塞の画像と病理—無症候性脳梗塞の脳内分布—MRIと病理の対比. *Clin Neurosci* 1999; 17: 173-6.
- 12) 吉田泰二. 無症候性脳梗塞の画像と病理—ラクナ梗塞とétat cribléとの鑑別. *Clin Neurosci* 1999; 17: 164-8.
- 13) Hachinski VC, et al. Leuko-Araiosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 21-3.
- 14) Kertesz A, et al. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: "Rims, caps, and unidentified bright objects". *Arch Neurol* 1988; 45: 404-8.
- 15) Sze G, et al. Foci of MRI signal (pseudo lesions) anterior to the frontal horns: Histologic correlations of a normal finding. *Am J Neuroradiol* 1986; 147: 331-7.
- 16) 鈴木一夫. 無症候性脳梗塞の疫学—疫学動向. *Clin Neurosci* 1999; 17: 153-6.
- 17) Kempster PA, et al. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic arterial fibrillation. *Stroke* 1988; 19: 955-7.
- 18) Petersen P, et al. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; 18: 1098-100.
- 19) 鈴木一夫. 無症候性脳梗塞の危険因子と脳卒中危険因子としての無症候性脳梗塞の検討. *総合臨* 1994; 43: 2744-8.
- 20) 延原幸嗣, 西丸雄也. 無症候性脳梗塞患者の長期予後. *脳卒中* 1996; 18: 302-9.
- 21) Kobayashi S, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932-9.
- 22) Yamaguchi T, et al. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *脈管学* 1994; 34: 279-85.
- 23) 佐々木一裕, 東儀英夫. 無症候性脳血管障害の予後. *日本医師会誌* 1997; 118: 671-5.
- 24) Tohgi H, et al. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1991; 22: 603-8.
- 25) Kario K, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-5.
- 26) Hunt AL, et al. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1989; 39: 1470-4.
- 27) O'Brien JT, et al. Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly: Association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesions. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 369-74.
- 28) Ylikoski R, et al. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993; 50: 818-24.
- 29) Breteler MM, et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging: The Rotterdam Study. *Stroke* 1994; 25: 1109-15.
- 30) Boone KB, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: A threshold effect. *Arch Neurol* 1992; 49: 549-54.
- 31) De Groot JC, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002; 52: 335-41.
- 32) Longstreth WT Jr, et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: The cardiovascular health study. *Arch Neurol* 1998; 55: 1217-25.
- 33) Howard G, et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998; 29: 913-7.
- 34) Vermeer SE, et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21-5.
- 35) Fushimi H, et al. Asymptomatic lacunes and their relationship to intellectual disturbances. *Intern Med* 1994; 33: 317-20.
- 36) 高橋 智ほか. 老年者における脳梗塞後遺症と痴呆症の診断と薬物療法—treatable dementiaを見逃すな! 脳梗塞後遺症の診断と鑑別診断—脳血管性痴呆と脳血管性うつ状態を中心に. *Mebio* 2001; 18: 81-6.

- 37) Tohgi H, et al. Symptomatic characteristics of parkinsonism and the width of substantia nigra pars compacta on MRI according to ischemic changes in the putamen and cerebral white matter: Implications for the diagnosis of vascular parkinsonism. *Eur Neurol* 2001; 46: 1-10.
- 38) Pohjasvaara T, et al. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29: 75-81.
- 39) Desmond DW, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124-31.
- 40) Hénon H, et al. Poststroke dementia: Incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology* 2001; 57: 1216-22.
- 41) Snowdon DA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease: The Nun study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
- 42) Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169-75.
- 43) Heyman A, et al. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. *Neurology* 1998; 51: 159-62.
- 44) Berg L, et al. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: Relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1998; 55: 326-35.
- 45) Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 57-62.
- 46) de la Monte SM, et al. Aberrant expression of nitric oxide synthase III in Alzheimer's disease: Relevance to cerebral vasculopathy and neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 309-19.
- 47) Skoog I, et al. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993; 328: 153-8.
- 48) Barber R, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 66-72.
- 49) Vermeer SE, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
- 50) Alexopoulos GS, et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 562-5.
- 51) Alexopoulos GS, et al. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915-22.
- 52) Krishnan KR, et al. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 497-501.
- 53) Robinson RG, et al. Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107: 81-93.
- 54) 中川賀綱, 田辺敬貴. 気分障害; 最新の見聞—脳血管障害とうつ病. *臨精医* 2000; 29: 1009-14.
- 55) 柳井一郎, 山脇成人. 抑うつ状態と無症候性脳梗塞—その疫学, 病態, 治療. *Clin Pharmacother* 1999; 5: 214-9.
- 56) 岡田和悟ほか. やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* 1998; 20: 318-23.
- 57) Hatazawa J, et al. Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 1997; 28: 1944-7.
- 58) Meguro K, et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1990; 28: 378-83.
- 59) Tohgi H, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in senile dementia of Alzheimer's type and vascular dementia with deep white matter changes. *Neuroradiology* 1998; 40: 131-7.
- 60) Kobayashi S, et al. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relationship to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* 1991; 22: 1379-83.

先端医療シリーズ30 神経内科

神経内科の 最新医療

編集主幹 金澤一郎・柴崎 浩・東儀英夫

編集委員 小林祥泰・祖父江元・佐古田三郎・西澤正豊
水澤英洋・梶 龍兒



先端医療技術研究所

序章

神経内科学における臨床医学研究の globalization と scaling up

1 はじめに

近年の医学研究を特徴付ける1つの流れは、研究の大規模化の広まりである。この潮流を支えているものは分子科学、電子工学、およびコンピュータ科学の進歩である。特に、コンピュータ科学の発展が大きな役割を果たした。塩基配列の解析技術が進歩してもコンピュータがなければヒトゲノム計画を立てることができなかったであろうし、いかに電子工学が優れた材料を開発しても今日の画像診断の進歩はあり得なかった。

基礎医学における分子データベースという発想は、すでに1970年代に蛋白質の分野で始められていたようであるが、1980年代以降、ヒトゲノム計画が医学・生物学研究の大規模化における先駆的役割を果たした。Phenome project¹⁾、neurogenomics、proteomicsはもとより、電気生理学、行動科学、fMRIのデータ集積など、神経科学においても種々の方面からデータのscale upが行われ、あるいは計画されつつある。その概要は「Nature Neuroscience」2004年5月号で“scaling up neuroscience”と題して特集されている²⁾。

臨床医学においても、基礎医学と同様のscale upが進んでいる。古くからある疫学調査はデータベース化の思想の始まりといえるが、疾患を対象とした医療の分野では、1990年代からmeta-analysisの手法を取り入れ、大規模なデータ収集が急速に進んだ。さらに、個々の臨床試験の規模が大きくなった。分子レベルのデータベースは、1つ1つ確立されたデータを積み重ねていく過程であるのに対し、臨床的な診断基準、ガイドラインは、研究の進展のみならず、倫理的価値観、医療経済的側面の変化によって常に改変され続けなければならないという特性がある。本稿では臨床データのscale upについて、現状と問題点を論じる。

