



永廣 信治氏

ですから、やはり私は、可能な限りワルファリンを使っていくべきだと思うのです。

最近、INR2.0~3.0を目標とするワルファリン群とキシメラガトランという抗トロンビン薬の有効性、安全性を比較した国際的な大規模共同研究〔SPORTIF III (Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) study〕があります。日本からも約200例の登録があったのですが、ITT (intention-to-treat) 解析では有意差は出ませんでした。非劣性試験では全く同等という結果が出たのです。更に、on treatment解析ではむしろキシメラガトラン群の方が発症も少なく、有意差があるというデータが出ています。現在、米国で行われているSPORTIF Vの結果を待って申請されると思いますが、このキシメラガトランは非常に役に立つ薬剤になると考えています。

井林——キシメラガトランは経口の抗トロンビン薬ですから、ワルファリンのINR値のような煩わしさがありません。私も非常に有望な治療薬になるのではないかと思います。

ワルファリンのコントロールに話は戻りますが、歯科での抜歯や簡単な手術でも投薬を中止されることがありますが、中止した時に脳塞栓症が起こることが少なくないですね。

山口——最近では、「ワルファリンは中止しない。そこは歯科医の腕の見せ所だ」という考え方が強くなっているようです。先日、歯科医対象の講習会で講演する際に、循環器疾患と歯科疾患について調べる機会がありました。「Journal of the American Dental Association」誌には「ワルファ

リンを使って出血が止まりにくいのと、ワルファリンを止めたために脳卒中を起こすのを比較すれば、出血は命に影響はない。うまく止めれば止まる。しかし、脳卒中が起こればそれまでだ。だから、ワルファリンは絶対に減量してはならない」と明記されていましたね。

井林——私もINR2.0前後であれば、「抜歯後は強めに圧迫止血を行ってください」と歯科の先生方をお願いするようにしております。

山口——私の施設の矢坂正弘君が最近アンケートで調べたところ、60数人の内科医のうち、1年前にはワルファリンを継続する医師が3割程度だったのですが、今年の調査では半数以上になったそうです。歯科医も1年前までは継続する医師はほとんどいなかったのですが、こちらも半数以上は中止しないという意見になったそうです。歯科の先生にははっきりとワルファリンの継続をお願いしたほうがよいでしょうね。

端——内科医でも、心房細動に対してワルファリンではなく抗血小板薬を使用されている医師は多いのですか？

山口——ええ、多いと思います。これがまた、患者さんが高齢なほどその傾向が強いのです。由々しきことだと思います。今後の教育が必要ですね。

端——ワルファリンを使用する医師の割合はどの程度ですか？

山口——もちろん専門がいろいろありますから一概には言えないのですが、半分程度でしょうね。脳卒中を診ている内科医ではワルファリンの使用がかなり浸透してきていると思います。

井林——コントロールさえすれば怖い薬ではありませんから。

山口——ただ、そのコントロールが煩雑なのです。どれほど長くても、月1回はチェックしなければいけませんし、増減量が微量になるのです。「4分の1錠増やしてみましよう」などと言わざるを得ないこともありますから。

永廣——循環器の先生はどうなのでしょう？

井林——循環器領域では、冠動脈病変に対しては一般的に抗血小板薬を用いることが多いと思います。

永廣——それは心房細動がある場合ですね。

井林——冠動脈病変に心房細動が合併していれば、ベースに抗血小板薬が入った状態でワルファリンを追加するでしょうね。ただし、その際には相乗効果で出血傾向が強くなりますから注意が必要です。

山口——やはり今後一般臨床医にも浸透すべきだと思うのは、ワルファリンによるコントロールですね。私は、ワルファリンを1錠、気休め程度で投与している医師が日本にはいまだに多いのではないかと感じるのです。やはり、心原性脳塞栓症の既往歴を持つ場合や、リスクの高い心房細動がある患者さんは、ワルファリンでコントロールすべきだと思います。

5. 降圧薬のbeyond blood pressure effect

山口——脳卒中を予防するために様々なタイプの降圧薬別のtrialが行われていますが、本当に薬によって差があるのか、あるいは降圧効果だけが影響しているのでしょうか？

井林——従来、高齢者高血圧の脳卒中1次予防に関しては、利尿薬やβ遮断薬を用いた大規模臨床試験がほとんどですが、脳卒中発症のrelative riskを約10～60%減少させるという報告が数多く発表され、降圧治療の重要性は既に確立されています。その後、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、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)についても脳卒中発症予防に関する臨床試験が行われており、いずれも降圧によって1次予防効果が得られることがわかってきました。

降圧そのものによって脳卒中予防効果が得られたのか、それとも降圧以外のbeyond blood pressure effectがあるのかが最近話題に上っていますが、ACE阻害薬とプラセボとを比較したHOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) 試験、ARBとβ遮断薬とを比較したLIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) 試験などの結果が昨年発表されています。前者ではACE阻害薬を用いたものの降圧程度が非常に少なく(ラミプリル群で3.8/2.8mmHg、プラ

セボ群で0.7/1.1mmHg低下したのみ)、後者では降圧効果自体に差はほとんどない(ロサルタン群で30.2/16.6mmHg、アテノロール群で29.1/16.8mmHgの低下)のですが、ACE阻害薬やARB群で脳卒中の発症が有意に減少しているのです。そのような意味では、降圧作用以外の2次的な効果があるのではないかと考えられます。具体的には、血管内皮の保護作用、フリーラジカルの産生抑制作用、リモデリングの改善などがいわれています。これらの効果については基礎的にも検証されなければならないと思いますが、現にヒトの大規模臨床試験では比較的新しい薬にもかかわらず、脳卒中の発症予防効果がみられていると思います。

また、PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) とHOPEの一部もそうですが、脳卒中の再発予防についても有意に抑制するというデータが出てきていますね。

山口——最近の傾向としては降圧利尿薬が見直された印象があります。特に脳卒中を専門とする我々は利尿薬を毛嫌いしていたのですが、ACE阻害薬などに利尿薬を少し加えることによって降圧効果が増強され、コントロールがしやすくなります。

井林——高血圧診療の新ガイドラインである米国合同委員会第7次報告(JNC-VII)が5月に発表されましたが、このガイドラインでもPROGRESSのデータが大きく影響していて、脳卒中の再発予防には第1選択薬に利尿薬とペリンドプリル(ACE阻害薬)の併用という勧告が出ています。

山口——新薬が出ると値段が高くなるので、医療費が高くなり、医療経済的に効率が悪いということになります。利尿薬の有効性が改めて示されたことは医療経済的にもよかったのではないのでしょうか。

井林——ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) も利尿薬がよい評価でしたね。

ALLHATの結果が発表されてから、私の施設に高血圧と脳卒中で来院されている400数名の患者さんへの処方を確認したところ、やはり長時間作用型のCa拮抗薬の使用頻度が最も多いのです。

ね、次がレニン・アンジオテンシン系抑制のACE阻害薬やARBで、3番目は β 阻害薬、とにかく利尿薬は処方回数が最も少ないのです。特に脳卒中の既往のある高血圧患者さんに利尿薬を処方しているケースは非常に少ない結果でした。

山口——我々の「利尿薬を使うと脱水が起こり、hemodynamicなcrisisが起こるのではないか」という思い込みもあるでしょうね。

井林——それに、糖尿病や高尿酸血症などの長期的にみた副作用も気になります。ただ、外国の利尿薬の用量は非常に少ない、日本人の通常使用量の3～4分の1ですから、少量の利尿薬と相性のよいACE阻害薬やARBとを組み合わせた使用法は、合剤が発売されれば今後ますます注目されてくるかもしれませんね。

山口——現在の時点では、降圧薬の種類による脳卒中の予防効果に違いがある可能性を少しは考えてよいのでしょうか。

井林——よいと思います。また、再発予防については、従来のように降圧しすぎることを必要以上に気にしなくてもよいのでは、と思います。もちろん病型にもよりますので主幹動脈狭窄などは別ですが、最終的に140/90mmHgとやや高めに設定

されていた目標値よりも10mmHgほど低い値まで降圧しても構わないのではないかと考えるようになりました。

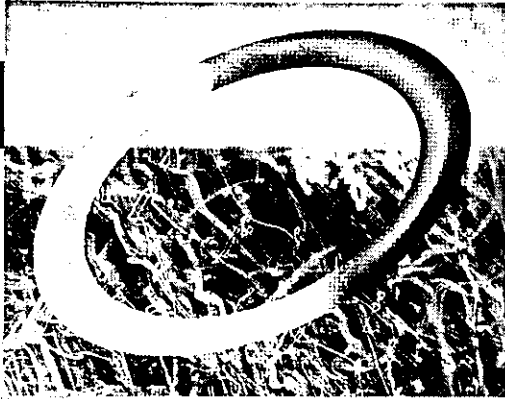
山口——再発予防における降圧療法に関しては、現在提唱されている降圧目標値よりも更に低い目標値を設定すべきではないか、そして利尿薬の有用性が見直されつつあるということ結論にしたいと思います。

まだまだcontroversyはたくさんあると思いますが、本日は時間の関係上、ここで終了させていただきます。どうもありがとうございました。

(2003年6月17日 千里阪急ホテルにて収録)

■文献

- 1) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al : Combined intravenous and intra-arterial r-tPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* **30** : 2598-2605, 1999
- 2) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al : Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* **131** : 492-501, 1999



【監修】 猿田 享男 (慶應義塾大学医学部内科・教授)

日本人の高血圧と合併症—特徴と治療 No.4

日本人の高血圧と脳卒中—特徴と治療

秦 淳*, 井林雪郎**
(九州大学大学院医学研究院・*病態機能内科学・**助教授)

