

EBMは日本の医学界に どのような影響を与えたか

脳血管障害領域でのEBMから

松本昌泰 Matsumoto Masayasu 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

POINT ポイント

- 診療ガイドラインづくりはEBM発展の契機となる。
- 診療ガイドラインは作成された時点でのエビデンスレベルに基づく標準的治療の推進に役立つとともに、未解決の臨床的課題を明らかとする。
- 診療ガイドラインは利用されてこそ価値があり、その利用対象者を明示するとともに、常にニーズに応えながら定期的な改訂を行っていく必要がある。
- 臨床試験への参加などを通じてエビデンスづくりに積極的にかかわってこそ、エビデンスをより有効に活用することができるようになる。
- わが国でのEBMの推進・発展のためには、エビデンスづくりへの参加を促進するシステムを整備することが急務である。

EBMの実践には、個人の臨床的専門技能 (clinical expertise) と、参照すべき質の高い外部の臨床的根拠 (external clinical evidence) の統合が不可欠である。したがって、個々の専門領域においてEBMを実践するためには、その診療経験を通じて臨床的専門的スキルを磨くとともに、当該領域に関連した臨床試験の論文などの外部根拠の批判的吟味 (critical appraisal) により、個々の患者に適した最善の医療行為を決定していく必要がある。また、専門的診療に際して参考となる外部根拠には、臨床疫学や各種の臨床試験 [特にランダム化比較試験 (RCT)] などの一次情報と、臨床試験の批判的吟味に基づくメタアナリシス論文などの二次情報、さらにはメタアナリシスなどから総合的に作成された診療ガイドラインがある。なかでも、診療ガイドラインはEBMの実践にきわめて有用とされ、わが国においても多くの学会で診療ガイドラインづくりが進められている。

では、わが国における診療ガイドラインの作成は

どのような意義をもつのであろうか？ 第一に、個々の専門領域の医師が診療ガイドラインの作成に積極的にかかわることにより、エビデンスやそのレベルに対する考え方が浸透する効果を生んだものと思われる。第二には、公表された診療ガイドラインにより診療レベルの標準化が促進されるものと思われる。第三には、診療ガイドラインを社会に公開することにより、医療情報の透明性が増す効果も期待される。ただし、個々の診療ガイドラインの対象が専門医か、プライマリケア医か、あるいは一般市民なのかにより、記述内容は自ずと異なってくる。現状では専門医向けが大半を占めているとよいだろう。

本稿では、筆者の専門とする脳血管障害領域における診療ガイドライン作成やRCTへの参加を通じて、筆者が実感してきたEBMの脳卒中医学・医療への影響と、EBMの日本の医学界への影響について考察する。

William Feinberg Lecture からの教訓

診療ガイドラインの作成という行為が、それに関与した医師にどのような効果をもたらすかを考える際に、2000年の米国における第25回国際脳卒中カンファレンスでAnthony Furlanが“CVA: Reducing the Risk of a Confused Vascular Analysis”と題して講演したWilliam Feinberg Lectureのレポート¹⁾が大いに参考になる。Furlanは急性期の脳梗塞に対する局所線溶療法に関する臨床試験²⁾の主任研究者として有名な神経内科医である。また、脳卒中領域では世界で最初の診療ガイドラインである「一過性脳虚血発作の治療ガイドライン」の作成にも携わった。

彼の話は、クリーブランドクリニックにおける3年間のレジデントを終えた1976年、どのような専門領域に進むべきか迷っていたときに神経内科の主任教授のJack Conomyによれば、「お前はEMG (electromyogram) を専攻したくないだろう。だったらもっとchallengingな脳卒中を専攻すべきだよ」といわれて脳卒中を専攻することに決め、おかげで今日でもEMGについてはさっぱりわからないと正直に告白するエピソードで始まる。

その後、1977年からメイヨークリニックのstroke fellowshipをスタートしてまもなく、多くの脳卒中患者にワルファリンが投与されていることに気づく。Burt Sandok (後の神経内科主任教授) に「CVAの予防にワルファリンを使う理由は何ですか」と聞くと、「CVAはConfused Vascular Analysisなんだよ。しっかり文献を調べてきてごらん」といわれ、たくさんの論文が発表されているものの、はっきりとその有効性を実証した論文がどこにもないことに気づかされたと述べている。また、彼自身の脳卒中に関する最初の論文である“Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks”を1978年のStroke誌に報告したときに、文献検索を

通じて証拠もなく書かれている虚報が多いことを実感させられたことを述懐している。

まさにこの時期が、米国における脳卒中医療を脳卒中医学に基づく医療に変貌させるclinical trial eraの黎明期であった。つまり、当時は若かったFurlanが診療ガイドラインづくりにかかわることにより、レベルの高いエビデンスを提供する臨床試験の必要性を痛感したことになる。

同様の感想は、脳血管領域の診療ガイドラインの作成にかかわった医師のみならず、他領域の診療ガイドラインの作成にかかわった医師からもよく耳にする。なかでも、欧米人以外の、日本人を含む民族を対象としたレベルの高い臨床試験は少なく、眼を覆うばかりの惨状である。また、診療ガイドラインの作成を通じて、臨床的に明確になっていることとそうではない点が、作成にかかわった専門家に共通の問題意識をもってより明瞭に自覚される効果を生んだことも確かである。こうした共通の問題意識が臨床試験の立案・実施の動機づけにつながるものと思われる。

また一方で、Furlanはこんなエピソードも紹介している。頸動脈に無症候性の高度狭窄性病変を有する症例の扱いについて、当時神経内科および脳神経外科の主任教授であるWhisnant教授とSundt教授が話し合っているときに、「君ならどうするかね」と聞かれ、Furlanは「血管内膜剥離術の有効性は実証されていないので、内科的に治療すべきです」と答えた。すると、Whisnant教授はSundt教授に「治してみてくれ (Fix it!)」といたのである。これを聞いたFurlanは、CVAはConfused Vascular Assistantでもあり、われわれは決して“統計学者”ではなく、目の前の患者を助けるべき医者であることを再認識させられたと述懐したうえで、データに頼りすぎることの弊害や新たな治療技術に果敢に取り組もうとする経験を積んだエキスパートの意見の重要性にも言及している。

そして、脳卒中医学・医療を推進するうえで、

Louis Caplan の “What is wrong with Mr. Jones” という論文³⁾に語られているように、「いかに治療するかということを知るよりも前に、何を治療しようとしているのか」を知ること、つまり常に病態生理に基づく治療をめざす科学的思考の重要性が強調されている。また、ともすればCVAがConfused Vascular Analysisになってしまう危険因子として、臨床試験プロトコル、急性期の脳卒中患者の評価、製薬会社、FDA当局、医者の行動様式などにおける問題点をあげている (1)。