2 診断基準

診断基準の設定は特に米国で古くから推進されていた。米精神医学会からDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I)が出されたの

は1952年、今から50年以上前のことである。その後、アルツハイマー病(AD)、血管性痴呆(VD)、パーキンソン病(PD)、レヴィー小体病など、多くの疾患について精緻な診断基準が公表されてきた。

診断基準の設定とその妥当性の検証にはいくつかの困難な点がある。まず、病態の定義そのものが変わる場合がある。その典型的な例はDSM-IIIにおいて痴呆の定義の中に非可逆性の認知機能障害のみならず、それまで軽症意識障害として扱われていた可逆性の認知機能障害も含まれたことである。

民族差を考慮する必要がある場合もある。血管性痴呆の診断基準の中に、“脳卒中発作後3ヵ月以内に始まった認知機能障害”という条件を挙げたものがある³⁾。これは多発梗塞痴呆やBinswanger病が多い日本の実情に合わない点が問題になり、その後これらの徐々に進行する血管性痴呆の診断基準が追加された⁴⁾。

臨床では、疾患そのものの概念に曖昧さがある点が問題である。例えば、最も身近なPD、ADも単一の疾患ではなく、複数の原因による。また、たとえ病理学的共通点をもってまとめても、類似の症状を呈する数種類の疾患がある場合には病理診断と臨床診断とは必ずしも一致しない。そのために、PD、ADのいずれにおいても、診断基準の妥当性を病理学的に検証した数少ない報告では、診断基準のsensitivity、specificityともに約80%台である。このような事情はあるが、しかし、個々の医師の恣意的な診断に委ねるよりは、診断基準を設けることは特に研究対象を定める場合に極めて重要であることはいうまでもない。将来、いっそう実用的な分子マーカー、画像診断が進歩して診断基準に加えられていくことが期待される。ADに関してはPET、MRIを用いた分子イメージングの研究が強力に進められている⁵⁾。

3 治療ガイドライン、共同臨床調査

欧米、特に米国では1970年代から治療ガイドラインが整備されていた。1990年代になるとevidence-

based medicine (EBM) が唱導され、日本でも「十分な根拠に基づく医療」として取り入れられた。このような動きを可能にしたのは、国際的協力による meta-analysis と、個々の臨床治験の大規模化である。1980年代には抗血小板薬が脳梗塞再発予防に効果があるか否か、結論に達していなかった。この疑問に結着をつけたのは antiplatelet trialists' collaboration (APT, 1994) による 10 万例を対象とした meta-analysis であり、大規模データの力をわれわれに強く印象付けた⁶⁾。さらに対象範囲を広げて anti-thrombotic trialists' collaboration (ATT, 2002) により APT の成果が再確認された⁷⁾。この 10 年間、他の薬物に対しても mega study が次々に行われ、その数は指数関数的に増加している。

日本ではこのような歴史的背景が極めて乏しい中で、近年、比較的短期間に多くの努力を積み重ねて、PD、痴呆、てんかん、頭痛、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脳血管障害のガイドラインが完成された。これらのガイドライン作製にあたって参画者が等しく感じたことは、日本におけるエビデンスレベルの高い臨床データが極めて少なく、欧米のエビデンスに頼らざるを得ないことが多かった点である。そのため、国際的標準に近付け、かつ日本の実情を考慮し日本人に適切なガイドラインを目指す努力が要求された。人種差を考慮すると、日本人から得られたデータを積み重ねていくことが急務である。

最近、わが国でもメーカー主導型ではない大規模共同臨床調査がかなり行われるようになった。脳卒中データベースのように、いくつかの施設が協力して脳卒中急性期患者の prospective なデータベース構築作業も 1999 年から始められている⁸⁾。国際的協力のもとに行われ、日本も参加した PROGRESS のような治験に参加し、経験する機会を多く持つことが望まれる⁹⁾。

臨床共同調査を客観点かつ効率的に進めるためには、疾患ごとにプロトコルの何らかの標準化が必要である。画像診断においても、症例の選択、endpoint の判定に際し、機種の違いも考慮した撮影条件の標準化が必要である。これらの点に関しては、すでに、その必要性についての認識が次第に広まりつつある。

4 個別的臨床応用にあたっての問題点

臨床医学の究極の目的は、個人個人の患者の医療であり、大量のデータを分析する努力も個々の患者に適切に対応するためにある。ただし、臨床医学ではエビデンスがあっても、それが日常診療で直ちに実行され

るとは限らない。例えば、高血圧例の中で適切に降圧療法を受けている例は 30 % 以下である。この大きな理由は患者の低い服薬コンプライアンスにあるが、医師が長年培ってきた臨床感覚とガイドラインの間に乖離がある場合もあり、mass を対象としたエビデンスを個別的症例に適応する際に伴う困難がある。例えば、非弁膜症性心房細動の例で、危険因子を 1 つ、またはそれ以上有している例において脳塞栓症予防にワルファリンが投与されている例は 50 ~ 60 % であり¹⁰⁾、以前に比べればかなりガイドラインが守られているとはいえ、十分ではない。抗血小板薬を服用している例も適応例の約 50 % に過ぎない。しかも、これはあくまでも限られた施設でのデータであり、一般的傾向を反映しているとは限らない。頻度は低いとはいえ、一度でも出血例を経験するとその anecdotal event が医師のその後の医療行為に大きな影響を与える可能性がある。

このような点を考慮すると、ガイドラインと現実に行われている医療との差異とその理由の分析が必要である。

5 large-scale science と small science の相補性

NIH は大型プロジェクトに対する予算を毎年 3 % ずつ増加させていくという方針である。今後、大規模な臨床調査の範囲がさらに広がることが予測されるが、これに伴い small science と large-scale science の相補的役割についての共通認識が重要である。

20 年前までは、医学研究といえば small science を意味していた。DNA 二重らせん構造の解明や PCR の発明等、画期的発見・発明はすべて small science の成果である。

このような科学研究の歴史的伝統の中でゲノムプロジェクトが計画され始めた頃、これに反対する研究者が少なくなかったという。しかし、ゲノム計画が完了した現在、small science といえども、ヒトを始めとする多種類の生物のゲノムデータに依存しなくてはほとんど不可能であり、small science の遂行にあたっては large-scale science の恩恵を受けていることはすでに広く認められている。

しかし一方では、small science をこれからも守っていかなければならないことも忘れてはならない。NINDS の記録をみても、画期的研究成果は小さなグループによる努力の結晶である¹¹⁾。重要なことは、large-scale science と small science に対する人的資源および予算の配分のバランスである。プロジェクトに

