

表1 NINDS IIIによる脳血管障害の分類 III (NINDS)

A. 無症候性
B. 局所性脳機能障害
1. 一過性脳虚血発作 (TIAs)
a. 頸動脈系
b. 椎骨脳底動脈系
c. 両者
d. 部位不明
e. TIAの疑い
2. 脳卒中
a. 時間的経過
1) 改善
2) 増悪
3) 不変
b. 脳卒中の病型
1) 脳出血
2) クモ膜下出血
3) 動静脈奇形からの頭蓋内出血
4) 脳梗塞
a) 機序
(1) 血栓性, (2) 塞栓性,
(3) 血行力学性
b) 臨床病型
(1) 血栓性梗塞, (2) 心原性脳塞栓,
(3) ラクナ梗塞, (4) その他
c) 部位による症候
(1) 内頸動脈, (2) 中大脳動脈,
(3) 前大脳動脈, (4) 椎骨脳底動脈
C. 脳血管性痴呆
D. 高血圧性脳症

の傾向は女性に強いとされる。脳出血と糖尿病との関連は否定的であることが一般的であるが、脳梗塞でも脳出血でも、いったん発症した場合、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して予後が悪いとの報告がある。

糖尿病患者における血液凝固能の変化

糖尿病患者に虚血性脳疾患が多発する原因として、① 高血圧や高脂血症の合併が多く、おのおのが相互に密接に関係し、動脈硬化の促進因子となる。② 糖尿病患者では、アン

チトロンピンⅢ活性の低下やカリクレイン、血液凝固第Ⅻ, Ⅺ, Ⅷ因子, von Willebrand因子 (vWF), フィブリンノーゲンの上昇などによる凝固系亢進, PAI-1の活性化による線溶系の抑制, 種々の原因による血小板の粘着能・凝集能の亢進や血小板膜の流動性の低下を来す。また, フィブリンノーゲンやグロブリンの増加が血液粘稠度の亢進を来すほか, 接着分子の発現増加を来し, 白血球の内皮への接着を促進することから血流が低下する。これらによる凝固亢進, 線溶系抑制, 血小板機能亢進, レオロジーの変化が重なり, 血管閉塞を来しやすい状態になると考えられる。

脳血管構造と糖尿病

脳血管障害では病変主座である血管径から large vessel disease と small vessel disease に大別される。large vessel に該当するのは、総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前、中、後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈に至る血管であり、small vessel に該当するのは、これらの脳主幹動脈から分枝し脳底部より脳実質内を穿通する深部穿通枝や大脳皮質から深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝である。

また、総頸動脈や椎骨動脈は栄養血管 (vasa vasorum) を有する弾性型動脈であるが、それ以外の内頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型動脈である。頭蓋外の内頸動脈や外頸動脈とその分枝には他の弾性動脈と同様に血液脳関門がないのに対し、頭蓋内の内頸動脈や脳底部の血管には血液脳関門が存在する。こういった構造上の特徴から、脳血管の動脈硬化性変化は部位によって違った機序で進行すると考えられる。血液脳関門の存在しない頭蓋外の内頸動脈は心血管と同様の機序で粥状硬化を来しやすいが、血液脳関門の存在する頭蓋内の血管ではまず高血圧、酸化的ストレスなど内皮細胞障害を介して血液脳関

門が破壊されてから動脈硬化性変化を来すと考えられている。このように糖尿病患者でも頭蓋内の血管病変形成には高血圧が深くかかわっているわけであるが、糖尿病による高血糖やインスリン抵抗性による活性酸素産生の増大などの酸化的ストレスも内皮細胞障害を引き起こしていることが推測される⁹⁾。

糖尿病で見られる脳梗塞

糖尿病による脳梗塞として関連が知られるのは、NINDSⅢ分類の脳梗塞のうち心原性脳塞栓症を除いたアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞である。

ラクナ梗塞は前述した small vessel に該当する穿通枝領域の梗塞であり、その形成機序については高血圧に起因した脂肪硝子変性 (lipohyalinosis) による閉塞機転が主体と考えられているが、糖尿病患者では細小血管症の進行に伴い MRI 上のラクナ梗塞が増加することが報告されており⁵⁾、糖尿病による酸化的ストレスを介するなど機序の関与が予想される。

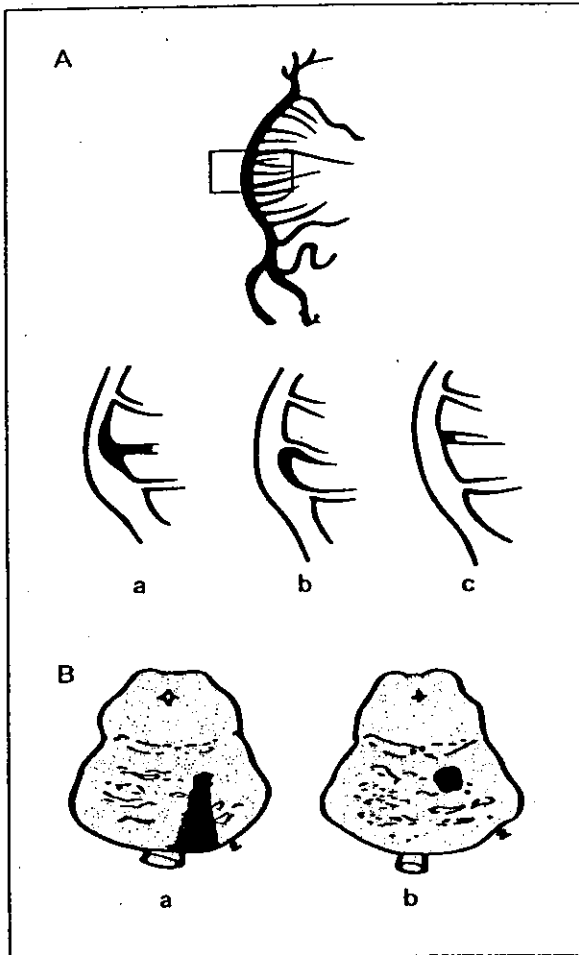
一方主幹動脈の変化としては、Kameyamaらの剖検例の検討⁶⁾によると、内頸動脈と椎骨動脈の動脈硬化変化が糖尿病患者で非糖尿病患者より高度であるが、特に椎骨脳底動脈系の領域にその変化は強かったとしている。このように一般に糖尿病患者の病変は小脳、脳幹、視床など椎骨脳底動脈系の還流域に多いとされ、近年の頭部 MRI 所見の検討でもテント下病変が有意に多い⁷⁾としている。これは、先に述べた血管構造の差に関係するものかもしれない。

内頸動脈系の病変についても頸動脈病変が早期から見られ、糖尿病患者の脳梗塞との関連が示されている。Gillettら⁸⁾によると、頸動脈に偶発的に雑音を聴取する2型糖尿病患者では、初めの2年で脳梗塞を発症する危険は6倍以上であるとしている。また、頸動脈