たとえば急性期の脳卒中患者の評価には、共通語としての脳卒中スケール普及の重要性や、血管イメージングや “Stroke MRI” のような病態評価法普及の重要性などに言及している。さらに、最も重要な危険因子として医者の行動様式をあげ、特に超急性期治療に対する旧来の神経内科医の頑ななまでの拒否姿勢の問題点を指摘している。

ただし、多くの若いスタッフが急性期の脳卒中診療に熱意を燃やして参入してくれることに勇気づけられ、「この問題は、急性期脳卒中に対して旧来とはまったく違った考え方で取り組む新世代の脳卒中専門医 (strokologists) を教育していくことで、結局は解決されるだろう」と述べている。特に、the American Academy of Neurology, the Joint Section of Cerebrovascular Surgery と the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology が一緒になって脳血管障害専門医のための教育ガイドラインを作成しつつあることに脳卒中医学・医療の発展を確信し、24年前にJack Conomyが脳卒中を専攻するように勧めてくれたときには夢想だにできなかった「もっとchallengingな領域という言葉がまさに真実であった」ことに感謝の念を込めて触れている。

Furlanによるレポートのこの部分も、EBMの本来の意義を再認識させるとともに、その健全な実施にあたって考慮すべき諸点を明示してくれている。つまり、各々の臨床試験は、それが立案された時点

CVA Risk Factor	Risk Factor Modifications
Clinical Trial design	Standardization Appropriate sample size Stratification Focused vs large trials International consortium
Acute stroke evaluation	Quantification (NIHSS, Rankin) Standardize assessment Time from onset Severity (NIHSS) CT (blood, early signs) Vascular (US, CTA, MRA) Pathophysiology (DW/PWMRI) Etiology (ASO, cardiac, other) Tailor therapy (lytic, cytoprotective, multimodal)
Pharmaceutical industry	Realistic marketing (NPV process) Long-term commitment to stroke Preclinical development (STAIR) Clinical development Investigator-driven protocols Surrogate end points (MRI) Academic interface Investigators NINDS/NIH
FDA	Coordinate divisions (drugs, biologics, devices) Communication with companies, investigators Review accelerated approval process
Physician behavior	Quality improvement Process of care (DVT, swallowing) NINDS time targets % tPA use tPA protocol deviations Outcomes Cost-effectiveness Mortality Neurological (90-day Rankin) Incentives Compensation Medicolegal Evidence-based guidelines Local leaders CME (Operation Stroke) Residency and fellowship training

NIHSS : NIH Stroke Scale, US : ultrasound, CTA : CT angiography, MRA : magnetic resonance angiography, DW/PWMRI : diffusion-weighted-perfusion-weighted MRI, ASO : arteriosclerosis obliterans, STAIR : Stroke Therapy Academic Industry Roundtable, DVT : deep venous thrombosis, CME : continuing medical education

① Confused Vascular Analysis (CVA) : その改善可能な危険因子 (Furlan JA. Stroke 2000; 31: 1451-1456¹⁾より)

での医学的課題に対して解答を得るべく、一定の条件を満たす対象者に対して、一定水準の臨床的技能を有する専門家により組織され実施された試験によって得られた結果であり、眼の前の患者への適用にあたっては、自ずと限界があることを雄弁に物語っている。したがって、医療者にとってエビデンスやそれをまとめた診療ガイドラインは、目の前の患者の臨床的課題を解決するうえではあくまで出発点としての共有財産であり、「血管内膜剥離術の有効性は実証されていないので、内科的に治療すべきです」という若かりし日のFurlanの言葉に象徴されるような、決定的な答えを提供する画一的な解答集ではないといえる。

また、Caplanが指摘するように、「何を治療しようとしているのか」という根源的な問い、つまり患者の病態生理を理解して是正する本来の治療目的を見誤らないことが求められる。そして、ウィリアム・オスラー教授の「患者が困っていることは何か?」「それに対して何をしてあげられるか?」「その場合、患者の予後はどうなるか?」という問いかけを反芻しながら症例の課題解決に真摯に取り組んできた、Whisnant教授やSundt教授のようなエキスパートの会話からは、エビデンスを踏まえたうえでさらに新しい治療へ踏み出そうとする姿勢が示されている。また、レポートの後半では、既存の学会領域を超えた治療手段の登場が医学界で受け入れられるためには、関連学会が弾力的に連携して治療技術を多面的に検討しながらより洗練されたものとするとともに標準化を図り、教育システムの充実によって次世代のエキスパートを育てていくシステムを整えることの重要性が示されている。

臨床試験に参加して

筆者はこれまでに多くの臨床試験に参加して、エビデンスづくりの現場を経験してきたが、最も印象深く教訓的であったのはPROGRESS (Perindopril

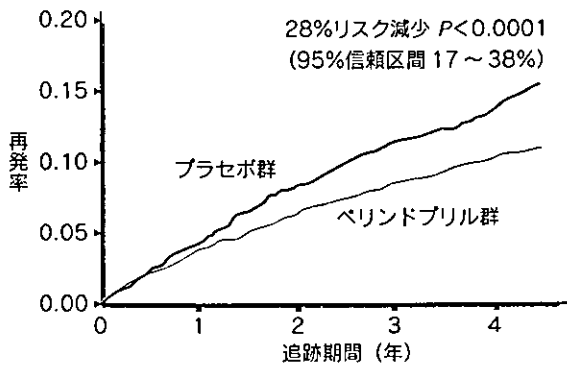
Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験⁴⁾である。以下には、この試験の概要とその意義についてまとめる。

PROGRESS試験は脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の効果について研究する国際共同研究である。これには世界で7地域の9か国、172施設が参加し、日本や中国を含む東洋と欧州諸国や豪州などの西洋が共同して同じプロトコルで研究するという画期的な手法がとられており、遺伝素因についてもインフォームドコンセントを得て検索している。

試験薬としてはACE阻害薬のペリンドプリルが選定された。患者登録条件は、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作など、くも膜下出血を除く何らかの脳卒中を無作為化前2か月以上5年以内に経験した症例とされた。外来診療が可能な程度のADLを有する症例であり、1996～1997年にかけて6,105例が登録された。年齢は原則として80歳未満で、血圧値に関する規定はない。

