

すでに我々は厚生科学研究事業で作成した脳卒中急性期患者データベース²⁾を用いて, Japanese Standard Stroke Registration Study (JSSRS) として, 後ろ向き研究ではあるが超急性期脳梗塞に対する rt-PA などの血栓溶解療法が, 各種スケールによる退院時予後で見られる限りにおいて有効であることを多変量解析等で証明し報告してきた^{2)~4)}. また, 山口の大規模実態調査 J-MUSIC でも後ろ向きではあるが case control study で動脈内血栓溶解療法の有用性が確認されている⁵⁾. しかし, 今後の rt-PA 静注療法と比較する上で, 超急性期脳梗塞群の通常治療による前向き予後調査が必要となる. 我が国で rt-PA 等の超急性期血栓溶解療法の対象となりうる発症 3 時間以内入院の中等症脳梗塞例の通常治療について, 臨床試験の標準的エンドポイントである 3 カ月後予後について詳細な検討を行った報告はいまだみられない. そこで, 現在は日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門に属する JSSRS group では有志で研究グループを組織し, 超急性期脳梗塞の血栓溶解療法非実施群における 3 カ月予後について JSSRS 脳卒中データベースを用いて検討した.

対象および方法

発症 3 時間以内に JSSRS group の病院に入院し, 血栓溶解療法以外の通常の保険適応治療を受けた中等症脳梗塞患者で, 原則として 2002 年 6 月から 2003 年 5 月の間に入院し, JSSRS の脳卒中急性期患者データベースに登録された連続例のうち, 発症後 3 カ月の予後を前向きに追跡調査し得た 312 例を対象とした. 脳梗塞中等症の定義は rt-PA 臨床試験成績や J-MUSIC などを参考に, 片麻痺等の明らかな神経症状があり, Japan Coma Scale (JCS) で 100 以上の昏睡例を除いたものに概略相当するもの, すなわち入院時の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)⁶⁾が 5~30 の範囲にあるものとした. 除外した血栓溶解療法の内訳は rt-PA 静注, rt-PA 局所動注, UK 局所動注, UK 大量静注 (24 万 IU 以上単回静注) である. 対象の内訳は, 男性 191 例 (71±11 才), 女性 121 例 (平均 77±10 才) である. 平均年齢は女性の方が有意に高齢であった ($p < 0.0001$). 脳梗塞の病型別内訳はアテローム血栓性梗塞 75 例, アテローム血栓性塞栓 (血管一血管塞栓) 32 例, ラクナ梗塞 34 例, 心原性脳塞栓 146 例, その他 (分類不能含む) 脳梗塞 25 例である.

3 カ月後の機能・生命予後の判定は NINDS の rt-PA 臨床試験にも用いられ, 国際標準的に多用され

表 1 Modified-Rankin Scale⁷⁾

Grade 0:	全く症状がない
Grade 1:	症状はあるが特に問題となる障害はない (通常の日常生活および活動は可能)
Grade 2:	軽度の障害 (以前の活動は障害されているが, 介助なしに自分のことが出来る)
Grade 3:	中等度の障害 (何らかの介助を必要とするが介助なしに歩行可能)
Grade 4:	比較的高度の障害 (歩行や日常生活に介助が必要)
Grade 5:	高度の障害 (ベッド上生活, 失禁, 常に看護や注意必要)
Grade 6:	死亡

図 1 JSSRS データベースの退院後追跡入力画面

ている modified Rankin scale (mRS)⁷⁾ (表 1) により行った. 実際の mRS の判定は入院時, 外来時における担当医の診察の他に, 転院先主治医等への問い合わせも含めて行った. その入力には JSSRS データベースの退院後追跡入力画面で行った (図 1). これ以外に脳卒中急性期患者データベースの登録項目から, 年齢, 性別, 危険因子, 発症—入院時間, 確定脳梗塞病型, 出血性梗塞の有無, 入院時および退院時の NIHSS と日本脳卒中学会作成の世界で初めての重み付けされた定量的スケールである Japan Stroke Scale (JSS)⁸⁾, 退院時 mRS, 在院日数, 急性期治療内容等について検討した.