エコー検査における内中膜複合体厚 (IMT) の検討では、糖尿病患者で IMT の肥厚が見られることが知られ、Matsumotoら⁹⁾による日本人の2型糖尿病患者438名(虚血性脳疾患45名、対照393名)の検討では、総頸動脈内中膜複合体厚 (CCA-IMT) は虚血性脳疾患群で $1.23 \pm 0.04\text{mm}$ 、対照群で $0.95 \pm 0.01\text{mm}$ と前者で有意に厚く、糖尿病患者においても他の動脈硬化と同様に IMT が血管障害の指標となると考えられる。境界型の患者ですでに IMT が糖尿病患者と同等に肥厚しているとの報告¹⁰⁾もあり、糖尿病早期の動脈硬化の指標となりうる。

糖尿病が関与する脳梗塞の病態として、Caplanはこういったアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞に加え、穿通枝動脈の入口部に病変を形成する特異な分枝動脈の変化を branch atheromatous disease (BAD) として挙げている¹¹⁾。病変は穿通枝動脈の入口部に形成されるため、梗塞巣は流域全域に広がり、通常のラクナ梗塞と比べると大きく(いわゆる giant lacuna)、脳表に沿うように広がる。Caplanによると、BADの臨床的特徴としては、穿通枝の虚血の進行に伴い、一過性脳虚血発作(TIA)や徐々に症状が進行し、明らかな主幹動脈の狭窄や塞栓を伴わず、高血圧の既往がない¹²⁾、としている。分枝動脈の閉塞機転としては、①主幹動脈に形成され、分枝動脈の入口部を閉塞したプラーク、②主幹動脈から分枝動脈内へ伸展したプラーク(junctional plaque)、③分枝動脈の入口部に形成されたプラークの3種類が存在するとしている(図1a)¹³⁾。またこういった変化を来す血管としては、①レンズ核線条体動脈、②視床膝状体動脈、③前脈絡叢動脈、④Heubner動脈、⑤視床穿通動脈、⑥傍正中動脈、短回旋動脈を挙げている¹⁴⁾。Caplanが示すように、BADを来す患者は一般的に高血圧を持つ患者が通常のラクナ梗

図1 Branch atheromatous disease (BAD)の病態 (文献¹³⁾より引用改変)



A: BADの3つの病態。上段は椎骨脳底動脈系血管のやや斜めからの図。下段は上段のボックス内の血管におけるBADの3つの病態。a: 主幹動脈に形成され、分枝動脈の入口部を閉塞したプラーク、b: 主幹動脈から分枝動脈内へ伸展したプラーク、c: 分枝動脈の入口部に形成されたプラーク
B: 橋におけるBAD病変とラクナ病変の分布の違い。
a: BADの場合、脳底部まで病変は広がる。
b: ラクナ梗塞の場合。

塞と比べて少なく、むしろ糖尿病や高脂血症を持つ患者が多いとされる。したがって特に糖尿病患者では、発症早期にラクナ梗塞様の症状を呈しても、症状が徐々に増悪する場合はBADの可能性を念頭に置くことが必要である。BADの形成機序としては、通常の穿通枝梗塞の原因であるlypohyalinosisではな

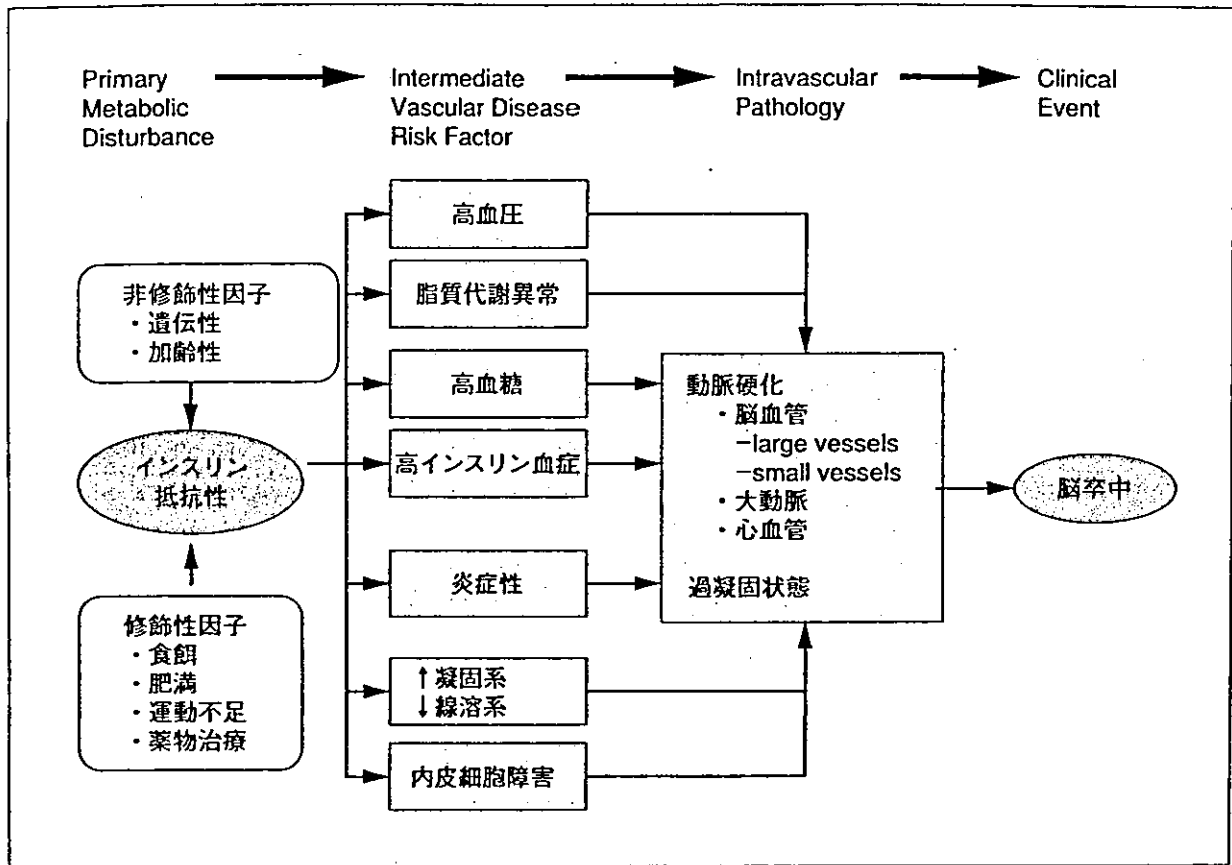
く粥状硬化が考えられており、治療は抗血小板薬などが挙げられるが、必ずしも効果が十分ではない症例も多く、症状が進行する例もあり注意を要する。

糖尿病と無症候性脳梗塞、 一過性脳虚血発作 (TIA)

糖尿病患者では無症候性脳梗塞の頻度も高いことが知られる。無症候性脳梗塞はCTやMRIなどの画像検査手段の進歩に伴ってその存在が知られるようになったが、我が国では厚生省研究班の診断基準(試案)では、無症候性脳血管障害として、①血管性の脳実質病巣による神経症候がない、②TIAを含む脳卒中の既往がない、③画像診断上で血管性の脳実質病変の存在が確認されると定義されている¹²⁾。無症候性脳梗塞の病的意義についてはまだまだ議論のあるところであるが、発生機序は一般の有症候性脳梗塞と変わらないとされており、また脳ドック例の検討で無症候性脳梗塞を有する群は、有さない群に比べて約10倍の脳梗塞の発生率をみたとの報告もある¹³⁾。無症候性脳梗塞のケースでも有症候性脳梗塞の例と同様に、新たな脳梗塞の発生を呈する危険群としてとらえるなどの対応が望ましい。

