

図1 脳血管障害再発率と拡張期血圧との関係 (文献16より引用)。

した例や慢性期の脳血管障害例では脳血管の拡張能が低下し、自動調節能のカーブが右下方に偏位しており、降圧により脳虚血を来し易い状態にある⁴⁵⁾。Matsushitaら⁶⁾はCT上の傍側脳室低吸収域(PVL)の見られる症例では自動調節能の障害が高率に見られることを明らかとしている。最近では、脳循環代謝計測法の進歩により多数の臨床例で脳血管の拡張能(これを脳循環予備能と称している)を評価することも可能となっており⁷⁾、慢性期の脳血管障害例での脳循環予備能の低下が明らかとされているが、なかでも頭蓋内外の脳主幹動脈に閉塞性病変を有する症例では顕著な脳循環予備能の低下が観察されている^{8)~11)}。

慢性期の降圧療法

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比しはるかに高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧を如何にコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。したがって、これまでもこの問題についていくつかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった¹²⁾¹³⁾。これには、脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら充分にはなされてこなかったことが関わっているものと思われる。また、脳梗塞の場合も臨床病型により脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており¹⁴⁾、降圧の意義も病型ごとに異

なるものと予想される¹⁵⁾。事実、Irieら¹⁶⁾は後ろ向き研究ではあるが、脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告している(図1)。しかしながら、つい最近まで、この問題に明確な解答を与える前向きの大規模臨床試験は殆ど報告されておらず、脳卒中既往例の血圧コントロールの効果について9つの臨床試験(Carter, HSCSG, EWPHE, Coope, HDFP, MRFIT, SHEP, STOP, PATS)をまとめたINDANA Project Collaboratorsによるメタアナリシス¹⁷⁾による有意な28%の再発抑制効果が示唆されていた(図2)のみであり、この際にも脳卒中の統一した病型分類がなされていないことが問題であった。その意味で、著者らを含む我が国の研究者も多数参加して、この問題に正面から取り組んだ初の大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験¹⁾の結果はきわめてインパクトの強いものと言え、以下には本試験の概要と意義について解説する。

PROGRESS 試験の概要とその意義

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カ国、172施設が参加し、日本や中国の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ー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

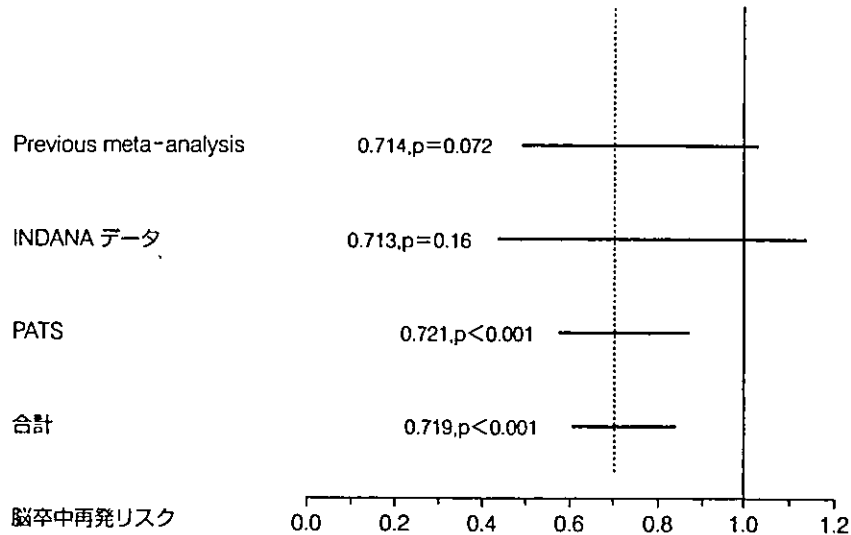


図2 降圧治療の脳卒中再発リスク低減効果 (PATSを含む9つの臨床試験の結果) (文献17より引用)。Previous meta-analysisはCarter, HSCSGを含み, INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive drug interventions) データにはEW-PHE, Coope, HDFP, MRFIT, SHEP, STOPの6つの臨床試験が含まれている。

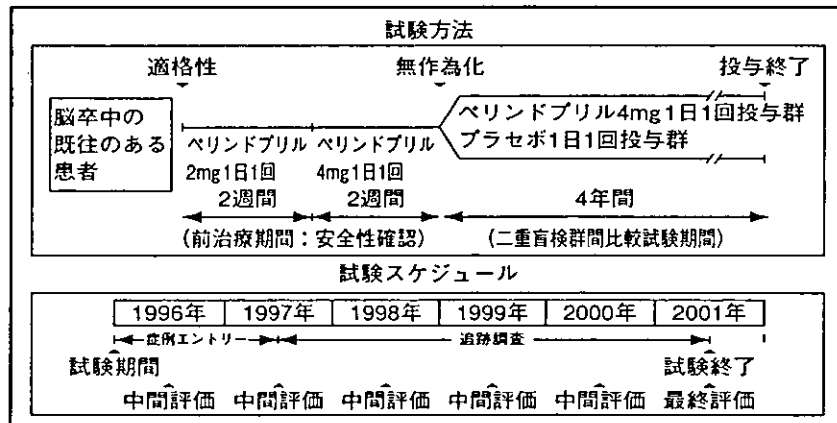


図3 PROGRESSの試験方法とスケジュール (文献1より引用)

セントを得て検索している。試験薬としては T/P 比が高く、脳血管障害患者の血圧を確実に低下させるが脳血流量に影響を及ぼさないことなどが報告されている ACE 阻害薬のベ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 カ月以上～5 年以内に経験した症例で、外来診療が可能な程度の ADL を有する症例であり、1996 年から 1997 年にかけて 6105 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。試験方法は、

対象を①ベリンドプリル投与群、②プラセボ投与群の二群に無作為に分類して 4 年間以上追跡、1 次評価項目としては脳卒中の再発を、2 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 を評価するものである (図 3)。また、その他にも各種のサブスタディーが実施されており、本邦では CT による無症候性脳梗塞に関する研究が実施されている。なお、ベ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の制限が無く、本邦でも 815 例がランダム化されている。