表2 入院時NIHSSによる重症度別3カ月後mRS

3カ月後mRS					
入院時NIHSS	0~1	2~3	4~5	6	合計
5~9	52 (40%)	40 (31%)	35 (27%)	3 (2%)	130 (100%)
10~14	9 (14%)	21 (32%)	29 (44%)	7 (10%)	66 (100%)
15~20	2 (3%)	10 (17%)	38 (62%)	11 (18%)	61 (100%)
21~30	2 (4%)	5 (9%)	36 (65%)	12 (22%)	55 (100%)
	65 (21%)	76 (24%)	138 (44%)	33 (11%)	312 (100%)

脳梗塞および血管病変の診断は全例MRI, MR angiography (MRA) を用いてなされており, 大半の施設で頸動脈超音波検査も併用されていた。高血圧, 心房細動等の危険因子に関してもデータベースの基準に従った入力が行われている。したがって, 診断精度が十分に高い施設での検討である。

脳卒中急性期患者データベース登録に関しては2001年に島根医科大学倫理委員会で承認を得ており, 今回の予後調査に関しても2002年5月に同倫理委員会の承認を得て実施している。

統計学的検討は, 群間の数値の検定は対応のないstudent t検定, カテゴリー毎の群間比較は分割表分析を用い, 脳卒中スケールとmRSの相関はSpearmanの順位検定を用いた。有意水準は5%未満とした。統計解析にはStat View 5.0 (SAS Institute Inc. Cary NC)を用いた。

結 果

1) 背景因子

年齢分布: 対象群の年齢は38才から96才, 平均73.5±11才, 中央値75才である。病型別平均年齢はアテローム血栓性梗塞で70.5±11.2才, アテローム血栓性塞栓で72.7±10.9才, ラクナ梗塞で72.5±10.1才, 心原性脳塞栓で76.8±9.3才, その他脳梗塞で65.6±14.7才で, 心原性脳塞栓が最も高齢であった。

危険因子, 抗凝固療法, 脳卒中既往の有無: 高血圧は記載のあった311例中186例(59.8%), 糖尿病は311例中71例(22.8%), 心房細動(発作性も含む)は311例中130例(41.8%)に認められた。脳卒中既往歴は記載のあった308例中86例(27.9%)に認められ, そのうち1回が60例, 2回以上が26例であった。今回の発症前に抗血小板療法を受けていたのは51例, 抗凝固療法が21例, 両者併用が4例あり, 全体で247例中86例(30.8%)であった。

入院時重症度: 入院時NIHSSは5~30を選択基準としたが, 平均は13.1±6.9, 中央値11.5であった(n=312)。ちなみにJSSの平均は10.2±6.2, 中央値11.4であった(n=300)。

病型別入院時重症度: アテローム血栓性梗塞で入院時NIHSSが11.3±6.1, JSSが8.8±6.0, アテローム血栓性塞栓で各々15.6±7.8, 11.5±6.2, ラクナ梗塞で7.5±3.1, 6.0±4.6, 心原性脳塞栓で15.2±6.9, 12.3±5.7, その他脳梗塞で10.5±5.6, 8.0±5.4であった。

年代別入院時重症度: 64才以下群(60例)ではNIHSSは10.6±5.9, 65~74才群(93例)では13.0±7.0才, 75才以上群(159例)では14.0±7.0と加齢と共に重症度が高くなっていった。

発症—入院時間: 3時間以内を選択基準としたが, 平均13±0.8時間で, 中央値は1時間であった。各病型群の間に有意差はなかった。

出血性梗塞の頻度: 記載のあった271例中, 出血性梗塞なしが216例, 軽度が39例, 中等度が8例, 血腫形成(重症)が8例であった。病型別にはアテローム血栓性梗塞で6例, アテローム血栓性塞栓で7例, ラクナ梗塞で0例, 心原性脳塞栓で38例, その他脳梗塞で4例と心原性脳塞栓で有意に高頻度であった(p=0.0227)。

2) 入院時重症度別にみた退院時および3カ月後mRS

表2に示すように, 入院時NIHSSが5~9の比較的軽症群では3カ月後のmRS 0~1すなわち社会復帰可能なレベルに到達した例が40%とかなり高い。これは退院時の36%に比し改善傾向が認められた。一方, 入院時NIHSS 10~14ではその頻度が13.6%, NIHSS 15~20では3.3%, NIHSS 21以上では3.6%と重症になるにつれ著明に低下した。死亡率も入院時重症度が高くなるにつれて有意に高率となった。

退院後, 発症3カ月以内に再発がみられたのは3例

表3 年代別にみた3カ月後 mRS

3カ月後 mRS					
年代群	0~1	2~3	4~5	6	
64才以下	18 (30%)	22 (37%)	16 (27%)	4 (6%)	60 (100%)
65~74才	23 (25%)	26 (28%)	39 (42%)	5 (5%)	93 (100%)
75才以上	24 (15%)	28 (18%)	83 (52%)	24 (15%)	159 (100%)
					312