TIAは、脳虚血による局所神経症状が一過性に出現し24時間以内に消失するものであるが、その機序としては微小塞栓性と血行力学性が考えられている。前者は主に頸動脈などに形成された壁在血栓が剥離し、末梢の血管へ流れ、閉塞することによる。この血栓は容易に溶解されるため症状が一過性となるもので、TIAの大部分はこの機序によるものである。後者は主幹動脈の狭小化による潜在的な血流不全に何らかの血行力学的負荷(頭位の変換、脱水、血圧低下など)が加わり、一過性に血流不全の増悪を来すものである。いずれにしても主幹動脈の変化が根底に

図2 インスリン抵抗性と脳梗塞 (文献¹⁵⁾より引用改変)



あり, large vessel disease としてとらえるべき病態であり, 主幹動脈の検索が重要である。

インスリン抵抗性と脳血管障害

糖尿病だけではなくインスリン抵抗性自体が脳梗塞の危険因子であるとして, 最近注目されている。2型糖尿病患者の多くはインスリン抵抗性を持つとされるが, 非糖尿病患者にもインスリン抵抗性を持つものがかなり存在するとされる。

非糖尿病患者の脳梗塞もしくは TIA 患者で, 約 50% にインスリン抵抗性を認めたとする報告もある¹⁴⁾。インスリン抵抗性は耐糖能異常だけでなく, 高血圧や高脂血症を来すほか, 線溶系の低下, 血管内皮機能の障害, 血小板凝集能の亢進などに関連するとされ, これらの異常が総合的に動脈硬化を促進し, 易血栓

性の状態となり, その結果血管障害に至るものと推測されている (図2)¹⁵⁾。インスリン抵抗性と脳梗塞との関連は幾つかの前向き研究で示されており, 相対危険度は2%前後であるという報告が多い¹⁶⁻¹⁹⁾。したがって, インスリン抵抗性の改善は脳梗塞予防に有用であることが推測される。インスリン抵抗性の改善が示される薬剤として, ピオグリタゾンなどのチアゾリジン誘導体類やメトホルミン, プラバスタチンなどがあるが, このうちメトホルミンについては, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) にてインスリンやスルホニル尿素 (SU) 薬での加療群と比較して有意に脳梗塞発症率が低かったとされており²⁰⁾, インスリン抵抗性の検討, 加療が脳梗塞予防に有効であることを示している。

ま と め

糖尿病患者では、非糖尿病患者と比較して虚血性脳疾患を来す危険度は2倍以上である。その原因機序の詳細はいまだ不明であるが、糖尿病自体による血行力学的動態の変化、血液凝固系の変化や、併発する高血圧や高脂血症などとの相乗効果とその機序と推測される。特にインスリン抵抗性は、糖尿病患者だけではなく健常人にも潜在的に存在し、耐糖能異常だけではなく、高血圧、高脂血症、血液凝固異常など幅広い異常を来す原因となる。今後はインスリン抵抗性という側面からの病態の解明が重要であると考えられる。

文 献

- 1) Classification of Cerebrovascular Disease III: Special report from National Institute of Neurological Disorders & Stroke (NINDS). *Stroke* 21 (4): 637-676, 1990.
- 2) 松本昌泰: 脳血管障害の病態と治療. *最新医* 55 (6): 1175-1182, 2002.
- 3) 坂本信夫, 他: アンケート調査による日本人糖尿病の死因-1981~1990年の10年間, 11,648名での検討-. *糖尿病* 37 (10): 773-788, 1994.
- 4) 山下拓史, 他: 糖尿病と脳血管障害の分子医学. *現代医療* 35 (9): 2251-2257, 2003.
- 5) Inoue T, et al: The changes of lacunar state during a 5-year period in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 42 (3): 155-160, 1998.
- 6) Kameyama M, et al: Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* 24 (Suppl): S205-208, 1994.
- 7) Iwase M, et al: Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. *Diabetes Res Clin Pract* 42 (2): 109-116, 1998.
- 8) Gillett M, et al: Prospective evaluation of carotid bruit as a predictor of first stroke in type 2 diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Stroke* 34 (9): 2145-2151, 2003.
- 9) Matsumoto K, et al: Correlation between common carotid arterial wall thickness and ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 51 (2): 244-247, 2002.
- 10) Yamasaki Y, et al: Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38 (5): 585-591, 1995.
- 11) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: a neglected understudied, and underused concept. *Neurology* 39 (9): 1246-1250, 1989.
- 12) 澤田 徹, 他: 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. *脳卒中* 19 (6): 489-496, 1997.
- 13) Kobayashi S, et al: Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relationship to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* 22 (11): 1379-1383, 1991.
- 14) Kernan WN, et al: Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology* 60 (9): 1447-1451, 2003.
- 15) Kernan WN, et al: Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 59 (6): 809-815, 2002.
- 16) Pyorala M, et al: Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 29 (2): 1860-1866, 1998.
- 17) Wannamethee SG, et al: Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* 30 (9): 1780-1786, 1999.
- 18) Folsom AR, et al: Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 22 (7): 1077-1083, 1999.
- 19) Lakka HM, et al: Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. *Arch Intern Med* 160 (8): 1160-1168, 2000.
- 20) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (9131): 854-865, 1998.

**The Pathophysiology and Feature of the Cerebrovascular Disease
in Diabetic Patients**

Takeshi Kitamura^{1,2}, Masayasu Matsumoto¹

¹ Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics,
Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

² Department of Neurology, Saiseikai Hiroshima Hospital

④ EBM時代の脳の危機管理:Brain Attack & Failureの制圧をめざして

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

かつて脳卒中といえ、その大半は脳出血が占め、血腫除去術などの脳外科的治療の対象となる疾病とのイメージが強く、内科的治療については無力感が支配していた。しかしながら、降圧療法の進歩などにより、今日では脳卒中の大半は内科的治療の対象となる脳梗塞で占められるようになってきている。また、その救命率も向上しており、的確な病態診断に基づく内科的治療により、その再発予防や脳血管性痴呆への移行を阻止することがきわめて重要な課題となつてきている。さらに、血栓溶解療法に代表される新たな脳梗塞超急性期治療法の登場やMRI拡散強調画像法等に代表される画像診断法の進歩により、脳梗塞急性期の診療もEBMに基づく治療へと大きく変貌しつつある。ただし、これらの最先端の診断・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ともに、限られた医療福祉関連の財源を如何に効率良く配分、運用するかは死活的意義を有する課題となつてきており、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今後の脳の危機管理を進歩させる上で鍵を握ると思われる。

講演では、先ずはじめに、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（発症後3-6時間以内）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の現状とその意義について、その象徴的言葉ともいえる「Brain Attack」の重要性を強調しながら紹介した。「Brain Attack」とは、脳卒中は治療可能な「脳の危機」であり、「Heart Attack」と同様に救急対応すべき疾患であることを強調するべく創生された用語である（図2）。

また、多様な症状で発症する脳梗塞患者を早期に専門的治療が可能な施設に搬送するためには、脳卒中救急医療体制の整備とともに、その主な症状に関する知識を医療関係者はもとより広く一般大衆

