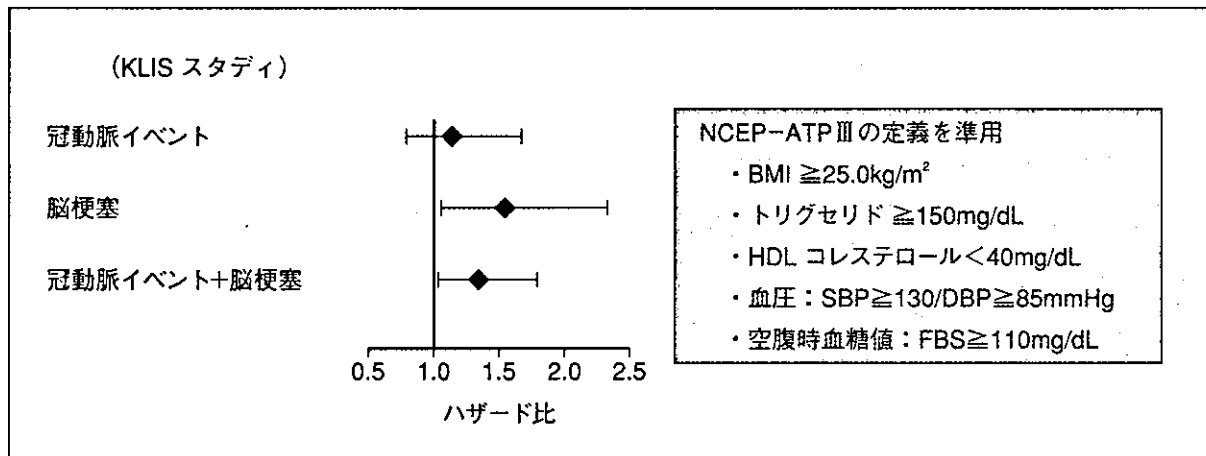


図5 メタボリックシンドロームと心血管イベント発症の相対リスク

(国際医療福祉大学の佐々木 淳教授よりご提供)



Cox 比例ハザードモデルで以下の因子に関して調整を行った。年齢 (5 年刻み), 狭心症の既往, 総コレステロール (4 分割に関して), 脂質低下薬の治療歴, 喫煙, 飲酒習慣 (1 週間当たり 5 日以上)
略語：巻末の「今月の略語」参照

ドローームと動脈硬化性イベントの関係に関する再解析結果が発表されており (図5), 脳梗塞の臨床病型に関する詳しいデータは提示されていないものの, メタボリックシンドロームが脳梗塞の危険因子となることが明らかとされており, 注目される。

文 献

- 1) Kubo M, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. Stroke 34: 2349-2354, 2003.
- 2) Fujishima M, et al: Smoking as cardiovascular risk factor in low cholesterol population: the Hisayama Study. Clin Exp Hypertens A 14: 99-108, 1992.
- 3) 藤島正敏: 血管病としての脳梗塞. 血管医学 3: 233-236, 2002.
- 4) 山口武典: わが国の脳卒中診療の現状と 21 世紀の展望. 脳卒中 23: 261-268, 2001.
- 5) 湧川佳幸, 他: 病型別にみた脳梗塞危険因子の年

- 代別・性別頻度. 脳卒中データバンク (小林祥泰編), p30-31. 中山書店, 東京, 2003.
- 6) 松本昌泰: マルチプルリスクファクター症候群と脳血管障害. The Lipid 13: 511-516, 2002.
- 7) 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン 2004, 2004.
- 8) 北村 健, 他: 糖尿病における脳血管障害の病態と特徴. 最新医 59: 59-65, 2004.
- 9) 郡山達男, 他: 高脂血症治療と脳梗塞再発. 現代医療 35: 533-540, 2003.
- 10) 山下拓史, 他: 脳とスタチン. 脳と循環 9: 223-228, 2004.
- 11) Cheung BMY, et al: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 57: 640-651, 2004.
- 12) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb 7: 110-121, 2000.

Metabolic Syndrome and Cerebrovascular Disease

Masayasu Matsumoto

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

スタチンと 脳血管障害・痴呆

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科
大下 智彦
同 脳神経内科
山下 拓史
同 脳神経内科 講師
郡山 達男
同 脳神経内科 教授
松本 昌泰

[Summary]

高脂血症はアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり、近年の大規模臨床試験ではスタチンの脳卒中発症抑制効果を示す結果が蓄積されつつある。また、スタチンが脳卒中を背景とする脳血管性痴呆のみならずアルツハイマー病の発症を抑制する可能性もまた報告されてきている。スタチンのプレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、脳血管障害のみならず痴呆などの中枢神経疾患に対するスタチンに寄せられる期待は大きい。しかしながら、近年の大規模臨床研究はいずれも欧米人を対象にしており、日本人を対象としたエビデンスの確立が待たれる。

はじめに

スタチンは HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素を選択的に阻害することでコレステロール合成を抑制し、血清 LDL コレステロールを最も効果的に低下させる薬剤である。わが国ではプラバスタチン(メバロチン®)、シンバスタチン(リボバス®)、フルバスタチン(ローコール®)、アトルバスタチン(リピトール®)、ピタバスタチン(リパロ®)の5種類のスタチンが現在使用されており、特性や薬理動態に違いがみられる。高脂血症はアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり、スタチンによるコレステロール低下療法が虚血性心疾患の一次および二次予防に対し有効であることは、数々の大規模介入試験の成績により明らかにされている。一方、高脂血症と脳血管障害の関係については最近まで一定の見解が得られていなかったが、近年の大規模臨床試験ではスタチンの脳卒中発症抑制効果を示す結果が蓄積されつつある¹⁾。また高齢者における ADL 低下の主因としては、脳血管障害のほかに老年期痴呆症があげられ、アルツハイマー病(AD)と脳血管性痴呆の2つが大きな割合を占める。近年、スタチンが脳卒中を背景とする脳血管性痴呆のみならず AD の発症を抑制する可能性が報告されてきており、大きな期待が寄せられて

Key Words :

スタチン □ 脳血管障害 □ 脳血管性痴呆 □
アルツハイマー病 □ プレイオトロピック効果

いる。本稿では脳血管障害および痴呆発症へのコレステロール代謝の関与と、スタチンによる発症抑制メカニズムについて概説する。

スタチンと脳血管障害

スタチンの脳卒中発症抑制効果については、現在までに6つのメタアナリシスが報告されており、プラセボ群と比較してスタチン投与群の脳卒中発症に対する相対リスクの有意な低下がみられている。冠動脈疾患を有する欧米人を対象とした大規模臨床比較試験である4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)²⁾、CARE (Cholesterol and Recurrent Events)³⁾、LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study)⁴⁾、MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study)⁵⁾、MRC/BHF HPS (the UK Medical Research Council/the British Heart Foundation Heart Protection Study)⁶⁾では、スタチン療法が虚血性心疾患の再発予防効果のみならず、脳卒中の発症を有意に抑制(19~32%)することが明らかとなり、高度危険群における有用性は確立した。さらに、危険因子を複数もっている場合のスタチン治療が一次予防について有効であるかどうかについていくつかの試験が行われた。コレステロール値が正常ないし軽度高値の高血圧症患者を対象としたASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)では、降圧療法に加えてスタチンは脳卒中の再発を有意に抑制することが示された⁷⁾。心臓病および脳卒中の既往のない2型糖尿病患者を対象としたCARDS (Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Atorvastatin in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)では脳卒中の発症が48%も抑えられた⁸⁾。一方、中等症の高コレステロール血症を有する高血圧患者にスタチンを投与したALLHAT-LLT (Anti-

hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial)では、脳卒中の発症は減少したが有意ではなかった⁹⁾。また、70歳以上の心血管疾患または脳卒中の既往あるいは高リスクの高齢者を対象としたPROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)では冠動脈疾患の予防効果は認められたものの、脳卒中には有意な予防効果を認めなかった¹⁰⁾。これらの結果から、心血管疾患リスクを複数有する患者に対するスタチンの脳卒中予防効果はある程度は示されたが、確立はしていないと思われる。また、これまでの介入試験では脳出血発症率の上昇は認められていない。さらに、前述のMRC/BHF HPSとASCOT-LLAでは、コレステロールが250 mg/dL以下でもスタチンにより脳卒中の発症が有意に抑制されることが示されており、スタチンによる介入はコレステロール正常群でも有効な可能性がある。