参画した若い人材がプロジェクトを離れた後、創造的能力を生かすことができる環境が必要であることが認識され始めている。

臨床医学においても、個々の症例の正確な観察と深く掘り下げた洞察を続ける努力が重要である。ADやALSなどで典型的に認められるように、現在、詳細に成因を研究することが可能な疾患は家族性の稀な疾患である。このようなkeyとなる症例を見出す努力が重要である。大規模臨床データの構築に際しても個々の臨床例の観察が適切であってこそ、初めてその総和から意義がある結果が得られることはいうまでもない。

6 infrastructure の整備

日本で臨床データベースの構築を推進していくに際しては、人材の養成と、それに要する予算、infrastructure の整備が必要であることを強調したい。欧米では、計画を実行するにあたってこのようなinfrastructure の整備が先行しているのに対し、日本では整備が極めて不十分である。そのため、データベース作製に参加した医師の日常の診療、研究、教育業務が著しく圧迫されているのが現状である。日本では、数年前から治験のあり方が著しく改善されたが、その背景には、治験コーディネータ制度の定着が大きな役割を果たしたことを想起すべきであろう。臨床データベースの構築にも、レベルの揃ったコーディネータの養成対策が必要である¹²⁾。さらに、臨床データベース作製プロジェクトに貢献した医師の評価方法の確立が、担当医のインセンティブを高める意味で極めて重要である。

7 臨床的応用に際しての経済的問題

基礎医学研究の目覚ましい進歩の結果、理論的には臨床応用が可能であるが、実用化するには経済的問題の解決を要する技術が増加しつつある。分子レベルではtailor-made medicineを目的とする遺伝子多型の研究も急速に進んでいる。しかし、少なくとも日本国内ではSNPの臨床的実用化をテーマに取り上げている大企業は極めて少なく、多くはベンチャー企業の手に乗ねられていると聞く。

分子イメージングも内外ともに開発が強力に進められている。しかし、いかにして経済的に実用化するかという課題がある。癌に関しては治療法の進歩と相俟ってその診断とfollow-upではある程度の経済性があることが示されつつあり、PET 数台を設置した病院

が開設されつつある。神経疾患においても癌と同様に治療法の開発を並行して進めることが重要である。

最近の約10年間、既存の薬物あるいは治療法について医療経済面から検討した報告が増加している。1例の患者を救うため何例に治療を要するか(number needed to treat ; NNT) が問題になる。さらに、生存年を生活の質(quality of life ; QOL)で重み付けしたQALYs (quality-adjusted life years) という概念が一部で用いられている。これは、ある治療により健康な1年(1 QALY)を得るために必要な費用の増分を基に費用対効果比(incremental cost-effectiveness ratio ; ICER)を求め、経済的妥当性を検討する方法である。欧米ではICERの閾値として約500万円が目安とされている。この値は政府の予算、国民の経済力、民意などによって変わり得る。

このような基準に基づいて、The National Institute for Clinical Excellence (NICE) は22のテクノロジーに関してガイドラインを出している¹³⁾。神経疾患では、ALSでは症状が重篤であり、患者の生命が比較的短く、気管切開をせずに生存する期間を延長し得るという理由でriluzoleは費用に見合った価値がある薬物として推奨されている。しかし残念なことに、多発性硬化症(MS)に対するインターフェロン-βとglatiramerはICERが高いという理由で推奨されていない。生命、健康の価値を経済面を強調して評価することに対する倫理的問題の議論が残されているが、現状の認識とこれからの対策が必要である。

8 おわりに

コンピュータによる大量データの処理はあくまでも量的な進歩の所産であるが、量的進歩でも桁違いの進歩であれば質的变化をもたらす。多大な労力と経費を要する大規模臨床調査の成果が臨床データの集計に留まらず、少数例では気付かれなかった新しい概念の創造につながり、新たな研究の足がかりを与えるような成果をもたらすことを切に祈ってやまない。

文献

- 1) Freimer N, Sabatti C: The human genome project. *Nat Genet* 34: 15-21, 2003
- 2) Insel TR, Volkow ND, Landis SC, et al: Limits to growth. why neuroscience needs large-scale science. *Nat Neurosci* 7: 426-427, 2004
- 3) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia. Diagnostic criteria for research studies. Reports of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43: 250-260, 1993

- 4) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al: Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm* 59 (suppl): 23-30, 2000
- 5) Nordberg A: PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 3: 519-527, 2004
- 6) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 308: 81-106, 1994
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 324: 71-86, 2002
- 8) 小林祥泰 (編) : 脳卒中データベース、中山書店、東京、2003
- 9) PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001
- 10) Inoue H: Under-use of warfarin for patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan. *Internal medicine* 43: 529-530, 2004
- 11) Rowland LP: NINDS at 50. An Incomplete History Celebrating the Fiftieth Anniversary of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Demos Medical Publishing, NY, 2003
- 12) 尾前照雄 (編著) : 日本における大規模臨床試験のあり方—国際共同研究 PROGRESS の経験から—、日本医事新報社、東京、2003
- 13) Raftery J: NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *Brit Med J* 323: 1300-1303, 2001

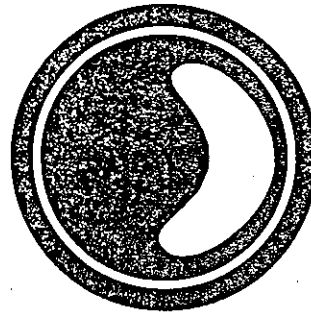
(東儀英夫)



International Congress Series 1262
Internal Medicine



Atherosclerosis XIII



Editors

Yuji Matsuzawa, Toru Kita, Ryozo Nagai and Tamio Teramoto



Remnant lipoprotein and lipoprotein (a) as risk factors for stroke and carotid disease

Shinichiro Uchiyama*, Masako Yamazaki, Makoto Iwata

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku, Tokyo 162-8666, Japan

Abstract. Remnant lipoprotein (RLP) and lipoprotein (Lp) (a) are known to promote atherosclerosis and thrombosis. We studied whether these lipoproteins can be risk factors for stroke and carotid disease in 170 consecutive subjects (87 males and 83 females, mean age of 70 years). RLP was significantly higher in patients with ($N=45$) than without ($N=125$) ischemic stroke (Mann–Whitney's U -test, $p=0.01$), while there was no difference in Lp (a) between patients with and without it ($p=0.83$). In contrast, there was a significant difference in Lp (a) ($p=0.003$) but not in RLP ($p=0.26$) between patients with ($N=76$) and without ($N=94$) maximum intima-media thickness (IMT) of 2.0 mm or more at carotid bifurcations. Logistic regression analysis showed that RLP is an independent risk factor for ischemic stroke [7.5 mg/dl or more, relative risk (RR) 2.84, 95% confidence interval (CI) 1.26–6.40]. Multivariate regression analysis showed that Lp (a) ($p=0.032$) but not RLP ($p=0.518$) is significantly correlated with IMT. The results indicate that RLP but not Lp (a) is an independent risk factor for ischemic stroke, while Lp (a) but not RLP is an independent risk factor for carotid disease in our Japanese subjects. © 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Remnant lipoprotein; Lipoprotein (a); Stroke; Carotid disease; Risk factor

1. Introduction

LP (a) and RLP are known to promote atherosclerosis and thrombosis [1]. Molecular structure of Lp (a) is similar to that of plasminogen, which may produce antifibrinolytic effects and effects on vascular smooth muscle proliferation. Many retrospective studies have reported increased Lp (a) in patients with ischemic stroke or carotid disease, although it has not yet been proven by any large prospective study that Lp (a) can be a risk factor for stroke. RLP is known to have a potent atherogenetic effect, and a quantitative assay for chylomicron remnant and VLDL remnant has recently been developed in Japan [2]. We studied whether or not these lipoproteins can be risk factors for stroke and carotid disease in 170 outpatients.