はじめに

日本人の脳卒中死亡率は低下傾向にあるが、今でも悪性腫瘍、心疾患に次ぐ主要死因の一つである。脳卒中は死に至らずとも身体・知的機能に後遺障害を残し、その予防は医学的・社会的に重要な課題である。本稿では、脳卒中の最大の危険因子とされる高血圧について、疫学研究成果を中心に脳卒中発症との関連ならびにその予防について述べる。

1. 高血圧・脳卒中の頻度の時代的推移

福岡県久山町では、1961年(第1集団)、1974年(第2集団)、1988年(第3集団)の住民健診を受診した脳卒中の既往のない40歳以上の男女をそれぞれコホートとし、その後の脳卒中の発症と死亡について追跡している。

久山町3集団の高血圧有病率、降圧薬服用頻度、血圧レベルを表1に示す¹⁾。高血圧の有病率に大きな時代的变化はないが、降圧療法の普及に伴い血圧値は着実に低下している。

次に、この3集団をそれぞれ8年間追跡し、脳卒中の発症率と死亡率について検討した(表2)²⁾。脳梗塞、脳出血ともに第1集団から第2集団にかけ発症率はほぼ半減しており、降圧療法の普及による成果と考えられる。しかし、第2集団から第3集団にかけての発症率はほとんど減少しておらず、近年の生活様式欧米化や肉体労働減少に伴う糖尿病や高脂血症など、代謝性疾患の増加が背景にあると思われる。一方、死亡率は第1集団から第3集団まで一貫して低下しており、脳卒中の軽症化や治療法の向上により生命予後が改善したことがうかがえる。

さらに、脳梗塞をラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の3タイプに分け、65歳以上の脳梗塞発症例における内訳を示す(図)³⁾。男性のラクナ梗塞は第1集団で79%と最も割合が高かったが、時代とともに低下し第3集団では41%となった。ラクナ梗塞は脳深部の穿通動脈の細動脈硬化を基盤とし、発症に高血圧が強くかかわっている。降圧療法の普及によりラクナ梗塞が減少する一方で、高血圧以外のその他の危険因子の影響を受けやすいアテローム血栓性脳梗塞や、

表1 高血圧者における降圧薬服用頻度と血圧レベルの時代的变化(久山町3集団断面調査, 40歳以上)¹⁾

	第1集団 (1961年) 1,618名		第2集団 (1974年) 2,038名		第3集団 (1988年) 2,637名	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
高血圧者数(n)	195	227	204	309	270	370
高血圧者率(%)	28	24	24	21	23	21
降圧薬服用(%)	10	11	37	33	62	70
収縮期血圧(mmHg)	175	179	167*	173*	157*	161*
拡張期血圧(mmHg)	96	97	91*	89*	87*	82*

*収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧95mmHg以上または降圧薬服用

高血圧者の中の頻度、*p<0.05 vs 第1集団、*p<0.05 vs 第2集団

協賛 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

表2 脳卒中発症率・死亡率の時代的变化(久山町3集団, 40歳以上, 追跡各8年, 性・年齢調整)²⁾

		第1集団 (1961-1969年) 1,618名	第2集団 (1974-1982年) 2,038名	第3集団 (1988-1996年) 2,637名
発症率	全脳卒中	10.5	5.0*	4.7*
	脳梗塞	7.0	3.7*	3.1*
	脳出血	2.3	0.8*	1.0*
	くも膜下出血	0.9	0.5	0.7
死亡率	全脳卒中	4.8	1.6*	1.1*
	脳梗塞	1.8	0.8*	0.5*
	脳出血	2.0	0.6*	0.2*
	くも膜下出血	0.6	0.2	0.4

対1,000人年, *p<0.05 vs 第1集団, †p<0.05 vs 第2集団

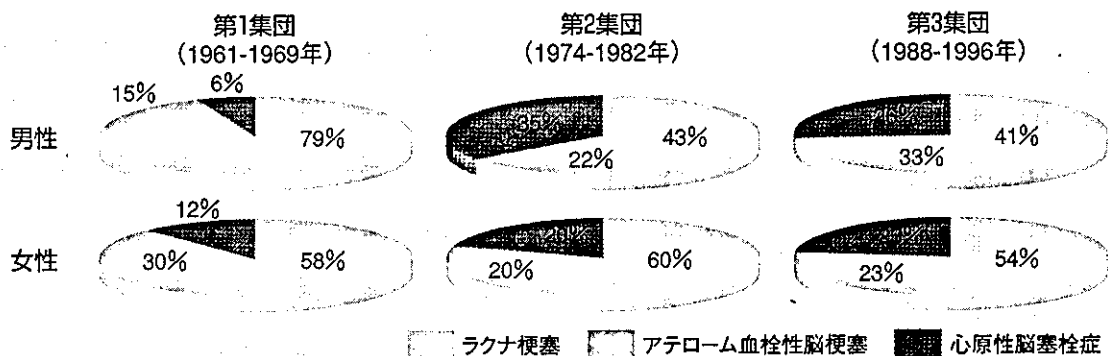


図 脳梗塞発症例のタイプ別内訳の時代的推移(久山町3集団, 65歳以上, 追跡各8年)³⁾

高齢化に伴う心房細動を合併した心原性脳塞栓症が相対的に増えている。女性では心原性脳塞栓症の割合がやや増加したものの、男性のような明らかな変化はみられなかった。

2. 脳卒中の一次予防

久山町第1集団を32年間追跡し、種々の危険因子を多変量調整し、収縮期血圧高値が脳卒中発症におよぼす相対危険を求めた(表3)⁴⁾。その結果、高血圧は脳梗塞(男性の心原性脳塞栓症を除く)、脳出血、女性のくも膜下出血発症に対する独立した危険因子であることが判明した。

降圧療法による脳卒中の一次予防効果に関する臨床試験を集約したCollinsら⁵⁾のメタアナリシスによると、高血圧患者を平均5年間治療し拡張期血圧をわずか5~6mmHg低下させることで、脳卒

中の再発リスクは42%も減少している。また、140/90mmHg以下を目標とした血圧管理が脳卒中や心血管病の発症予防に役立つことが複数の研究により証明されており、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2000年版⁶⁾における降圧目標として採用されている。

3. 脳卒中再発と高血圧

高血圧が脳卒中の再発においても危険因子となるかについては、観察研究をみる限りその評価は一定していない。Lehigh Valley研究⁷⁾では、高血圧者は非高血圧者に比べ脳卒中再発率が有意に高く、血圧管理が良好な患者ほど再発の相対危険が低かった。一方、Rochester研究⁸⁾における多変量解析では、高血圧は脳卒中再発の危険因子とはならなかった。

表3 収縮期血圧10mmHg上昇に対する脳卒中発症の相対危険

(久山町第1集団, 40歳以上, 追跡32年, 時間依存性共変量による多変量調整, 文献4より改変引用)

	男性	女性
収縮期血圧10mmHg上昇	1.21 (1.16-1.26)	1.21 (1.16-1.26)
収縮期血圧15mmHg上昇	1.27 (1.18-1.37)	1.27 (1.18-1.37)
収縮期血圧20mmHg上昇	1.28 (1.17-1.40)	1.28 (1.17-1.40)
収縮期血圧25mmHg上昇	1.36 (1.16-1.59)	1.36 (1.16-1.59)
収縮期血圧30mmHg上昇	1.21 (1.04-1.40)	1.21 (1.04-1.40)
収縮期血圧35mmHg上昇	1.31 (1.16-1.47)	1.31 (1.16-1.47)
全脳卒中	1.20 (1.16-1.26)	1.23 (1.17-1.30)

調整因子：年齢, 心電図上の左室肥大, ST-T低下, 心房細動, 男性の耐糖能異常, 女性の総コレステロール値, 女性のBMI (body mass index), 男性の喫煙習慣

脳卒中患者では, 脳循環予備能の低下により過度の降圧が脳虚血を引き起こし, 再発のリスクをかえって上昇させるといふ, いわゆるJカーブ現象の存在が論争的となっていた。脳梗塞慢性期の外来患者を後ろ向き研究の手法で検討したIrieら⁹⁾の報告では, ラクナ梗塞で拡張期血圧80~84mmHg, アテローム血栓性脳梗塞で85~89mmHgにおいて再発率が最低となるJカーブ現象を認めている。脳出血ではその現象はみられず, 脳卒中病型さらに脳梗塞のタイプにより, Jカーブ現象の有無やその血圧閾値が異なることが示唆された。

一方PROGRESS研究¹⁰⁾は, 脳卒中既往患者を対象にACE阻害薬を主体とする降圧療法を行い, 脳卒中再発率などを検討した無作為割付大規模臨床試験である。平均3.9年間の観察期間中に, 実薬群で平均9.0/4.0mmHgの血圧低下が認められ, 再発リスクの低下率は全脳卒中で28%, 脳梗塞で24%, 脳出血で50%といずれも有意であった。また, 非高血圧患者においても降圧薬を服用することで脳卒中再発が抑制され, Jカーブ現象は認められなかった。

このPROGRESS研究の結果公表によりJカーブ論争は終焉を迎えたとする向きもあるが, 実際の臨床に場において血圧を下げれば下げるほどよいと考えるのは早計である。過度の降圧が誘因と考えられるアテローム血栓性脳梗塞の再発例が, 少なからず存在することに留意したい。他の危険因子の有無, 頸部血管超音波やMRA, 脳血管造影などによる主幹動脈病変の有無, SPECTなどによる

脳血流量の評価が, 個々の症例における降圧目標の設定の参考になる。しかし, その詳細については不明の点が多く, 見解は定まっていない。なお, 日本高血圧学会のガイドライン⁶⁾では脳卒中慢性期の降圧療法の最終目標を140~150/90mmHg未満としている。今後も, 脳卒中病型や合併症を考慮した詳細な検討が必要と考えられる。

●文献

- 1) 有馬久富, 清原 裕, 藤島正敏: 久山町における長期追跡調査. 日本臨牀 2000; 58(増刊1): 607-610.
- 2) 藤島正敏: 高齢者の心血管病—久山町研究から—. 日老医誌 1999; 36: 16-21.
- 3) 清原 裕: 脳卒中の動向—疫学調査から—. 診断と治療 2001; 89: 1924-1928.
- 4) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama Study. *Stroke* 2000; 31: 2616-2622.
- 5) Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- 6) 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. 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 7) Alter M, Friday G, Lai SM, et al: Hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 1994; 25: 1605-1610.
- 8) Petty GW, Brown RD Jr., Whisnant JP, et al: Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998; 50: 208-216.
- 9) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993; 24: 1844-1849.
- 10) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.