これら臨床試験の結果や、非スタチン系薬剤による介入試験では、血清コレステロール値が低下しても脳卒中発症は抑制されないという結果から、スタチンの脳卒中発症抑制効果は、単に血清コレステロール値の低下に基づくものではなく、スタチンが有する血管内皮機能改善作用、血栓形成抑制作用、抗炎症作用などの作用に基づくと考えられるようになり、このようなスタチンの血清コレステロール低下作用以外の多面的な薬理作用は、プレイオトロピック効果(pleiotropic effect)と呼ばれている。プレイオトロピック効果の代表は、血管に対するさまざまな作用である。スタチンの血管内皮機能改善効果のメカニズムは最近明らかにされつつあり、その一つはスタチンによる内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の発現増加作用である。血管内皮細胞を用いた検討では、シンバスタチンやロバスタチン投与によりeNOS合成増加に伴って一酸化窒素(NO)の合成が増加する。増加したNOは、中膜平滑筋を弛緩させることにより血管を拡張させ脳血流を増加させる。また、スタチンの慢性投与でも誘導されたNOにより安静時および脳虚血時の

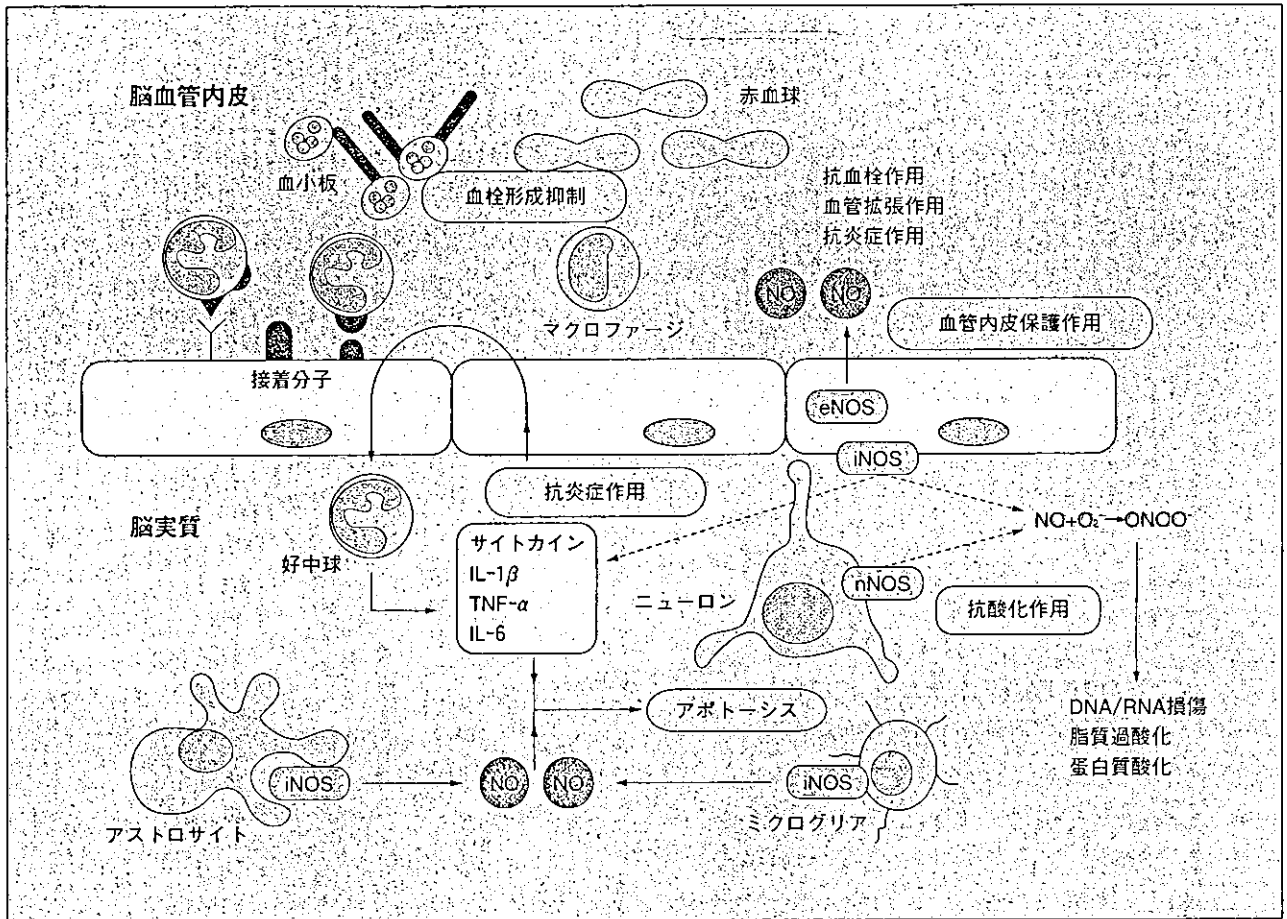


図 スタチンの脳血管・脳実質における各種作用

(文献12より引用)

脳血流が増加する。さらに、脳虚血モデル動物では、スタチンを前投与すると eNOS 活性の亢進に依存して梗塞巣が縮小することが報告されている¹¹⁾。また、スタチンは抗酸化作用を示し、LDL コレステロールの酸化を抑制し、血管内皮における活性酸素の産生や動脈硬化性プラーク形成を抑制する。加えて、phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3 kinase)/Akt 経路を介した内皮再生の促進、ADP による血小板凝集の抑制、プラーク安定化作用や血栓形成抑制作用も示している。さらに、スタ

チンには抗炎症作用と免疫調節作用も報告されている。以上のように、スタチンは脳血管および脳実質において、さまざまなプレイオトロピック作用によっても脳血管障害の発症抑制に関与している(図)¹²⁾。

スタチンと痴呆

高脂血症はこれまで痴呆発症に弱い関与しか報告され

ていなかったが、Rotterdam 研究では脂質の多い食事が痴呆発症のリスクを高めるとされ、Moroney らは多数例の前向き研究において、高 LDL 血症が脳血管性認知機能低下の独立した危険因子であることを報告した¹³⁾。AD はアミロイド β 蛋白 (amyloid β -protein; $A\beta$) の細胞外への広範な沈着である老人斑と神経原線維変化を特徴とする変性疾患である。AD においても脳内コレステロールの主要なアポリポ蛋白である ApoE 4 アリルが AD 発症を促進することがわかり、これを契機として脂質代謝との関係が注目されるようになった。近年では AD とコレステロール異常の関連を示す疫学調査が報告されている。Kivipelto らは、1,449 人を対象とした平均 21 年間のコホート研究を行い、血清コレステロール高値 (250 mg/dL 以上)、収縮期高血圧、ApoE のタイプが AD 発症と関連することを報告した¹⁴⁾。Honolulu-Asia Study でもコレステロールは ApoE タイプと独立した危険因子であることが示された。

$A\beta$ の沈着は、AD 発症のメインストリームと考えられているが、 $A\beta$ は前駆体蛋白である β アミロイド蛋白 (APP) からセクレターゼにより切断される過程を経て産生される。スタチンをはじめとするコレステロール合成阻害薬は、その機序は明らかでないものの、脳の $A\beta$ の産生を減少させることがいくつかの基礎実験により報告されている。培養ラット海馬神経の細胞内コレステロールを低下させると、APP 産生レベルには影響を与えずに $A\beta$ 産生を下げる¹⁵⁾。モルモットにシンバスタチンを大量投与すると、血清コレステロール値の低下とともに脳内および髄液中の $A\beta$ 量が減少し、投与の中止によって回復する¹⁶⁾。また、脳に $A\beta$ が沈着するトランスジェニックマウスに BM 15.766 という BBB (blood brain barrier) を通過するコレステロール合成阻害薬を投与すると脳の $A\beta$ 量が低下する¹⁷⁾。

スタチンの AD 予防の可能性は 2000 年の 2 つの疫学的研究からも示され、注目された。Jick ら¹⁸⁾ は 50 歳以上ではじめて痴呆と診断された 284 人と、ランダムに