* Corresponding author. Tel.: +81-3-3353-8111; fax: +81-3-5269-7324.

E-mail address: suchiyam@nij.twmu.ac.jp (S. Uchiyama).

2. Subjects and methods

Subjects studied were 170 consecutive patients (87 males and 83 females, mean age of 70 years) suspected of or concerned about stroke or transient ischemic attack (TIA) except those with atrial fibrillation or thrombophilia. We prospectively conducted brain magnetic resonance imaging (MRI) as well as carotid ultrasonography, and determined lipoprotein fractions, triglyceride, RLP, Lp (a), blood glucose, hemoglobin (Hb) A1c, fibrinogen, and hematocrit. We also investigated history and treatment of stroke, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cigarette smoking, and coronary heart disease. Symptomatic cerebral infarction was diagnosed when stroke or TIA was associated with responsible cerebral infarction confirmed by 1.5 T MRI on both T1 and T2 weighted images. IMT was determined as maximum IMT at both carotid bifurcations including common carotid arteries, carotid bulbs, and internal carotid arteries using duplex ultrasonography with 7.5 MHz probe.

3. Results

RLP was significantly higher in patients with ($N=45$) than without ($N=125$) cerebral infarction with stroke episodes (Mann–Whitney's U test, $p=0.01$), while there was no difference in Lp (a) between patients with and without symptomatic cerebral infarction ($p=0.83$) (Fig. 1). In contrast, there was a significant difference in Lp (a) ($p=0.003$) but not in RLP ($p=0.26$) between patients with ($N=76$) and without ($N=94$) maximum intima-media thickness (IMT) of 2.0 mm or more at carotid bifurcations (Fig. 2). Multiple logistic regression analysis showed that RLP is an independent risk factor for symptomatic cerebral infarction [7.5 mg/dl or more, relative risk (RR) 2.84, 95% confidence interval

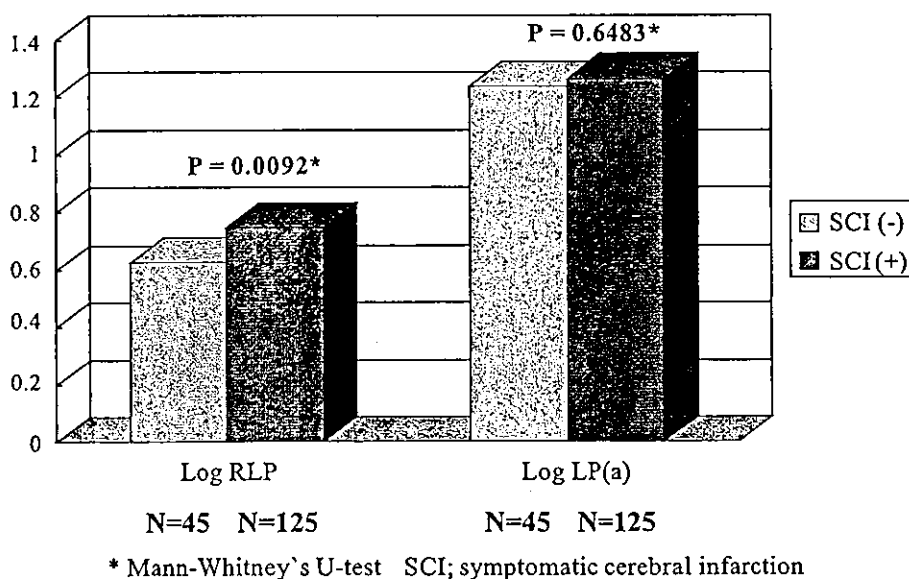


Fig. 1. RLP and Lp(a) in patients with and without symptomatic cerebral infarction. RLP was significantly higher in patients with and without symptomatic cerebral infarction, while there was no significant difference in Lp(a) between patients with than without symptomatic cerebral infarction.

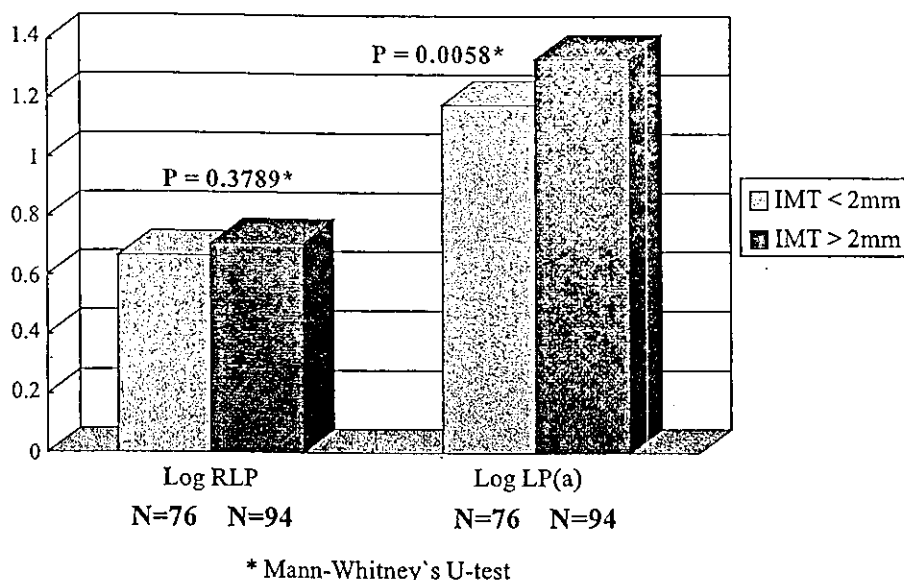


Fig. 2. Remnant lipoprotein (RLP) and lipoprotein (Lp)(a) in patients with maximum thickness (Max-IMT) < 2 and ≥ 2 mm. There was no significant difference in RLP between patients with Max-IMT of 2 mm or more and Max-IMT of less than 2 mm at carotid bifurcation while Lp(a) was significantly higher in patients with Max-IMT of 2 mm or more than those with that of less than 2 mm.