に対しても啓発する活動が欠かせない。表1には医療関係者に対する啓発活動（Brain Attackキャンペーン）に用いられている症状を提示する。

しかしながら、危機管理における最善の策が、危機の発生を予知、予防することであるように、脳卒中についてもその予知、予防対策を充実させることが最も重要な危機管理法といえる。なかでも平成12年に実施された全国の急性期脳卒中を数多く扱う医療機関の調査により、アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症が増加しつつあることを示すとともに、これらの脳梗塞患者における病態診断法や治療法の進歩につき、頸動脈や大動脈の粥腫病変の超音波法による評価の重要性やその抗血栓治療における経頭蓋超音波ドプラ法による微小栓子シグナルモニターの有用性などについて実例を挙げながら解説を加えた。さらに、内科領域で扱う機会の多い脳梗塞の予防に関するEBMの推進に不可欠な、各種の臨床研究やそのメタ解析を、抗血栓療法（APT、ATTなど）、抗高脂血症療法（4S、CARE、LIPIDなど）、糖尿病や高血圧のコントロールに関するトライアル（UKPDS、WHO-ISHメタ解析、PROGRESS試験など）などについて最新の知見を紹介した。また、表2には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に関する比較結果を参考までに提示する。この表からも明らかな如く、高血圧の適切なコントロー

ルは脳卒中発症・再発予防止極めて有効であるが、その治療により逆に脳梗塞が誘発された例も稀ならず見られており、脳の臓器障害度を常に評価する姿勢が欠かせない（表3）。

以上、講演でも紹介した如く、各種の大規模臨床試験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）試験のみである。著者も本研究に参加することにより、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。質の高い臨床試験の推進なくしては、今後不可欠な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。現在著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（図3）も是非とも成功させなければと思っている。なお、本講演の副題に用いたBrain Failure（脳不全）はHeart Failure（心不全）に対応する言葉として著者が提唱している用語であり、認知脳機能障害を示しており、重度の障害は痴呆症に相当する（表4）。最近の臨床試験では脳卒中のみならず痴呆症の発症をも予防

しうることを示唆する結果が多く報告されており、その意味でこのような副題をつけ講演にて解説したが、紙面の制限もあり本講演録では省略させていただいた。また、以上のようなBrain Attack & Failureと闘う戦士の養成は極めて需要が大きいが、これらの疾病との闘いにはまさにチーム医療の担い手としての役割が期待されており、平成15年度にその主

役としての活躍が期待される脳卒中専門医認定制度が設立された意義も極めて大きい(図4)。なお、このような講演の機会を与えていただきました岸会長をはじめ山県郡医師会の諸先生方に感謝申し上げますとともに、今後とも教室員共々、ご指導ご鞭撻賜りますようよろしくお願い申し上げます。

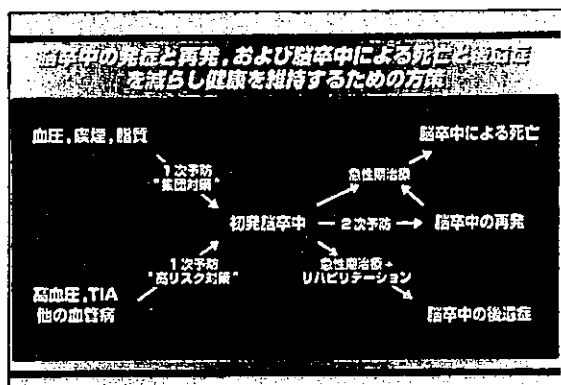


図1. 脳梗塞の発症と再発、および脳梗塞による死亡と後遺症を減らし健康を維持するための方策

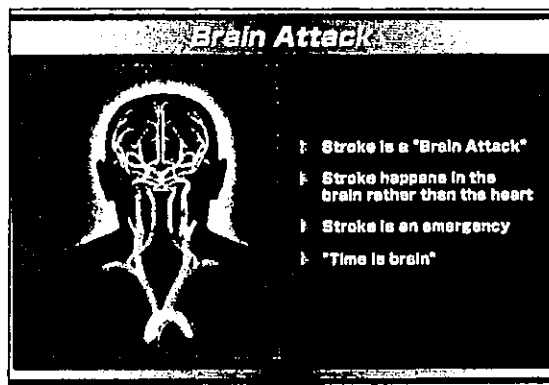


図2. 米国NSA (National Stroke Association) によるBrain Attackキャンペーン用のポスター「Time is Brain」(「時は脳なり」)などの標語とともに、脳卒中が救急対応すべき治療可能な疾病になったことを訴えている。

一過性脳虚血発作と脳梗塞の一般的な症状	
片側の麻痺:	通常身体の一側の脱力、不器用さまたは重い感じ
一側の痺れ感:	通常身体の一側の知覚低下、ピリピリ感や異常知覚
言語障害:	言語了解や発語の障害(失語症)や不明瞭発語(構音障害)
片眼の失明:	痛みのない一側の視力消失、しばしばカーテンが下がると表現される
めまい:	安静時にも持続するぐるぐる回転する感じ。めまいのみでは非血管性の疾患のありふれた症状である。したがって、少なくとももう1つの一過性脳虚血発作あるいは脳梗塞の症状も存在することが必要。
失調:	平衡感覚の悪化、歩行時のつまづき、よろめき、身体の一側の協調運動障害

表1. 一過性脳虚血発作と脳梗塞の一般的な症状
2000年に米国救命救急学会が発表したガイドラインに収載され、医療者用の啓発に用いられている。

Strategy	Relative Risk (RR) Reduction, % (95% Confidence Interval)	Number Needed to Treat to Prevent 1 Stroke a Year
Primary Prevention Strategies		
Anti-hypertensive therapy if blood pressure elevated	42 (35-50)	7977
Statins if cholesterol levels elevated	26 (14-38)	13333
Antiplatelet therapy		
Aspirin	RR increase, 7 (RR reduction of 5% to RR increase of 23%)	Not significant
Aspirin after myocardial infarction	26 (15-34)	460
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	20 (15-23)	11111
Carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis	RR increase, 425 (117-1,107)	Not significant
Secondary Prevention Strategies		
Anti-hypertensive therapy if blood pressure elevated	20 (15-27)	51 (14.5)
Statins if cholesterol levels elevated	26 (14-35)	57 (16.2)
Warfarin for nonrheumatic atrial fibrillation	63 (40-72)	13 (18.5)
Smoking cessation	33 (29-36)	42 (18.3)
Antiplatelet therapy		
Aspirin	20 (10-30)	77 (19.9)
Thrombolysis (or aspirin)	13 (10-13)	66 (15.9)
Carotid endarterectomy for asymptomatic moderate/severe stenosis	44 (31-60)	26 (16.9)

表2. 脳卒中発症一次・二次予防効果:NNTによる比較
なお、二次予防のNNTにつけた括弧内の数字は対象者の有病率より算出された回避される脳卒中再発の割合を%/年で示したものである。

降圧療法前における脳の臓器障害の評価と降圧療法中の留意点	
降圧療法前	<p>問診：既往の一定値超過発作やBrain Attack症状の有無 (入浴中タオルが手から離れなかったかなどをできるだけ具体的に聞く) 症状に脳卒中発症の有無(特にも広下血などが疑われる) 高血圧では長谷川式テストなどにより認知機能を確認しておく 身体所見：四肢、顔面下及び肢端部の圧痛性腫脹の有無など 眼底検査 検査法：経頭暈エコー、さらに要すればMRA・MRIなどによる評価を実施</p>
降圧療法中の留意点	<p>①急激な降圧を避け、脳循環不全のリスクに留意しつつ、徐々に降圧をかける (脳血管性認知症予防にアテローム生成を抑制する効果は脳心の状態を要する) ②脳温度の過度の低下を避けるため降圧薬の処方法や用法も工夫する ③降圧薬の中断や不規則な投与による急激な血圧変動を避けるため、コンプライアンスの向上を図る ④血上昇など、ほかの危険因子を悪化させないよう十分に配慮する</p>