選んだ痴呆のない 1,080 人との間でスタチンの服用状況を 1992 年から 1998 年にかけて追跡調査した結果、スタチンを服用していた患者では、AD 発症の相対リスクが健常者に比べ有意に低いことを報告した。Wolozin ら¹⁹⁾ は米国における 60 歳以上 57,104 人の病歴からスタチン使用群と降圧薬・心血管系薬使用群を 1996 年から 1998 年にかけて比較した結果、スタチンを 1-5 年間使用した場合に AD の有病率が 69.6% 低いことを報告した。これらの研究にはバイアスがかかりやすいという問題があるが、最近の CSHA (Canadian Study of Health and Aging) の二次解析では、スタチン処方背景に関連するバイアスを考慮した検討が行われ、その結果からもスタチンを服用していた患者では、アルツハイマー型痴呆および全痴呆のリスクが有意に低いことが明らかとなった²⁰⁾。一方、これらの結果を受けて、最近ではヒトでのスタチン投与についての前向きの検討がなされている。二重盲検法でコレステロール値が正常な AD にシンバスタチン内服を行った検討では、臨床症状では差はなかったが、軽症群の髄液 $A\beta$ が低下することが報告されている。しかし、スタチンの投与期間、量、血清コレステロール値を厳密に定め、大規模で痴呆の出現をみるに足る長期間の前向きコホート研究を経ないと十分なエビデンスは得られず、今後の検討が期待される。

おわりに

スタチンのプレイオトロピック効果が明らかになるにつれ、脳血管障害のみならず、痴呆などの中枢神経疾患に対するスタチンに寄せられる期待は大きい。しかしながら、本稿で紹介した大規模臨床研究はいずれも欧米人を対象にしており、日本人を対象としたエビデンスはまだ確立していない。海外では冠疾患のない患者で純粋に脳血管障害の二次予防を検討する大規模臨床試験として、SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction

of Cholesterol Levels Study)が進行中である。現在、われわれもスタチンの脳卒中再発予防効果に関する大規模臨床試験 J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke)を企画推進中であり、わが国におけるエビデンスの確立を目指している。

参考文献

- 1) 松本昌泰: 脳血管障害のリスク. 日本内科学会誌 93: 662-679, 2004
- 2) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994
- 3) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 99: 216-223, 1999
- 4) White HD, Simes RJ, Anderson NE et al: Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 343: 317-326, 2000
- 5) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1711-1718, 2001
- 6) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002
- 7) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158, 2003
- 8) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696, 2004
- 9) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 288: 2998-3007, 2002
- 10) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1623-630, 2002
- 11) Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J et al: Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthetase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 33: 234-241, 1999
- 12) 山下拓史, 郡山達男, 松本昌泰: 脳とスタチン. 脳と循環 9: 223-228, 2004
- 13) Moroney JT, Tang MX, Berglund L et al: Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 282: 254-260, 1999
- 14) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 322: 1447-1451, 2001
- 15) Simons M, Keller P, De Strooper B et al: Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 6460-6464, 1998
- 16) Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 5856-5861, 2001
- 17) Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J et al: A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 8: 890-899, 2001
- 18) Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al: Statins and the

- risk of dementia. *Lancet* 356: 1627-1631, 2000
- 19) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57: 1439-1443, 2000
- 20) Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al: Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 59: 223-227, 2002

＜脳保護と降圧療法—VALUE Studyのインパクト＞

松本昌泰

広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学

脳卒中では、脳梗塞の占める割合が大きくなり、わが国で発症率が高かった脳出血は現在低下している。わが国の疫学研究である久山町研究は、1961年の第一集団、1974年の第二集団、1988年の第三集団との3集団から成り、第一、第二、第三集団の年齢調整発症率でみると脳卒中の発症は年々低下している。これは生活習慣の改善も含め、治療による介入が成功したものと考えられるが、第三集団では脳梗塞に関して横ばいになっているという問題が顕在化した。加齢とともに脳卒中の発症は増加することが知られており、統計学的データから、今後わが国では2030～2050年にかけて65歳以上が全人口の3人に1人となる時代に突入するなかで、65歳以上では、脳出血よりも脳梗塞が大きな問題となる。さらにわが国では虚血性心疾患の増加も大きな問題であるが、慢性期の心筋梗塞患者からも脳梗塞が高率に発症することを含めて考え合わせると、脳梗塞の問題は、脳出血よりもはるかに大きいといえる。

久山町研究で脳卒中発症の低下が、第二集団で激減した後に横ばい状態になった原因について、代謝異常のような新たなリスクファクターの出現が指摘されている。久山町研究では、肥満、高コレステロール血症、IGTのいずれも、新しい集団になるほど有意に増加することが示されている。ここではまた、脳梗塞、虚血性心疾患の発症率が糖尿病群により有意に増加することが明らかにされた。IGTの増加は、脳卒中病型パターンの変化に影響を与え、久山町研究でも、第一集団ではラクナ梗塞が圧倒的に多かったが、第二、第三集団では、アテローム血栓性脳梗塞が男性で増加している。

久山町研究でも示されているように、わが国における脳卒中のインパクトは、欧米と比較し、きわめて大きい。脳卒中はわが国では死亡総数の2割弱、入院原因の第2位、そして寝たきりの最大原因としてその約4割を占めることから、脳卒中对策の充実が求められている。

その一つとして、まず脳発作 (brain attack) への対応として、超急性期における血栓溶解療法であるt-PA(組織プラスミノゲンアクチベーター)などの血栓溶解療法により、脳卒中の予後の改善やQOL (quality of life)の向上につながる事が、臨床研究により報告されており、今後、これらの薬剤の臨床応用が脳卒中急性期の対応では大きな意味をもつ。さらに最近では非弁膜性の心房細動が大きな脳梗塞のリスクとして浮上しつつあり、心原性脳梗塞の対応が必要となる。非弁膜性の心房細動では高齢がリスクファクターとなっているほか、高血圧合併例においても心房細動の発症率は増加する。さらに高血圧自体も周知のとおり脳卒中のリスクファクターであり、高血圧の制圧は脳卒中の抑制に直結している。これは数々の大規模臨床試験の結果、あるいは疫学研究から降圧療法により脳卒中の発症率を35～40%下げることからも知られている。また冠動脈疾患のリスクリダクションは20～25%ということから勘案すると、脳卒中では降圧の効果がはっきり現れていることが示されている。この一つの理由として、小血管病 (small vessel disease) を含めた高血圧の脳卒中における役割が大きく関与している。かつてはわが国では脳出血とラクナ梗塞が多く、これらはともにsmall vessel diseaseに関与していることから、久山町研究が示すように降圧により脳卒中は減少に転じた。一方、頸動脈分岐部や中大脳動脈など脳の太い動脈 (large vessel) はアテローム硬化の好発部位で、高血圧などが持続したケースでは、狭窄病変が存在する。わが国やアジア系の人種では、頭蓋内主要動脈のアテローム硬化にもとづく脳梗塞の頻度が欧米にくらべて多い点が指摘されており、脳頭蓋内アテローム硬化の危険因子の関与は頭蓋外血管の場合と異なる点も多い。

わが国でおこなわれている大規模な疾病登録研究J-MUSIC (Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration) では主要7地区ごとに主要3病型を比較している。患者数16,922例のうちラクナ梗塞が36.3%で、かつての6割からすると大幅な減少となっており、さらにアテローム血栓性が31.1%、心原性が20.5%、一

過性脳虚血発作が5.7%となっている。このことからいわゆる大血管病 (large vessel disease) と small vessel disease がほぼ同等のレベルであり、これはわが国の現状をあらわしていると考えられる。また海外では2001~2004年にかけてインパクトの大きい大規模臨床試験の結果が報告された。それらのなかには LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), ANBP 2 (Second Australian National Blood Pressure Study) といった VALUE 試験と同様に ARB や Ca 拮抗薬を用いた試験も含まれており、現在のガイドラインにさまざまな影響を与えている。