表4 確定病型別にみた3カ月後 mRS

3カ月後 mRS					
病型別	0~1	2~3	4~5	6	合計
アテローム血栓性梗塞	11 (15%)	20 (27%)	39 (52%)	5 (7%)	75 (100%)
アテローム血栓性塞栓	5 (16%)	6 (19%)	17 (53%)	4 (12%)	32 (100%)
ラクナ梗塞	16 (47%)	9 (26.5%)	9 (26.5%)	0	34 (100%)
心原性脳塞栓	27 (18%)	30 (21%)	67 (46%)	22 (15%)	146 (100%)
その他脳梗塞	6 (24%)	11 (44%)	6 (24%)	2 (8%)	25 (100%)
					312

表5 出血性梗塞の有無, 程度別にみた3カ月後 mRS

3カ月後 mRS					
出血性梗塞程度	0~1	2~3	4~5	6	合計
なし	53 (25%)	55 (25%)	86 (40%)	22 (10%)	216 (100%)
軽度	3 (8%)	12 (31%)	19 (48%)	5 (13%)	39 (100%)
中等度	0	1 (12%)	5 (63%)	2 (25%)	8 (100%)
血腫形成(高度)	0	0	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
					271

あり, アテローム血栓性梗塞からラクナ梗塞再発が1例, 心原性脳塞栓から心原性脳塞栓再発が2例であった。退院時と3カ月後の mRS 変化は脳塞栓再発例で3から4と5から5, ラクナ梗塞再発例で4から4であった。

3) 年代別にみた3カ月後 mRS

年代別にみると表3のように, 64才以下群では3カ月後の mRS 0~1 が30%, 65~74才群では24.7%, 75才以上群では15.1%と加齢と共に社会復帰可能レベルの頻度が低下した ($p=0.0003$)。また, 死亡率は各々6.7%, 5.4%, 15.1%と75才以上群で高率であった。なお, 3カ月後 mRS には男女差はみられなかった。

4) 病型別にみた3カ月後 mRS

病型別に3カ月予後をみると, 表4のごとく, アテローム血栓性梗塞で mRS 0~1 が14.7%, アテローム血栓性塞栓が15.6%, ラクナ梗塞で48.5%, 心原性脳塞栓で19.3%, その他脳梗塞で24%であった ($p=0.0009$)。死亡率は各々, 6.7%, 12.5%, 0%, 15.7%, 8%で心原性脳塞栓において最も高率であった。

5) 出血性梗塞の有無, 程度でみた3カ月後 mRS

入院中の出血性梗塞の有無, 程度別にみると, 表5のごとく, mRS 0~1 は出血性梗塞なし群で24.5%に比し, 軽度群では7.7%, 中等度群と血腫形成群では0%であった ($p=0.042$)。死亡率は各々10.2%, 12.8%, 25%, 25%と出血性梗塞の程度が強くなるにつれ有意に高率となった。

6) 退院時予後と3カ月予後の相関

表6 退院時 mRS と3カ月後 mRS の相関 (太文字が一致率)

3カ月後 mRS						
退院時 mRS	0~1	2~3	4~5	6	合計	
0~1	49 (87.5%)	4 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)	56 (100%)	
2~3	15 (20%)	48 (64%)	9 (12%)	3 (4%)	75 (100%)	
4~5	1 (0.6%)	24 (15.5%)	124 (80%)	6 (3.9%)	155 (100%)	
6	0	0	3 (11.5%)	23 (88.5%)	26 (100%)	

(3カ月後が4~5で退院時が6の3例は入院が3カ月以上で死亡退院した例)

退院時 mRS が3カ月後にどの程度変化するかを両者の相関表で示したものが表6である。退院時 mRS 0~1 は3カ月後でも0~1の確率が87.5%とよく一致していた。退院時 mRS 2~3 から3カ月後0~1に改善するものが20%に認められた。退院時 mRS 2~3 では一致率は64%と低下し、4~5から2~3に改善するものが15.5%にみられ、逆に0~1から2~3に悪化するものも7.1%に認められた。すなわち、このレベルの重症度が最も変動しやすいといえる。退院時 mRS 4~5 では3カ月後の一致率は80%であった。mRS 6すなわち死亡例が一致していないのは3カ月後にまだ入院しており、その後死亡退院になった例が3例存在したためである。ちなみに全例の平均在院日数は42±62日で中央値は26日であった。退院時の mRS 0~1 群では在院日数が26.5±20日と mRS 2~3 群の43±72日、mRS 4~5 群の49±70日、mRS 6 群の37±50日に比して短い傾向にあり、mRS 4~5 群との間に有意差を認めた ($p=0.0218$)。在院日数が3カ月以上であったのは24例のみであった。