試験は、対象を①ペリンドプリル投与群、②プラセボ投与群の2群に無作為に分類して行われ、4年間以上追跡することとした。一次評価項目として脳卒中の再発が、二次評価項目として①心血管系事故、②痴呆・認知機能、③身体障害、ADLがそれぞれ定められた。また、そのほかにも各種のサブスタディーが実施されており、わが国ではCTによる無症候性脳梗塞に関する研究が行われた。なお、ペリンドプリル以外のACE阻害薬を除けば、併用薬や補助療法には何ら制限がなく、わが国でも815例がランダム化された。

本研究の結果は、2001年6月の欧州高血圧学会を皮切りとして各種の関連国際会議でも報告され、注目を集めた。一次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群ではプラセボ群に比べ、28%もの有意な脳卒中発症抑制効果および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている(23)。また、脳卒中の臨床病型別の検討もなされており、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出



② 脳卒中再発抑制効果 (PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-1041⁴⁾ より)
14例の慢性期脳卒中患者を5年間ペリンドプリルにより治療すれば、脳卒中の発症を1例抑えられることを意味する。

血例での再発抑制効果がより強いものの、病型にかかわらず抑制できることが示されている。また興味深いことに、脳卒中発症例における痴呆・高度の認知機能障害、ADL障害の発現頻度も有意に抑えられている。

以上の結果は、従来の治療に加えてペリンドプリル (4 mg/日) や降圧利尿薬であるインダパミド (2 mg/日) の追加投与によって、エントリー時の血圧値である 147/86 mmHg を 138/82 mmHg 程度に持続的に降下させることにより、平均年齢64歳の患者において4~5年間で28%ものさらなる再発抑制

	イベント数		実薬がよい	プラセボがよい	相対リスクの低下 (95%CI)
	実薬 (n = 3,051)	プラセボ (n = 3,054)			
脳卒中のサブタイプ					
致死のあるいは不具	123	181			33% (15~46)
非致死のあるいは不具	201	262			24% (9~37)
虚血性	246	319			24% (10~35)
出血性	37	74	◀		50% (26~67)
原因不明	42	51			18% (-24~45)
全脳卒中	307	420			28% (17~38)
主な心血管イベント					
血管死	181	198			9% (-12~25)
非致死性心筋梗塞	60	96			38% (14~15)
非致死性脳卒中	275	380			29% (17~39)
全イベント	458	604			28% (16~34)
死亡					
脳卒中	42	50			16% (-27~44)
冠動脈疾患	58	62			7% (-34~39)
他の血管系	81	86			6% (-28~30)
癌	64	65			2% (-39~30)
他の非血管系	61	56			-9% (-57~24)
全死亡	306	319			4% (-12~18)

0.5 1.0 2.0
ハザード比

③ PROGRESSにおける相対リスクの低下 (PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-1041⁴⁾ より)
脳卒中病型別、おもな心血管事故、死亡に与えた治療の影響。

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たものである。

このPROGRESS試験により、わが国で初めて作成・公表された「高血圧治療ガイドライン」⁹⁾の脳血管障害合併例の降圧治療のうち、降圧目標値や推奨使用薬剤は一部改められなければならないことが明らかとなった。また、これまで脳卒中慢性期の降圧の程度や目標値については多くの議論があり⁶⁻⁸⁾、十分なエビデンスがなかったが、“the lower the better”という解答を与えた意義はきわめて大きく、わが国における慢性期脳血管障害の降圧治療の常識を覆す「PROGRESSショック」といってもよいほどの衝撃を与えたといえる。

この研究に参加することにより、大規模臨床試験の推進から論文発表までの過程をつぶさに見ることができ、また多くを学ぶことができた^{9,10)}。なかでも重要なことは、このような臨床試験の推進には莫大な予算と多くの専門的人員を要することであり、また結果の発表後16年間にわたり関連資料としてカルテが保存されなければならないという、日本では非常識とも思える常識である。そこには、大規模臨床試験という、ヒトを対象とした研究を重ねてきた、システムづくりを含めた多くの知恵が凝集されてい

るといっても過言ではない。

「親のありがたみは親になってこそわかる」といわれるように、EBMの本質をよりよく理解して、わが国におけるその健全な発展を期するためには、診療ガイドラインづくりや本格的な臨床試験への参加を通じて、質の高いエビデンスをつくるにはどのようなことかを認識する医療人が増えることが望ましい。筆者自身もそのような経験を通じて、大いに啓発されるとともに、臨床試験の結果を読む際に、どのような点に注意すべきかを学ぶことができた。

今日の診療ガイドラインづくりの進展は、その意味でもきわめて喜ばしいことといえるが、エビデンスづくりや診療ガイドライン作成への努力が、論文におけるインパクトファクターのように、(たとえばクリニカルインパクトファクターとして)参加者の業績として正当に評価されるシステムの構築を含め、EBMのより継続的な発展、定着にはなお解決すべき多くの課題が残されているものと思われる。

最後に、PROGRESS研究の日本の責任者として文字どおり粉骨砕身のご尽力をされた尾前照雄先生(国立循環器病センター名誉総長)に、本研究に参加した研究者の一人として心からの謝意を捧げたい。

文献

- 1) Furlan JA: CVA: Reducing the risk of a confused vascular analysis. The Feinberg Lecture. Stroke 2000; 31: 1451-1456.
- 2) Furlan JA, Higashida R, Wechsler L, et al: Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized control trial. JAMA 1999; 282: 2003-2011.
- 3) Caplan LR: TIAs: we need to return to the question, "What is wrong with Mr. Jones?". Neurology 1988; 38: 791-793.
- 4) 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.
- 5) 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2000年版 (JSH2000). 日本高血圧学会, 2000.
- 6) 入江克美, 井林雪郎: 降圧薬治療は脳卒中中の再発予防にも有効か? EBMジャーナル 2001; 2: 296-302.
- 7) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993; 24: 1844-1849.
- 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) 松岡博昭, 尾前照雄, 松本昌泰: 「PROGRESS」発表の意義. 血圧 2001; 8: 1311-1322.
- 10) 内山真一郎, 森 悦朗, 清原 裕, 松本昌泰: EBMトーク EBM時代の脳卒中診療: エビデンスを“つくる”ことと“つかう”ことの意義. EBMジャーナル 2001; 2: 514-526.