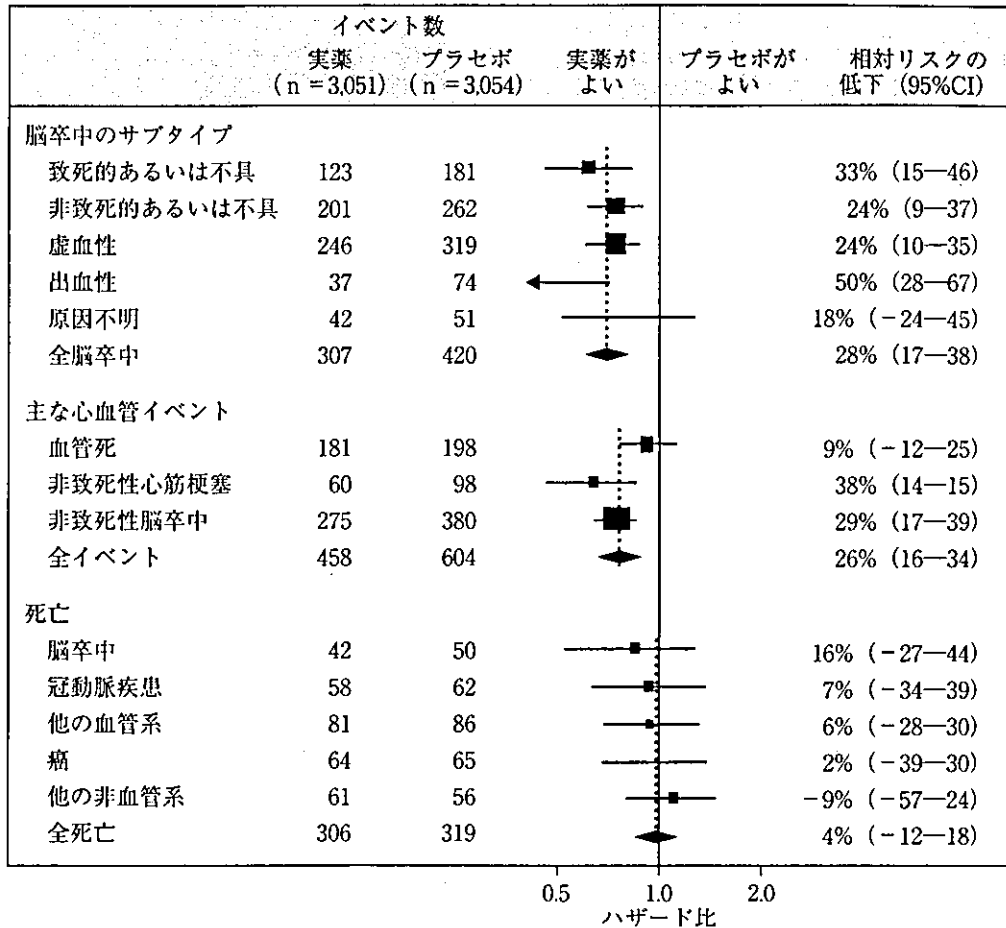


図4 PROGRESSにおける相対リスクの低下：脳卒中病型別，おもな心血管事故，死亡に与えた治療の影響（文献1より引用）

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。

本研究の結果は2001年の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，大きな注目を集めた。1次評価項目である脳卒中の再発については，図4に提示するごとくペリンドプリル群ではプラセボ群に比し28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている。また，脳卒中の臨床病型別の検討結果では，脳出血が0.50，虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型に関わらず抑制できることが示されている。一方，ミラノでの研究者を対象とした発表会では，虚血性脳卒中の中の三つの臨床病型であるラクナ梗塞，心原性脳塞栓症，アテローム血栓性脳梗塞についての検討結果も報告され，どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ33%，33%，39%の再発抑制効果が得られることが明らかとされた。さら

に，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ることが示されており，2002年の6月により詳細なデータが公表される予定となっている。

以上の結果は，エントリー時の血圧値である147/86 mmHgから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（2mg/日）の追加投与により血圧を138/82mmHg程度に持続的に降下させることにより，平均年齢64歳の患者で4～5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し，慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。ただし，当初エントリー予定であった7,121例中の1,016例（14%）が4週間の薬剤認容性のテスト期間に脱落しており，その主な理由としてめまいや低血圧症状（3.4%），咳（2.7%）などが筆頭に挙

げられていることにも注意を要する。つまり、PROGRESS 試験により、2000年に公表された日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン¹⁸⁾の脳血管障害合併例の降圧治療の内、降圧目標値や推奨使用薬剤は一部改められる必要があるものと思われる。しかしながら、個々の降圧薬の特徴を把握し¹⁹⁾²⁰⁾、個々の患者の血圧日内変動²¹⁾²²⁾や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性¹⁸⁾¹⁹⁾²²⁾は変わらないものと思われる。

おわりに

脳血管障害合併高血圧患者の治療が如何にあるべきかは、本病態が高頻度である我が国においてきわめて重要な課題であった。その意味で、本課題に明確な解答を与える初めての大規模臨床試験であるPROGRESS 試験の発表はきわめて意義が大きいものといえる²³⁾。また、それ以上に、本試験では我が国の研究者、患者が積極的に参加した初めての国際大規模臨床研究であり、「適切にエビデンスをつかうEBMの実践のためには、質の高いエビデンスをつくることにも参加しなければならない」という臨床の研究者にとって当たり前の責務²⁴⁾を、21世紀の初頭に果たすことができた記念すべき研究といえる。本研究の日本の責任者として文字通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) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033—1041, 2001
- 2) Paulson OB, Olesen J, Christensen MS : Restoration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology* 22: 286—293, 1972
- 3) Ebihara S, Gotoh F, Okayasu H, et al : Dysautoregulation in lower brainstem infarction. in "Cerebral Vascular Disease 3" (Meyer JS, Lechner H, Reivich M, et al, eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, p154—159.
- 4) Strandgaard S, Paulson OB : Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 2: 486—492, 1989
- 5) Shinohara Y : Management of blood pressure in acute and chronic cerebral blood flow. *J Stroke*

- Cerebrovasc Dis 4: 80—83, 1994
- 6) Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, et al : Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 23: 565—568, 1994
- 7) 奥 直彦, 松本昌泰, 堀 正二 : 脳血流測定—超音波, MRI, RI—。 *総合臨床* 47: 268—273, 1998
- 8) Maeda H, Matsumoto M, Handa N, et al : Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease : Evaluation by the transcranial Doppler method. *Stroke* 24: 670—675, 1993
- 9) Oku N, Matsumoto M, Hashikawa K, et al : Carbon dioxide reactivity by consecutive technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with a chronically obstructed major cerebral artery. *J Nucl Med* 35: 32—40, 1994
- 10) Hashikawa K, Matsumoto M, Moriwaki H, et al : Split dose iodine-123-IMP SPECT : Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. *J Nucl Med* 35: 1226—1233, 1994
- 11) Moriwaki H, Matsumoto M, Hashikawa K, et al : Hemodynamic aspect of cerebral watershed infarction : Assessment of perfusion reserve using iodine-123-iodoamphetamine SPECT. *J Nucl Med* 38: 1556—1562, 1997
- 12) Hypertension, Detection, and Follow-up Program Cooperative Group : I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242: 2562—2571, 1979
- 13) Meissner I, Whisnant JP, Garraway WM : Hypertension management and stroke recurrence in a community (Rochester, Minnesota, 1950—79). *Stroke* 19: 459—463, 1988
- 14) Yamamoto H, Bogousslavsky : Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 771—776, 1998
- 15) 入江克美, 井林雪郎 : 降圧薬治療は脳卒中の再発予防にも有効か? EBM ジャーナル 2: 296—302, 2001
- 16) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844—1849, 1993
- 17) The INDANA project collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : Gathering the evidence. *Stroke* 28: 2557—2562, 1997
- 18) 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 (JSH 2000), 日本高血圧学会, 東京, 2000

- 19) 北川一夫, 松本昌泰, 堀 正二: 合併症を伴う高血圧一個別治療の実際. 脳血管障害. *medicina* 37: 418—421, 2000
- 20) 清水義臣, 齋學英隆, 松本昌泰ら: 脳血管障害からみた降圧薬の選択. *血圧* 5: 49—53, 1998
- 21) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38: 852—857, 2001
- 22) 松本昌泰, 堀 正二: 早朝の心血管イベント. 3) 脳血管障害. *血圧* 8: 133—139, 2001
- 23) 松岡博昭, 尾前照雄, 松本昌泰: 「PROGRESS」発表の意義. *血圧* 8: 1311—1322, 2001
- 24) 内山真一郎, 森 悦朗, 清原 裕ら: 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* 2: 514—526, 2001

Abstract

Anti-hypertensive treatment and stroke recurrence : impact of PROGRESS

Masayasu Matsumoto, M.D., Ph.D.

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

There has been a long debate, whether anti-hypertensive treatment is safe and effective for preventing recurrent stroke. Although anti-hypertensive treatment is known to be effective for preventing first-ever stroke, blood pressure lowering treatment is thought to cause recurrent ischemic stroke especially in some chronic stroke patients with severe obstructive lesions, where decreased cerebrovascular reserve capacity and disturbed autoregulation were demonstrated. The perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) was designed to clarify the concern about the efficacy and safety of blood-pressure-lowering treatments for the chronic stroke patients.

PROGRESS is a randomized, double-blind, placebo-controlled, international, trial of 6,105 stroke patients, including 815 Japanese stroke patients. Normotensive or hypertensive patients with a history of stroke or transient cerebral ischemia within the previous 5 years were enrolled and were randomly assigned to treatment with the ACE inhibitor perindopril 4 mg or placebo, plus the diuretic indapamide (for individuals in whom it was not considered to be definitely indicated or contraindicated) or placebo. Over 4 years of follow up, active treatment reduced blood pressure by 9/4 mm Hg (from 147/86 mm Hg to 138/82 mm Hg). Perindopril group had a 28% relative risk reduction (95% CI 17~38%, $p < .0001$) in primary endpoint (total strokes). Active treatment also reduced the risk of total major vascular events, significantly (26% relative risk reduction). Interestingly, there were similar reductions in the risk of stroke in hypertensive and non-hypertensive subgroups (all $p < 0.01$).