今回おこなわれた VALUE 試験は、ハイリスク高血圧患者を対象としておこなわれており、降圧目標値を ALLHAT や INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal for Hypertension Treatment) と同様に 140/90 mmHg 以下と低めに設定した。これは非常に価値があり、降圧が十分に達成される段階でどのような差が現れるかが注目されていた。一方で、セカンダリエンドポイントである脳卒中では有意差はないものの試験初期はアムロジピンが優れ、試験終了時ではバルサルタンで優位という結果となった。Blood Pressure Lowering Treatment (BPLT) Trialists' Collaboration においても Ca 拮抗薬の脳卒中抑制効果は示されており、試験当初 4 mmHg の血圧差が生じたことを考えあわせると、バルサルタン群でアムロジピン群とで同等な結果を示したことは beyond blood pressure lowering effect の可能性が考えられる。さらにアムロジピン群に対してバルサルタン群では糖尿病新規発症率を 23% 有意に抑制したことは、脳梗塞発症の病型の変化や日本人が糖尿病に罹患しやすいことを考えると価値のあるデータとなる。

降圧によるリスクリダクションは脳卒中の予防のみならず、今後問題となる痴呆患者においても重要な課題と言える。降圧薬などで痴呆を抑えられるというデータが

報告されており、JNC 7でも脳の臓器障害として“dementia”をあげている。1996年に“Lancet”誌に報告された「高血圧が痴呆の発症に先行する」というデータでは、痴呆発症のない群に対して、脳血管性痴呆を発症した群では、70~85歳にかけての高齢者で収縮期血圧・拡張期血圧とも高値であったことが示されている。一方、79歳以降にアルツハイマー型痴呆を発症した群も70歳代時は血圧が高いことから血圧との関連が示唆されている。VALUE試験の結果をふまえ、アルツハイマー型と脳卒中による“dementia”に対し、バルサルタンのようなARBはneurovascular protectants (神経・血管保護薬)といえる薬剤であると考えられ、今後、ARBの更なる脳への効果に期待が集められている。



無症候性脳梗塞の診断について教えてください。

松本昌泰 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科 教授



無症候性脳梗塞の診断には、臨床的に局所神経症状や症候を認めず無症候状態にあることを確認するとともに、適切な画像診断基準により脳梗塞病巣の存在を確認する必要がある。現在脳卒中領域で最も広く用いられている定義や診断基準は1997年に厚生省委託の研究班（澤田 徹班長）によりまとめられた無症候性脳梗塞を含む「無症候性脳血管障害の診断基準（試案）」である（表1）。ただし、その後のさらなる画像診断法の進歩により、これまで脳梗塞と考えられていた病巣にヘモジデリンの沈着を認める微小出血（Microbleeds；MBと略）が少なからず存在することが明らかとされ注目を集めている（図1）^{2,3)}、さらに欧米での検討でも無症候性脳梗塞やMBが加齢とともに極めて高頻度に存在することが推計されており、保健衛生上の喫緊の課題として浮上してきている⁴⁾。

表1 無症候性脳血管障害の診断基準（案）

無症候性の脳血管障害は、無症候性の血管性脳実質病変ならびに無症候性の脳血管病変を含む包括的な概念とする。このうち、無症候性の血管性脳実質病変のあるものを「無症候性脳血管障害」とし、無症候性の脳血管の器質的病変は「無症候性脳血管病変」とする。

1. 無症候性脳血管障害

<定義>

「無症候性脳血管障害」とは、次の条件を満たすものをいう：

- 1) 血管性の脳実質病変による神経症候（腱反射の左右差、脳血管性痙攣を含む）がない
- 2) 一過性脳虚血発作を含む脳卒中の既往がない
- 3) 画像診断上（CT、MRIなど）で血管性の脳実質病変（梗塞巣、出血巣など）の存在が確認される

付記：症候性の脳血管障害患者などで責任病巣以外に対応する巣症状を示さない血管性の病巣が併存する場合は「無症候性脳血管性病巣」とし、無症候性脳血管障害とはしない。

<分類>

「無症候性脳血管障害」は、血管性の脳実質病変から、以下のように分類される：

- 1) 出血性病変（無症候性脳出血）
- 2) 虚血性病変（無症候性脳梗塞）

付記：Leukoaraiosisなどの、びまん性の白質病変は現時点では血管性の脳実質病変とする根拠に乏しいため、無症候性脳血管障害の血管性脳実質病変には含めない。また、局所性の脳実質病変を欠く脳萎縮の場合も無症候性脳血管障害に含めない。

<画像診断基準>

1. 梗塞巣

病巣がある程度の大きさをもつ場合は一般的な脳梗塞の診断基準が適応されるが、小梗塞の場合は血管周囲腔との鑑別が重要となる。両者の鑑別の重点はおよそ以下の通りである：

- ・ MRI
 - 1) 梗塞巣は原則として径が3mmを超える不整形不均質の病変でT₂強調画像で高信号域で、T₁強調画像で低信号域のものとする。
 - 2) 嚢胞化した梗塞巣では、プロトン密度強調画像、FLAIR法で病巣中心部が低信号（髄液と同等）で、周囲に高信号域を伴うことがある。
 - 3) 血管周囲腔の拡大の場合は、一般にT₂強調画像が整形で均質な高信号域であり、穿通枝動脈、髄質動静脈の走行に沿い、大脳基底核の下1/3にしばしばみられ、左右対称性のことが多い。径が3mmを超えることは少ない。プロトン密度強調画像、FLAIR法では全体が髄液と同等の低信号域となる。
- ・ CT

上記基準は原則としてCT所見にも適応できる（この場合MRI-T₂強調画像の高信号域は低吸収域となる）が、慢性期脳出血巣との鑑別が困難なことが多い。

（文献1）より引用）

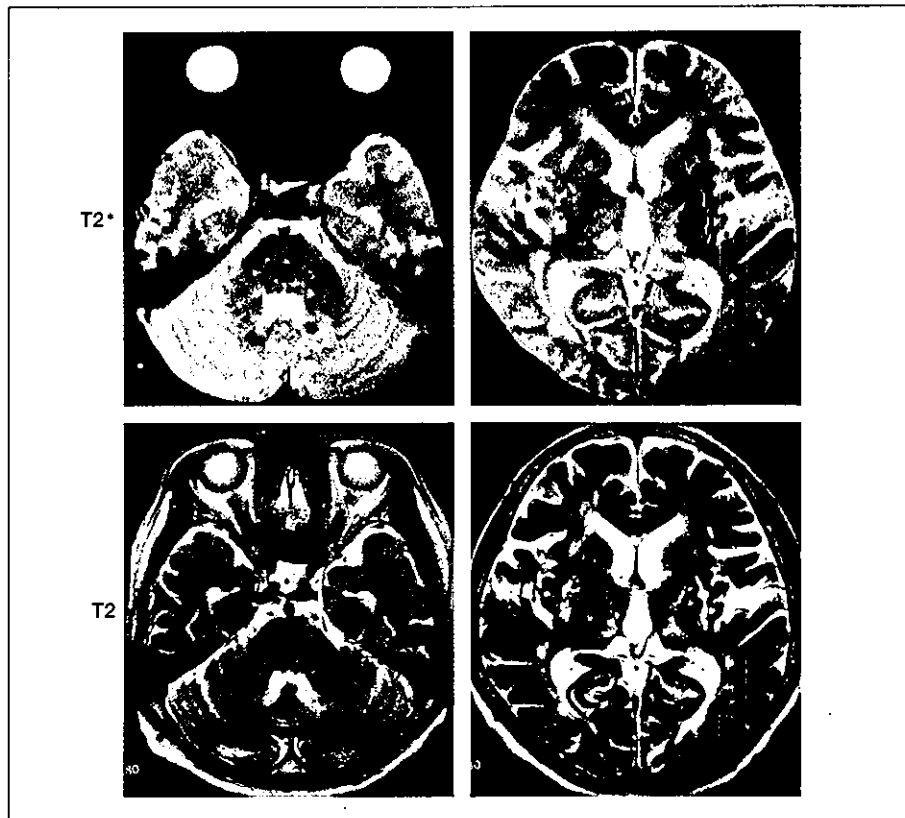


図1 Microbleedsの検出

MRIT2* (上図)によりT2強調像(下図)では見られなかった多くの微小出血 (Microbleeds ; MB) が認められた75歳の女性脳卒中患者。(文献2)より引用