第4章

脳血管障害の管理・治療

脳血管障害の1次予防

高齢化社会での多発が予測されている脳卒中の有効な予防法の確立は、まさに喫緊の課題である。その意味で、脳卒中予備軍とも言える高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動などの適切なコントロールが極めて重要である。事実、多くの臨床試験によりこれらの疾患の薬物療法が脳卒中予防に有効であることが示されている。ただし、特に予防的治療では、医療経済学的視点を踏まえた治療戦略の構築、展開が必須である。本稿では、医療経済学的評価を含め、これらの疾患からの脳卒中予防に関する概説を試みた。

はじめに

高齢者に多発し、いったん発症すると死に至らぬまでも数々の後遺症を残し QOL を著しく障害する可能性が高い脳血管障害に対する対策は、未曾有の高齢化社会に突入しつつある本邦では、保健衛生上の最優先課題と言える。中でも、最も有効な対策がその発症予防法の確立、普及にあることは異論のないところである。米国では、National Stroke Association (NSA) が世界に先駆けて一般大衆向けと医療関係者向けに、脳卒中予防のためのガイドラインを作成、報告しており¹⁾²⁾、さらに新世紀の幕開けとなる 2001 年初頭には虚血性脳卒中の1次予防に関する詳報を American Heart Association (AHA) の Scientific Statement として公表している³⁾。また、欧州においても関連3学会に共通の脳卒中に関する活動組織である European Stroke Initiative (EUSI) が1次予防法を含む脳卒中治療のあらゆる領域を網羅した脳卒中管理に関する勧告を公表している⁴⁾。今世紀において、先進諸国が等しく直面する人口構造の高齢化により予測される脳卒中発症増加に対して、その1次予防の推進に本腰を入れて取り組もうとする意気込みが示されていると言えよう。

● キーワード

医療経済学的解析

高血圧

糖尿病

高脂血症

心房細動

表1 集団における虚血性脳卒中の是正可能な危険因子 (文献⁹⁾より引用)

危険因子	有病率 %	相対リスク
高血圧	25 ~ 60	3 ~ 5
総コレステロール値上昇 (> 240 mg / dl (6.21 mmol / L))	6 ~ 40	1.8 ~ 2.6
喫煙	25	1.5
運動不足	25	2.7
肥満	18	1.8 ~ 2.4
無症候性頸動脈狭窄 (> 50 %)	2 ~ 8	2
アルコール摂取 (> 5 drinks / 日)	2 ~ 5	1.6
心房細動	1	5 (非弁膜性); 17 (弁膜性)

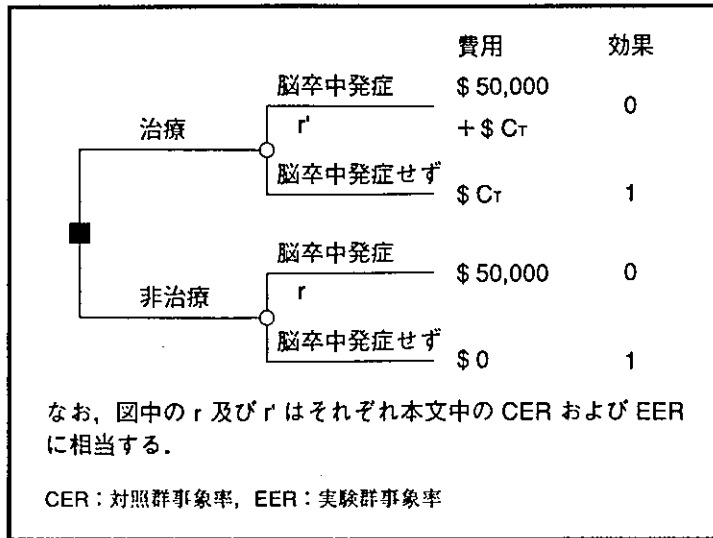
* : 危険因子は有病率の高い順に配列

ただし、限られた医療福祉関連の財源をいかに効率良く配分、運用するかは死活的意義を有する課題となっており、予防的治療に際しては、その治療手段の有効性及び安全性を医学的に実証するとともに、その経済性に関する医療経済学的解析により社会を納得させる努力も欠かせない。その意味で、本稿では1次予防を目指した治療の評価に際して必須の医療経済学的評価法とその意義について最初に言及し、次いで脳血管障害の予防的治療の対象となる高リスク疾病を中心に解説を試みる。

医療経済学的評価の意義

脳卒中の発症予防対策は一般に「集団対策」と「高リスク対策」に分けることができる。脳卒中発症の危険因子については年齢、性別、人種、遺伝的要因などの避けられないリスクと高血圧、心房細動、糖尿病、高脂血症、喫煙、多量飲酒などの避けられるまたは治療可能なリスクに分けることができる。この内、高血圧、糖尿病、高脂血症はいずれも脳卒中同様に生活習慣病とされており、塩分摂取の制限、肥満や運動不足の解消などの生活習慣の改善の早期からの導入により有意な予防効果が得られることが明らかとなっている。したがって、発症予防を目指した集団対策としては、定期的な検診と生活習慣の是正により、高血圧、糖尿病などの高リスク状態の発症やその進展を少しでも遅らせることが重要となる。また、高血圧、心房細動、糖尿病、

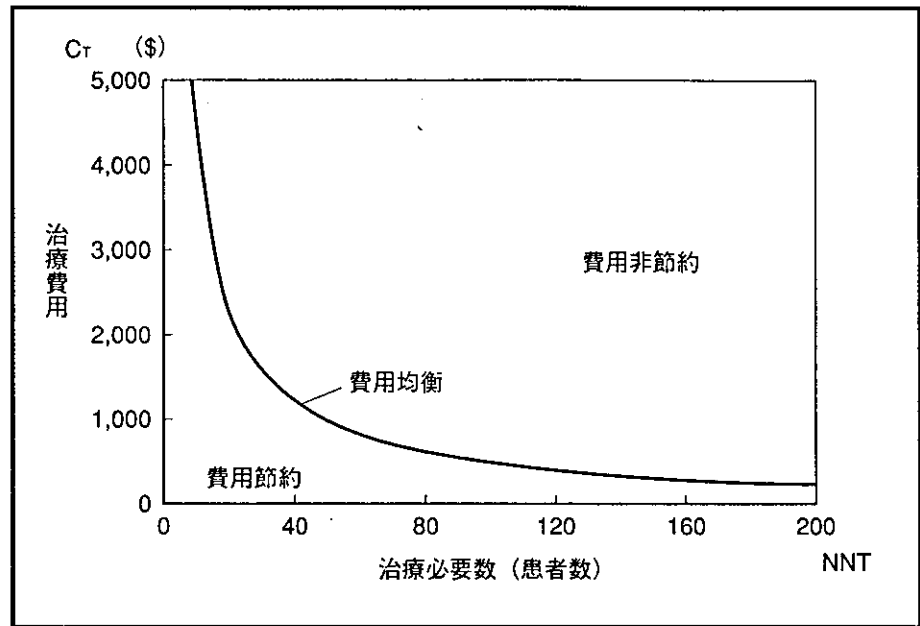
図1 脳卒中発症予防のための新しい治療法を医療経済学的に評価するための判断樹の例（文献⁶⁾より引用）