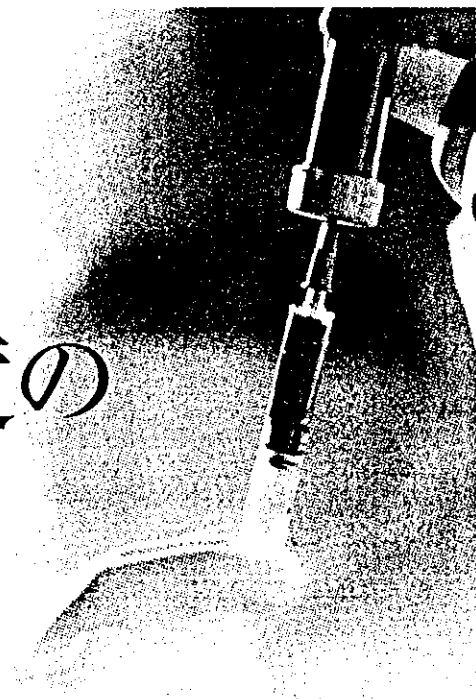
Through PROGRESS trial, Japanese investigators including myself could learn the at-most importance of mega-trial for obtaining a clear-cut evidence on the targeted clinical concern. According to the PROGRESS results, the blood-pressure-lowering treatment with perindopril and indapamide should be quite safe and effective for preventing recurrent stroke, irrespective of their blood pressure. The clinical significance of PROGRESS was fully discussed in the symposium.

(*Jpn J Stroke* 24: 519—524, 2002)

Key words : autoregulation, cerebrovascular reserve, anti-hypertensive treatment, chronic stroke, secondary prevention

3.

頸動脈硬化度の 評価



広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科教授

松本昌泰

Key Word

- ◆超音波エコー法
- ◆IMT (intima-media thickness)
- ◆粥腫 (プラーク)
- ◆プラークスコア
- ◆総頸動脈最大IMT (IMT-Cmax)

要約

頸動脈、とくにその分岐部近傍は動脈硬化病変の好発部位であり、一過性脳虚血発作やアテローム血栓性脳梗塞の原因病変として最重要視されている。本病変の評価にあたって超音波エコー法が非常に有用である。動脈硬化病変の進展度の指標でもあるIMTやプラークの評価に優れており、病理像に対応した早期から晩期までの病変を簡便に評価できるからである。

IMTの計測法にはまだ不統一な部分もあったが、わが国でガイドラインが作成された。なかでも動脈硬化度指標として最大IMT (IMT-Cmax) が確立された意義は大きく、今後、激増することが予想される動脈硬化性疾患の発症予防に大いに役立つと考えられる。

● はじめに

頭蓋外の頸動脈、なかでもその分岐部近傍は動脈硬化病変の好発部位であり、一過性脳虚血発作やアテローム血栓性脳梗塞の原因病変として最重要視されている。本病変の臨床的評価方法としては、動脈雑音の聴取や血管造影検査などの従来より用いられてきた方法以外に、高解像超音波エコー法、MRアンギオ法、CTアンギオ法など各種の非侵襲的画像診断法が頻用されつつある。特に超音波エコー法による頸動脈病変の評価は、①非侵襲性、②定量性、③鋭敏性(早期から晩期病変までの評価が可能)、④経済性、⑤臨床的有用性(治療法の選択や評価への応用など)などの、動脈硬化性病変の臨床評価法の満たすべき要件のほとんどを満足させる評価法として急速に普及しつつある。本法では内膜-中膜厚(intima-media thickness; IMT)や粥腫(プラーク)が明瞭に評価可能であり、その臨床普及に伴い、上述の虚血性脳血管障害のみならず、虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などの心血管疾患やその危険因子との関係が明らかとされてきている。また、1995年の“Watching the Risk: From Arterial Wall Thickening to Clinical Symptom”と題したIMTに関する第1回国際シンポジウムの開催以来、超音波エコー法により評価した頸動脈病変の進展抑制を代用エンドポイントとした各種の大規模臨床試験も実施されるようになってきている。一昨年には高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満を有する人に対する頸動脈エコー検査に対して、労災保険における二次健康診断給付事業もスタートしており、今後ますますその重要度が増すと思われる。

本稿では、まず始めに動脈硬化性疾患の相互の相関関係についてまとめ、続いて超音波エコー法による頸動脈病変の評価に際しての留意事項を整理し、著者らの実施してきた研究成果を

交えながら、頸動脈病変評価の臨床的意義を中心に概説する。

I. 動脈硬化の臓器相関

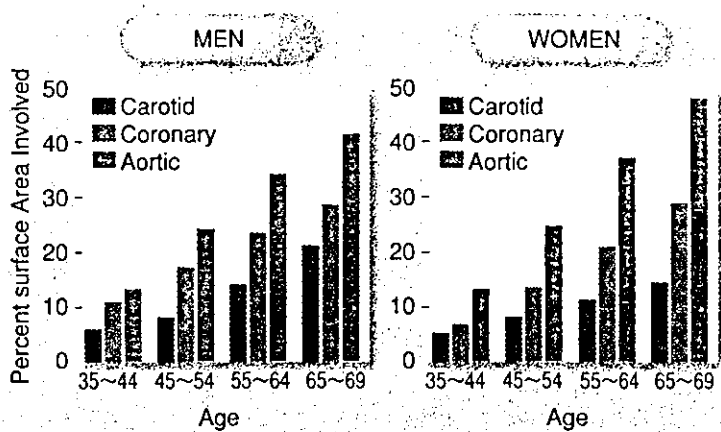
動脈硬化性疾患の相互の相関についての研究はこれまでもすでに数多く報告されているが、大きくは個々の臓器の動脈硬化病変の進展度を比較した病理学的研究と動脈硬化性疾患の合併率を比較した臨床疫学的研究に分けることができる。以下にはこれらに大別してその概要を紹介する。

1. 病理学的研究

動脈硬化の臓器相関についての病理学的研究では、ともに重要臓器であり動脈硬化性疾患の発症が死因にもつながる心臓と脳の動脈硬化の進展度を比較した報告が多い。Young¹⁾らは95例の剖検例で、またMathur²⁾らは200例の連続法医解剖例で、それぞれ脳動脈(前、中、後大脳動脈、脳底動脈など)と冠動脈(左冠動脈主幹部、前下行枝、回旋枝、右冠動脈など)の動脈硬化所見を比較検討し、脳動脈相互間、冠動脈相互間のみならず脳動脈と冠動脈間にも有意な正の相関関係があることを報告している。さらに、MitchellとSchwartz³⁾は293例の剖検例、116例の心筋梗塞合併例の各々につき、大動脈、冠動脈、頸部頸動脈、腸骨動脈の動脈硬化性変化を詳細に比較検討し、冠動脈狭窄と頸動脈や腸骨動脈の狭窄の間に有意な相関関係のあること、心筋梗塞合併例では非合併例に比べ大動脈の動脈硬化所見がより高度であり、頸動脈や腸骨動脈のプラークに高頻度に潰瘍を認めることなどを報告している。これらの報告¹⁻³⁾は、個々の症例ではリスク要因の軽重により異なる動脈間で動脈硬化所見にかなりの差がみられることがあっても、全体としてみれば各々の動脈での動脈硬化所見の間に強い相関性がみられることを証明するものといえる。また、Internat-

図1 IAPのデータより頸動脈, 冠動脈, 腹部大動脈の動脈硬化性病変出現頻度と加齢の関係

(文献5より)



Bar graphs showing international Atherosclerosis Project autopsy data comparing mean percent surface area involved with atherosclerotic raised lesions in the abdominal aorta, carotid, and coronary arteries in both men and women aged 35 to 69 years. The surface area covered by raised lesions in the three coronary arteries has been averaged for comparison with average values of common and internal carotid arteries.