表3. 降圧療法前における脳の臓器障害の評価と降圧療法中の留意点

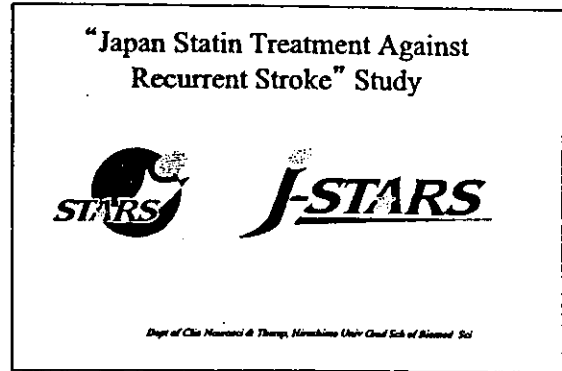


図3. J-STARSのロゴマーク

本研究では2つのロゴマークを使用している。当講座ではDepartment Colorとして瀬戸内の美しい海や世界への広がりという意味するmarineblueを採用しており、その色を用いるとともに、星印は日本列島を意味するJの字の広島的位置に付けさせていただいた(左の図)。また、広島はJRWestの丁度中心に位置することからもレールスターをもじったロゴマーク(右の図)も用いている。

脳イベントと心イベントのアナロジー	
<ul style="list-style-type: none"> 脳イベント: TIA/脳卒中発作&脳不全(認知機能障害など)? Brain Attack & Failure 心イベント: 狭心症/心筋梗塞発作&心不全 Heart Attack & Failure 	<p>Dept of Clin Neurosci & Therap, Hiroshima Univ Grad Sch of Biomed Sci</p>

表4. 脳イベントと心イベントのアナロジー

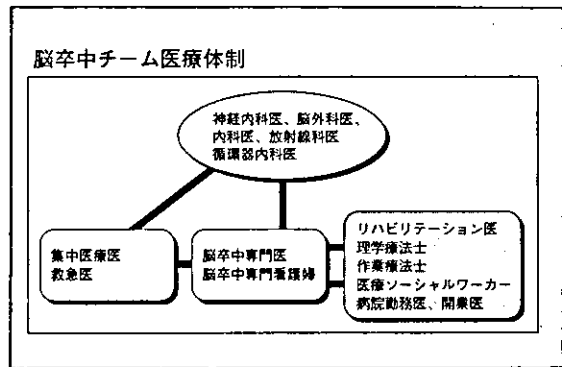


図4.脳卒中チーム医療体制

脳卒中の診療には神経内科医、脳外科医はもとより内科医、放射線科医、循環器内科医などの専門医が脳卒中専門医として、脳卒中専門看護師とともに活躍することが期待されている。

脳梗塞患者におけるACEI/ARBの使い方

教授

松本 昌泰

Masayasu MATSUMOTO

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

脳梗塞の病態は病期(無症候期, 超急性期, 急性期, 亜急性期, 慢性期), 病型, 病巣の局在部位や重症度などにより大きく異なっている。脳梗塞を合併する高血圧例の降圧療法の効果や意義もこれらの要因によって大きく左右される。本稿では脳血管障害例での降圧療法に関する臨床試験の結果やガイドラインを参考にしながら, 脳梗塞の慢性期例を中心にアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の意義や使い方についての筆者の考え方をまとめる。

脳梗塞再発予防と降圧治療

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いかにコントロールするかは, 慢性期の脳卒中患者の治療上, 極めて重要な問題である¹⁾。したがって, これまでに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²⁾³⁾。これには, 心血管系イベントの発症予防効果を検討した欧米の各種臨床介入試験では, 脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分になされてこなかったことがかか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⁴⁾, 降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される⁵⁾。ただし, PATS の中間集計結果を含む

9つの臨床試験(Carter, HSCSG, EWPHE, Coope, HDFF, MRFIT, SHEP, STOP, PATS)をまとめたメタアナリシス⁶⁾では, 偽薬群に比し降圧治療群では有意な脳卒中再発抑制効果(28%の低下)が示唆されていた。ただし, 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⁷⁾の結果は極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をあらためて紹介するとともに, その意義⁸⁾について最近報告された各種の substudy の報告⁹⁾¹⁰⁾も含めて解説する。

PROGRESS 試験のインパクト

PROGRESS 試験は脳卒中慢性期における ACEI の効果を検証するために実施された国際共同研究である。世界7地域で9ヵ国, 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 ACEI 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ヵ月以上~5

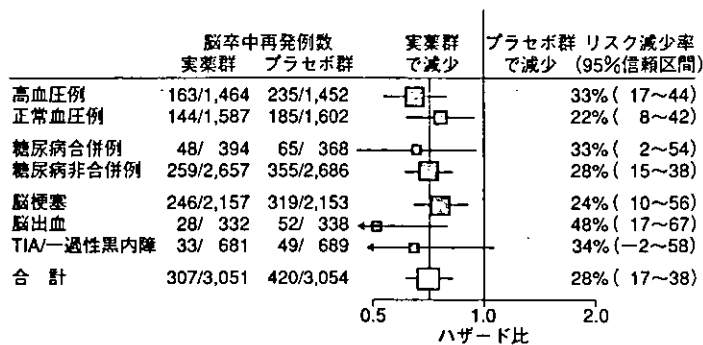


図1 PROGRESS試験における相対リスクの低下：合併症、既往症及び脳卒中病型別の脳卒中再発率に与えた治療の影響
(文献7より引用)

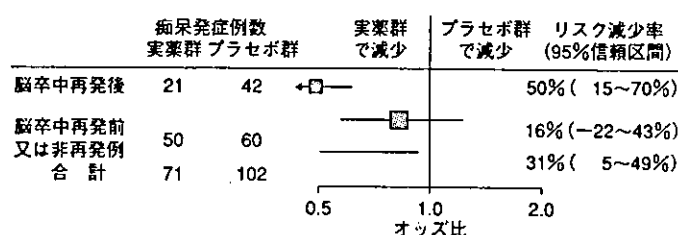


図2 PROGRESS試験開始時に認知機能障害を認めなかった患者の痴呆発症リスク
(文献9より引用)

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、1996~1997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。試験方法は、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。また、その他にも各種のsubstudyが実施されており、我が国ではCTによる無症候性脳梗塞に関する研究が実施された。なお、ペリンドプリル以外のACEIを除けば、併用薬や補助療法には何らの制限がなく、我が国でも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、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1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及び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。更に虚血性脳卒中中の2つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、論文には記載されていないものの、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ている。また、興味深いことに脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害(図2)⁹⁾、ADL障害や要介護状態の発現頻度(図3)¹⁰⁾も有意に抑えられることが示されている。