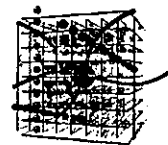
脳血管障害と炎症

Yasuhiro Kumai ◎ 熊井康敬

Hiroaki Ooboshi ◎ 大星博明

Setsuro Ibayashi ◎ 井林雪郎

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学(第2内科)



Summary

近年、血管病としての観点から、脳血管障害における分子生物学的な病態解明が進んでいる。脳虚血後、早期より一連の遺伝子発現が誘導されるが、炎症性サイトカイン・ケモカインや接着分子の発現などの炎症性変化は組織障害に重要な役割を果たしている。これらの炎症機転に関連した遺伝子発現を標的として、遺伝子治療を含めた新しい治療が試みられており、今後の発展が期待されている。

Key words

- ◎脳虚血
- ◎炎症
- ◎サイトカイン
- ◎ケモカイン
- ◎接着分子
- ◎神経保護

はじめに

近年、脳血管の動脈硬化病変における炎症性変化が注目されているが、脳虚血をはじめとするくも膜下出血や脳出血などの脳血管障害において、炎症機転は重要な役割を果たしている。血管閉塞によって脳虚血が生じると、虚血中心部ではエネルギーの枯渇により細胞膜の障害が起こるが、その際、興奮性アミノ酸の放出による興奮性細胞障害(excitotoxicity)や peroxynitrite の産生、フリーラジカルによる過酸化障害などに加えて種々の炎症機転が出現する。これらの脳虚血によって生じる組織障害の分子生物学的解明は近年急速に進んでおり、その治療法についても多面的な検討がなされている。本稿では特に、脳血管障害に伴う炎症機転とその治療的戦略について概説する。

虚血性脳傷害と炎症機転

脳虚血すなわち脳血流量が低下すると、エネルギー源(酸素、糖)の供給が減少し、ATPの枯渇による細胞膜障害が生じる。虚血中心部などの脳血流量が重度に低下した領域では、細胞膜障害による直接的な細胞

死が起き壊死に至るが、その周囲の虚血がより軽度の領域には機能障害を生じるものの、細胞膜障害には至らない部分が存在し、日食の半影部にたとえられてペナンプラ領域(図1)と呼称される¹⁾²⁾。近年、このペナ

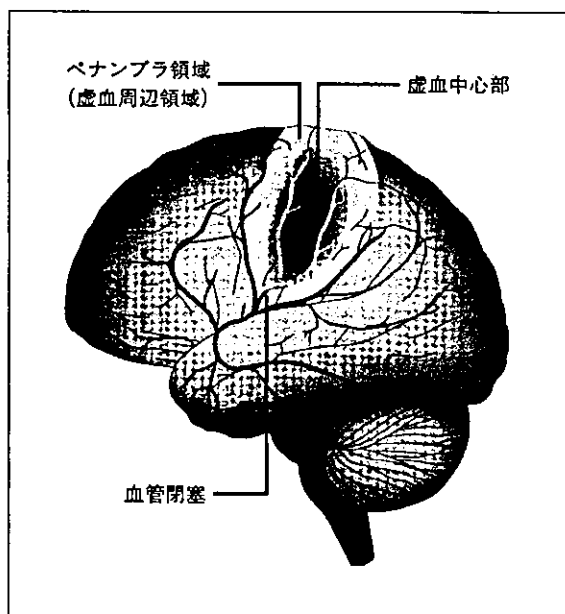


図1. 虚血中心部とペナンプラ領域(虚血周辺領域)
(文献2より改変して引用)

ンプラ領域は、再灌流により機能回復する部分と同義に用いられており、実際、同部位では虚血が持続すると約半日から24時間で梗塞に陥る。

脳虚血によって一連の遺伝子発現が虚血直後から惹起されるが³⁾、これらの一部はNF- κ Bの活性化により誘導されている⁴⁾。Immediate early geneである*c-fos*と*c-jun*は脳虚血により最も早期に発現する遺伝子であり、その発現は脳虚血再灌流60分後にピークとなり速やかに減少し、その作用は細胞障害的に働くとされる⁵⁾。それらに引き続いて熱ショック蛋白(heat shock protein; HSP)が発現し、IL-1やTNF- α ⁶⁾、MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)などの炎症性サイトカイン、ケモカインやICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)・E-セレクトリンなどの接着分子の発現は虚血1日後をピークとして認められる。これらの発現は、さらに好中球、単球やマクロファージなどの白血球細胞浸潤を引き起こし、脳梗塞巣の増大に寄与することが明らかにされている(図2)。最近の報告でも、脳虚血後24時間以降も脳梗塞巣が拡大増悪することが示されており⁷⁾、これらの炎症シグナルは、therapeutic time windowの観点からも脳虚血の重要な治療標的と考えられる。

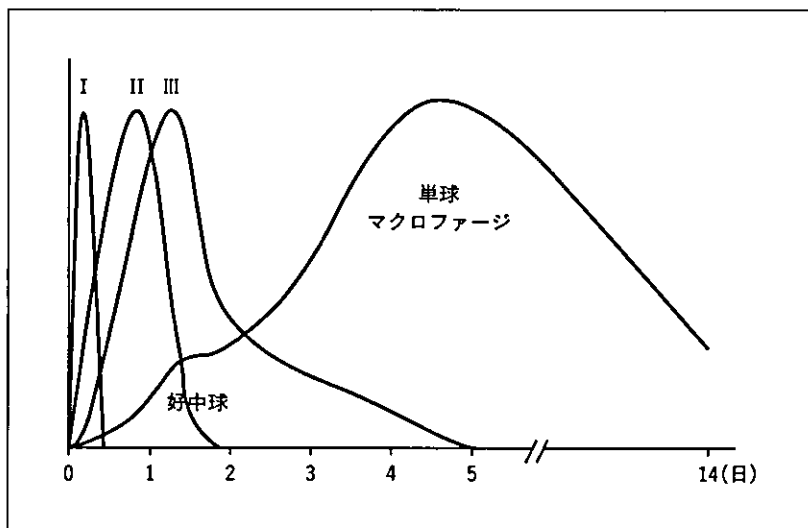


図2. 脳虚血後の炎症性遺伝子発現

脳虚血に伴い種々の炎症性遺伝子発現が起こる。第一段階(I)での immediate early gene(*c-fos*, *c-jun*)の発現に引き続き、第二段階(II)で熱ショック蛋白(HSP)が現れ、第三段階(III)でサイトカイン、ケモカイン、接着分子やNOが虚血1日後をピークとして生じる。これらの炎症性シグナルは、好中球とそれに続く単球・マクロファージ浸潤などの炎症機転を惹起し、細胞障害に寄与する。

脳虚血と熱ショック蛋白(HSP)

HSPは熱ショック、外傷や虚血などの種々のストレスにより誘導され、細胞保護作用を示すと考えられている。HSPは細胞内で蛋白変性の阻止・修復作用を促進することから、分子シャペロンとして機能する。HSP-72は、ラット局所脳虚血再灌流モデルでは虚血6時間後に発現し、24時間後をピークとし徐々に減衰する⁸⁾。われわれは、HSP-72の発現と脳虚血レベルの相関をラット前脳虚血再灌流モデルの海馬と大脳皮質で検討し、虚血前値の18~25%の脳血流レベルが発現閾値であることを認めている⁹⁾。

脳虚血に対する治療としてHSPの遺伝子治療も試みられており、ラット局所脳虚血再灌流モデルにおいて、虚血前投与に加え虚血2時間後の投与においても線条体の神経細胞死の抑制が報告されている^{10,11)}。さらに、HSPを誘導するgeldanamycinを前投与しても56%の脳梗塞縮小効果が認められている¹²⁾。HSP-72の神経保護効果に関しては、今後のさらなる研究が期待される。

脳虚血とサイトカイン

サイトカインは炎症や免疫に関与し、細胞表面の特異的受容体を介して、細胞の増殖・分化・機能発現などの生理活性を示す蛋白である。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10は中枢神経系では多様な作用を有しており、脳虚血への関与が大きいと考えられている。

1. TNF- α

TNF- α は単球、マクロファージ、アストロサイトやミクログリアで合成され、NF- κ Bを活性化し、炎症反応に重要な種々のサイトカイン(IL-1 β 、IL-6、IL-8)、接着分子(ICAM-1、E-セレクトリン)を発現させる。ラット局所脳虚血モデルの脳皮質で、TNF- α は虚血負荷の1~3時間後に生じ、6~12時間後をピークとして、5日後にかけて減衰すると報告されて