tional Atherosclerosis Project (IAP) のデータ⁵⁾では図1に示すように、男女ともに加齢とともに、腹部大動脈、冠動脈、頸部頸動脈の順に動脈硬化病変が進展することが報告されている。このことは、心筋梗塞などの虚血性心疾患 (ischemic heart disease ; IHD) が脳梗塞よりも若年齢で発症することや、病理的にも脳梗塞例の心筋梗塞合併例が心筋梗塞例の脳梗塞合併率より高いとする鈴木ら⁶⁾による報告ともよく一致している。また、Bogalusa Heart Studyからの報告⁷⁾では、若年剖検例 (6~30歳) で大動脈 (134例) と冠動脈 (119例) につきIAPと同様な方法で動脈硬化病変の進展を評価し、すでにこのような若年齢より大動脈ではLDL高値例では40%の例で、また冠動脈では5%に早期の動脈硬化病変が出現していることが明らかとなり、IAPのデータを裏付ける結果といえる。

2. 臨床疫学的研究

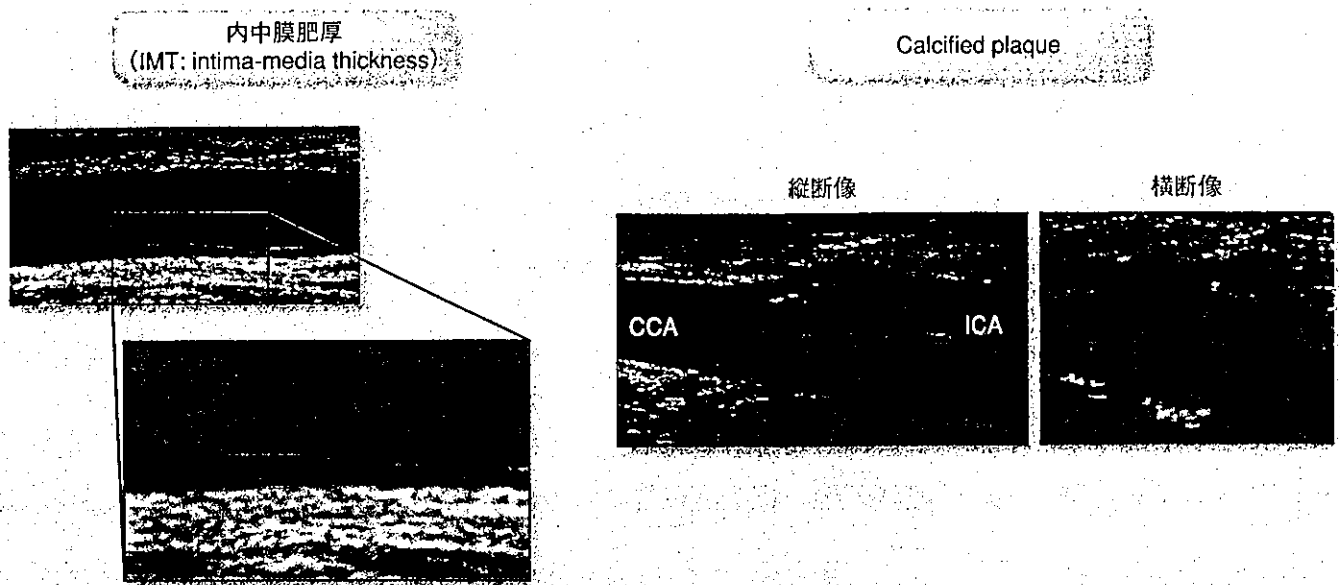
臨床的に動脈硬化性病変の臓器相関を検討した研究も数多く報告されているが、これらの研究には、単に有症候状態となった疾患の合併率を検討したものから、各種臨床検査法を用いて

より積極的に無症候性動脈硬化疾患の有無を検索したものまであり、その解釈には注意を要する。なかでも、特に高解像超音波断層法による頸部頸動脈病変の評価を脳動脈のみならず全身のアテローム性動脈硬化病変の進行を窺う手段として用いた研究は、動脈硬化の臓器相関を検討するうえできわめて有用な情報をもたらしつつあり、後述することとする。

合併率に関する研究としては、閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans ; ASO) とIHDや心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) の合併を検討した研究が多く報告されている。Ogrenらの検討⁸⁾では、ASO男性60例中33%にIHDを既往に認める (無症候性心筋虚血を含めると52%) のに対し、CVDは5%にみられたのみであったと報告されている。またValentineら⁹⁾によれば、45歳未満の若年発症ASO例59例中の実に71%に冠動脈硬化症の存在が証明されており、欧米のデータではASO例でのIHD合併頻度はきわめて高い。また、本邦における検討^{10~12)}でも平均年齢60~70歳のASO例におけるIHDやCVDの合併率はそれぞれ21~71%、7.8~8.4%とされ、冠動脈造影を含む詳細な検索を実施したものでは50%以上の症例にIHDが認められており、CVDの合併頻度が欧米より高い点を除けばほぼ同様な結果といえる。逆に、IHD例におけるASOの合併頻度は3%に過ぎないとされており、ASOは全身の動脈硬化が進んだ例で発現する病態であることを示唆する結果といえる。一方、Pasqualeら¹³⁾は、脳血管造影を施行した一過性脳虚血発作または軽症脳梗塞を呈するが虚血性心疾患の臨床徴候を示さない83例の連続症例で、負荷心電図や負荷心筋シンチによりIHDの有無を検索し、動脈硬化性病変を頸動脈に認める症例では30%以上の症例にIHDの合併を認めることを報告している。さらに、米国における58~68歳の

図2 頸動脈エコー法による動脈硬化性病変の評価

左：総頸動脈内膜-中膜厚 (IMT)、右：頸動脈分岐部にみられた石灰化を伴うプラーク。



2,632例の一卵性双生児での検討¹⁴⁾では、CVDの発現頻度は心筋梗塞の既往を有する例では有さないものの3倍(7.5% vs 2.4%)、逆に心筋梗塞の発現はCVD既往例では無既往群に比べ有意に高く(22.7% vs 8.3%)、さらに双生児の一方が心筋梗塞を有する際には、有さない場合の5倍のオッズ比でCVDを有する(10% vs 2.2%)ことが報告されており、両者の密接な相関が証明されている。

II. 頸動脈病変の超音波エコー法による評価

頸動脈の動脈硬化病変の超音波断層法による評価では、血管のIMTやプラークが評価されることが多い(図2)。IMTは、血管内膜と中膜の厚さの和に相当し¹⁵⁾、その肥厚は年齢¹⁶⁾、高血圧¹⁷⁾、糖尿病¹⁸⁾、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連づけられている¹⁹⁾。また、大脳白質病変、左室肥大、微量アルブミン尿などの標的臓器障害を有する患者でのIMTの肥厚が報告されている¹⁹⁾。さらに、IMTの肥厚

表1 心血管系疾患の一次予防におけるIMT

Rotterdam Study : independent 25% risk increase / 1SD IMT
Cardiovascular Health Study : independent 24% risk increase / 1SD IMT
Rotterdam Study : independent 34% risk increase / 1SD IMT
Cardiovascular Health Study : independent 28% risk increase / 1SD IMT
Edinburgh Artery Study : linked to intermittent claudication
Rotterdam Study : independent reduction of ankle-to-arm pressure index of 0.026 / 0.1 mm IMT

は冠動脈や大動脈、大腿動脈などの他の部位の動脈硬化性病変の有無や程度とも相関することが示されており、IMTの肥厚度は全身の動脈硬化病変の進行度を反映する指標と考えられる¹⁹⁾。事実、欧米で実施されたRotterdam研究²⁰⁾、Cardiovascular Health Study (CHS)²¹⁾などの各種の縦断的大規模臨床疫学的研究^{19)~22)}により、IMTの肥厚度が心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの発症率を有意に増加させることが証明されている(表1)。