著者らは、すでに画像上の脳梗塞を指摘され紹介受診する患者や他の医療機関で脳梗塞を指摘され不安を覚えて受診する患者を見る機会が多い。その際に心がけていることは、①画像上の脳梗塞の診断に間違いがないか、②本当に無症状、無症候といえるか、および③脳梗塞の病型および発現機序などについて問診や身体所見から診断することである。①、②の過程は無症候性脳梗塞の診断の確認作業であるが、誤診によりいたずらに不安感のみが煽られた患者を見ることも少なくない。無症候性脳梗塞の診断後に治療に先立ちまずしなければならないのは、有症候性脳梗塞の場合と同様に臨床病型分類 (ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性血栓症) と梗塞発現機序 (血栓性、塞栓性、血行力学性) の推定である。そのためには、脳梗塞の画像所見の特徴の評価はもちろんのこと、脳梗塞の臨床病型や発現機序を念頭においた詳細な問診や理学的所見により、その危険因子の有無、程度などを評価する必要がある。さらに、これらの病型や発現機序の推定の精度を高めるためには、通常の血液、心電図検査に加え、頸動脈エコー、MR アンギオ、心エコー、経食道心エコー、24時間血圧測定、ホルター心電図などの検査も必要に応じて実施する (図2) が、侵襲的な血管造影を必要とする症例は少ない。

無症候性脳梗塞の大部分はラクナ梗塞型の小梗塞であり、加齢と高血圧が最大の危険因子とされている⁶⁾。しかしながら、食生活の欧米化による糖尿病や高脂血症の罹病率の増加は、症候性脳梗塞におけるアテローム血栓性脳梗塞の頻度を増大させつつあり、アテローム血栓性脳梗塞型の無症候性脳梗塞も今後増加する可能性が懸念される。事実、著者らは高解像超音波断

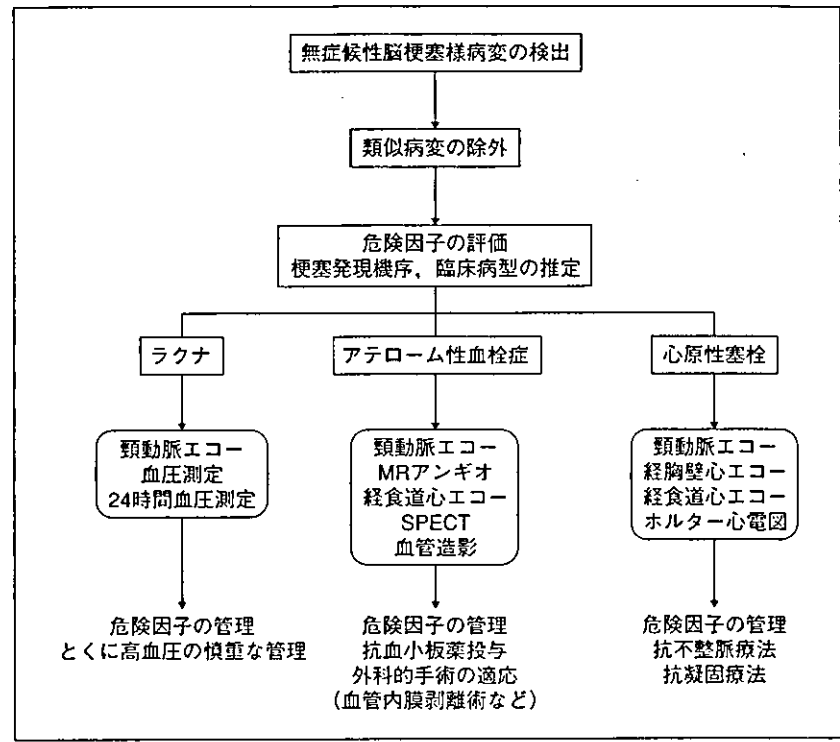


図2 無症候性脳梗塞患者への対処 (文献5) より改変引用)

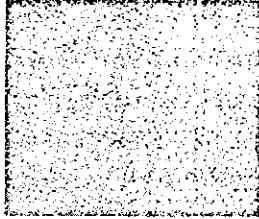
層法により評価した頸動脈の動脈硬化病変の進行程度と無症候性脳梗塞の合併率の関係を検討し、両者の間に有意な相関関係があることを実証してきた⁷⁾。

なお、無症候性脳梗塞では病態や治療に対する患者の不安も大きく、十分なインフォームドコンセントが極めて重要である⁸⁾。十分な病態診断抜きに安易に診断し薬物療法を開始することは、かえって病人をつくることにもなりかねないことに留意するべきである。

(参考文献)

- 1) 澤田 徹：無症候性脳血管障害とは—その定義と診断基準—。日内会誌，86：725-732，1997。
- 2) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, et al：Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR imaging in patients with recurrent stroke：Association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. Am J Neuroradiol, 25：714-719, 2004.
- 3) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, et al：Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. Stroke, 36：1646-1650, 2000.
- 4) Leary MC, Saver JL：Annual incidence of first silent stroke in the United States：A preliminary estimates. Cerebrovasc Dis, 16：280-285, 2003.
- 5) 松本昌泰, 柳原武彦：無症候性脳梗塞の治療法，臨床科学，34：688-691, 1998。
- 6) 松本昌泰, 堀 正二：変貌する脳卒中。小林祥泰, 島田和幸, 松本昌泰編，メディカルレビュー社，東京，121-132, 1998。
- 7) Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, et al：Stroke, 25：566-570, 1994。
- 8) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会，日本脳ドック学会：脳ドックのガイドライン2003，2003。

薬物と脳血管障害



Stroke and drugs

教授

宮地 隆史 松本 昌泰

Takafumi MIYACHI Masayasu MATSUMOTO

広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

KEY WORDS

脳卒中
ドラッグ
女性ホルモン
ヘパリン起因性血症血小板減少症
抗血栓療法

SUMMARY

薬物のなかには脳卒中と密接に関係しているものがある。その関連は、薬物の特性や使用される背景が異なり一概には述べられない。本稿では、いわゆる「ドラッグ」と呼ばれる覚醒剤や麻薬などの薬物、経口避妊薬や更年期障害治療などに用いられるエストロゲンを中心とした女性ホルモン、近年話題になっている我が国では認知度が低いと思われる、ヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型及び抗血栓治療中の出血性合併症としての脳卒中について概説した。

はじめに
脳卒中と関連する主な薬物のなかには、①麻薬や覚醒剤のように一般に用いられるのではなく非合法的に使用されるドラッグ、②経口避妊薬として用いられるいわゆるピルや、更年期障害や更年期後のホルモン補充として用いられるエストロゲンを中心とした女性ホルモン、③血栓症を生じ得るヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型の原因であるヘパリン、④脳梗塞などの発症予防目的で用いられている抗血小板薬や抗凝固薬がある。いずれの薬物も脳卒中発症について機序などは異なるが、深いかかわりを持っている。

麻薬、覚醒剤
いわゆるドラッグには合法ドラッグと非合法ドラッグがあり、タバコやアルコールは日本では合法ドラッグに相当すると考えられる。これらも虚血性

や出血性脳卒中の危険性を増加することは知られているが本稿では割愛する。

非合法ドラッグにはアンフェタミンやメタンフェタミンなどの覚醒剤、コカイン、ヘロイン、LSD (lysergic acid diethylamide) などの麻薬がある。経静脈的に常用している場合は感染による肝炎や心内膜炎、エイズなど全身合併症が原因となり二次的に脳卒中を発症するが、麻薬や覚醒剤の直接的な作用によっても脳卒中が生じ得る¹⁾。カリフォルニアでのケースコントロール研究では、コカインやアンフェタミン使用女性では脳卒中発症のオッズ比が8.5であり、脳卒中の強い危険因子と考えられている²⁾。

1. コカイン

紀元前よりコカ葉が麻酔に用いられ、以後嗜好品として使用されていた。1859年にコカインの結晶が単離されたが、明らかな禁断症状もなく依存性を認めるようになるため中毒が相次ぎ、

我が国では麻薬及び向精神薬取締法で規制されるようになった。「クラック」と呼ばれる精練されたコカインの加熱粒子を吸引することで、静注と同様の高濃度コカインが吸収できる。簡便であるため手軽に使用されるが、重篤な副作用を呈する。