いる¹³⁾。脳梗塞急性期患者においても、TNF- α は脳虚血により脳脊髄液、血清においても上昇することが確認されている¹⁴⁾。

TNF- α と神経細胞保護に関しては、マウス局所脳虚血モデルでTNF- α が神経保護的に働くとする報告¹⁵⁾と、内因性TNF- α を阻害する可溶性TNF- α 受容体(soluble TNF receptor; sTNF-R)がラット局所脳虚血モデルで神経保護的に働き、TNF- α 自体が神経障害的に働くとする報告¹⁶⁾があり、現在でもTNF- α の作用については十分解明されていない。

2. IL-1

IL-1は血管内皮、ミクログリア、アストロサイトや神経細胞で合成され¹⁷⁾、多彩な機能があることが知られている。IL-1の脳虚血における作用としては、T細胞でのIL-2、IL-6などのサイトカインの産生作用、B細胞の活性作用、好中球の血管内皮への接着と遊走を促進する作用、神経成長因子の産生作用や接着因子の血管内皮での発現作用などがある。また、IL-1のノックアウトマウスでは脳梗塞巣が著明に縮小すると報告されており¹⁸⁾、IL-1は虚血性細胞障害に重要な役割を果たしていると考えられている。局所脳虚血モデルの脳皮質におけるIL-1 β の発現は虚血負荷の1~3時間後から生じ、6~12時間後にピークとなり、5日後にかけて減衰する¹⁹⁾。

IL-1を標的とした治療としては、IL-1受容体拮抗物質のほか、抗IL-1 β 抗体やIL-1阻害薬が検討されている。いずれも実験的脳虚血導入後に投与されても、脳梗塞巣の縮小効果²⁰⁾や脳浮腫の軽減効果²¹⁾が得られており、抗IL-1治療の有用性が示唆される。

3. IL-6

IL-6は炎症性と抗炎症性の両方の作用があることが報告されている。ラット局所脳虚血モデルにおける脳皮質でのIL-6の産生は虚血負荷3時間後から生じ、6~12時間後にピークとなり、5日後にかけて減衰する²²⁾。ラット局所脳虚血モデルの虚血負荷15分前お

よび30分後に側脳室へIL-6を注入すると、24時間後には、IL-6群の脳傷害は対照群と比べて有意に軽度であり²³⁾、IL-6は脳虚血に対して神経保護的に作用するとの報告もある。

4. IL-10

IL-10はラット局所脳虚血モデルで虚血負荷の6時間後に発現し²⁴⁾、脳虚血導入後にIL-10を静脈あるいは側脳室内へ投与すると、脳梗塞が縮小することが確認されており²⁵⁾、IL-10の抗炎症作用は脳梗塞に対しても有効であることが示唆されている。

われわれは、IL-10を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて遺伝子導入による脳保護効果を検討している²⁶⁾。ラット局所脳虚血モデルを用いて、脳虚血90分の時点で側脳室にヒトIL-10を導入すると、対照群と比較して著明な脳梗塞縮小効果が認められた(図3)。IL-10の抗炎症作用は、JAK/STAT(Janus kinase/signal transducers and activators of tran-

scription)系を介した炎症性サイトカインの産生抑制やNF- κ Bの抑制などに加え、ヘムオキシゲナーゼ1の誘導も最近注目されている(図4)。

脳虚血とケモカイン

ケモカイン(chemokine; chemotactic cytokineの略)は白血球走化・活性作用を有し、炎症・免疫反応のメディエーターとして働き、CXC, CC, CおよびCX₃Cケモカインに分類され²⁷⁾、これまでに50種を超えるケモカインが同定されている。CINC(cytokine-induced neutrophil chemoattractant)とMCP-1は炎症反応の際に大量に産生され、脳虚血においても重要な役割を果たしていることが判明しつつある。

1. CINC

CINCは好中球走化作用を持ち、ラット局所脳虚血モデルの脳皮質で虚血負荷の1~3時間後に生じ、12

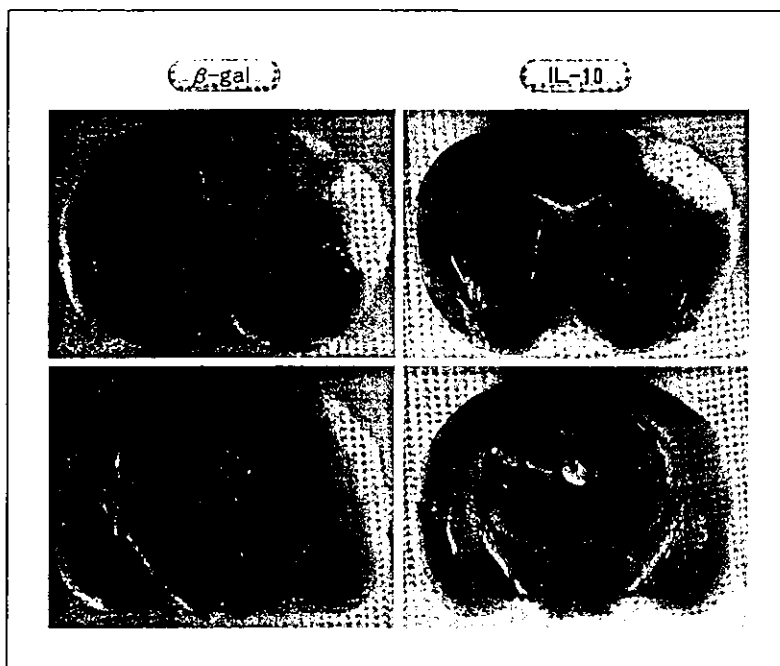


図3. 抗炎症シグナルによる遺伝子治療
抗炎症サイトカインであるIL-10遺伝子を脳虚血後に脳室内に導入すると、対照遺伝子(β -ガラクトシダーゼ; β -gal)と比較して、著明に脳梗塞容積が縮小する。

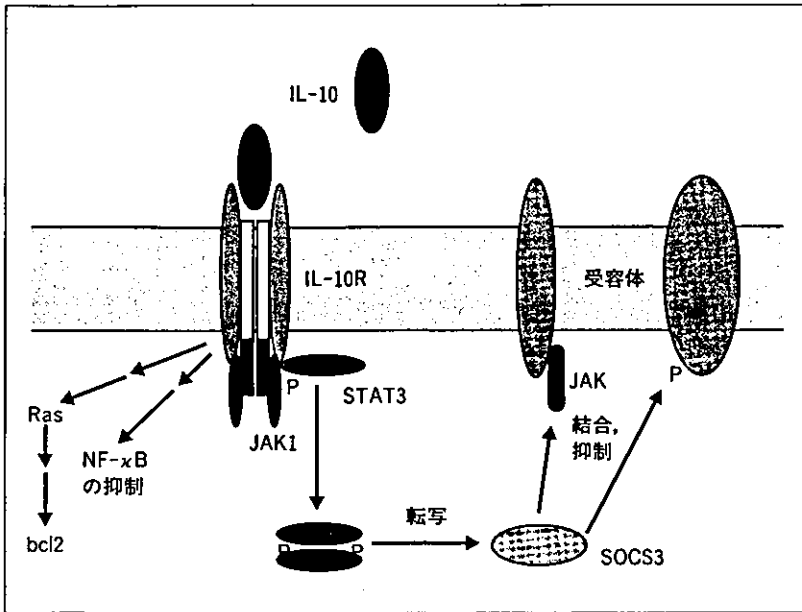


図4. IL-10のシグナル伝達
IL-10受容体(IL-10R)は主にJAK/STAT系を介した抗炎症作用を呈し、SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3)の誘導は主要な役割を担っている。また、NF-κBの抑制作用やヘムオキシゲナーゼ1の誘導も注目されている。

時間後をピークとして、5日後にかけて減衰すると報告されている²⁸⁾。ラット局所脳虚血再灌流モデルを用いて、虚血導入後に抗CINC抗体を腹腔内投与した実験では、脳梗塞の縮小効果が認められており²⁹⁾、脳梗塞に対してCINCを抑制する治療が有効かもしれない。

2. MCP-1

MCP-1は単球・マクロファージの走化性因子であり、ラット局所脳虚血モデルの脳皮質では、虚血負荷の6時間後に生じ、24時間後をピークとして、5日後にかけて減衰すると報告されている³⁰⁾。MCP-1ノックアウトマウスを用いた局所脳虚血モデルでの検討では、脳梗塞の縮小効果が認められており³¹⁾、抗MCP-1療法の脳梗塞への治療効果が期待される。

脳虚血と接着分子

脳虚血後には、血管内皮細胞上にICAM-1、E-セレクトリン、P-セレクトリンなどの接着分子が発現する。

さらに、接着分子はTNF-α、IL-1などのサイトカイン、トロンピン、ずり応力、活性酸素などの刺激を受けて発現し、白血球の血管内皮細胞への接着と組織内への侵入に関与する(図5)³²⁾。

1. ICAM-1

ICAM-1はβ₂インテグリンのカウンター受容体で、炎症や虚血時に白血球が血管内皮細胞に強く接着(adhesion)し、内皮下へ移行する際に重要な役割を担っている。ヒヒ局所脳虚血再灌流モデルではICAM-1の発現を認め³³⁾、ラット局所脳虚血モデルでのICAM-1の発現は、虚血負荷の3時間後に生じ、6~12時間後をピークとして、5日後にかけて減衰すると報告されている³⁴⁾。ラット局所脳虚血再灌流モデルに対して抗ICAM-1抗体を用いた報告では、虚血性脳傷害の軽減と虚血部への多核白血球浸潤の抑制が可能であった³⁵⁾。しかしながら、抗ICAM-1抗体のenlimomabを投与した急性期脳梗塞患者(発症6時間以内)での臨床試験の結果は無効であった³⁶⁾。その原因として、臨床例では実験と異なり、明らかな再灌