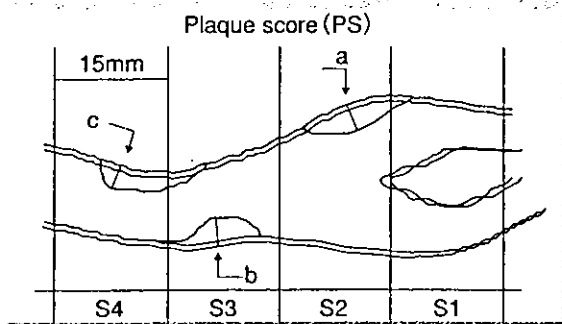
一方、より進行した動脈硬化病変と考えられるプラークについては、広義にはIMTの肥厚度の計測に含まれるが、その定義はIMT肥厚度の人種差や性差のために統一されておらず、研究者によりまちまちの定義がなされていた¹⁹⁾。著者らはプラークの臨床的意義に着目し、本邦人における病理像との対比によりIMTが1.1 mmを超える局所隆起性病変と定義し、左右頸動脈のプラーク病変厚の総和を求めCrauseら²³⁾に準じてプラークスコア (PS) として動脈硬化進行度の指標として用いてきた^{24~26)} (図3)。本指標は脳卒中患者や冠動脈疾患を有する患者では高値を示し、縦断的研究 (OSACA研究) からも脳卒

中発症・再発を予測する良い指標となることが明らかとされている²⁷⁾。PSはアテローム病変そのものから得られる指標であるため、狭義のIMTに比べ動脈硬化性疾患を有する患者における発症・再発の危険度を評価するうえではより優れた指標と考えられる^{28~30)}。

以上のように、頸動脈の動脈硬化病変の超音波法による評価は、病理像に対応した早期から晩期 (潰瘍性病変などを有する複合病変) までの病変を、その性状を含め定期的に簡便に定量評価しうるきわめて有用な方法である。しかしながら、これまでの欧米の大規模臨床研究においてもIMTの計測法は不統一であり (表2)、IMTを動脈硬化病変の真に有用な臨床的指標として確立するためにも、本邦における超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインを作成することが必須となっていた。その意味でも、日本脳神経超音波学会の頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会 (半田伸夫委員長) と動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班 (厚生労働省循環器病委託研究班: 班長 嶋本喬) によりガイドライン³¹⁾ がまとめられた意義はきわめて大きい。なかでも、動脈硬化のスクリーニングから脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を有する患者まで、最も再現性良く評価可能な共通の動脈硬化度指標として総頸動脈far wallの最大IMT (IMT-Cmax) が選別、確立された意義は大きく、昨年度の同班研

図3 超音波断層法により検索した動脈硬化性頸動脈病変の有無や程度と冠動脈疾患罹患率の関係

None : プラークスコア 0, Mild : プラークスコア 5未満, Moderate : プラークスコア 5~10, Severe : プラークスコア 10以上。(文献24より引用)



PS = a + b + c + (対側のplaqueの合計)
 PS = 0 : none 1.1 ≤ PS ≤ 5.0 : mild
 5.1 ≤ PS ≤ 10.0 : moderate 10.1 ≤ PS : severe

Handa N, Matsumoto M et al: Stroke 21(11): 1567-1572, 1990

表2 欧米での代表的研究における頸動脈硬化指標

研究 (STUDY)	測定項目 (INDEX)	部位 (SITE)	評価指標 (INDEX)
Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study	Maximum wall thickness 左右, near and far wall	CC, Bulb, IC 全部で12地点	12地点のMaximum wall thicknessの平均値
Cardiovascular Health Study (CHS)	Maximum wall thickness 左右, near and far wall	CC, Bulb, IC	Mean Max CC wall thickness Mean Max IC wall thickness
The Rotterdam Study	Mean wall thickness 左右, far wallのみ	CC 全部で6地点	6地点のMean wall thickness
The Vascular Aging (EVA) Study	Mean wall thickness 左右, far wallのみ	CC 全部で4地点	4地点のMean wall thickness

CC ; Common Carotid, IC ; Internal Carotid

究班(厚生労働省循環器病委託研究班: 班長 嶋本 喬)による多数例(11,371例; 男性7,327例, 女性4,044例)での検討により頸動脈病変肥厚の危険因子にも性差があることが示されている(表3)。

● おわりに

頸動脈硬化の超音波計測における共通指標としてのIMT-Cmaxの提唱は, 人口構造の高齢化の進行とともに激増することが予測されている動脈硬化性疾患の発症予防にどのような介入法が有用であるかを大規模臨床試験により検証, 確立して行くうえで欠かせない作業であったと思われる。よく物事の本質を掴むことを「首ねっ

表3 総頸動脈 far wall最大IMT ≥ 1.1 mmの関連要因(メタアナリシス要約)

一多変量調整オッズ比と95%信頼区間

	男	女
10歳の加齢	1.9(1.6~2.2)	1.0(0.8~1.4)
高血圧	1.7(1.3~1.9)	1.8(1.3~2.6)
高コレステロール血症	1.3(1.0~1.6)	1.5(1.0~2.1)
糖尿病	1.2(0.9~1.5)	2.5(1.2~5.2)
喫煙	1.0(0.9~1.1)	0.7(0.5~1.1)
脳卒中の既往	3.9(1.9~8.1)	4.5(1.2~17.2)
虚血性心疾患の既往	1.2(0.5~2.6)	1.9(0.3~11.2)

高血圧: 最大血圧値 140mmHg 以上 or 最小血圧値 90mmHg 以上 or 服薬中
 高コレステロール血症: 血清総コレステロール値 220mg/dl 以上 or 服薬中
 糖尿病: 空腹時血糖値 110mg/dl 以上 or 随時血糖値 140mg/dl 以上 or 治療中
 色文字は統計的に有意

こを押さえる」というが, 動脈硬化の好発部位である頸動脈分岐部の超音波断層法による臨床評価法の標準化は動脈硬化性疾患のまさに「首ねっこを押さえる」ことにつながる可能性が大きいものと期待される。

文 献

- Young W, Gofman JW, Tandy R, et al : The quantitation of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 6 : 300-308, 1960.
- Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V: Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation* 27 : 929-934, 1963.
- Mitchell JRA, Schwartz CJ : Relation-ship between arterial disease in different sites. *Br Med J* 1 : 1293-1301, 1962.
- Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al : Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 145 : 849-852, 1985.
- McGill HC Jr : Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 18 : 465-653, 1968.
- 鈴木慶二, 河原田ウメ子, 美原 樹, 大根田玄寿 : 臓器別にみた動脈硬化. *呼循* 39 : 635-642, 1991.
- Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al : Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 70 : 851-858, 1992.
- Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, et al : Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet* 342 : 1138-1141, 1993.
- Valentine RJ, Grayburn PA, Eichhorn EJ, et al : Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 19 : 668-674, 1994.
- 勝村達壽, 稲田 洋 : 下肢閉塞性動脈硬化症を合併する冠動脈疾患. *呼循* 39 : 647-650, 1991.
- 中島伸之 : 閉塞性動脈硬化症と冠動脈硬化症. *日本医事新報* No.3704 : 43-47, 1995.
- 前田喜一, 島田和幸 : 閉塞性動脈硬化症と脳血管障害. *日本医事新報* No.3713 : 11-14, 1995.
- Pasquale GD, Andreoli A, Pinelli G, et al : Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease : A prospective study of 83 patients. *Stroke* 17 : 1098-1101, 1986.
- Brass LM, Hartigan PM, Page WF, Concato J : Importance of cerebrovascular disease in studies of myocardial infarction. *Stroke* 27 : 1173-1176, 1996.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al : Intimal plus medial thickness of the arterial wall : a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* Dec ; 74 (6) : 1399-1406, 1986.
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al : Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *ARIC Investigators. Stroke* Sep ; 24 (9) : 1297-1304, 1993.
- Salonen R, Salonen JT : Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure : Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* Feb ; 23 (1) : 23-7, 1991.
- Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al : Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. Diabetes Care* Oct ; 15 (10) : 1290-4, 1992.
- Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ : The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 28 : 1231-1238, 2002.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al : Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96 : 1432-1437, 1997.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 340 : 14-22, 1999.
- Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, et al : Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 98 : 1504-1509, 1998.
- Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al : Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 17 : 270-275, 1986.
- Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al : Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21 : 1567-1572, 1990.
- Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, et al : Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25 : 566-570, 1994.
- Moriwaki H, Matsumoto M, Handa N, et al : Functional and anatomic evaluation of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 : 2234-2240, 1995.
- Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* 26 : 1781-1786, 1995.
- Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al : Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 32 : 1780-1785, 2001.
- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al : C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104 : 63-67, 2001.
- Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, et al : Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol* 28 : 1239-1243, 2002.
- 日本脳神経超音波学会, 頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会, 動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班 : 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案). *Neurosonology* 15 : 20-33, 2002.