7) 入院時と退院時の脳卒中スケールの変化と3カ月予後

退院時の脳卒中重症度スコアから入院時のそれを引いたものを入院中の変化とし、その値と3カ月後の mRS の相関を Spearman の順位検定で解析した。その結果、NIHSS では $p=0.40$, $z=6.956$, $p<0.0001$, JSS では $p=0.41$, $z=7.025$, $p<0.0001$ と両者とも同様に有意の相関を認めた。NIHSS と JSS の単回帰分析では入院時が $r=0.87$ と有意な正相関を認めた ($p<0.0001$)。しかし、JSS の10~20の間に NIHSS の5~30の範囲が存在するなど定量的な JSS に対して定性的な NIHSS の方が幅広く分布する傾向が見られ、両者の互換性は乏しいと考えられた。入院中の変化についての両者の相関は $r=0.80$ であったが散布図をみても、入院時のものとは異なり回帰直線に近い分布を示

しており良好な相関がみられた。

考 察

我が国の臨床試験ではかつては重症度の主観的評価による改善度が重視され、最終的な機能予後はあまり問題にされなかった。たとえば、JCS 30 で入院し、意識が清明になれば、たとえ寝たきりのままでも改善、有効と判定されてきた。最近の脳梗塞急性期治療の臨床試験では、エンドポイントを1カ月といった短期ではなく、3カ月後の機能評価とすることが多く、さらに長い6カ月予後で検討しているものもある⁹⁾。NINDS の rt-PA 臨床試験 part 2¹⁾でもエンドポイントは3カ月であるが、その後も追跡し6カ月、1年後の予後を評価し、1年後においても効果が持続していることを確認している¹⁰⁾。機能評価としては重症頭部外傷の予後判定のために作成された Glasgow outcome scale (GOS)¹¹⁾よりも脳梗塞の予後評価により適した mRS が一般的となり、ADL 評価としての Barthel index¹²⁾を併用しているものが多い。Barthel index は評価がかなり煩雑で重複しているものもある。また、失語症のようにこれでは評価できないものもある。一方、NINDS の rt-PA 臨床試験 part 2 の成績でも Barthel index と mRS はよく相関することが示されており、脳卒中データベース等で継続的に登録するには mRS が単純かつ全体的な機能を判定できる点で有用かつ十分な評価と思われる。また、mRS は発症前、入院時、退院時の比較も容易に出来るので、最近では治療前後の mRS で機能評価を行っている報告もある¹³⁾。また、発症前にすでに前回の脳卒中等で障害が残っている例の評価には必須である。そのような例で mRS による治療前後の評価を行い rt-PA が有効であったとする報告もある¹⁴⁾。筆者らの JSSRS 脳卒中データベースでもこれに倣って version 3.0 から発症前、入院時、退院時 mRS 評価を採用している。JSSRS データベースではオプ