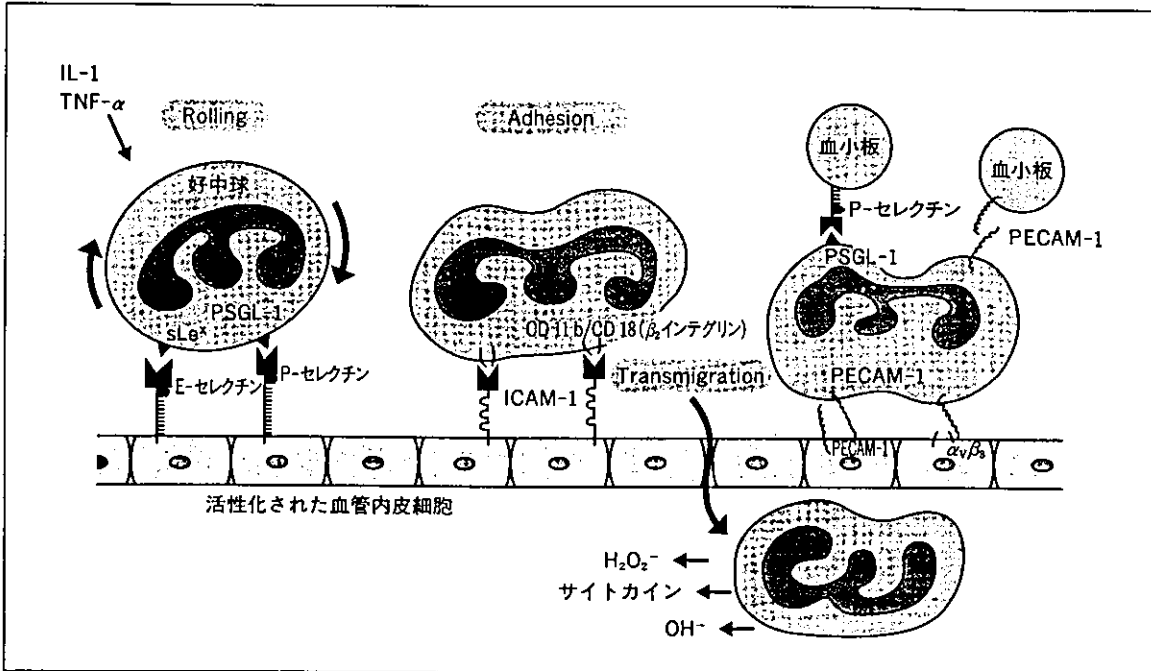


図5. 白血球と血管内皮細胞の相互作用に関わる接着分子

図左および中央では、白血球が血管内皮上に発現したP-セレクトリンおよびE-セレクトリンとリガンドsLe^x, PSGL-1を介して接着して(rolling), さらに白血球表面のインテグリンCD11b/CD18と血管内皮上のICAM-1との反応により強固に接着(adhesion)した後、組織内へ侵入する様子(transmigration)をシエマ化している。図右では、血小板由来のP-セレクトリンと白血球の接着、PECAM-1同士あるいはPECAM-1と $\alpha_v\beta_3$ との接着を示している。

sLe^x: sialyl Lewis X, PSGL-1: P-selectin glycoprotein ligand, PECAM-1: platelet-endothelial cell adhesion molecule.

(文献32より改変して引用)

流が得られていないこと、投与期間(5日間)の違い、加齢の影響、すでに発現しているICAM-1をブロックすることで逆に炎症を悪化させた可能性、などが考えられている。

2. E-セクレチン, P-セレクトリン

ラット局所脳虚血再灌流モデルでのE-セレクトリンの発現³⁷⁾や、脳梗塞患者の血中から可溶性のE-セレクトリンの増加も確認されており、E-セレクトリンは主に炎症や再灌流時の活性化白血球の血管内皮細胞への接着に関与していると考えられているが、敗血症やショック、DICなどの病態にも関与している。ラット局所脳虚血モデルにおいて、E-セレクトリンは虚血負荷の2時間後に生じ、6~12時間後をピークとして、

4日後にかけて減衰し、一方、P-セレクトリンは虚血負荷の15分後に生じ、6時間後をピークとして、4日後にかけて減衰すると報告されている³⁸⁾。P-セレクトリンは血管内皮細胞内のWeibel-Palade小体と血小板の α 顆粒に存在し、サイトカイン、トロンビンやヒスタミンなどの刺激により白血球の血管内皮への接着(rolling)に関与するほか、血小板膜上にも発現して血小板と白血球の結合をもたらす。血栓形成や脳虚血の病態に関与している。P-セレクトリンのノックアウトマウスの局所脳虚血再灌流モデルでは、対照群に比べ脳梗塞巣の縮小が認められ、P-セレクトリンの抑制による脳梗塞治療の可能性が示されている³⁹⁾。

脳虚血と白血球浸潤

脳虚血後の白血球の浸潤に関しては、15～24時間後から多核白血球の浸潤が血管周囲に認められ、単球やマクロファージは2～3日後から浸潤してくる。脳虚血により血流が低下して、白血球の細胞膜表面でのずり応力がなくなると白血球はアメーバ様に変形し、この状態で内皮細胞に接触すると接着が生じ、お互いに刺激・活性化する。活性化した白血球では、活性酸素やサイトカイン、接着分子などを発現させる。一方、血管内皮細胞においてもサイトカインや接着分子などが発現し、炎症反応はさらに賦活化される⁴⁰⁾。

したがって、脳虚血における炎症性変化の原因となる白血球を治療標的とした研究が行われており、抗白血球抗体であるRP-3の腹腔内投与では、ラット局所脳虚血再灌流モデルにおける脳梗塞巣の縮小と循環血液中の多核白血球数の著明な減少が認められている⁴¹⁾。また、ビンブラスチンの静脈投与によって白血球を $1,500/\text{mm}^3$ 以下に減少させた状態のラット前脳虚血モデルでも、脳梗塞巣が縮小し、脳波と体性感覚誘発電位(SSEP)の消失を防ぐことが可能であった⁴²⁾。これらの実験結果は、抗白血球治療が有効である可能性を示している。

おわりに

虚血性脳血管障害に生じる炎症機転と脳虚血治療への応用の可能性を概説した。これまでの有効な治療成績は主に動物実験で得られたものであることから、今後臨床における炎症機転のさらなる解明と抗炎症治療法の安全性の検討が必要であり、この方面の研究に大いに期待したい。

◎文 献

- 1) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12: 723-725, 1981
- 2) Allan SM, Rothwell NJ: Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2: 734-744, 2001
- 3) Barone FC, Feuerstein GZ: Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 819-834, 1999
- 4) Baeuerle PA, Henkel T: Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Ann Rev Immunol* 12: 141-179, 1994
- 5) An G, Lin TN, Liu JS, et al: Expression of *c-fos* and *c-jun* family genes after focal cerebral ischemia. *Ann Neurol* 33: 457-464, 1993
- 6) Allan SM, Rothwell NJ: Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2: 734-744, 2001
- 7) Tateishi N, Mori T, Kagamiishi Y, et al: Astrocytic activation and delayed infarct expansion after permanent focal ischemia in rats. Part II: suppression of astrocytic activation by a novel agent (R)-(-)-2-propyloctanoic acid (ONO-2506) leads to mitigation of delayed infarct expansion and early improvement of neurologic deficits. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 723-734, 2002
- 8) Fredduzzi S, Mariucci G, Tantucci M, Ambrosini MV: Generalized induction of 72-kDa heat-shock protein after transient focal ischemia in rat brain. *Exp Brain Res* 136: 19-24, 2001
- 9) Goda H, Yao H, Nakane H, et al: Cerebral blood flow threshold and regional heterogeneity of heat shock protein 72 induction following transient forebrain ischemia in rats. *Neurochem Res* 24: 679-683, 1999
- 10) Yenari MA, Fink SL, Sun GH, et al: Gene therapy with HSP72 is neuroprotective in rat models of stroke and epilepsy. *Ann Neurol* 44: 584-591, 1998
- 11) Hoehn B, Ringer TM, Xu L, et al: Overexpression of HSP72 after induction of experimental stroke protects neurons from ischemic damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 21: 1303-1309, 2001
- 12) Lu A, Ran R, Parmentier-Batteur S, et al: Geldanamycin induces heat shock proteins in brain and protects against focal cerebral ischemia. *J Neurochem* 81: 355-364, 2002
- 13) Liu T, Clark RK, McDonnell PC, et al: Tumor necrosis factor- α expression in ischemic neurons. *Stroke* 25: 1481-1488, 1994
- 14) Zaremba J, Losy J: Early TNF- α levels correlate with