脳梗塞の予防・治療戦略の新展開

松本昌泰

Masayasu Matsumoto : 広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科

■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いえる。なかでも、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、NSA (National Stroke Association) 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一次予防に関する詳報をAHA (American Heart Association) 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EUSI (European Stroke Initiative) が一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、その一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いえよう。

したがって本特集においては、まずはじめに「脳梗塞の予知・予防対策の充実」と題して予知・予防上重要と思われる7項目について、最近の進歩を概説いただいた。また、脳卒中診療を大きく変貌させる契機ともなった、超急性期の血栓溶解療法に代表される脳梗塞治療法の革新的進歩は、脳虚血病態の基礎的研究を土台とした病態診断技術や治療手段の進歩が相まって達成されてきたものである。その意味で、「様変わりする脳梗塞の急性期治療」では、さらなる進歩を期すために必要な4項目について現状と今後の課題をまとめていただいた。また、脳梗塞罹病者の増加とともに、今後ますます重要となる慢性期治療については、再発予防対策を中心に内科および外科の立場から解説いただくとともに、充実が求められるニューロリハビリテーションや後遺症・介護対策についても今後の展望をお願いし、4項目について解説いただいた。

これらの総説により、脳梗塞予防・治療戦術の多様性やその進歩が概観される。しかしながら、これらの最先端の予知・予防・診断・治療技術は適切な時期に適切な対象に対して無駄なく用いられてこそ、その真価を発揮する。少子高齢化社会の進行と

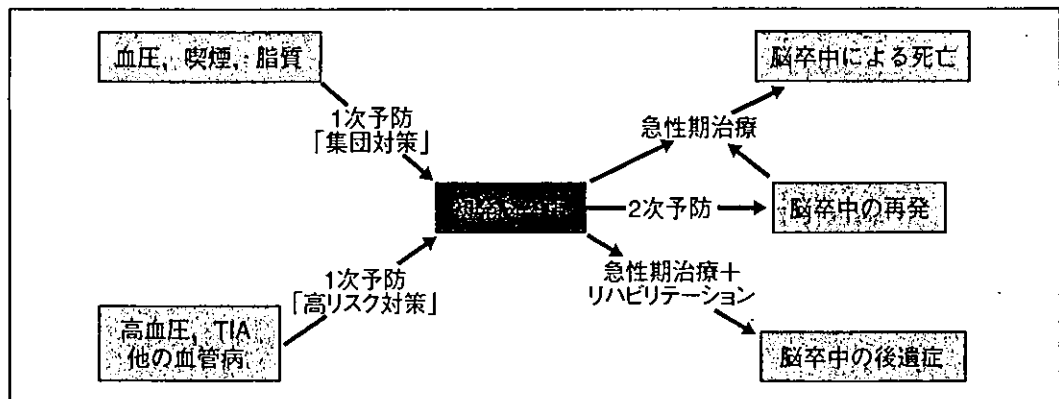


図 1 脳梗塞の発症と再発, および脳梗塞による死亡と後遺症を減らし健康を維持するための方策

ともに, 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・治療手段の有効性や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, 図 1 に示す各予防・治療介入ステップを, 戦略的にいかに効率よく組み合わせながら展開していくかが鍵を握ると思われる。本稿では, これらの介入ステップのうち, 一次・二次予防をめざした治療戦略構築上必須の医療経済学的評価法とその意義について解説を試みる。

■一次・二次予防対策と医療経済学的評価の意義

脳梗塞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。脳梗塞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。このうち, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症はいずれも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, 発症予防をめざ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, 一過性脳虚血発作 (TIA) 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。

では, 高リスク患者や脳梗塞慢性期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 2 には, ある治療的介入により脳卒中発症や再発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

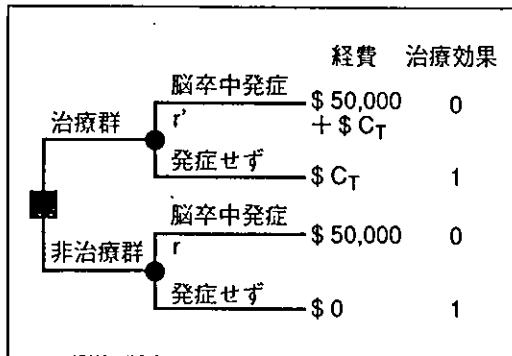


図 2 脳卒中発症予防のための新しい治療法を医療経済学的に評価するための判断樹の例 (文献 5 より引用)

なお、図中の r および r はそれぞれ本文中および表 1 の CER および EER に相当する。

表 1 判断樹 (decision tree) で重視される指標

$$ARR = CER(r) - EER(r)$$

$$NNT = 1/ARR$$

$$RRR = (CER - EER)/CER$$

絶対危険減少 (absolute risk reduction : ARR)

対照群事象率 (control event rate : CER)

実験群事象率 (experiment event rate : EER)

治療必要数 (numbers needed to treat : NNT)

相対危険減少 (relative risk reduction : RRR)

を示した⁵⁾。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こ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 (control event rate : CER) と総称) と治療群でのそれ (これを実験群事象率 (experiment event rate : EER) と呼ぶ) の差 (これを絶対危険減少 (absolute risk reduction : 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 (relative risk reduction : RRR) と呼び、 $RRR = (CER - EER)/CER$ で計算される) が用いられる (表 1)。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 (numbers needed to treat : 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 (表 1)。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 $\Delta Cost = C_T - ARR \times 5$ 万ドルで算出され、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 ($\Delta Cost / \Delta Effectiveness = \Delta Cost / ARR = C_T / ARR - 5$ 万ドル $= C_T \times NNT - 5$ 万ドル) を算出できる。この算出式からも明らかのように、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 3 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を基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ものが、「経費-効果」分析により示されている⁵⁾。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 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^{6,7)}。また、最近米国で公表された脳卒中の一次・二次予防法の各々

の NNT に関する比較結果⁸⁾を参考までに提示する (表 2)。

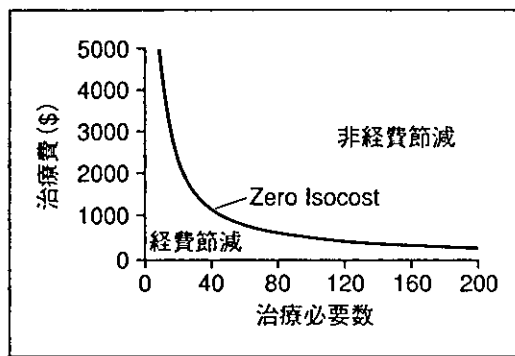


図 3 脳卒中にかかる経費節減の有無とある新しい予防的治療法の治療費と治療必要数の相互関係 (文献 5 より引用)

■おわりに

以上のごとく、各種の大規模臨床試験やその医療経済学的評価を経て脳梗塞の予防・治療戦略は革新的変化を遂げつつあるが、本邦の脳卒中臨床研究者が参加した国際的レベルの臨床試験は、唯一 Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)⁹⁾試験のみである。筆者も本研究に参加することによ

表 2 脳卒中発症一次・二次予防効果：NNT による比較 (文献 8 より改変)

予防法	相対リスク (RR) 減少率, % (95%信頼区間)	脳卒中発症 1 件 (/年) 予防のための NNT
一次予防法		
降圧療法 (高血圧時)	42 (33~50)	7937
スタチン療法 (コレステロール値上昇時)	25 (14~35)	13333
抗血小板療法		
アスピリン	RR 増加, 7 (-5~22)	有意差なし
心筋梗塞後のアスピリン	36 (15~51)	400
ACE 阻害薬	30 (15~43)	11111
頸動脈内膜剥離術 (無症候性狭窄時)	RR 増加, 423 (127~1107)	有意差なし
二次予防法		
降圧療法 (高血圧時)	28 (15~39)	51 (16.5)
スタチン療法 (コレステロール値上昇時)	25 (14~35)	57 (10.2)
ワルファリン療法 (非リウマチ性心房細動時)	62 (48~72)	13 (10.5)
禁煙	33 (29~38)	43 (10.5)
抗血小板療法		
アスピリン	28 (19~36)	77 (9.9)
チエノピリジン (対アスピリン)	13 (3~22)	64 (15.9)
頸動脈内膜剥離術 (症候性 (中等度/重度) 狭窄時)	44 (21~60)	26 (3.9)