(CI) 1.26–6.40]. Multivariate regression analysis showed that Lp (a) ($p=0.032$) but not RLP ($p=0.518$) is significantly correlated with IMT.

4. Discussion

Though many previous retrospective studies have reported increased Lp (a) in patients with ischemic stroke [1], the result of our study did not show any significant difference in Lp (a) levels between patients with and without symptomatic cerebral infarction. This difference might be due to the difference in included patients with subtypes of ischemic stroke. Majority of our patients with symptomatic cerebral infarction had small subcortical infarction. Cerrato et al. [3] has reported higher lipoprotein (a) levels in atherothrombotic than lacunar stroke. Future prospective studies should investigate correlation of Lp (a) not only with total ischemic stroke but also with specific subtypes of ischemic stroke.

Lp (a) levels were significantly higher in patients with than without carotid plaque with maximum IMT of 2.0 mm or more in our study. Our study also showed a significant correlation of Lp (a) levels with carotid maximum IMTs. When taken together with the results in the previous studies, our result indicates that Lp (a) is a potential risk factor for carotid atherosclerosis. Despite the positive correlation of RLP with symptomatic cerebral infarction, we could not demonstrate any significant correlation of RLP with carotid plaque. Iwamoto et al. [4] have also reported that there was no correlation of RLP with carotid plaque. This discrepancy raises the possibility that RLP can be a risk factor for ischemic stroke separately from carotid atherosclerosis. Our results suggest that RLP can be a risk factor for lacunar stroke but not for atherothrombotic stroke. It remains unclear why RLP can be a risk factor for small artery lacunar stroke. Some possible mechanisms

might involve that RLP induces platelet aggregation [5,6] and impairs endothelial function [7,8].

In conclusion, the results of our study indicate that RLP but not Lp (a) is an independent risk factor for symptomatic cerebral infarction (exclusively small subcortical infarction), while Lp (a) but not RLP is an independent risk factor for carotid disease in our series of Japanese patients.

References

- [1] S. Uchiyama, *Rinsho Shinkeigaku* 42 (2002) 1064–1068.
- [2] K. Nakajima, et al., *Clin. Chim. Acta* 223 (1993) 53–71.
- [3] P. Cerrato, et al., *Neurology* 9 (2002) 127–132.
- [4] T. Iwamoto, et al., *Jpn. J. Stroke* 18 (1996) 209–216.
- [5] R. Knofler, et al., *Thromb. Res.* 78 (1995) 161–171.
- [6] A.R. Saniabadi, et al., *Thromb. Haemost.* 77 (1997) 996–1001.
- [7] H. Doi, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, (1999) 1918–1924.
- [8] H. Doi, et al., *Circulation* 102 (2000) 670–676.

5. 抗凝固薬および抗血小板薬

5.1 はじめに

心原性脳塞栓症は、心腔内に形成されるか心腔内を通過する血栓が塞栓子となって脳動脈を閉塞することにより生じる脳梗塞である。その1次・2次予防には抗血栓療法の適応があり、その中でもフィブリンを主体とする血栓が原因になることから、原則として抗凝固療法が第1選択となる。しかし、脳梗塞患者が塞栓源となる心疾患を合併していても、必ずしも心原性脳塞栓症とは限らず、また脳卒中を生じる危険性が大きくない心疾患では抗血小板療法でもよいと考えられる。

最近、海外では心原性脳塞栓症の抗血栓療法に関する多くの大規模臨床試験やメタアナリシスが行われ、それらのエビデンスに基づいて次々とガイドラインが発表された。本邦でも脳卒中合同ガイドライン委員会や日本循環器学会の「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」委員会がガイドラインを作成したが、著者も委員の1人としてこれらの両ガイドライン作成に関与し、推奨の根拠となり得るエビデンスの網羅的収集に努力した。

本稿ではこれらの背景を踏まえ、心原性脳塞栓症の抗血栓療法に関するメタリアルとそれらのメタアナリシスにより得られた最新のエビデンスを紹介する。

5.2 心房細動

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動患者が激増しており、心房細動による脳塞栓症も激増してい

ることから、心房細動患者の脳卒中予防対策は緊急課題となっている。これまでに行われた非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における抗血栓療法のランダム化比較試験 (RCT) をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより62%も減少し、極めて有効である (図 2.5.1)¹⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある (図 2.5.2)¹⁾。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に36%劣っている (図 2.5.3)¹⁾。

NVAF 患者における虚血性脳卒中中のリスクは一律ではなく、脳卒中・一過性脳虚血発作 (TIA) の既往、加齢 (>75 歳)、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患の合併が危険因子となる²⁾。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有する NVAF 患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果は期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない65~75歳のNVAF患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65歳の患者にはアスピリンが第1選択となり、60歳未満の孤立性心房細動 (lone AF) は通常無治療でよいとされている³⁾。

NVAF 患者では高齢になるほど脳卒中リスクは高まるのでワルファリンの適応となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるというジレンマがある⁴⁾。厚生労働省循環器病研究委託事業による共同研究班が、脳塞栓症を生じた NVAF 115 例に INR 2.2~3.5 (目標値 2.5/55 症例) のワルファリン療法と INR 1.5~2.1 (目標値 1.9/60 症例) のワルファリ

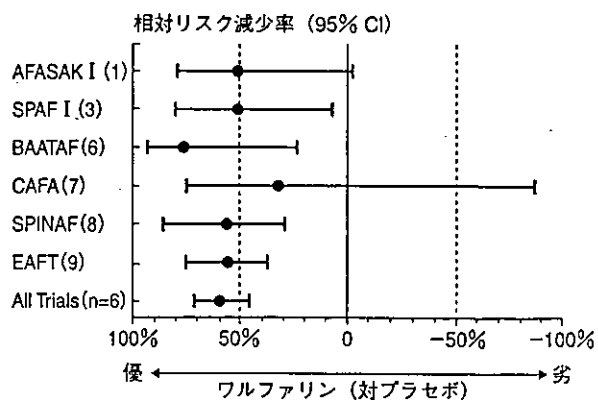


図 2.5.1 NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法 (文献 1 より引用) 調節した用量のワルファリンと、プラセボとの比較。

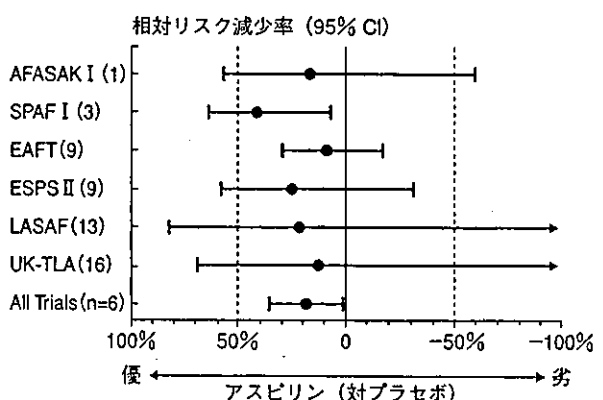


図 2.5.2 NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法 (文献 1 より引用) アスピリンと、プラセボとの比較。