- ischaemic stroke severity. *Acta Neurol Scand* **104** : 288-295, 2001
- 15) Nawashiro H, Tasaki K, Ruetzler CA, Hallenbeck JM : TNF- α pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* **17** : 483-490, 1997
 - 16) Barone FC, Arvin B, White RF, et al : Tumor necrosis factor- α . A mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke* **28** : 1233-1244, 1997
 - 17) Rothwell NJ : Annual review prize lecture cytokines - killers in the brain? *J Physiol* **514** : 3-17, 1999
 - 18) Boutin H, LeFeuvre RA, Horai R, et al : Role of IL-1 α and IL-1 β in ischemic brain damage. *J Neurosci* **21** : 5528-5534, 2001
 - 19) Liu T, McDonnell PC, Young PR, et al : Interleukin-1 β mRNA expression in ischemic rat cortex. *Stroke* **24** : 1746-1750, 1993
 - 20) Relton JK, Rothwell NJ : Interleukin-1 receptor antagonist inhibits ischaemic and excitotoxic neuronal damage in the rat. *Brain Res Bull* **29** : 243-246, 1992
 - 21) Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, et al : Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke* **26** : 676-680, 1995
 - 22) Wang X, Yue TL, Young PR, et al : Expression of interleukin-6, *c-fos*, and *zif268* mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* **15** : 166-171, 1995
 - 23) Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ : Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* **18** : 176-179, 1998
 - 24) Zhai QH, Futrell N, Chen FJ : Gene expression of IL-10 in relationship to TNF- α , IL-1 β and IL-2 in the rat brain following middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Sci* **152** : 119-124, 1997
 - 25) Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC : IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett* **251** : 189-192, 1998
 - 26) Ooboshi H, Ibayashi S, Arakawa S, et al : Postischemic gene transfer of IL-10 protects against focal brain ischemia. *Stroke* **33** : 346, 2002
 - 27) Rollins BJ : Chemokines. *Blood* **90** : 909-928, 1997
 - 28) Liu T, Young PR, McDonnell PC, et al : Cytokine-induced neutrophil chemoattractant mRNA expressed in cerebral ischemia. *Neurosci Lett* **164** : 125-128, 1993
 - 29) Yamasaki Y, Matsuo Y, Zagorski J, et al : New therapeutic possibility of blocking cytokine-induced neutrophil chemoattractant on transient ischemic brain damage in rats. *Brain Res* **759** : 103-111, 1997
 - 30) Wang X, Yue TL, Barone FC, Feuerstein GZ : Monocyte chemoattractant protein-1 messenger RNA expression in rat ischemic cortex. *Stroke* **26** : 661-665, 1995
 - 31) Hughes PM, Allegrini PR, Rudin M, et al : Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab* **22** : 308-317, 2002
 - 32) 岡田 靖 : 脳虚血と接着分子. *Prog Med* **17** : 2959-2963, 1997
 - 33) Okada Y, Copeland BR, Mori E, et al : P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 expression after focal brain ischemia and reperfusion. *Stroke* **25** : 202-211, 1994
 - 34) Wang X, Siren AL, Liu Y, et al : Upregulation of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on brain microvascular endothelial cells in rat ischemic cortex. *Brain Res Mol Brain Res* **26** : 61-68, 1994
 - 35) Zhang RL, Chopp M, Li Y, et al : Anti-ICAM-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurology* **44** : 1747-1751, 1994
 - 36) Acute Stroke Trial Investigators : Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke : results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology* **57** : 1428-1434, 2001
 - 37) Wang X, Yue TL, Barone FC, Feuerstein GZ : Demonstration of increased endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 mRNA expression in rat ischemic cortex. *Stroke* **26** : 1665-1668, 1995
 - 38) Zhang R, Chopp M, Zhang Z, et al : The expression of P- and E-selectins in three models of middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* **785** : 207-214, 1998
 - 39) Connolly ES Jr, Winfree CJ, Prestigiacomo CJ, et al : Exacerbation of cerebral injury in mice that express the P-selectin gene : identification of P-selectin blockade as a new target for the treatment of stroke. *Circ Res* **81** : 304-310, 1997
 - 40) 富田 稔 : 虚血性脳血管障害における白血球の役割と意義. Annual Review 神経 1998. (後藤文男ほか 編) 中外医学社, 東京, 1998, pp121-128
 - 41) Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, et al : Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effects of neutrophil depletion. *Stroke* **25** : 1469-1475, 1994
 - 42) Heinel LA, Rubin S, Rosenwasser RH, et al : Leukocyte involvement in cerebral infarct generation after ischemia and reperfusion. *Brain Res Bull* **34** : 137-141, 1994

脳卒中急性期患者における大規模スタディ

熊井 康敬* 井林 雪郎* 小林 祥泰**
くまい やすひろ いばやし せつろう こばやし しょうたい

- 脳卒中患者の全国共通データベースを確立し、わが国における脳卒中の実態を把握することは重要である。
- 本邦に多い脳梗塞を臨床病型別に分けることで、危険因子や予後などの詳細な検討が可能である。
- ライフスタイルの欧米化にともなって、わが国の脳梗塞の臨床病型にも変遷がみられつつある。

脳梗塞、臨床病型、危険因子、予後、データベース

はじめに

近年、わが国の脳・心・脈管病も少しずつ様変わり呈し¹⁾、脳卒中の危険因子の頻度やその関わり具合も時代とともに変化しつつある²⁾。その原因の一つとして、わが国の生活習慣や環境の欧米化があげられるであろう。しかし、脳卒中は相変わらずわが国の代表的国民病として君臨しており、最近の脳卒中の総患者数は、高血圧、歯科疾患、糖尿病に続く第4位で、約147万人に及ぶ(平成11年度厚生省患者調査)。一方、脳卒中の死亡者数は平成14年度人口動態統計によれば12万9589人(人口対10万人)であり、依然として悪性新生物、心疾患に続いて第3位である。

本稿では、わが国で初めて大規模に施行された急性期脳卒中患者データベース(8000例)から発症後1週間以内に入院した脳梗塞4979例を抽出し、脳梗塞における病型別・年代別・性別頻度、危険因子と予後の実態について解析した成績を中心に述べる。

□ 脳梗塞病型分布の国際比較、時代的推移

脳梗塞は発症機序や責任血管の大きさによって、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の3つの臨床病型に分けられる。全国の急性期脳卒中救急診療の拠点病院を中心に、1999~2001年度までの3年間に集積した4979例の発症1週間以内の急性期脳梗塞患者の病型別内訳では、ラクナ梗塞(1528例)に対し血栓性梗塞と血栓性塞栓を合わせたアテローム血栓性脳梗塞(1535例)、そして心原性脳塞栓症(1496例)がい

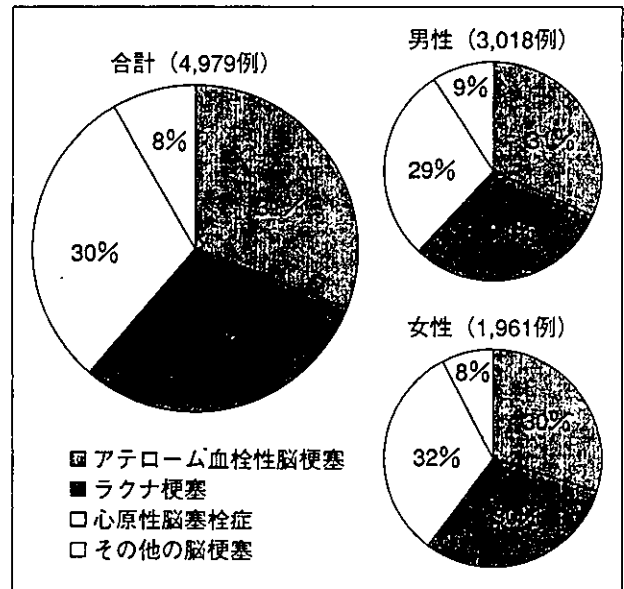


図1 脳梗塞病型分布

ずれもほぼ同数で、結果的に脳梗塞の各病型はいずれもほぼ30%ずつの分布を示した(図1)。一過性脳虚血発作は図には含まれないが、478例(男性307例、女性171例)に存在した。

脳梗塞病型分布を国際的に比較すると、欧米ではアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症の頻度がラクナ梗塞より高い(表1)³⁻¹⁰⁾。一方、わが国における久山町臨床疫学研究と国立循環器病センターの入院患者統計では、アテローム血栓性脳梗塞が少なくラクナ梗塞が多い。それに対し、ごく最近の本調査や全国156施設で行われた山口班班会議調査によるJ-MUSICの成績では、アテロー

* 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学(第二内科) <E-mail: ykumai@intmed2.kyushu-u.ac.jp (熊井康敬)>

** 島根大学医学部 神経・血液・膠原病内科(第三内科)

表1 脳梗塞病型分布の国際比較

調査	期間	人数	脳梗塞			
			アテローム血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞	心原性脳塞栓症	その他の脳梗塞
本調査	1999-2001	4,979	31%	31%	30%	8%
久山町	1961-1993	298	21%	56%	19%	4%
国立循環器病センター	1978-1991	1,216	22%	42%	27%	9%
J-MUSIC	1999-2000	15,831	33%	39%	22%	6%
米国1	1972-	583	40%	23%	37%	0%
米国2	1980-1981	708	24%	14%	28%	33%
米国3	1985-1989	290	26%	25%	46%	4%
スイス	1982-	778	55%	19%	26%	0%
オランダ	1987-1994	998	44%	34%	22%	0%
ドイツ	1997-	5,017	21%	20%	26%	33%

*: アテローム血栓性脳梗塞 (25%), アテローム血栓性塞栓 (6%)

J-MUSIC: Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration

米国1: Harvard cooperative stroke registry

米国2: Pilot stroke data bank

米国3: Rochester epidemiology project medical records linkage system

スイス: Lausanne stroke registry

オランダ: Maastricht stroke registry

ドイツ: The German stroke data bank

ム血栓性脳梗塞が増加している。さらに、時代的推移について、久山町3集団の脳梗塞発症例(65歳以上男性)を病型別に分けて比較すると、ラクナ梗塞が時代とともに減少し、相対的にアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の頻度が増加している¹¹⁾。わが国における脳梗塞の臨床病型は、国際的・時代的推移を検討することで、明らかに欧米化しつつあることが示唆された。