り、エビデンスを真に有効に活用するためには、質の高いエビデンス作りに参画することが不可欠であることを痛感させられた。今後、質の高い臨床試験の推進なくしては、医療経済学的評価も不可能である。その意味でも、本邦における治療ガイドラインの作成や脳神経外科医による本格的な臨床試験（JET 研究など）の推進は極めて意義深い。現在筆者らが企画推進中の本格的な大規模臨床試験である Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 試験も是非とも成功させたいと思っている。これらの各種エビデンス作りへの脳卒中研究者の積極的な参画を心より期待している。また、多忙ななかで、筆者の依頼に応じて原稿を御寄稿いただいた諸氏に心より感謝したい。

文献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board. J Stroke Cerebrovasc Dis 1998 ; 7 : 162-4.
- 2) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. JAMA 1999 ; 281 : 1112-20.
- 3) Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Stroke 2001 ; 32 : 280-99.
- 4) Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. Eur J Neurol 2000 ; 7 : 607-23.
- 5) Lightowers S, McGuire A. Stroke 1998 ; 29 : 1827-32.
- 6) Derdeyn CP, Powers WJ. Stroke 1996 ; 27 : 1944-50.
- 7) Patel ST, Kuntz KM, Kent KC. Surgery 1998 ; 124 : 343-52.
- 8) Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. JAMA 2002 ; 288 : 1388-95.
- 9) PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001 ; 358 : 1033-41.

カレントセラピー

別刷

頸動脈肥厚

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科 教授 松本昌泰

頭蓋外の頸動脈，なかでもその分岐部近傍は動脈硬化病変の好発部位であり，特に超音波エコー法による頸動脈肥厚の評価は，非侵襲性，定量性，鋭敏性（早期から晩期病変までの評価が可能），経済性，臨床的有用性（治療法を選択や評価への応用など）などの多くの利点を有しており，動脈硬化病変の標準的評価法として急速に普及しつつある．本法では内膜—中膜厚（intima-media thickness：IMT）や粥腫（プラーク）が明瞭に評価可能であり，これらの指標と動脈硬化性疾患の発症やその危険因子との関係が明らかとされている．また，欧米で実施されたRotterdam研究，Cardiovascular Health Studyなどの各種の縦断的臨床疫学研究により，IMTの肥厚度が心筋梗塞，脳卒中，閉塞性動脈硬化症などの発症率を有意に増加させることが証明されている．さらに，超音波エコー法により評価した頸動脈病変の進展抑制を代用エンドポイントとした各種の大規模臨床試験も実施されるようになってきている．2001年には高血圧，糖尿病，高脂血症，肥満を有する人に対する頸動脈エコー検査に対して労災保険における二次健康診断給付事業もスタートしており，今後ますますその重要度が増すと思われる．しかしながら，これまでの臨床研究におけるIMTの計測法は不統一であり，IMTを動脈硬化病変の真に有用な臨床的指標として確立するためにも，本邦における頸動脈病変評価法のガイドラインを作成することが必須となっていた．その意味でも，日本脳神経超音波学会の頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会と動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する厚生労働省委託の研究班によりガイドライン「頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン」がまとめられ（Neurosonology 15：20，2002），最も再現性よく評価可能な共通の指標として総頸動脈far wallの最大IMTが選別，確立された意義はきわめて大きい．

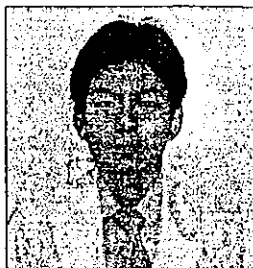
月刊カレントセラピー [別刷] 2003 VOL.21 NO.10

10月号

脳梗塞

~EBMと最近の治療~

- 脳卒中治療ガイドライン2003 ● 脳卒中データバンク ● 超急性期の治療 ● 急性期の治療 ● 脳保護療法 ● 抗血小板療法 ● 抗凝固療法 ● その他の治療



(1) 広島大学医学部・歯学部附属病院

(2) 広島大学大学院脳神経内科教授

野村 栄一(1) (救急部) - 写真 -, 郡山 達男(1) (脳神経内科講師), 松本 昌泰(2)

1 脳卒中治療ガイドライン 2003

EBMの重要性が強調される昨今、世界ではAmerican Heart AssociationやRoyal College of Physicians等が中心となり、エビデンスに基づいた脳卒中の治療ガイドラインがそれぞれ作成されてきた。わが国でも数年前から複数の脳卒中に関連した学会(日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会)が協同してガイドラインの作成に着手し、今年に入りその内容が公開された。このガイドラインの基礎となるrandomized controlled trial(RCT)やメタアナリシスは残念ながら欧米で行われたものが多く、日本の実情にそぐわないところもあるものの、わが国の脳卒中医療の標準化に大いに役立つものと思われる。脳卒中ガイドライン委員会の作成したevidence levelに関する分類を表1に、recommendation grade(推奨グレード)に関する分類を表2に示した。

2 脳卒中データバンク

脳卒中治療ガイドライン2003の「本治療ガイドラインを読んでいただく方のために」の中で「治療ガイドラインは生き物であり、常に改訂をしなければならぬ性質を持ったものである」と記されているとおり、今後は日本人が参加する質の高いエビデンスを数多く集積し、順次改訂を行っていく必要が

Table 1: Evidence level classification for stroke treatment. Columns: Evidence level (Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV), Content (RCT meta-analysis, RCT, well-designed comparative studies, etc.).

Table 2: Recommendation grade classification for stroke treatment. Columns: Recommendation grade (A, B, C1, C2, D), Content (strongly recommended, recommended, etc.).

ある。しかし、よりよいRCTを行うためには、まずわが国の脳卒中医療の実態を全国レベルでリアルタイムに把握できるシステムが必要と考えられる。脳卒中データバンクは、島根大学の小林祥泰教授が主任研究者として行った厚生科学研究費補助金による「脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究」により1999年に開始され、2001年までに約8,000例の症例を登録した。2002年からは日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門として全国の脳卒中中の急性期の症例を数多く扱う80以上の病院が参加して登録を行っている。この脳卒中データバンクからは多くの興味深い解析結果が得られている。本稿では、脳卒中治療ガイドライン

2003と脳卒中データバンクの解析結果を中心に脳梗塞のEBMと最近の治療について述べることにする。なおガイドラインのevidence levelの根拠となった研究論文についてはスペースの都合上紹介できなかったが、「脳卒中治療ガイドライン2003」にすべて示されているため、そちらを参照して頂ければ幸いである。

3 超急性期の治療

脳梗塞の治療としては、発症からきわめて短時間のうちに閉塞した血管を再開通させる血栓溶解療法を行うことができれば理想的である。実際に発症から3時間以内の超急性期にt-PAの静脈内投与を行うことの有効性が証明

され(Ib;表1に示した脳卒中ガイドライン委員会によるevidence level, 以下同様)、米国を中心にいくつかの国で使用が認可されている。また、発症から6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するプロウロキナーゼの経動脈的投与による選択的局所血栓溶解療法が有効であるとの報告もなされている(Ib, III)。ガイドラインではt-PAの静脈内投与はグレードA(表2に示した脳卒中ガイドライン委員会による推奨グレード, 以下同様)、経動脈的選択的局所血栓溶解療法はグレードBの推奨となっているが、現時点ではどちらの治療法もわが国において保険適応はなく、臨床試験が実施中である。ただし、これらの治療法は保険外使用として症例を選択してわが国でも実施されている。脳卒中データバンクによれば、登録された急性期脳梗塞5,874例のうち、226例(3.9%)に血栓溶解療法が施行されている。また、実際に血栓溶解療法の適応になる可能性のある発症3時間以内に入院した患者は全体の38%、6時間以内であれば50%と現時点においても意外に高率であり、わが国における臨床試験でその有効性が確認され、早期に保険適応となることが望まれる。

4 急性期の治療

現時点において血栓溶解療法には保険適応がないことと、発症6時間以降に来院されるケースも決して少なくないため、わが国の脳梗塞患者の大部分には脳保護薬あるいは抗血小板・凝固薬の投与を中心とした治療が行われている。