ン療法を比較するRCTを行ったところ、脳塞栓の発症は前者で1例、後者で2例であり有意差がなかったが、重篤な出血合併症は前者で6例にみられたのに対して後者では1例にもみられず、両群間には有意差があった⁶⁾。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だった。NVAF患者における従来のワルファリンの治療域は虚血性脳卒中と出血性脳卒中の両者がINR 2.0～3.0の範囲で最も少なくなるため、この範囲が標準的な治療域として推奨されていた⁹⁾。しかし、本研究結果は、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防には、重篤な出血合併症を避けるためINRを1.5～2.1まで下方修正したほうがよいことを示唆している⁶⁾。

また、本研究結果と国立循環器病センターで以前に行われた後向き調査の結果を統合して解析した成績によれば、軽症脳梗塞やTIAの発症はINRの強度によって明らかな差がなかったが、大梗塞はINR 1.6未満で多く、大出血はINR 2.6以上で多かった(図2.5.4)⁶⁾。この成績は米国心臓学会(ACC)・米国心臓協会(AHA)・欧州心臓学会(ESC)による合同ガイドラインで高齢者の治療オプションとして推奨しているINR 1.6～2.5とほぼ一致する⁸⁾。これらを勘案して脳卒中治療ガイドラインでは、高齢のNVAF患者にはINR 1.6～2.6が推奨された⁷⁾。

日本循環器学会の研究班はNVAF 1000例を登録目標としてアスピリン(150～200mg)の脳塞栓症1次予防効果を3年間にわたり追跡調査するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study(JAST)を行ったが、脳梗塞とTIAはアスピリン群と対照(アスピリン無投与)群で有意差がなく、大出血はアスピリン群で対照群より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群で対照群より有意に多かった⁸⁾。

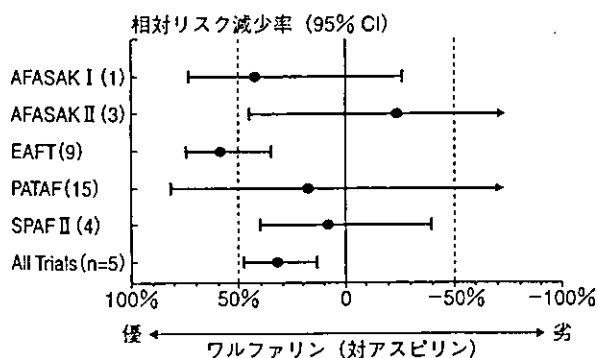


図2.5.3 NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法(文献1より引用) 調節した用量のワルファリンと、アスピリンとの比較。

最近、脳卒中の危険因子を有するNVAFを対象として経口ロロンビン阻害薬(キシメラガトラン)とワルファリン(INR 2～3)を比較するメガスタディー(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation; SPORTIF)が行われた。日本からも200例以上が登録されたオープンラベルのSPORTIF-III(3410例)と、ダミーのINRを用いた二重盲検のSPORTIF-V(3922例)が行われた。脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)より少ない傾向があり(P=0.10)、大出血もキシメラガトラン群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図2.5.5)⁹⁾。SPORTIFの結果も2003年11月に開催された米国心臓協会の年次総会で発表され、ワルファリンとの同等性(非劣性)が証明された。SPORTIF-IIIとSPORTIF-Vのメタアナリシスでもワルファリンとの同等性が示されており(投稿準備中)、本剤の適応が承認されれば、ワルファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的なパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

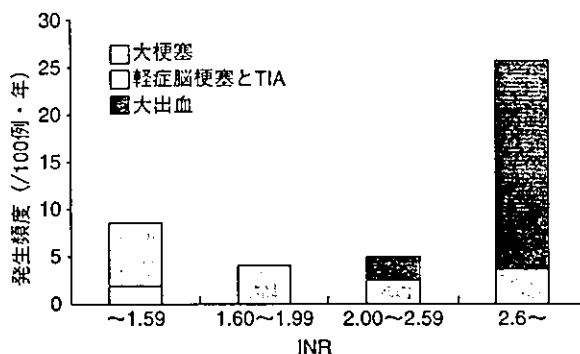


図2.5.4 INRと脳卒中・大出血の関係(文献6より引用)

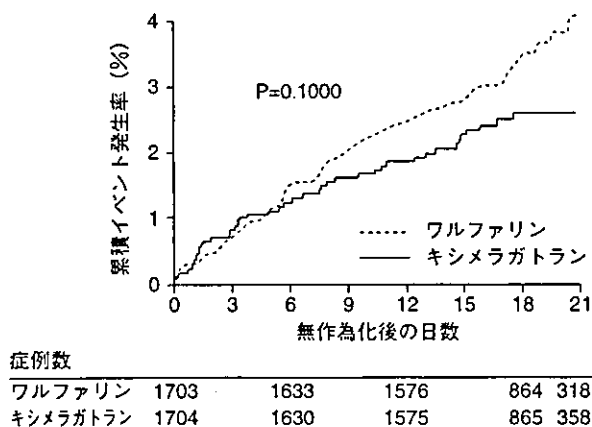


図2.5.5 SPORTIF-IIIにおけるワルファリン投与群とキシメラガトラン投与群の脳卒中および全身塞栓発症率

5.3 卵円孔開存

卵円孔開存 (PFO) は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般人口における頻度も非常に高く、脳梗塞患者に PFO が発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因とは限らない。Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) によれば、PFO を合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった (表 2.5.1)¹⁰⁾。再発した脳梗塞を原因不明の脳梗塞に限定すると再発率はワルファリン投与群でアスピリン投与群よりかなり低くなるが、このようなサブ解析は症例数とイベント数が少なくなるので、やはり両群間の有意差は証明されなかった (表 2.5.1)¹⁰⁾。PFO 患者の塞栓源は深部静脈血栓 (DVT) なので、超音波検査や MRI による DVT の検索が重要である。DVT の再発予防にはワルファリン療法の適応があるので、DVT を合併した PFO 患者は必然的にワルファリン療法の適応と考えるべきである。

5.4 その他の心内塞栓源

AHA の脳卒中評議会によるガイドラインでは、確実な心内塞栓源として NVAF のほかに左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した脳梗塞患者にはワルファリンが適応となるが、その他の塞栓源となり得る心疾患の合併例には抗血小板薬の適応があり、抗凝固薬については検討中であるとされていた¹¹⁾。

この検討中であるとされていた研究が、Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) であった¹²⁾。確実な心内塞栓源である NVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例を除くすべての脳梗塞 2000 例において、ワルファリン (INR 1.4 ~ 2.8、平均 2.0) 投与群ではアスピリン (325 mg/日) 投与群より再発率が有意ではないものの 11% 高く、大出血も多い傾向があったことから、ワルファリンをこれらの脳梗塞患者への適応とする根拠はないと考えられる。