□ 年齢階級別にみた脳梗塞の

発症患者数と臨床病型分布

本調査における年齢階級別にみた脳梗塞発症患者数では、男女ともに加齢にともない増加し、男性は65~74歳に頂値があるのに対し、女性では75~84歳に頂値があった。Framingham studyでは、1950年に5184名(30~62歳)の住民を対象に40年間の追跡調査を行い、その後のアテローム血栓性脳梗塞の発症患者数につき検討しているが、その結果は本調査とほぼ同様であった¹²⁾。

年齢階級別にみた脳梗塞の臨床病型では、加齢にともない心原性脳塞栓症が増加するのに対し、ラクナ梗塞は反対に減少していた。またアテローム血栓性脳梗塞は、加齢にともないゆるやかに増加していた(図2)。

□ 病型別・年代別・男女別の危険因子

脳卒中の危険因子は、管理可能な因子(疾病、肥満、喫煙、飲酒、ストレス、食事など)と管理不可能な因子(年齢、性、遺伝、人種、季節など)とに大別される。本調査において、脳梗塞臨床病型別の危険因子(表2)、若年群(49歳以下)、壮年群(50歳以上69歳以下)、老年群(70歳以上)の年代別の危険因子(表3)、ならびに男女別の危険因子について検討した。

脳卒中の家族歴¹³⁾は脳梗塞の危険因子としてあげられ、脳梗塞の臨床病型別に検討した報告¹⁴⁾では、家族歴がアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に寄与していた。本調査では、アテローム血栓性脳梗塞にとくに関連が強いことが示された。年代別では老年群に比べ壮年群で多く、性別間での有意な差は認めなかった。

脳卒中の既往歴については、アテローム血栓性脳梗塞が心原性脳塞栓症とその他の脳梗塞に比べて多かった。さらに、脳卒中の既往歴は加齢にともない有意な増加を示し、女性に比べて男性で多く認められた($p < 0.01$)。

高血圧は脳卒中の最大の危険因子であり、血圧が高くなるほど脳卒中の発症率は上昇する¹⁵⁾。欧米での高血圧治療の成績では、脳卒中の死亡率や発

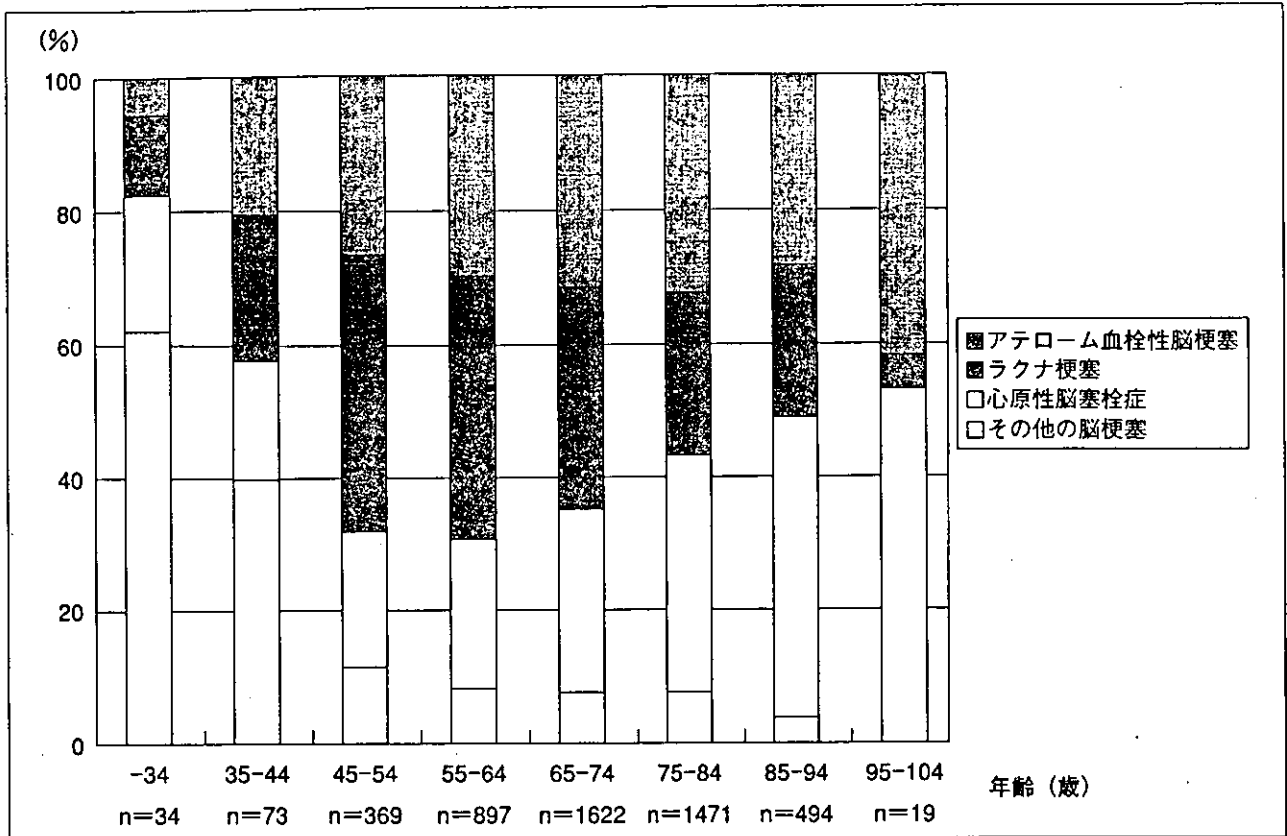


図2 年齢階級別にみた脳梗塞の臨床病型

表2 脳梗塞臨床病型別の危険因子頻度の比較

危険因子	アテローム血栓性脳梗塞 (n=1537)	ラクナ梗塞 (n=1728)	心原性脳塞栓症 (n=1496)	その他の脳梗塞 (n=420)
高血圧	237 (15.4%)†	213 (13.8%)	183 (12.2%)	63 (15.0%)
高血糖	446 (29.1%)†	406 (26.6%)	375 (25.1%)	94 (22.4%)
高血圧	926 (60.3%)*	984 (64.4%)*	715 (47.8%)*	184 (43.8%)*
糖尿病	443 (28.9%)*	436 (28.5%)*	240 (16.0%)	69 (16.4%)
高脂血症	366 (23.8%)*	399 (26.1%)*	187 (12.5%)	75 (17.9%)‡
心房細動	93 (6.1%)*	67 (4.4%)*	974 (65.1%)	18 (4.3%)*
喫煙歴	502 (32.7%)*	539 (35.3%)*	376 (25.1%)	160 (38.1%)*
飲酒歴	380 (24.8%)	375 (24.5%)	316 (21.1%)	114 (27.1%)‡

†: $p < 0.05$ vs 心原性脳塞栓症, χ^2 検定

*: $p < 0.0001$ vs 心原性脳塞栓症, χ^2 検定

‡: $p < 0.01$ vs 心原性脳塞栓症, χ^2 検定

症率を約40%近く減少させることが示されている¹⁶⁾。本調査における高血圧の頻度はアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に多く、50歳以上69歳以下の壮年群にもっとも多く、意外にも女性に多く認められた ($p < 0.05$)。

糖尿病は脳梗塞の危険因子であり^{17,18)}、なかでもアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に寄与している¹⁹⁾。本調査でもアテローム血栓性脳梗塞とラク

ナ梗塞に多く、壮年群にもっとも頻度が高く、男性に多く認められることがわかった ($p < 0.05$)。

高脂血症は脳梗塞の危険因子としてあげられ¹⁹⁾、なかでもアテローム血栓性脳梗塞に関連する重要な因子と考えられている²⁰⁾。本調査ではアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の双方に多く、壮年群に多く認められたが、性差はなかった。

心房細動は心原性脳梗塞で圧倒的に合併頻度が

表3 年代別の危険因子頻度の比較

	若年群 (9歳以下) (218例)	壮年群 (10-69歳) (1894例)	老年群 (70歳以上) (2867例)
高血圧	33 (15.1%)	295 (15.6%)	366 (12.8%)†
糖尿病	21 (9.6%)*	475 (25.1%)	815 (28.4%)‡
高脂血症	68 (31.2%)*	1125 (59.4%)	1369 (47.8%)*
喫煙	31 (14.2%)*	575 (30.4%)	582 (20.3%)*
心房細動	43 (19.7%)	483 (25.5%)	501 (17.5%)*
心不全	13 (6.0%)*	320 (16.9%)	819 (28.6%)*
脳梗塞	103 (47.2%)	831 (43.9%)	633 (22.1%)*
脳出血	78 (35.8%)	640 (33.8%)	467 (16.3%)*