コカインの心血管系障害として不整脈、重症高血圧、冠動脈収縮による心筋梗塞を認める。コカインの中枢神経作用は、カテコラミンの再吸収抑制により、節後線維に対するドパミンなどのトランスマッターが過剰となる神経薬理学的な直接作用による精神症状(不安、興奮、幻覚、譫妄など)、痙攣、ヒョレア、チックなどと脳血管に対する作用があるために生じる脳血管障害に大別できる。3,712例のドラッグ使用者の報告では13例がコカイン使用による神経障害を認め、そのうち7例(54%)が虚血性脳卒中、3例(23%)がくも膜下出血、3例(23%)が脳内出血であった³⁾。

コカイン中毒者の脳梗塞は穿通枝領域のものが多く報告されているが、大・中血管にも生じる。小血管に炎症性細胞の浸潤を伴う血管炎や、血管攣縮による脳梗塞と考えられている例がある。冠動脈ではコカイン使用に伴う交感神経刺激、エンドセリンの産生の増加、NO産生の減少による血管攣縮、血小板活性化と凝集、プラスミノゲン活性阻害因子の増加、血管内皮の透過性の亢進による動脈硬化・血栓形成の促進などの機序により、心筋虚血・梗塞が生じると考えられている⁴⁾。

18例の脳梗塞の報告⁵⁾では、脳血管においても冠動脈と同様に複数の機序が脳卒中発症に関与していると考えられている。コカイン使用者はアラキドン酸に対する血小板凝集能が亢進して

いるとの報告があり、又は血小板第4因子(PF4)及びβトロンボグロブリンが増加し、血小板が活性化されて凝集が高まるとされている。

経頭蓋超音波検査を用いた報告⁶⁾では、コカイン使用者50例は正常者25例と比べて脳血流速度が減少し、血管抵抗性が増大しており、1ヵ月間の治療後でも改善を認めていない。コカイン使用者のうち、臨床的に無症候な例では頭部MRIのT₂強調画像で、高度の高信号域を持つ頻度が正常者に比べて増加していた。これらの頻度は年齢と強く相関し、大脳及び島皮質下白質に限局していた⁷⁾。

脳梗塞の発症時期は様々で、コカイン筋注後1時間で脳梗塞を発症した例、経鼻吸引後1日で後大脳動脈の閉塞と前大脳動脈の狭窄を生じた例、クラック吸引後数時間で頭痛と不全麻痺を生じ、内頸動脈サイフォン部の狭窄を認めた例などがある。コカイン使用時の脳出血の機序にも複数の要素が関係していると思われる。コカイン使用に伴う急性の高血圧及び脳血管の収縮後、再開通時に出血を生じる。

また、コカインによる脳出血では脳実質内出血とくも膜下出血があり、コカインの投与経路にかかわらず生じ、ドラッグ使用中～使用後数時間以内に生じる例が多い。脳血管撮影を行った患者の50%以上に小囊性動脈瘤や血管奇形を認め、血管攣縮を伴うくも膜下出血例もある。

2. アンフェタミン

アンフェタミン使用者では分節性の中動脈、小動脈、静脈の脳血管炎が生じて脳梗塞を発症する。また、小さな塞栓に伴う穿通枝の狭窄や閉塞例の報告もある。アンフェタミン使用者は一

般には急性の高血圧や発熱に続き、脳出血を生じ得ると考えられている。

アンフェタミン使用者で生じる高体温、興奮、高血圧、昏睡、血管虚脱の後、死へと繋がる経過は、急性期凝固異常や頭蓋内出血を生じるheat shockと類似しているが、剖検例では広範囲の脳浮腫と点状出血を認めても、急性期の大きな出血を生じていない例が報告されている⁸⁾。発症者にはアンフェタミンを繰り返し使用している例もあるが、時には初回使用者にも脳卒中が生じる。通常、症状はアンフェタミンの使用後数分で激しい頭痛に見舞われ、血圧が上昇して神経症状が出現する。

脳出血やくも膜下出血を呈している例のうち、脳血管撮影上では遠位血管の不規則な狭窄を認める例がある。高熱や凝固異常もなく、急性の高血圧や脳血管炎が明らかでない例もあり、どのような機序で頭蓋内出血が生じるかは完全には明らかでない。

女性ホルモン

産褥期に脳静脈洞血栓症が生じることは以前から知られており、女性ホルモンの急激な変化によるものと考えられていた。経口避妊薬の服用によっても脳静脈洞血栓症の発症が多くなることが報告⁹⁾され、以後、脳血栓症や深部静脈血栓症は避妊薬の使用頻度と主としてエストロゲンの量と相関があると考えられている。また、更年期障害や閉経後の骨粗鬆症に対して女性ホルモン補充療法が行われているが、それらの脳血管障害の合併症について大規模臨床試験の結果を中心に述べる。

1. 経口避妊薬

経口避妊薬による脳血管障害の報告

は1962年にLorentz⁹⁾によってなされた。エストロゲン50 μ g以上の高用量ピルを用いていたが、血小板凝集能・粘着能の亢進、凝固因子VII・IX・Xの増加などが関与していると考えられている血栓症の合併症が多いことから、我が国でも1999年からエストロゲン50 μ g未満(30~40 μ g程度)の低用量ピルが使用されている。エストロゲン減量後も依然として脳卒中とピルとの間に相関があるとの報告がある⁹⁾¹⁰⁾。

最近、Chanら¹¹⁾により低用量ピルの脳卒中に関するメタアナリシスが報告された。興味深いことに、ケースコントロール研究のメタアナリシスでは血栓性虚血性脳卒中中で低用量ピル使用との間に有意な正の相関(オッズ比2.74, $p=0.009$)があったが、バイアスや交絡因子の調整が適切にできていない可能性があった。一方、コホート研究のメタアナリシスでは脳卒中と低用量ピル使用との間に相関はなかった(オッズ比0.95, $p=0.01$)としている。この結果に関しては今後議論の余地がある¹²⁾と考えられている。避妊や月経困難症、月経過多、月経不順などに対し、今後更に服用者も増加すると思われる。特に日本人でのデータがない現段階では、若年者の脳静脈洞血栓症を含め、脳卒中の危険因子の1つとしてとらえていくべきであると思われる。

2. 女性ホルモン補充療法

1976年から米国の看護師を対象に行われたNurses' Health Studyでは、HRT(hormone replacement therapy)により冠動脈疾患死が減少するとして、1992年に米国ではすべての閉経後女性にHRTを考慮すべきとの勧告が出された。

その後、Women's Health Initiative

(WHI)は心血管疾患、悪性腫瘍、骨粗鬆症などの各種疾患の発症・予防を評価することを目的として、米国の50~79歳の閉経後の健康女性16,608人を対象に、エストロゲン・プロゲステロン併用療法に対して多施設二重盲検無作為の大規模試験を15年計画で開始した。

エストロゲン・プロゲステロン併用療法(結合型エストロゲン0.625mg/日、酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mg/日)は平均5.2年間の追跡時点で大腿骨頸部骨折(相対危険度RR=0.66)と結腸・直腸癌(RR=0.63)は有意に減少したが、浸潤乳癌のリスクが設定していたリスクを越えて増加(RR=1.26)、冠動脈疾患(RR=1.29)、脳卒中(RR=1.41, 図1)、静脈血栓症(RR=2.13)も有意な増加がみられた¹³⁾。また、総合評価でもリスクがベネフィットを上回る可能性が高かったため、2002年に終了となった。

脳卒中に関して、翌年更に脳卒中専門医により詳細な解析¹⁴⁾が行われた。脳卒中はHRT群で1.8%、プラセボ群で1.3%発症し、全脳卒中のうち79.8%

が虚血性脳卒中であった。全脳卒中例の解析によるハザード比(HR)は1.31であり、虚血性脳卒中はHR 1.44、出血性脳卒中ではHR 0.82であった。以上より、HRTによって虚血性脳卒中発症の危険性が増加することが明らかになった。更に、脳卒中発症累積ハザード値が試験開始2年目以前よりプラセボとの間で差が出現することは、HRT開始早期から脳卒中発症のリスクが高まることを意味すると思われる。