一過性脳虚血発作などをすでに発症している高リスク患者に対しては、生活習慣の是正のみでは十分な脳卒中発症抑制効果は得られず、高リスク対策として、リスク状態に応じた適切な薬物療法も選択されなければならない。参考までに、米国における予防ガイドライン策定の基礎となった脳卒中危険因子の集団における罹病率と相対危険度を表1に提示する。

では、高リスク患者の予防的治療は医療経済学的にはどのように評価されるのであろうか？図1には、ある治療的介入により脳卒中発症を予防する効果に関して「費用-効果」分析をする際の「判断樹 (decision tree)」の例を示している⁶⁾。この際、治療を実施するかどうかの判断には「判断点 (decision node)」として四角の記号が用いられ、それぞれの状態において患者に起る可能性のある結果については「確率点 (chance node)」として円の記号が用いられる。治療の効果を評価する場合、非治療群での脳卒中発症率（これを対照群事象率：CER と総称）と治療群でのそれ（これを実験群事象率：EER と呼ぶ）の差（これを絶対危険減少：ARR と呼び、 $ARR = CER - EER$ の関係にある）やその CER に対する相対比率（これを相対危険減少：RRR と呼び、 $RRR = (CER - EER) / CER$ で計算される）が用いられる。また、ARR の逆数 ($1 / ARR$) は発症を1例防ぐために治療しなければならない患者数（これを治療必要数：NNT と呼ぶ）を表し、ある治療法の有効性を表す指標としてよく用いられている。また、「費用-効果」分析の視点からは、仮に脳卒中が1例発症すれば5万ドルの費用を要し、予防的治療に C_T ドルかかって ARR の結果を得たとするとその経費 ($\Delta Cost$) は $\Delta Cost = C_T - ARR \times 5 \text{ 万 \$}$ で算出され、これを治療による効果 ($\Delta Effectiveness$) である ARR で除すことによりその効果あたりの経費 ($\Delta Cost / \Delta Effectiveness = \Delta Cost / ARR = C_T / ARR - 5 \text{ 万 \$} = C_T \times NNT - 5 \text{ 万 \$}$) を算出できる。この算出式

図2 脳卒中にかかる経費節減の有無と、ある新しい予防的治療法の治療費と治療必要数の相互関係（文献⁶⁾より引用）



からも明らかなごとく、ある治療の医療経済的視点からの有効性はNNTと C_T から図2のごとく示され、ある治療のNNTが大きいほど C_T が小さくなければ、医療経済的には経費の増大を招くこととなる。なお、 C_T には副作用に要する経費も含まれるため、いかに副作用を少なく有効にリスク低減を図る治療法を導入することができ、社会がその経費をどの程度容認することができるかというコンセンサスのもとにその治療法の採否が決定されることとなる。

例えば、心房細動症例を抗凝血薬療法によりコントロールすることにより、脳卒中の発症率を有意かつ顕著に抑制できることはすでに各種の大規模臨床試験により実証されているが、この治療が医学的視点のみならず医療経済学的視点からも是認されうることが、最近の「費用-効果」分析により示されている⁶⁾。また、非侵襲的かつ精度の高い画像診断法の長足の進歩により、subclinical disease (前臨床病態)のレベルで無症候性脳血管障害が診断・治療されるようになり、その医学的のみならず医療経済学的視点からの評価もなされつつある⁷⁸⁾。高橋らは脳ドックによる未破裂脳動脈瘤スクリーニングの有用性を示す医療経済学的分析結果を報告しており⁹⁾、このような視点からの検討として極めて価値が高いものと思われる。また、最近米国で公表された脳卒中の1次・2次予防法のおのこのNNTに関する比較結

表2 脳卒中発症予防効果：NNTによる比較（文献¹⁰⁾より引用改変）

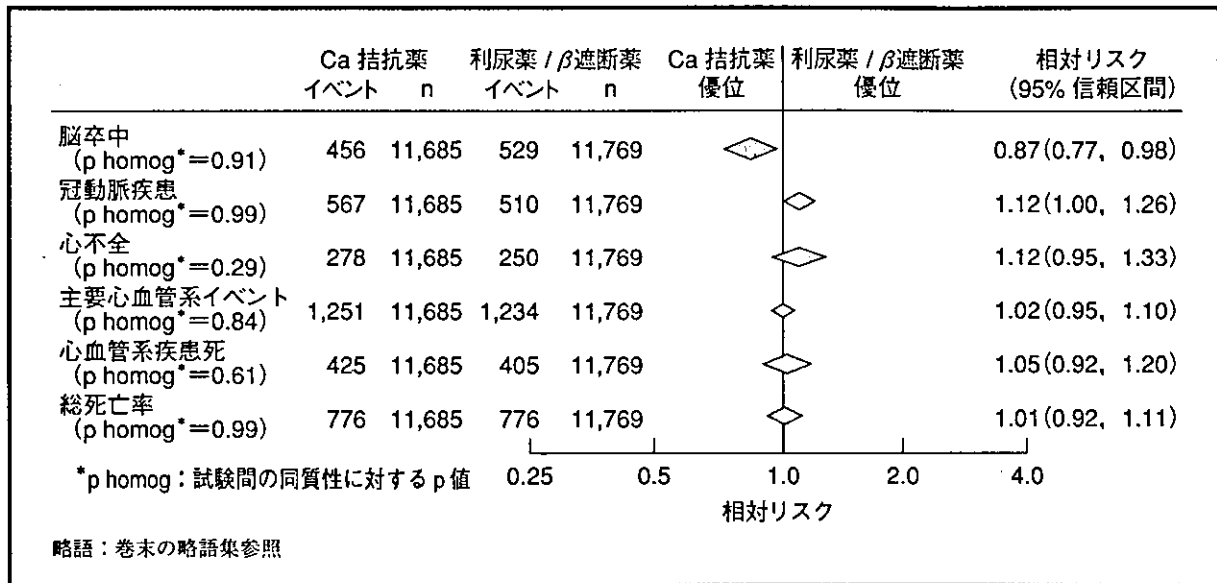
A. 降圧療法による脳卒中1次予防	
1. DBP 90～110 mmHgの人	118例5年間
2. DBP 115 mmHgまでの人	52例5年間
3. DBP 115 mmHg以上の人	29例5年間
B. 通常の脳卒中発症予防対策	
1. 高度狭窄患者に対する頸動脈血栓内膜剥離術	
1) 症候性内頸動脈狭窄 (≥ 70%)	8例2年間
2) 無症候性内頸動脈狭窄 (≥ 60%)	83例2年間
2. ワルファリン治療	
脳卒中の既往のある心房細動患者	12例1年間
3. アスピリン治療	
脳梗塞急性期患者	100例半年
C. 新しい脳卒中発症予防対策	
1. ベリンドプリル＋インダバミド併用療法	14例5年間
2. ラミプリルを基礎治療薬とする降圧	67例5年間
3. 心筋梗塞既往患者のプラバスタチン療法	83例5年間
DBP：拡張期血圧、	
NNT：治療必要数（1例の脳卒中を減らすために、その治療を行わねばならない人数）	