†: $p < 0.001$ vs 壮年群, χ^2 検定

*: $p < 0.0001$ vs 壮年群, χ^2 検定

‡: $p < 0.05$ vs 壮年群, χ^2 検定

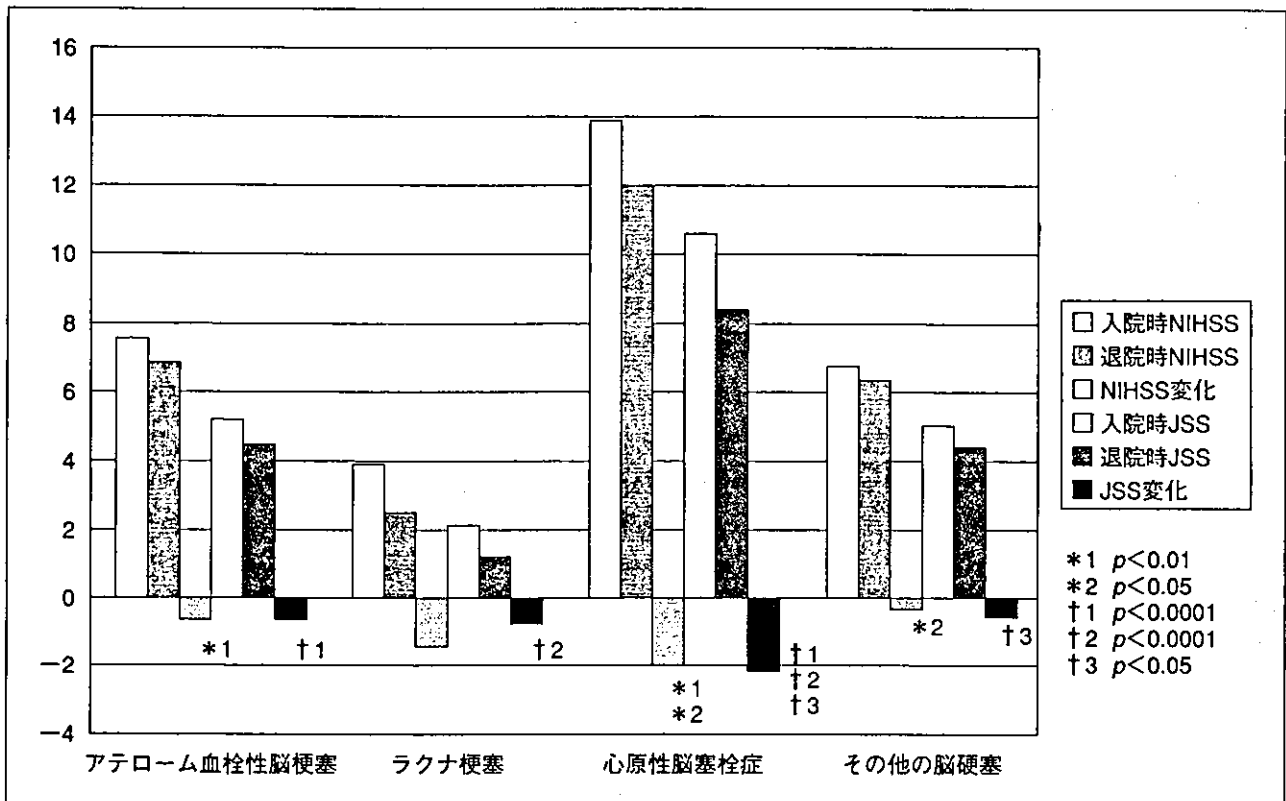


図3 脳梗塞病型別にみた入院時と退院時脳卒中スケール (NIHSS, JSS) およびそれらの変化の比較

脳卒中スケールによる改善度を比較すると、すべての病型で改善がみられ、なかでも心原性脳塞栓症で他群に比し NIHSS, JSS ともに有意な改善が認められた。(pの値はそれぞれ同じ記号間で比較したもの)。

高く、加齢にともない有意に増加しており、本調査においても高齢化の関与が示唆された^{21,22)}。

喫煙または喫煙歴も脳梗塞の危険因子であり²³⁾、なかでもラクナ梗塞の危険因子として報告されている³⁾。本調査ではその他の脳梗塞にもっとも多く、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞でも多かった。年代別では若年・壮年群に多く、若年であるほど、また喫煙量が多いほど脳梗塞の相対危

険率が高くなるという報告もある²⁴⁾。男女別では圧倒的に男性で多く認められた。

飲酒は大量摂取で脳梗塞の危険因子となり、少量ではむしろ危険率を低下させるといわれているが²⁵⁾、わが国では飲酒と脳梗塞との相関関係は認められず³⁾、本調査でも同様であった。本調査ではその他の脳梗塞で多く、若年・壮年群、男性に多く認められた。

□ 脳梗塞病型別の脳卒中スケール

(NIHSS, JSS) と予後

全脳梗塞症例 4979 例のうち脳卒中スケールの記入のない者を除外した 3895 例に対し、脳梗塞病型別の脳卒中スケール (NIHSS, JSS) を解析した。内訳はアテローム血栓性脳梗塞 31%, ラクナ梗塞 31%, 心原性脳塞栓症 30% とその他の脳梗塞 8% であった。退院時における脳卒中スケールを入院時のそれと比較するとすべての病型で改善がみられ、なかでも心原性脳塞栓症で他群に比し NIHSS, JSS とともに有意な改善が認められた (図 3)。

おわりに

わが国の脳卒中急性期患者データベースから発症後 1 週間以内に入院した脳梗塞例を抽出し、病型別・年代別・性別頻度、危険因子と予後の実態を中心に検討した。その結果、わが国における脳梗塞臨床病型が欧米化しつつあることが示唆された。わが国においても種々の生活習慣病に対する予防・治療が何よりも不可欠であると考えられた。今後、データベースの全国レベルでの構築や確立により、脳卒中の実態をさらに詳細に比較検討することで、適切な対応が可能になるであろう。

謝辞：本内容は脳卒中急性期データベースの構築に関する研究 (Japan Standard Stroke Registry Study ; JSSRS, 小林祥泰研究班) のデータを用いて解析したものであり、ご協力頂いた施設の先生方に深謝致します。

文 献

1) 藤島正敏：日本人の脳血管障害。日内会誌 85 : 1407-1418, 1996

2) Fujishima M, et al : Smoking as cardiovascular risk factor in low cholesterol population : the Hisayama study. Clin Exp Hypertens 14 : 99-108, 1992

3) Tanizaki Y, et al : Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population. The Hisayama study. Stroke 31 : 2616-2622, 2000

4) 平野照之：脳梗塞の分類と分類頻度の統計。CT, MRI 時代の脳卒中学。日本臨牀 51 : 337-342, 1993

5) 山口武典：脳梗塞急性期医療の実態に関する研究。平成 12 年度健康科学総合研究事業研究報告書

6) Mohr JP, et al : The Harvard cooperative stroke registry : a prospective registry. Neurology 28 : 754-762, 1978

7) Kunitz SC, et al : The Pilot stroke data bank : definition, design, and data. Stroke 15 : 740-746, 1984

8) Petty GW, et al : Ischemic stroke subtypes : a population-based study of incidence and risk factors. Stroke 30 : 2513-2516, 1999

9) de Jong G, et al : Stroke subtype and mortality. A follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. J Clin Epidemiol 56 : 262-268, 2003

10) Bogousslavsky J, et al : The Lausanne stroke registry : analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 19 : 1083-1092, 1988

11) 清原 裕：脳卒中の動向—疫学調査から—。診断と治療 89 : 1924-1928, 2001

12) Philip A, et al : Epidemiology of stroke. In : Henry JM, et al, editors. Stroke : pathophysiology, diagnosis, and management (3rd edition). pp. 3-29, Churchill Livingstone, Philadelphia, 1998

13) Kiely KT, et al : Familial aggregation of stroke : the Framingham study. Stroke 24 : 1366-1371, 1993

14) Polychronopoulos P, et al : Family history of stroke in stroke types and subtypes. J Neurological Sciences 195 : 117-122, 2002

15) Ueda K, et al : Prevalence and long-term prognosis of mild hypertensives and hypertensives in a Japanese community, Hisayama. J Hypertens 6 : 981-989, 1988

16) Collins R, et al : Blood pressure, stroke, and coronary disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 335 : 827-838, 1990

17) Kannel WD, et al : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA

241 : 2035-2038, 1979

18) 熊井康敬, 井林雪郎 : 脳血管障害の発症危険因子. 糖尿病の関与について. COMPLICATION 5 : 69-74, 2000

19) Iso H, et al : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 320 : 904-910, 1989

20) Benfante R, et al : Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men : implications of shared risk. Stroke 25 : 814-820, 1994

21) Furberg CD, et al : Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovas-

cular Health Study). Am J Cardiol 74 : 236-241, 1994

22) Feinberg WM, et al : Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 155 : 469-473, 1995

23) Wolf PA, et al : Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 259 : 1025-1029, 1988

24) Shinton R, et al : Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. Brit Med J 298 : 789-794, 1989

25) Camargo CA : Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. Stroke 20 : 1611-1626, 1989

睡眠医学の決定版!!

ISBN4-88002-619-0

サーカディアンリズム睡眠障害の臨床

千葉 茂 (旭川医科大学医学部教授) 本間 研一 (北海道大学大学院教授) 編著

B5判 125頁 図63 表20 定価(本体4,200円+税)

近年、体内時計と社会生活時間帯とが一致しないために起こる睡眠障害、すなわち「サーカディアンリズム睡眠障害」についての研究が著しく進歩するとともに、睡眠障害に関連するさまざまな問題が社会的にも注目されるようになった。

本書はサーカディアンリズム睡眠障害についての基礎知識と最近の進歩を分かりやすく解説したものであり、各診療科の医師はもちろん、看護師、薬剤師などの医療従事者、医学生・看護学生の方々に役立つ医学書として書かれたものである。

最新刊

〈主要目次〉

基礎編 ヒトのサーカディアンリズム/生物時計の仕組み

臨床編 I 総論 II 小児期 サーカディアンリズムの正常発達/リズム関連病態/病的状態におけるサーカディアンリズム/現代のリズム異常-「遅寝」 III 老年期 高齢者の生体リズムと睡眠の特徴/サーカディアンリズム睡眠障害



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8 TEL 03-3816-2853 FAX 03-3816-2895
http://www3.vc-net.ne.jp/~shinkoh e-mail:shinkoh@vc-net.ne.jp