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

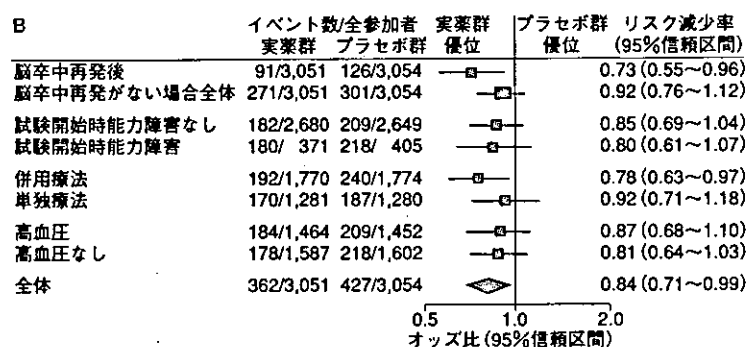
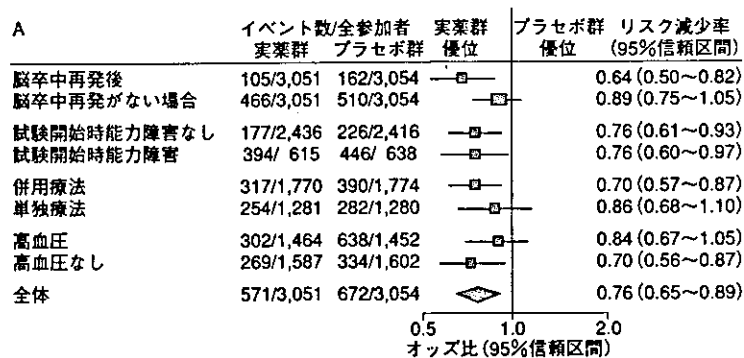


図3 PROGRESS試験におけるADL低下の抑制(A)及び要介護状態の予防(B)に対する治療の影響

(文献10より引用)

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%)などが筆頭にあ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、高血圧治療ガイドライン¹¹⁾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る必要があるものと思われる。事実、最近報告された老年者高血圧治療ガイドラインの改訂版¹²⁾では、PROGRESS試験の結果に基づき、脳血管障害慢性期の最終降圧目標は140/90mmHg未満が妥当とされ、ACEIと降圧利尿薬の併用も積極的適応としている。また、最近公表されたJNC-VIIの詳細報¹³⁾でも、この大規模臨床試験の結果を受けて、JNCの報告では初めて脳卒中再発予防が取り上げられ、積極的適応となる降圧薬としてACEIと降圧利尿薬があげ

られている。

他の大規模臨床試験のインパクトと 処方の実際

以上のごとく、脳卒中再発予防における降圧療法の意義を明らかとしたPROGRESS試験のインパクトは極めて大きいですが、無症候性脳梗塞を高率に合併することが知られている高齢高血圧患者における降圧療法についても、SCOPE試験¹⁴⁾やLIFE試験¹⁵⁾¹⁶⁾などの大規模臨床試験によってARBの顕著な脳卒中発症予防効果が示されており注目に値する。無症候性脳梗塞は脳卒中発症の独立した危険因子である¹⁷⁾¹⁸⁾とともに、脳血管性痴呆の発症や認知機能障害の危険因子となることが示されており¹⁹⁾²⁰⁾、更に高齢高血圧患者ではその合併頻度が極めて高いことが明らかとされてい

る^{21),22)}。したがって、脳梗塞2次予防に関する大規模臨床試験こそ報告されていないものの、ARBにはACEIと同様又はそれ以上の脳保護効果が期待される。また、例数こそ少ないものの、主としてラクナ梗塞例を対象として、急性期の降圧療法におけるARBの有用性を明らかとしたACCESS試験の結果²³⁾も注目に値する。

これらの各種臨床試験を踏まえた脳梗塞例の降圧療法における、現時点での筆者のACEI/ARB処方への考え方は以下の通りである。

慢性期の脳梗塞患者の降圧療法ではPROGRESS試験で検証されているACEIのペリンドプリルを用いた治療が基礎治療薬の筆頭候補となる。本治療による降圧が不十分な場合は糖代謝や脂質代謝に悪影響をきたさないよう留意しながら、少量の降圧利尿薬のインダパミドの追加投与によって十分な降圧(目標血圧は少なくとも140/90mmHg以下)が得られるように努力する。ただし、PROGRESS試験においてもエントリー時には実に40%の症例にカルシウム拮抗薬(CCB)が既に投与されており²⁴⁾、なお脳卒中の2次予防におけるエビデンスは不十分なものの、1次予防に関する大規模臨床試験の結果に基づき、欧州の高血圧治療ガイドライン²⁵⁾でも脳卒中発症のハイリスク群である高齢者高血圧、収縮期高血圧、頸動脈動脈硬化などに対して積極的適応が支持されており、十分な降圧を図るためにも極めて有用である。一方、ARBに関しては、咳などの副作用のためにACEIに対する認容性が得られない時にその代用薬として使用を考慮すべき降圧薬と当初は位置づけられてきた。しかしながら、LIFE、SCOPEなどの臨床試験により優れた脳保護効果が示され、更にACCESS研究により、高血圧(200/110mmHg以上)を有するラクナ梗塞の急性期(発症後32時間以内)からの使用も安全かつ有効との成績が示されており、今後脳梗塞の再発予防を目指した降圧療法としても極めて有用と思われる。特にARBについては、糖尿病例での有効性や心臓、腎臓などの臓器保護効果も実証されており、これらの重要臓器合併症を伴う脳梗塞患者では初期治療薬としても選択し得る薬剤と言えよう。

■文 献

- 1) Warlow C: Secondary prevention of stroke. *Lancet* **339**: 724-727, 1992
- 2) 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
- 3) Meissner I, Whisnant JP, Garraway WM: Hypertension management and stroke recurrence in a community (Rochester, Minnesota, 1950-79). *Stroke* **19**: 459-463, 1988
- 4) Yamamoto H, Bogousslavsky J: Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**: 771-776, 1998
- 5) 入江克美, 井林富郎: 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
- 6) The INDANA project collaborators: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: Gathering the evidence. *Stroke* **28**: 2557-2562, 1997
- 7) 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
- 8) 松岡博昭, 尾前照雄, 松本昌泰: 「PROGRESS」発表の意義. *血圧* **8**: 1311-1322, 2001
- 9) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* **163**: 1069-1075, 2003
- 10) Fransen M, Anderson C, Chalmers J et al: Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6,105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke* **34**: 2333-2338, 2003
- 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). 東京, 日本高血圧学会, 2000
- 12) 厚生労働省長寿科学総合研究班(萩原俊男, 他): 老年者高血圧治療ガイドライン~2002年改訂版~ *日老医誌* **39**: 322-351, 2002
- 13) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: JNC7-Complete Version. *Hypertension* **42**: 1206-1252, 2003
- 14) Lithell H, Hansson L, Skoog I et al: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* **21**: 875-876, 2003
- 15) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, 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
- 16) Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al: Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* **288**: 1491-1498, 2002
- 17) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* **28**: 1932-1939, 1997
- 18) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* **107**: 1401-1406, 2003
- 19) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* **45**: 1161-1168, 1995
- 20) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* **348**: 1215-1222, 2003
- 21) 小林祥泰, 島田和幸, 松本昌泰編: 変貌する脳卒中. 東京, メディカルレビュー社, 1998
- 22) Leary MC, Saver JL: Annual incidence of first silent stroke in the United States: A preliminary estimates. *Cerebrovasc Dis* **16**: 280-285, 2003
- 23) Schrader J, Luders, Kulschewski A, et al: The ACCESS study evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* **34**: 1699-1703, 2003
- 24) PROGRESS Management Committee: *J Hypertension* **17**: 1647-1655, 1999
- 25) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* **21**: 1011-1053, 2003