果¹⁰⁾を参考までに提示し（表2）、脳卒中の1次予防に際して治療対象となる主な危険因子について概説する。

高血圧

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている¹¹⁾。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験（VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC 研究など）では、メタアナリシスにより収縮期血圧を10 mmHg、拡張期血圧を5～6 mmHg 下降させると、脳血管障害の発症を約40%抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験（EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH 研究など）の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を12～14 mmHg、拡張期血圧を5～6 mmHg 下降させると、脳血管障害の発症を34%減少させう

図3 Ca拮抗薬と利尿薬/β遮断薬の比較 (INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL, VHAS)

(文献¹²⁾より引用)

ることが報告されている。すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の1次予防に関しては、上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されている。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborationによるメタアナリシス¹²⁾では、カルシウム (Ca) 拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が降圧利尿薬やβ遮断薬などの従来の降圧薬に勝るとも劣らない脳心血管疾患抑制効果があることを示すとともに、特に脳卒中予防に関しては、従来の降圧薬に比しCa拮抗薬が優位に優れる(相対危険度を13%低下させる)ことが実証されている(図3)。このメタアナリシスでは、ACE阻害薬が脳卒中について特に優れた効果を示すとの結果は得られていないが、最近報告されたHOPE¹³⁾、LIFE¹⁴⁾、SCOPE¹⁵⁾などの結果によれば、ACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ(AII)受容体拮抗薬には有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、脳卒中抑制におけるクラス効果はレニンアンジオテンシン系阻害薬についても期待できるものと思われる。また、Ca拮抗薬(Syst-Eur)、ACE阻害薬(HOPE)、AII受容体拮抗薬(SCOPE)では認知機能障害の発現や進展を有意に抑制する効果も報告されており、高齢化社会において極めて有用な降圧薬になるものと期待される。

糖尿病

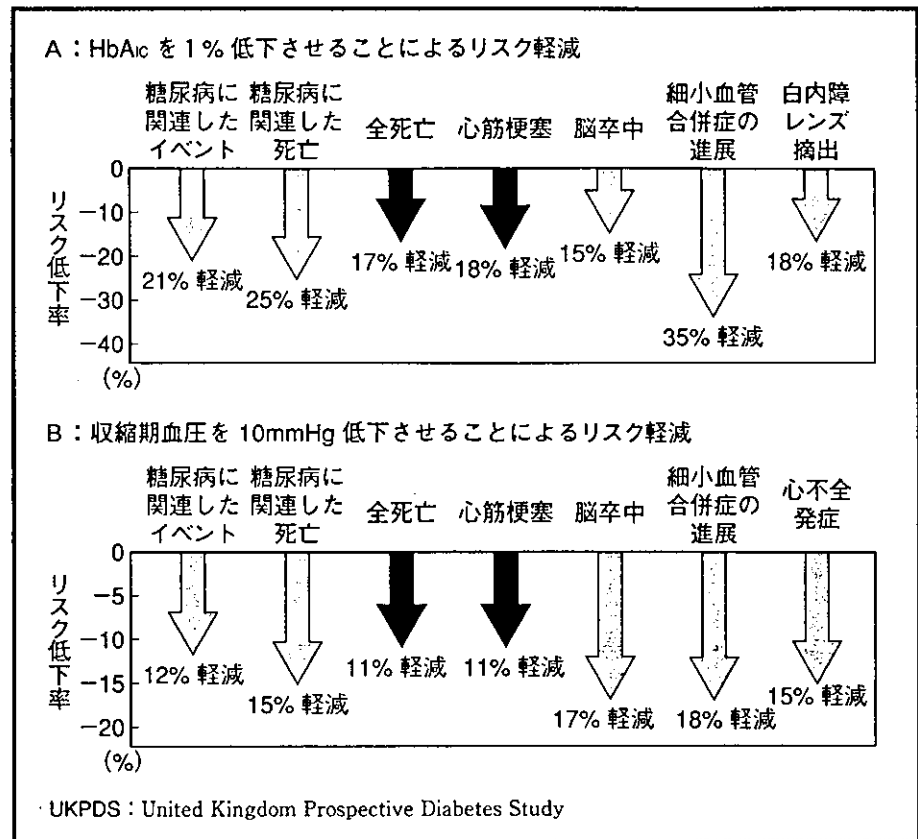
生活習慣の欧米化とともに、糖尿病やその前段階とも言える耐糖能異常 (IGT) の有病率は近年急速に増加してきている。1988 年に実施された久山町での 40～79 歳の住民を対象とした調査では、糖尿病 (WHO 基準)、IGT がそれぞれ 11.1%、19.9% と極めて高い有病率が報告されている。また、脳血管障害の危険因子の時代的推移を検討した調査結果でも、高血圧の頻度が低下してきているのとは逆に、高コレステロール血症や肥満などとともに IGT の有病率が著しく増加してきていることが明らかである。

糖尿病が脳卒中の独立した危険因子となることは欧米の各種疫学調査などにより確立されている。一方、本邦において両者の関係が明らかにされたのは比較的最近のことである。糖尿病は欧米に多い脳梗塞に対しては危険因子となるものの、脳出血は逆に糖尿病患者で少ないことが示されており、このため、相対的に脳出血の占める頻度が多い我が国では、脳卒中との有意な関係が見いだしにくかったものと思われる。また、前述の久山町研究にも見られるごとく、糖尿病の有病率もかつては少なかったことなども影響しているものと考えられる。しかしながら、久山町研究で 1988 年に実施された耐糖能レベル別の 5 年間の追跡調査により、脳梗塞の発症率が糖尿病患者で有意に 3 倍高くなることが明らかとなり、その脳梗塞危険因子としての重要性が本邦においても実証された¹⁶⁾。