5.5 急性期の再発予防

心原性脳塞栓症では発症直後の再発が多いので、早

表 2.5.1 ワルファリン投与群とアスピリン投与群の PFO 合併患者と非合併患者における脳梗塞の再発と死亡の 2 年間の発生率

		ワルファリン	アスピリン	hazard ratio (95% CI)	P
全脳梗塞症例	PFO 合併 (n=203)	16.5% (n=97)	13.2% (n=106)	1.29 (0.63 ~ 2.64)	0.49
	PFO 非合併 (n=398)	13.4% (n=195)	17.4% (n=203)	0.80 (0.49 ~ 1.33)	0.40
原因不明の 脳梗塞症例	PFO 合併 (n=98)	9.5% (n=42)	17.9% (n=56)	0.52 (0.16 ~ 1.67)	0.28
	PFO 非合併 (n=152)	8.3% (n=72)	16.3% (n=80)	0.50 (0.19 ~ 1.31)	0.16

(文献 10 より引用)

表 2.5.2 心房細動に伴う脳梗塞急性期におけるヘパリンとアスピリンのランダム化試験成績

試験 (観察期間)		症例数	脳梗塞の再発	脳出血	全脳卒中 (推計)	3 ~ 6 ヶ月後の 転帰良好
心房細動						
HAEST (14 日)	低分子ヘパリン	224	19 (8%)	6	(25)	34%
	アスピリン	225	17 (8%)	4	(21)	35%
IST (14 日)	ヘパリン 12500 BID	784	18 (2%)	22	39	22%
	ヘパリン 5000 BID	773	26 (3%)	10	36	21%
	ヘパリン無投与	1612	79 (5%)	7	86	21%
	アスピリン	1622	53 (3%)	22	75	22%
CAST (28 日)	アスピリン無投与	1547	70 (5%)	17	87	20%
	アスピリン	696	35 (5%)	17	(52)	—
	プラセボ	715	38 (5%)	20	(58)	—
混在した心内塞栓源						
TOAST (7 日)	低分子ヘパリン	143	0 (0%)	報告なし	報告なし	48%
	プラセボ	123	2 (2%)	報告なし	報告なし	47%
FISS-bis	低分子ヘパリン	86	報告なし	報告なし	報告なし	22%
	プラセボ	62	報告なし	報告なし	報告なし	26%
CESG (14 日)	ヘパリン静注	24	0 (0%)	0	0	報告なし
	ヘパリン無投与	21	2 (10%)	0	2	報告なし

HAEST: Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, IST: International Stroke Trial, BID: 2 回 / 日, CAST: Chinese Acute Stroke Trial, TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, FISS-bis: Fraxiparine in Ischemic Stroke Study, CESG: Cerebral Embolism Study Group (文献 13 より引用)

期抗凝固療法が推奨されてきた。しかしながら、最近の報告によれば、心原性脳塞栓症の2/3を占める心房細動患者における脳梗塞発症後2週間の再発率は平均5%と必ずしも高くなく、非心原性脳梗塞と区別して考える必要はないとの意見が優勢になってきた¹³⁾。

NVAF患者における早期の脳梗塞の再発はInternational Stroke Trial (IST)¹⁴⁾ではアスピリンにより約25%減少したが、Chinese Acute Stroke Trialでは5%しか減少せず、両者を併せて相対リスク減少率は21% (95%信頼区間 -5 ~ 41) であった (表 2.5.2)¹³⁾。この減少率は非心原性脳梗塞における減少率と大差なく、NVAFによる心原性脳塞栓症の再発を抑制したのではなく、非心原性脳梗塞の発症を予防しただけかもしれない。これに対して、出血性梗塞を含む脳出血の頻度はアスピリン投与群と非投与群またはプラセボ群でほとんど同じであった (表 2.5.2)¹³⁾。また、6ヵ月後の死亡または要介助はわずかではあるがアスピリンにより減少する傾向がみられた (表 2.5.2)¹³⁾。

一方、ヘパリンやヘパリノイドに関しては、Heparin in Acute Embolic Stroke Trial (HAEST)¹⁵⁾では早期の脳梗塞の再発は低分子ヘパリン投与群とアスピリン投与群のいずれも8%であり、差はなかった (表 2.5.2)¹³⁾。また、IST¹⁴⁾ではヘパリンにより虚血性脳卒中は用量依存性に減少し、この減少率はNVAF非合併群より高かったため、本当に心原性脳塞栓症の再発を予防したと考えられたが、出血性梗塞を含む脳出血も用量依存性に増加してしまったため両者を合計した全脳卒中はヘパリン非投与群と同じになってしまい、6ヵ月後の転帰不良例もまったく減らなかった (表 2.5.2)¹³⁾。

このように、心原性脳塞栓症の早期再発予防に明らかに有効な抗血栓療法のエビデンスは、現在までのところ存在しない。現時点では、急性心筋梗塞や心内血栓を合併しているような再発のリスクが非常に高い場合にはヘパリンの静脈投与から開始してワルファリンの経口投与へとスイッチする方法が考えられるが、NVAF単独例では発症の数日後から直接ワルファリンを開始する方法が、ヘパリンからワルファリンへ切り替える方法より安全なように思われ、再発のリスクが高まる恐れも少ないと考えられる²⁴⁾。

文献

- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501, 1999
- Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154: 1949-1957, 1994
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 104: 2118-2150, 2001
- Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1166-1167, 2001
- Yamaguchi T for Japanese Non Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31: 817-821, 2000
- Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1183-1188, 2001
- 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 http://www.neurology-jp.org/guideline2002_0202.html
- 堀 正二、石川欽司、内山真一郎ほか: 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究。 *Jpn Circulation J* 64 (Suppl III): 993-1005, 2000
- Executive Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 362: 1691-1698, 2003
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105: 2625-2631, 2002
- Wolf PA, Clagett P, Easton JD, et al: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999
- Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group: A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001
- Hart RG, Palacio S, Pearce LA: Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 33: 2722-2727, 2002
- International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581, 1997
- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al for the HAEST Study Group (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial): Low molecular-weight heparin vs. aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double blind randomised study. *Lancet* 355: 1205-1210, 2000

(内山真一郎)