頭蓋外閉塞性脳血管病変の現状
—超音波エコー法による頸動脈病変の評価—

松本昌泰

Ultrasonographic Evaluation of Carotid Atherosclerosis as a Surrogate Marker for Cardiovascular Events

by

Masayasu Matsumoto M.D., Ph.D.

from

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

Stroke is a leading cause of death and disability in Japan and primary and secondary prevention of this disastrous disease are unquestionably important. Ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis is noninvasive and quite useful for evaluating not only the direct cause of stroke but also for predicting cardiovascular events in patients with risk factors such as hypertension, hypercholesterolemia, etc. In order to employ this carotid ultrasonographic evaluation for cardiovascular risk assessment, standardization of the parameters reflecting the degree of carotid atherosclerosis is essential and such a guideline for the assessment of carotid atherosclerosis was reported in Neurosonology, official journal of the Japan Academy of Neurosonology in 2002. Here, the essence of this report was introduced and the importance of employing the common carotid far wall maximum intima-media thickness (IMT-Cmax) as standard index reflecting cardiovascular risk is stressed.

(Received August 18, 2003; accepted September 12, 2003)

Key words : carotid ultrasonography, IMT (intima-media thickness), carotid plaque, plaque score
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 20-26, 2004

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

広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻病態探究医科学脳神経内科/〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 (連絡先: 松本昌泰)

Address reprint requests to: Masayasu Matsumoto, M.D., Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8551, Japan

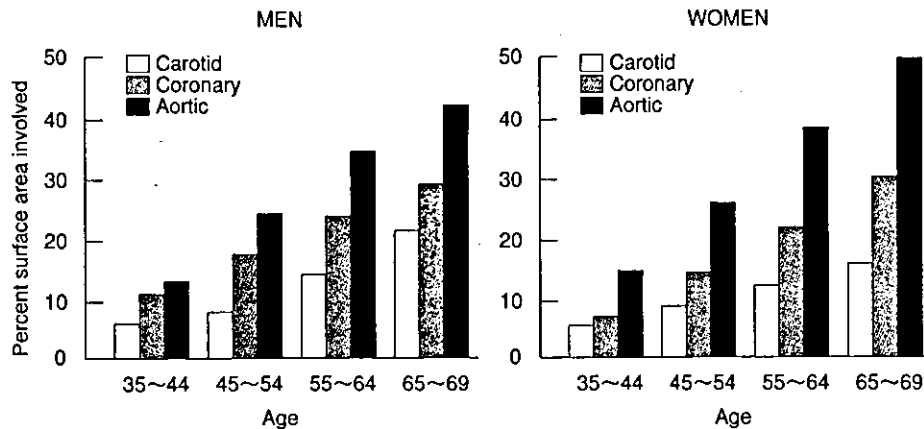


Fig. 1 International Atherosclerosis Project (IAP) data comparing mean percent surface area involved with atherosclerotic lesions in the abdominal aorta, carotid, and coronary arteries in both men and women aged 35 to 69 years⁵⁾

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.

どの心血管疾患や、その危険因子との関係が明らかにされてきている。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。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。

本稿では、まずはじ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。

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、これまでに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。以下にこれらを大別して、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。Youngら³¹⁾は95例の剖検例で、またMathurら¹⁴⁾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Schwartz¹⁶⁾は293例の剖検例、116例の心筋梗塞合併例のそれぞれにつき、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し、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⁸⁾¹⁴⁾¹⁶⁾³¹⁾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、それぞれ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、International Atherosclerosis Project (IAP)のデータ¹⁵⁾ではFig 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

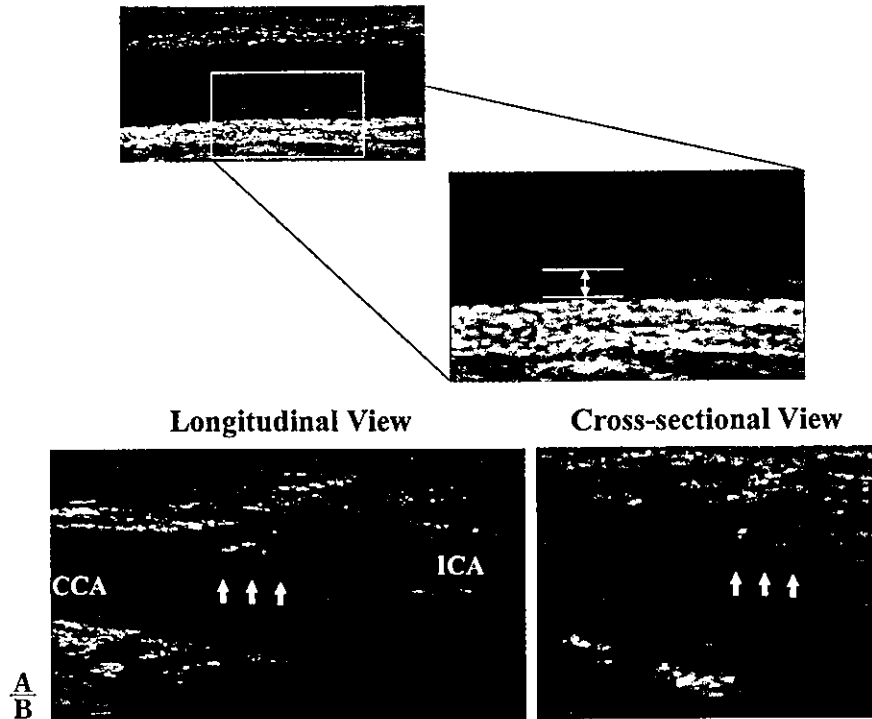


Fig. 2 Ultrasonographic evaluation for carotid atherosclerosis
A : Intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery
B : Carotid plaque characterization showing calcified plaques in longitudinal and cross-sectional view

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²⁹⁾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¹⁾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コレステロール高値例では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っており、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疾患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。

合併率に関する研究としては、arteriosclerosis obliter-

ance (ASO) と IHD や cerebrovascular 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²⁵⁾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³⁰⁾によれば、45 歳未満の若年発症 ASO 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¹¹⁾¹³⁾²²⁾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²⁶⁾は、脳血管撮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

Table 1 Predictive value of intima-media thickness (IMT) as an independent risk factor for cardiovascular events

<ul style="list-style-type: none"> • Myocardial infarction <ul style="list-style-type: none"> — Rotterdam Study: independent 25% risk increase/1 SD IMT — Cardiovascular Health Study: independent 24% risk increase/1 SD IMT • Stroke <ul style="list-style-type: none"> — Rotterdam Study: independent 34% risk increase/1 SD IMT — Cardiovascular Health Study: independent 28% risk increase/1 SD IMT • Peripheral Arterial Disease <ul style="list-style-type: none"> — Edinburgh Artery Study: linked to intermittent claudication — Rotterdam Study: independent reduction of ankle-to-arm pressure index of 0.026/0.1 mm IMT
--