糖尿病は脂質代謝異常や高インスリン血症などのさまざまな機序によりアテローム動脈硬化の進行を促進し、アテローム血栓性脳梗塞の原因となるのみならず、細小動脈硬化の進行を促進させ、ラクナ梗塞や無症候性脳梗塞の危険因子となることも明らかとされている。また、糖尿病患者では脳主幹動脈にできたアテロームが穿通枝動脈を閉塞する branch atheromatous disease を発症しやすいことにも注意を要する。

脳梗塞発症予防における糖尿病治療の意義については、2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究である United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) が参考となる¹⁷⁾¹⁸⁾。この研究によれば、糖尿病患者における脳卒中リスクの低減には、血糖コントロール以上

図4 UKPDSによる血糖および血圧コントロールと脳卒中発症率低減効果
(文献¹⁷⁾¹⁸⁾より引用)



に合併する高血圧のコントロールの効果が大きいことが示されている(図4)。また、糖尿病患者に合併しやすい高脂血症や、心房細動などへの適切な治療も極めて重要である。

高脂血症

生活習慣の欧米化の進行とともに、高脂血症の罹病率の増加も著しい。高脂血症は虚血性心疾患の強力な危険因子であることが確立されているが、脳卒中との関係は必ずしも明らかとされていなかった。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験により、コレステロールの低下が虚血性心疾患の発症予防のみならず脳梗塞の発症予防にも有効であるとの結果が示され、脳卒中危険因子としての高脂血症の意義が注目されている。

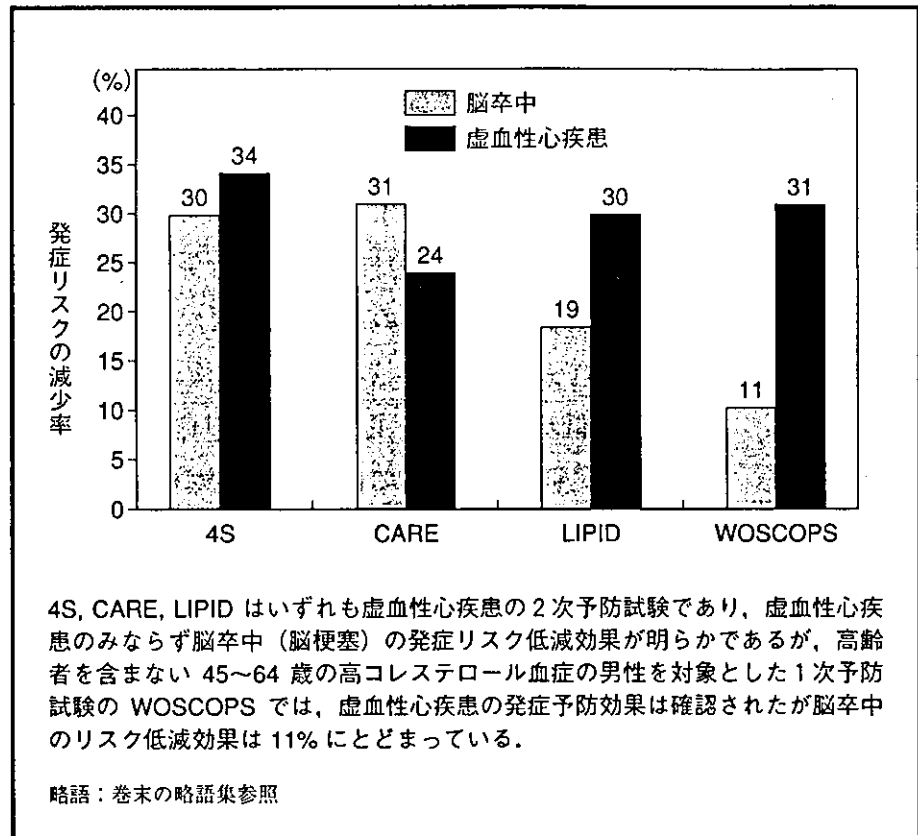
高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり、特に虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている。本邦では、虚血性心疾患の発症頻度が欧米に比しは

るかに少ないことが知られているが、高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は、欧米でのデータと同様であることが示されている。ところが、高脂血症と脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。これには、① 高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、② 脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる、③ 人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④ 高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因がかかわるものと考えられる。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者の方が先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、脳卒中の臨床病型の中で高脂血症が危険因子となる病型は、主としてアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが、これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域による差が著しく、特に本邦では脳出血やラクナ梗塞などの小血管病 (small vessel disease) が大部分を占め、高脂血症がかかわる大血管病 (large vessel disease) を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかった。など、各種の要因が考えられる。

しかしながら、虚血性心疾患救命率の大幅な改善、高血圧コントロールの強化や糖尿病、高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの強力な脂質降下薬の登場により、脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきている。

高脂血症の治療薬にはフィブレート系薬物、プロブコールなどの各種の薬物が用いられてきたが、スタチン系薬物と総称される HMG-CoA還元酵素阻害薬の登場は、脳卒中の予防にも画期的な進歩をもたらした。前述の如く、本薬物を用いた虚血性心疾患予防を目的とした Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)、Cholesterol and Recurrent Events (CARE) などの各種の大規模臨床試験で、虚血性心疾患の再発予防効果のみならず、脳卒中の発症予防効果が実証

図5 HMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験による脳卒中および虚血性心疾患発症リスクの低減効果（文献¹⁹⁾より引用）



され、脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかに注目されるようになってきた（図5）。また、CAREでの層別解析の結果では、LDLコレステロール高値例（151 mg/dl以上）では一過性脳虚血作および脳梗塞の発症を54%も抑制している²⁰⁾。スタチン系薬物については、コレステロール低下作用以外のさまざまな良好な効果も想定されており、その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する。しかしながら、Di Mascioらの41件、8万人の被検者での検討結果をまとめた高脂血症治療介入試験のメタアナリシスによれば、脳卒中発症のオッズ比の対数とコレステロール低下率の間に有意な直線相関関係があり、コレステロール低下作用そのものの重要性は疑いないものと思われる²¹⁾。また、これまでの介入試験では、脳出血発症率の上昇は認められておらず、血清コレステロール値を正常範囲内にコントロールする限りその安全性は高いものと想定される。したがって、米国のNational Cholesterol Education Program II (NCEPII)の治療ガイドライン²²⁾や、最近公表された日本動脈硬化学