5 脳保護療法

脳保護薬ではフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンがわが国で行われた臨床試験においてその有効性が確認され(Ib)、臨床病型を問わず広く用いられている(推奨グレードB)。ただし、エダラボンは抗血小板・凝固作用を有さず、単独での使用は脳梗塞急性期における再発を抑制できない可能性があるため、抗血小板・凝固薬が併用されることも多い。脳卒中データ

バンクの登録症例では、エダラボンの単独療法は心原性脳塞栓症(エダラボン単独療法の66.7%)に対して用いられていることが多い。一方、アルガトロパンやオザグレルと併用する場合はそれ以外の臨床病型に対して多く用いられている。しかし、エダラボンの国内第Ⅲ相試験で対象となった症例のうち、心原性脳塞栓症の割合は低く、併用療法についての検討も行われていないため、今後は、これらの有効性の検証を進めていく必要があると考える。また、血栓溶解療法との併用も理論的には有効な手段であり、脳卒中データバンクにそのような症例が登録されつつあるが、これについても早急に有効性の検証を進める必要がある。

6 抗血小板療法

抗血小板薬では、脳梗塞発症48時間以内のアスピリンの投与の有効性が証明され(Ia)、その使用が推奨されている(推奨グレードA)。ただし、転帰改善効果に対するnumber needed to treatは80であり、その効果は必ずしも十分とはいえない。また、わが国に

おいては発症5日以内の脳血栓症に対するオザグレルナトリウム(オザグレル)の点滴静注の有効性が確認されており(Ib)、ラクナ梗塞を中心に広く用いられている(推奨グレードB)。脳卒中データバンクの登録症例でもラクナ梗塞の約60%にはオザグレルの単独投与が行われており、現時点でラクナ梗塞急性期のスタンダードな治療とよいと思われる。また、アテローム血栓性梗塞に対してはさらに強力な抗血小板療法が有効である可能性がある。最近、血小板のGPⅡb/Ⅲa拮抗薬のabciximabの虚血性脳血管障害に対する有効性が発表され注目されている。

7 抗凝固療法

抗凝固薬では、抗トロンピン薬であるアルガトロパンの点滴静注が、発症48時間以内の病変最大径が1.5cmを超すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)に対して有効であることが確認されており(Ib)、アテローム血栓性脳梗塞を中心に使用されている(推奨グレードB)。急性期からの未分画ヘパリンの使用は、脳梗塞の再発は有意に減少

するが、出血性合併症がその有効性を相殺してしまうとして、その使用は積極的には推奨されていない(推奨グレードC1)。低分子ヘパリンやヘパリノイドについてもヘパリノイドがアテローム血栓性梗塞で有効であるとの報告がみられるもの(Ib)やはり積極的な使用は推奨されていない(推奨グレードC1)。しかし、現実にはヘパリンは心原性脳塞栓症を中心にわが国では広く用いられている。脳卒中データバンクの解析では、脳梗塞全体の21%、心原性脳塞栓症に限定すると41.5%に急性期からヘパリンが投与されている。ヘパリンを出血性脳卒中のリスクが低い症例を選択して使用する限りにおいては、有効である可能性が高いので、入院時に重症度(Japan Stroke ScaleやNIH Stroke Scale等で評価)や画像診断(Diffusion MRI, Perfusion MRI等で評価)を組み合わせて出血性脳卒中のリスクを評価し、リスクの少ない症例を選んで使用するという工夫が必要になってくると思われる。実際、脳卒中データバンクに登録された心原性脳塞栓症のうち入院時の重症度が

Japan Stroke Scaleで5~20点の群は、ヘパリンを使用することで退院時の予後が改善されるという解析結果も得られている。また、前述のエダラボンとの併用、アルガトロパンの心原性脳塞栓症に対する有効性、あるいはトロンボモジュリンなど新しい抗凝固薬の有効性についても今後検討していく必要がある。

8 その他の治療

脳浮腫管理ではグリセロールの静脈内投与は脳浮腫を改善し、さらに脳血流量の増加、脳代謝の改善効果もあり大梗塞での救命に有効であることが証明され(Ia, Ib)、その使用が推奨されている(推奨グレードB)。一方、マンニトールの効果は科学的根拠に乏しく推奨グレードはC1となっている。開頭による外減圧療法については70歳未満で、保存的治療を施行しても進行性の意識障害を有し、CT所見で明らかな脳幹部への圧迫所見を認める症例では、発症24時間以内の硬膜形成を伴う外減圧術の有効性が証明され(Ⅱa, Ⅲ)、グレードBで推奨されている。それ以

外的減圧開頭術、脳室ドレナージの推奨レベルはグレードC1となっている。その他、デキストラン、アルブミンによる血液希釈療法、高圧酸素療法は推奨グレードC1となっている。低体温療法、平温療法、急性期の緊急頸動脈内膜剥離術(CEA)、経皮的血管形成

術(PTA)、ステント留置術もいずれも推奨グレードC1となっており、今後のエビデンスの集積が待たれる。

おわりに

以上、脳梗塞のEBMと最近の治療について脳卒中治療ガイドライン2003

と脳卒中データバンクの解析結果の紹介を中心に行った。今後、データバンクの解析からよりよい臨床試験が計画され、その結果によってガイドラインが改訂され、それをまたデータバンクに登録し解析するといった流れが確立され、脳梗塞の治療法がより速いスピー

ドで進歩していくことを期待したい。

文 献

- 1) 藤原幸人ほか編：脳卒中治療ガイドライン2003
- 2) 小林祥泰編：脳卒中データバンク、中山書店、2003

糖尿病における脳血管障害の病態と特徴

北村 健^{*1*2} 松本昌泰^{**1}

要 旨

糖尿病患者は非糖尿病患者と比較し、脳梗塞の危険度は約2～3倍であり、本邦では穿通枝動脈領域の梗塞が多い。主幹動脈の変化は椎骨脳底動脈系に強いが、頸動脈病変も早期より見られる。その中間的な病態である branch atheromatous disease や無症候性脳梗塞を来すものも多く、多様である。インスリン抵抗性は他の危険因子の併発や凝固線溶系の変化も来し、脳血管障害の危険因子として重要である。

はじめに

近年我が国において糖尿病患者は増加しているが、血糖降下療法の進歩により著しい高血糖を来す症例は激減し、糖尿病性昏睡など糖尿病自体による死亡例は珍しくなったものの、その合併症は細小血管障害や虚血性心疾患、脳血管障害などの大血管障害など多彩であり、糖尿病患者の機能的・生命的予後を大きく左右する。脳血管障害といってもさまざまな病態が含まれるが、その分類として現在国際的に最も広く用いられているのが1990年に発表されたNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 分類Ⅲである(表1)¹⁾。このうち、糖尿病患者の一般臨床において最も問題となるのは、「局所性脳機能障害に含まれる脳梗塞」であ

る²⁾。本稿では、糖尿病に伴う脳血管障害、特に脳梗塞を中心とした虚血性脳疾患について、その疫学的特徴、病態について述べることとする。

疫 学

欧米の報告では、糖尿病患者の死因で虚血性心疾患の占める割合が大きく、6割程度とされる。しかし、1981～90年における本邦の糖尿病患者11,648人の死因の検討³⁾では、血管障害全体(糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害)での死亡は男性35.7%、女性44.9%、総計39.3%であり、うち脳血管障害は男性12.4%、女性15.2%、総計13.5%であるが、虚血性心疾患は男性13.1%、女性16.8%、総計14.6%であった。このように本邦の最近の糖尿病患者の死因に関する報告では、脳血管障害が占める割合は虚血性心疾患のそれに匹敵するとされる。

一般に本邦の糖尿病患者では非糖尿病患者と比較し、虚血性脳血管障害を来す相対的危険度は2～3倍であるとの報告が多く、またそ

^{*1} 広島大学大学院医学研究科
病態探究医科学脳神経内科

^{**1} 同 教授 ^{*2} 済生会広島病院 神経内科

キーワード：糖尿病，脳梗塞，インスリン抵抗性，
Branch atheromatous disease，
無症候性脳梗塞