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2,632例の一卵性双生児での検討³⁾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し有意に高く(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。

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(Fig 2)。IMTは、血管内膜と中膜の厚さの和に相当し²⁷⁾、その肥厚は年齢¹⁰⁾、高血圧²⁸⁾、糖尿病¹²⁾、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連付けられている²¹⁾。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²¹⁾。さらに、IMTの肥厚は、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²¹⁾。事実、欧米で実施されたRotterdam研究²⁾、Cardiovascular Health Study (CHS)²⁴⁾などの各種の縦断的大規模臨床疫学的研究により、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(Table 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²¹⁾。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

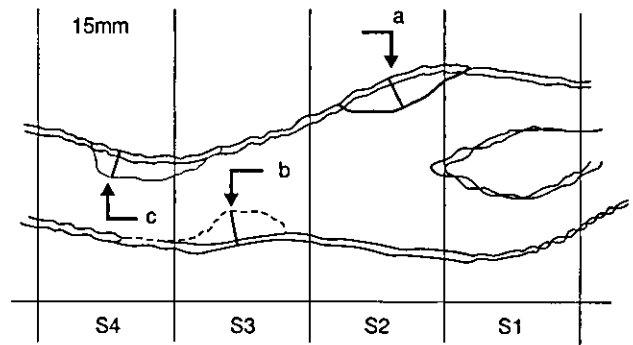


Fig. 3 Calculation of the plaque score (PS)

PS is computed by summing up the maximum thickness (in mm) of each plaque located in the bilateral carotid arteries, where it is calculated to be a dimensionless number (i.e., $PS = a + b + c + \text{contralateral plaques}$). (Handa N, Matsumoto M, et al: *Stroke* 21: 1567-1572, 1990)

PS=0: none $1.1 \leq PS \leq 5.0$: mild
 $5.1 \leq PS \leq 10.0$: moderate
 $10.1 \leq PS$: severe
 S: segment

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⁴⁾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⁵⁾⁹⁾¹⁷⁾(Fig 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・再発を予測するよい指標となることが明らかとされている⁶⁾。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に比し、動脈硬化性病変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⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

以上のように、頸動脈の動脈硬化病変の超音波エコー法による評価は、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、定量評価し得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

Table 2 Difference of intima-media thickness (IMT) evaluation in 4 representative epidemiological studies

Study	Evaluation	Site	Index
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study	Maximum wall thickness bilateral, near and far wall	CC, Bulb, IC 12 sites	Aggregate mean of maximum wall thickness at 12 sites
Cardiovascular Health Study (CHS)	Maximum wall thickness bilateral, near and far wall	CC, Bulb, IC	Mean max CC wall thickness Mean max IC wall thickness
The Rotterdam Study	Mean wall thickness bilateral, far wall only	CC 6 sites	Aggregate mean of mean wall thickness at 6 sites
The Vascular Aging (EVA) Study	Mean wall thickness bilateral, far wall only	CC 4 sites	Aggregate mean of mean wall thickness at 4 sites

CC; common carotid, IC; internal carotid

Table 3 Risk factors for thickening (>1.1 mm) of the common carotid artery far wall maximum intima-media thickness (IMT-Cmax) by multivariate meta-analysis in 11,371 subjects (odds ratio and 95% confidence interval)

	Male (n=7,327)	Female (n=4,044)
Each 10 year aging	1.9 (1.6-2.2)	1.0 (0.8-1.4)
Hypertension	1.7 (1.3-1.9)	1.8 (1.3-2.6)
Hypercholesterolemia	1.3 (1.0-1.6)	1.5 (1.0-2.1)
Diabetes mellitus	1.2 (0.9-1.5)	2.5 (1.2-5.2)
Smoking	1.0 (0.9-1.1)	0.7 (0.5-1.1)
Previous stroke	3.9 (1.9-8.1)	4.5 (1.2-17.2)
Previous IHD	1.2 (0.5-2.6)	1.9 (0.3-11.2)

Hypertension, hypercholesterolemia and previous stroke history were significant risk factors for both sexes, while each 10 year at age and diabetes mellitus were significant risk factors for male and females, respectively.

臨床研究においても IMT の計測法は不統一であり (Table 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²³⁾ 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, 最も再現性よ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 (Table 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。よく物事の本質をつかむことを「首ねっこを抑える」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面法による臨床評価法の標準化は, 動脈硬化性疾患のままに「首ねっこをおさえる」ことにつながる可能性が大きいものと期待される。

文 献

- 1) Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS, Dalferes ER Jr, Strong JP: 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.

- 2) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 96: 1432-1437, 1997.
- 3) Brass LM, Hartigan PM, Page WF, Concato J: Importance of cerebrovascular disease in studies of myocardial infarction. *Stroke* 27: 1173-1176, 1996.
- 4) Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, Toole JF, McKinney WM: Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 17: 270-275, 1986.
- 5) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21: 1567-1572, 1990.
- 6) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T: 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.
- 7) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001.
- 8) Hertzner NR, Young JR, Beven EG, Graor RA, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF III, deWolfe VG, Maljovec LC: Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 145: 849-852, 1985.
- 9) Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamada T: Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25: 566-570, 1994.
- 10) Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 24: 1297-1304, 1993.
- 11) 勝村達喜, 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.
- 12) Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Kamada T: Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients: Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 15: 1290-1294, 1992.
- 13) 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 3713: 11-14, 1995.
- 14) 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.
- 15) McGill HC Jr: Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 18: 465-653, 1968.
- 16) Mitchell JRA, Schwartz CJ: Relationship between arterial disease in different sites. *Br Med J* 1: 1293-1301, 1962.
- 17) Moriwaki H, Matsumoto M, Handa N, Isaka Y, Hashikawa K, Oku N, Nakamura M, Kamada T, Nishimura T: Functional and anatomic evaluation of carotid atherothrombosis: A combined study of indium 111 platelet scintigraphy and B-mode ultrasonography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 2234-2240, 1995.
- 18) Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL: Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 98: 1504-1509, 1998.
- 19) Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, Shimizu Y, Hashimoto H, Yamagami H, Narita M, Ohtsuki T, Hori M, Matsumoto M: Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 32: 1780-1785, 2001.
- 20) Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, Matsumoto M: Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol* 28: 1239-1243, 2002.
- 21) 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.
- 22) 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 3704: 43-47, 1995.
- 23) 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). 神経超音波医学 15: 20-33, 2002.
- 24) O'Leary D, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14-22, 1999.
- 25) Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE: Non-invasively detected carotid stenosis and ischemic heart disease in men with arteriosclerosis. *Lancet* 342: 1138, 1993.
- 26) Pasquale GD, Andreoli A, Pinelli G, Grazi P, Manini G, Tognetti F, Testa C: Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: A prospective study of 83 patients. *Stroke* 17: 1098-1101, 1986.
- 27) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399-1406, 1986.
- 28) Salonen R, Salonen JT: Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 23: 23-27, 1991.
- 29) 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.
- 30) Valentine RJ, Grayburn PA, Eichhorn EJ, Myers SI, Clagett GP: Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 19: 668-674, 1994.
- 31) Young W, Gofman JW, Tandy R, Malamud N, Waters ES: The quantitation of atherosclerosis II: Quantitative aspects of the relationship of blood pressure and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 6: 294-299, 1960.