会による治療ガイドライン²⁰⁾に沿った食事療法や治療が肝要と思われる。

心房細動

心房細動 (AF) が脳卒中発症の独立した危険因子であることは、Framingham 研究²¹⁾を始めとした多くの臨床疫学的研究により確立されており、弁膜性心疾患を合併する場合はコントロールに比較してその脳卒中発症の相対危険度が 17 倍高く、非弁膜症性心房細動 (NVAF) でも 5 倍の相対危険度の上昇が報告されており、罹病率こそ低いものの、主要な脳卒中危険因子の中でも最も高い⁵⁾。この NVAF は、今日では心原性脳塞栓症の原因の中で過半数を占める最も頻度の高い心疾患であり、加齢により 60 歳未満の人口の 1% 以下から 60 歳以上の 2~5%、80 歳以上では 6% 以上と急激に増加することが知られており、高齢化の進行する先進諸国において大きな問題となっている。中でも、我が国の人口構造の高齢化は極めて急速であり、NVAF を原因とする心原性脳塞栓症の増加が懸念されている。NVAF 患者からの脳卒中発症のリスクは一様ではなく、合併する危険因子の種類や有無により 10 年間の脳卒中発症リスクは 1% から 80% まで大きく異なるとされているが、平均では 3~5%/年とされている。

NVAF では、左心房、特に血液のうっ滞を来しやすい左心耳に形成されるフィブリンを主体とする血栓が剥離して、飛来した血栓が脳血管につまって心原性脳塞栓症を発症するメカニズムが最も多く、原則として抗凝固療法が第 1 選択となる。ただし、NVAF 患者は高齢者が多く、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化の危険因子を合併することが多く、脳血栓症も併発しやすく、アスピリンなどの抗血小板薬の効果も期待される²⁵⁾。

AF 患者における脳卒中の予防に対する抗凝固療法と抗血小板療法の効果に関する各種の臨床試験 (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF, SPINAF など) のメタアナリシス (表 3)²⁶⁾²⁷⁾ によれば、用量を調節したワルファリンにより脳卒中は 62% 減少し、1 次予防の ARR は 2.7%/年であった。一方、アスピリンにより脳卒中は 22% 有意に減少し、その ARR は 1.5%/年であった。したがって、用量

表3 心房細動患者における脳卒中の予防に対する抗血栓療法（無作為化試験のメタアナリシス）

(文献²⁷⁾より引用)

治療	試験数	対象者数	リスク減少率 (95%信頼区間)	p
用量調節したワルファリン vs プラセボ	6	2,900	62% (48-72%)	< 0.001
アスピリン vs プラセボ	6	3,119	22% (2-38%)	0.03
抗血小板薬 vs プラセボ	6	3,337	24% (7-39%)	0.01
用量調節したワルファリン vs アスピリン	5	2,837	36% (14-52%)	0.003
用量調節したワルファリン vs 低用量ワルファリン	3	893	38% (-20-68%)	NS
アスピリン vs 低用量ワルファリン	2	934	15% (-42-49%)	NS

表4 心房細動患者における脳卒中発症のリスクと発症予防の治療勧告（文献²⁸⁾より引用）

カテゴリー	脳卒中の 年間発症率 ²⁸⁾	発症予防の治療勧告
年齢 < 65歳, 危険因子 (-)	1.0%	アスピリン
年齢 < 65歳, 危険因子 (+)*	4.9%	ワルファリン (目標 INR, 2.5; 治療域 INR 2.0-3.0)
年齢が 65~75歳, 危険因子 (-)	4.3%	アスピリンまたはワルファリン
年齢が 65~75歳, 危険因子 (+)	5.7%	ワルファリン (目標 INR, 2.5; 治療域 INR 2.0-3.0)
年齢 > 75歳, 危険因子 (-)	3.5%	ワルファリン (目標 INR, 2.5; 治療域 INR 2.0-3.0)
年齢 > 75歳, 危険因子 (+)	8.1%	

*: 心房細動患者における脳卒中の危険因子: 高血圧, 糖尿病, 左心室機能不全, 心臓弁膜症, 一過性脳虚血発作または脳卒中の既往, 全身性塞栓症, 人工弁置換術 (より高い目標 INR の設定が必要である可能性がある)

INR: 国際標準化比率

を調節したワルファリンはアスピリンより 36% 効果が上回っており, AF 患者における脳卒中の発症は用量を調節したワルファリンとアスピリンのいずれによっても減少するが, ワルファリンはアスピリンに比較してさらに有効であることが明らかとされている。なお, NVAF における脳卒中発症のリスクは, 脳塞栓症の発症の各種危険因子の有無により大きく異なることから, 危険因子を考慮した治療法の選択が勧められている (表 4)²⁸⁾。

松本 昌泰・郡山 達男

文献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board: National Stroke Association Stroke Prevention Guidelines. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 7: 162-164, 1998.
- 2) Gorelick P B, et al: Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multi-disciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281: 1112-1120, 1999.
- 3) Goldstein L B, et al: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 32: 280-299, 2001.
- 4) Hacke W, et al: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 7: 607-623, 2000.
- 5) Straus S E, et al: New Evidence for stroke prevention. *JAMA* 288: 1388-1395, 2002.
- 6) Lightowlers S, et al: Cost-effectiveness of anticoagulation in nonrheumatic atrial fibrillation in the primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 29: 1827-1832, 1998.
- 7) Derdeyn C P, et al: Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 27: 1944-1950, 1996.
- 8) Patel S T, et al: Is routine duplex ultrasound surveillance after carotid endarterectomy cost-effective? *Surgery* 124: 343-352, 1998.
- 9) 高橋英孝, 他: 未破裂脳動脈瘤発見に対する脳ドックの効用について. *日本公衛誌* 44: 509-516, 1997.
- 10) Gorelick P B: Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke* 33: 862-875, 2002.
- 11) 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 2000 年版 (JSH2000). 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 12) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000.
- 13) Bosch J, et al: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 324: 699, 2002.
- 14) Dahlof B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1003, 2002.
- 15) 藤島正敏, 他: SCOPE on new antihypertensive therapy 脳卒中発症抑制を考えた高血圧治療. *Nikkei Medical* 31 (12): 151-154, 2002.
- 16) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 (Supple 3): S14-S16, 1996.
- 17) UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 18) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
- 19) 松本昌泰, 他: 高脂血症. *日医師会誌* 125: S322-324, 2001.
- 20) Plehn J F, et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 99: 216-223, 1999.
- 21) Di Mascio R, et al: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of random-

- ized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10: 85-92, 2000.
- 22) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II): Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
- 23) 日本動脈硬化学会高脂血症治療ガイドライン委員会: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年度版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002.
- 24) Wolf P A, et al: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-988, 1991.
- 25) Miller V T, et al: Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 43: 32-36, 1993.
- 26) Hart R G, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501, 1999.
- 27) Hart R G, et al: Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 32: 803-808, 2001.
- 28) Goldstein L B, et al: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 32: 280-299, 2001.