ヘパリン起因性血小板減少症
ヘパリン起因性血小板減少症(Heparin-induced thrombocytopenia: HIT)は重篤な動静脈血栓症を合併することがあり、重要であるが十分に認知されていない。HITには、ヘパリン使用後早期に非免疫的機序による軽度な一過性の血小板減少を認めるI型と、血栓症を合併することのあるII型がある(表1)。本稿ではII型のHITについて述べる。

ヘパリンは酸性ムコ多糖類で、抗凝

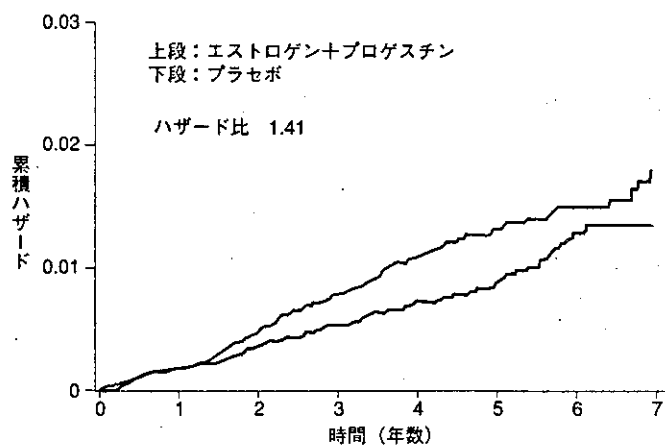


図1 脳卒中発症累積ハザード(Kaplan-Meier法)

(文献13より引用改変)

固薬として临床上多く使用されている。血漿中のATⅢと結合し、凝固因子IXa・Xa・Ⅱa(トロンビン)を急速に不活化することで抗凝固作用を呈する。ヘパリン自体に血小板刺激作用があり、ADP刺激などによりP-セレクチンやGPⅡb/Ⅲaが発現して血小板凝集が増強する。血小板が活性化されるとPF4が放出される。ヘパリンが投与されるとヘパリンとPF4が複合体を作り、これを抗原とする自己抗体(HIT抗体：主にIgG)が産生される。

免疫複合体を形成する一方で、HIT抗体のFc部分が血小板膜のFcγⅡA受容体に結合することにより血小板が活性化される。血管内皮のヘパリン硫酸とPF4の複合体にもHIT抗体が結合し、内皮細胞の活性化が生じる。血小板活性化と血管内皮の活性化は強い血液凝固反応を起し、トロンビンが産生され、消費性の血小板減少とともに動脈血栓症を生じると考えられている。ヘパリン開始後5～14日目頃に生じる。ヘパリンを継続すると血小板は更に減少し、50,000/ μ l以下になる例もある。

治療はヘパリンの速やかな中止と抗トロンビン薬を中心に用いる。海外ではアルガトロバンがHIT治療薬として用いられている。アルガトロバンは化学構造がヘパリンと異なり、HIT抗体は交差反応を呈しない。アスピリンは補助薬として用いられている。HITⅡ型の発症頻度は約3%¹⁵⁾と考えられ、患者の約半数は血栓症合併症へと進展し、全患者の3～4%では脳梗塞を生じるとされている。

診断はヘパリン添加時の血小板凝集測定や¹²⁵Iセロトニン放出試験による血小板機能検査及びELISA法によるHIT抗体の検出によって行う。診断において最も重要なことはHITを認識し

表1 ヘパリン起因性血小板減少症の分類

	I型	II型
発症時期	投与後数日	投与5～14日後
機序	非免疫的機序 ヘパリン自体の物理生物学的特性	ヘパリン依存性抗体(PF4-ヘパリン免疫複合体に対する抗体)
頻度	10%	約3%
血小板数	10～30%の減少	50%以上の減少 50,000/ μ l以下となることもある
合併症	なし	動脈血栓
経過	ヘパリン継続投与でも自然回復	ヘパリンの中止で速やかに回復
治療	不要	ヘパリンの中止 代替薬として海外ではアルガトロバンなどを使用

表2 抗凝固・抗血小板療法に伴う脳出血(急性期)の治療

抗凝固療法(ワルファリン)中に発症した脳出血では、抗凝固療法を直ちに中止すべきであり、更にビタミンK及び血液製剤を用いて速やかにプロトロンビン時間(PT)のinternational normalized ratio(INR)を1.35以下に正常化することが勧められる(グレードC1)。この場合、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第Ⅸ因子複合体)の使用が推奨される(グレードB)。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例での脳出血では、INRの正常化後にヘパリンで活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を1.5～2倍にコントロールする(グレードC1)。推奨のグレード：B；行うよう勧められる、C1；行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない。

(文献23より引用)

て疑うことであり、重篤な合併症を生じる前に対処することである。

荒井ら¹⁶⁾は進行性脳梗塞患者の治療としてヘパリンを使用していたところHITを生じた例を報告し、ヘパリン使用中には頻回の血小板数測定の必要性を報告している。なお、the American College of Chest PhysiciansよりHITの診断、治療、予防に関する詳細な報告¹⁷⁾があるので参照して頂きたい。

抗血栓療法中の脳出血
虚血性脳卒中発症予防や血栓症治療のために抗凝固療法や抗血小板薬を使用する機会は多い。しかし、治療に伴い出血性合併症が生じ、抗血小板薬使用時の頭蓋内出血のリスクは0.2～0.3%/年¹⁸⁾、抗凝固療法では0.3～1.1%/年である¹⁹⁾²⁰⁾。抗凝固療法中の脳出血の危険因子は高血圧、抗凝固療

法導入早期、PT-INR(prothrombin time-international normalized ratio)高値、アミロイドアンギオパチーの存在などが知られている。

日本人の非弁膜症性心房細動患者の脳梗塞二次予防では、抗凝固療法の治療目標がPT-INR 1.5～2.1群と比べてINR 2.2～3.5群では高齢者の脳出血の合併が有意に多かった²¹⁾。非心原性脳塞栓症の脳梗塞に対して再発予防に抗凝固療法を用いた場合、心房細動による心原性脳塞栓症に対して用いた場合より19倍も脳出血の危険性が高い²⁰⁾。また、抗凝固療法施行中の脳出血の30日以内の急性期死亡率は53.6%と高率であった²²⁾。

我が国で2004年に作成された脳卒中治療ガイドライン²³⁾では、抗凝固・抗血小板療法に伴う脳出血の急性期治療の項で表2が推奨されている。特にワルファリン使用時にはINRを用いた厳

格なコントロールにより、不慮な脳出血を減少させなければならない。

おわりに

薬物と関連した特殊な脳卒中に関して概説した。それぞれの薬物が使用される背景は異なるが、共通しているのは薬を使用することによって脳卒中を生じるリスクが高まることであり、その危険性を認識することが重要である。