3 TIA (一過性脳虚血発作), 一過性黒内障

A 概説

1. 定義と概念

一過性脳虚血発作 transient ischemic attack (TIA) は24時間以内に消失する局所性脳虚血症状と定義されるが、発作の多くは1時間以内であり、30秒間以内の発作は否定的である^{1,2)}。TIA自身は短時間で完全回復するが、放置しておくとならば脳梗塞を生じる危険性が高いため、脳梗塞の前兆となる病態であるという認識が重要である。TIAの大部分は頸部動脈や脳内主幹動脈の粥腫斑 plaque に形成された血小板主体の血栓に由来する微小塞栓が原因となり、典型的な持続時間は2~15分である^{1,2)}。また、血行動態の異常、心原性塞栓、血液凝固異常が原因になることもある¹⁾。TIAが反復し、持続時間が徐々に長くなる病態をクレッシェンド TIA といい、脳梗塞へ移行する危険性が大きいので、救急医療の対象となる³⁾。TIAは脳虚血を生じる血管支配領域により内頸動脈系と椎骨脳底動脈系に分類され、内頸動脈系 TIA はさらに大脳半球 TIA hemispheric TIA と網膜 TIA retinal TIA に分類されるが、一過性黒内障 amaurosis fugax とは網膜 TIA のことであり、眼動脈領域の虚血により一過性単眼盲 transient monocular blindness を生じる病態である。

2. 原因

TIAは微小塞栓、血行動態の異常、心原性塞栓、血管攣縮、血液凝固異常、粥状硬化以外の血管壁の異常により生じる(表1)²⁾。TIAの大多数は頸動脈由来の微小塞栓に起因するが、血行動態の異常によりTIAを生じる場合もある。血行動態性TIAは頸動脈や脳内主幹動脈の閉塞や高度狭窄があり、降圧薬の過量投与や起立性低血圧により誘発される。心原性TIAは脳塞栓症の原因となる心内塞栓源に由来する。典型的な微小塞栓によるTIAの持続時間は2~15分が多く、大多数は20分以内であるが、血行動態性TIAや心原性TIAはそれより持続の長いことが多い。

3. 診断基準

医師がTIAを目撃することは例外的であり、TIAの診断は病歴聴取と検査所見により行うことになる。問診により神経症状が表2にあげた診断基準^{1,2)}を満たして

表 1 TIA の原因

1. 微小塞栓
1) 大多数は血小板主体の血栓 (血小板・フィブリン複合体)
2) 一部コレステロール結晶
3) まれに空気, ガス, 脂肪
2. 血行動態の異常
1) 主幹動脈の閉塞や高度狭窄があり, 降圧剤の過量投与や起立性低血圧により誘発
2) 椎骨脳底動脈系では椎骨動脈圧迫症候群 (Powers 症候群), 鎖骨下動脈盗血症候群, 頭頸接合部奇形 (頭蓋底陥入症, 扁平頭蓋, 環軸亜脱臼), 頭部回転による頭頸接合部での椎骨動脈の圧迫 (bow hunter's stroke)
3. 血管攣縮
1) 血管腔内の塞栓子の停留
2) くも膜下出血 (delayed ischemic neurological deficits)
3) 高度の高血圧 (高血圧性脳症)
4) 薬物 (麻薬や覚醒剤)
5) 片頭痛 (血管攣縮症候群)
4. 心原性塞栓
1) 確実な塞栓源は心房細動, 僧帽弁狭窄, 人工弁, 急性心筋梗塞, 左室血栓, 左房粘液腫, 感染性心内膜炎, 拡張型心筋症, 非細菌性血栓性心内膜炎
2) 塞栓源となりうる心疾患は僧帽弁逸脱, 卵円孔開存, 僧帽弁輪石灰化, 心房中隔瘤, 石灰化大動脈狭窄, 左室壁局所運動異常, 大動脈弓粥腫, モヤモヤエコー
5. 血液凝固異常
1) 赤血球の異常 (赤血球增多症, 真性多血症, 鎌状赤血球症)
2) 骨髄増殖性疾患, 白血病
3) 血小板の異常 (血小板增多症, 血栓性血小板減少性紫斑病, ヘパリン誘発性血小板減少症, ヘパリン誘発性血小板減少症・血栓症症候群)
4) 過粘稠症候群 (異常蛋白血症, マクログロブリン, クリオグロブリン, 骨髄腫)
5) 抗リン脂質抗体症候群
6) 凝固阻止因子欠乏症 (アンチトロンビン III, プロテイン C, プロテイン S 欠乏症)
7) DIC, Trousseau 症候群 (慢性 DIC による血栓症)
8) 経口避妊薬
9) ホモシスチン尿症, ホモシステイン血症
6. 動脈硬化以外の血管壁の異常による TIA
1) 頭蓋外頸部および頭蓋内動脈解離
2) 線維筋性形成異常症 fibromuscular dysplasia
3) 血管炎症候群 (側頭動脈炎, 結節性動脈周囲炎, SLE, Wegener 肉芽腫症)
4) 髄膜炎 (細菌, 結核, 真菌, 帯状疱疹ウイルス)
5) もやもや病
6) 脳動脈瘤

表 2 TIA の診断基準 (NINDS-III, 1990 年)

1. 左内頸動脈系 TIA
以下のような症状の一つ以上が突然生じ, 2 分以内に極期に達する.
(1) 運動障害 (右上下肢と右顔面の一方または両者の脱力, 麻痺, 巧緻運動障害, 構音障害)
(2) 左眼の視力消失 (一過性黒内障), または, まれには右視野の欠損 (同名半盲)
(3) 感覚障害 (右上肢, 右下肢, 右顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ)
(4) 失語 (言語障害)

2. 右内頸動脈系 TIA
反対側に同様な症状を生じるが, 失語は右半球が優位な場合しか生じない.

3. 椎骨脳底動脈系 TIA
以下のような症状が突然生じ, 2 分以内に極期に達する.
(1) 左側, 右側, 両側の upper 肢, 下肢, 顔面のさまざまな組み合わせの運動障害 (脱力, 麻痺, 巧緻運動障害)
(2) 左側, 右側, 両側の感覚障害 (感覚脱失, 感覚鈍麻, しびれ)
(3) 一側または両眼視野の欠損
(4) 失調, 回転性めまい, 平衡障害, 複視, 嚥下障害, 構音障害は特徴的ではあるが, これらの症状が単独で生じた場合には TIA とはみなさない. これらの 2 つ以上の組み合わせか, (1)~(3) との組み合わせで生じた場合

いるか否かを判断する。病歴では脳血管障害の家族歴と喫煙歴、一般理学所見では頸部血管雑音の聴取と高血圧が重要である。

4. 検査所見

血液検査では危険因子としてヘマトクリット, フィブリノゲン, 血糖, ヘモグロビン A_{1c}, 総コレステロール, LDL をチェックする^{2,3)}。頸動脈超音波検査は原因となる頸動脈病変の検索に必須の検査である。TIA ではすでに無症候性脳梗塞を生じていることが多いので, 頭部 MRI を必ず施行すべきであり, 無症候性脳梗塞を認めれば TIA の傍証となる。頭蓋内動脈病変でも TIA の原因になる場合があるので, 可能な限り頭部 MRA も施行すべきである。原因不明の脳梗塞では血液凝固検査, 抗リン脂質抗体, 免疫学的検査, Holter 心電図, 経胸壁心エコー, 経食道心エコー, 脳血管撮影, 髄液検査などが必要となる。