文献

- 1) Brust CJ : Stroke and drugs. in Hand Book of Clinical Neurology (55), ed by Vinken PJ, Bruyn WG, Klawans LH, et al. New York, Elsevier Science, 517-531, 1989
- 2) Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, et al : Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology* 9 : 596-600, 1998
- 3) Jacobs IG, Roszler MH, Kelly JK, et al : Cocaine abuse : neurovascular complications. *Radiology* 170 : 223-227, 1989
- 4) Lange RA, Hillis LD : Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 345 : 351-358, 2001
- 5) Daras M, Tuchman AJ, Marks S : Central nervous system infarction related to cocaine abuse. *Stroke* 22 : 1320-1325, 1991
- 6) Herning RI, King DE, Better WE, et al : Neurovascular deficits in cocaine abusers. *Neuropsychopharmacology* 21 : 110-118, 1999
- 7) Bartzokis G, Goldstein BI, Hance BD, et al : The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *Am J Neuroradiol* 20 : 1628-1635, 1999
- 8) Lorentz IT : Parietal lesion and enovid. *Br Med J* 2 : 1191, 1962
- 9) Hannaford PC, Croft PR, Kay CR : Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke* 25 : 935-942, 1994
- 10) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 348 : 498-505, 1996
- 11) Chan WS, Ray J, Wai EK, et al : Risk of stroke in woman exposed to low-dose oral contraceptives : a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 164 : 741-747, 2004
- 12) Gillum LA, Johnston SC : Oral contraceptives and stroke risk : the debate continues. *Lancet Neurol* 3 : 453-454, 2004
- 13) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al : Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 : 321-333, 2002
- 14) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al : Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women : the Women's Health Initiative : a randomized trial. *JAMA* 289 : 2673-2684
- 15) Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A : Heparin-induced thrombocytopenia : towards consensus. *Thromb Haemost* 79 : 1-7, 1998
- 16) 荒井元美, 武田康男, 小澤鉄太郎, 他 : 進行性脳梗塞の治療中に起こったヘパリン誘発性血小板減少症の1例. *臨床神経* 35 : 667-669, 1995
- 17) Theodore E, Warkentin TE, Greinacher A : Heparin-induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126 : 311S-337S, 2004
- 18) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW : Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31 : 1779-1784, 2000
- 19) Bulter AC, Tait RC : Management of oral anticoagulant-induced intracranial hemorrhage. *Blood Rev* 12 : 35-44, 1998
- 20) Gorter JW : Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia : patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 53 : 1319-1327, 1999
- 21) Yamaguchi T : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter prospective randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 31 : 817-821, 2000
- 22) Sjöblom L, Hardemark HG, Lindgren A, et al : Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy : a Swedish multicenter study. *Stroke* 32 : 2567-2574, 2001
- 23) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他 : 高血圧以外の原因による脳出血の治療. 抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血(急性期). *脳卒中治療ガイドライン* 2004. 東京, 協和企画, 135-137, 2004

痴呆の概念と診断基準

Dementia: Clinical concept and diagnostic criteria

東儀英夫

Key words: dementia, diagnostic criteria, 痴呆, 診断基準, せん妄

はじめに

痴呆という言葉は古い歴史を有しており、それぞれの時代に少しずつ異なった内容を意味して用いられていた。18世紀までは、認知機能の障害のほかに妄想、幻覚などの症状が定義に含まれており、非可逆性や高齢発症であることなどの要件は考慮されていなかった。痴呆は一般に、神経疾患、精神疾患、あらゆる身体疾患の終末状態と考えられていたようである。19世紀に入ると臨床病理学的研究が盛んに行われ、老年痴呆、動脈硬化性痴呆、および‘皮質下型痴呆’などの存在が知られていた。更に、19-20世紀にわたって、進行麻痺、Alzheimer病、Pick病など痴呆を呈する多彩な背景疾患が次々に明らかにされた。

20世紀に入ってから長い間、成書に記載されてきた歴史的(古典的)概念によれば、痴呆とは、いったん正常に発達した認知機能が脳の非可逆性の器質的病変により進行性に、かつ全般性に低下した状態を意味していた。しかし、歴史は繰り返すというべきか、痴呆という用語が次第に可逆性認知機能障害を含めた、より広い範囲の病態を指すようになり、現在用いられている診断基準は、痴呆の古典的概念とは著しく異なったものになっている。以下、歴史的な概念と対比しつつ、現在広く準拠されている診断基

表1 DSM-III-R(USA)の痴呆の診断基準

- | | |
|----|--------------------|
| A. | 短期および長期記憶の障害 |
| B. | 1. 抽象思考の障害 |
| | 2. 判断の障害 |
| | 3. 大脳皮質機能の障害 |
| | 4. 性格の変化 |
| C. | 職業、社会生活および対人関係上の障害 |
| D. | 検査などでの証拠 |
| E. | 意識障害なし |

準について述べる。

1. 診断基準

今までに数多くの診断基準が提案され、試みられてきた。いずれの診断基準においても意識障害がないこと、抑うつ状態による二次的認知機能障害ではないこと、記憶障害の存在は必須であるがそれ以外に何らかの認知機能障害があること、などが痴呆と診断する前提になっている。

現在、国際的に大きな影響力を及ぼしている痴呆の診断基準は、アメリカ精神医学会のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disordersの第3版(DSM-III, 1980)、その改訂版DSM-III-R(1987)(表1)¹⁾、第4版(DSM-IV, 1994)(表2)²⁾、およびWHOのInternational Classification of Disease第10版(ICD-10)(表3)³⁾である。このほかに、Alzheimer病に対する

Hideo Tohgi: Professor Emeritus (Department of Neurology), Iwate Medical University 岩手医科大学名誉教授 (神経内科)

表2 DSM-IVにおける各痴呆性疾患に共通する項目

A. 多発性認知障害の発生(以下の(1)(2)の両者)
(1) 記憶障害(新しい情報の学習障害, または過去に学習した情報の想起障害)
(2) 以下の認知障害が1つ以上ある
(a) 失語
(b) 失行
(c) 失認
(d) 遂行機能(計画, 組織, 持続, 抽象)の障害
B. A(1)(2)の認知障害のために社会的または職業上の障害が起り, 以前の機能水準からの低下が明瞭である

NINCDS-ADRDA Work Groupの診断基準⁴⁾, 血管性痴呆に対するNINDSとAIRENのInternational Workshop⁵⁾およびADDTC⁶⁾の診断基準が世界的に広く認知されている。

以下, DSM-IVを中心に, その問題点を論ずる。

2. '痴呆'の包括的定義

第1に重要な点は, DSM-III-Rでは基準Aにおいて痴呆の診断基準が示されていたのに対して(表1), DSM-IVでは, それを示さず, 痴呆を来す疾患を病因別にAlzheimer型痴呆, 血管性痴呆, 他の一般身体疾患による痴呆, 物質誘発性の持続性痴呆, 複数の病因による痴呆, 特定不能の痴呆に分け, 鑑別診断の基準を示す方法をとっていることである。

痴呆は認知機能の全般的低下という観点から, 大脳のびまん性病変に基づくという暗黙の了解があった。しかし, 視床痴呆, 辺縁系痴呆, 前頭葉痴呆など, 比較的局在した病変に関連した認知機能障害も痴呆と称されるようになってきた。これらの部位の病変は臨床症状にそれぞれの特徴があり, それが鑑別診断において重要な意味をもっている。しかし一方, これらの病変は, 線維投射を介して広く大脳半球全体の機能に多かれ少なかれ影響を及ぼし多方面の認知機能障害を来すことも事実である。

DSM-IVにおいても, それぞれの疾患に対する診断基準の最初の部分で痴呆の定義に相当す

表3 ICD-10(WHO)の痴呆の診断基準

A. 記憶力の減退
B. 認知能力の減退 判断力, 思考力, 一般情報処理などの障害
C. 意識障害なし
D. 情緒不安定, 易刺激性, 無関心, 社会行動における粗雑さ

る項目をあげており, 各疾患で共通する項目が多く, かつDSM-III-Rの痴呆の定義とも共通する(表2)。このことは, 痴呆を短い言葉で正確に定義することは困難ではあるが, なおかつ, 何らかの共通点があるという認識もあることを意味している。

3. 認知機能障害の可逆性・非可逆性

DSM-III-R以来, 可逆性の認知機能低下も痴呆に含まれるようになった。痴呆の経過に関する解説には'歴史的には痴呆という用語は進行性で非可逆性の経過を意味した。しかし, DSM-IVにおける痴呆の定義は認知の障害の様式に基づいており, 予後に関する意味はない。痴呆の経過は, 進行, 不変, 改善のいずれもあり得る。痴呆の可逆性は基盤にある病理, 効果的な治療の有無, 治療を適切な時期に行うか否かによって決まる'とある。このような概念の変化は, 画像診断と外科的手術の進歩により, 正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus: NPH), 慢性硬膜下血腫など, 早期に診断・治療することが可能な病態が明らかになったことと関連がある。同時に, 種々の代謝異常に伴う, 治療により改善する認知機能障害も痴呆として扱われるようになった。

このようにして, 痴呆は可逆性痴呆(reversible dementia)または治療可能な痴呆(treatable dementia)と非可逆性痴呆(irreversible dementia)または治療不可能な痴呆(untreatable dementia)に分類されるようになった。可逆性痴呆は, retrospectiveに経過を重視する観点に立てば, 意識障害と考えられた状態である。痴呆と意識障害の鑑別に関しては, DSM-IVにおけるせん妄の診断基準において, その持続時間を