ションとして図1のような5回分の退院後追跡入力画面を用意している。ここでは Barthel index や GOS も項目はあるが必須は今回用いた mRS のみである。今回の JSSRS データベースを用いた発症3カ月予後の前向き追跡調査結果では、一般的に rt-PA のエンドポイントに用いられる mRS 0~1 すなわち社会復帰レベルにあった例は全体で 21% であった。これは NINDS の rt-PA 臨床試験 part 2 のプラセボ群の3カ月後の mRS 0~1 比率 26% よりもやや低い結果であった。NINDS part 2 ではプラセボ群であるのに対し、今回の調査対象は保険適応の通常治療を受けている群であり、むしろ逆の結果が得られても不思議ではない。この理由として、NINDS part 2 では入院時の重症度に制限を設けていないのに対し、今回の検討では早期に回復しやすい軽症例を除外するため、NIHSS 5 以上の中等症を選択した点も関係しているかもしれない。しかし、入院時の NIHSS は NINDS part 2 で中央値が 15 (min 2~max 33)、今回の検討で中央値が 12 (5~30) と中央値もやや低く大きな差を与えているとは考えにくい。病型別頻度でもラクナ梗塞が今回の対象群で 10%、NINDS part 2 では small vessel occlusive が 9% とほぼ等しく、心原性脳塞栓の頻度も各々 47%、45% とほぼ同様であった。両者の対象群の最も大きな違いは年齢であり、今回の対象群の平均が 73.5 ± 11 才であるのに比し、NINDS part 2 では 66 ± 13 才と明らかに若い対象群である。今回の年代別解析でも、加齢と共に明らかに予後が不良になるという成績が出ており、約 8 才の違いはこの結果を十分説明出来るものと思われる。NINDS part 2 の mRS 2~3 は 25%、4~5 は 27%、6 (死亡) は 21% である。今回の結果では各々 24、44、11% であり、死亡率が NINDS part 2 の半分である代わりに寝たきりが増加していた。発症 6 時間以内の rt-PA 臨床試験で、有意な改善がみられなかった ECASS II¹⁵⁾ ではプラセボ群の 3 カ月後 mRS 0~1 は 36.5% (rt-PA 群で 40.4%) と高く、死亡率も 10.5% と低い傾向にある。ECASS II では発症 3 時間以内治療群は 20% にすぎず、80% は 3~6 時間の治療である点で今回の対象群とは異なっている。また、年齢の中央値は治療群、プラセボ群共に 68 才と今回に比して明らかに若く、入院時の NIHSS 中央値も両群とも 11 と NINDS part 2 に比し軽症である。同じく 6 時間以内脳梗塞を対象として 2 つのエンドポイントの mRS と Barthel index の中央値で有意差が得られなかった ECASS I について、NINDS part

2 と同様の解析を post Hoc Analysis として行った報告では、プラセボ群の mRS 0~1 は 28% で rt-PA 群の 36% に比し有意に低いという結果が出ている¹⁶⁾。しかし、Barthel index では両群間に差がみられていない。この点からも Barthel index よりも mRS が一次エンドポイントとして有用であることが示唆される。また、予後予測する上で最初の NIHSS が有用であるという報告が TOAST 研究の 10,172 例の大規模研究¹⁷⁾から出ているが、今回の検討でも、入院時 NIHSS 重症度は 3 カ月予後の予知因子として有用であることが推測される。

退院時予後と 3 カ月予後がどの程度違うのかという点について我が国ではまだ十分な検討がなされていない。16,000 例の脳梗塞例を集計した大規模調査の J-MUSIC⁹⁾でも退院時予後のみで 3 カ月予後については検討されていない。かつては脳卒中の在院日数はさらに長く入院中に殆どの例の 3 カ月予後が分かる時代もあったが、現在では在院日数の短縮が病院にとっては重要な課題であり、転院先も含めた追跡調査は容易ではない。今回の調査では、在院日数の中央値は 26 日と欧米に比べるとかなり長いという結果であった。しかし、今後はますます在院日数が短縮すると考えられ、今回よりもさらに退院時と 3 カ月後の mRS の差が広がる可能性があるため、rt-PA の認可に備えて予後調査システムを早めに検討して確立しておく必要がある。ドイツでは rt-PA 治療の管理のため、20 の脳卒中センターが共同でデータバンクを構築し、German Stroke databank として、中央での 3 カ月および 1 年後の電話による予後追跡調査を実施しているという¹⁸⁾。このデータバンクで 6,234 例の脳梗塞を解析、そのうち 4% に rt-PA 治療が行われていたが、脳出血は 8.8% と少なく、3 カ月後の mRS 0~1 は 35% であったと報告している。このようなシステムを用いれば短期間に精度の高い phase IV の臨床試験に相当する結果を得ることが出来ると述べている。JSSRS の脳卒中データバンクでも是非見習うべき取り組みであると考えている。

我が国ではすでに rt-PA 等による血栓溶解療法がかなり実施されており、一般への知識の啓蒙も進んでいるので、rt-PA のプラセボ対照の二重盲検試験はかなり困難である。この点で今回の調査結果は、保険適応外の積極的治療をしなかったという点である程度のバイアスがかかっているにせよ超急性期の中等症脳梗塞の通常治療による 3 カ月予後を明らかにし、今後の急

性期臨床試験等における対照群のベースラインを示した点で臨床的意義があると思われる。

謝辞

本研究の一部は厚生労働省科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業:H13-21世紀(生活)-33)の助成金を受けて実施した。

本研究に協力頂いた他のメンバーは松井龍吉, 中村英介(島根大学医学部神経・血液・膠原病内科), 星野晴彦(東京都済生会中央病院神経内科), 豊田一則(国立病院九州医療センター), 桂賢一(元熊本市市民病院, 現熊本機能病院), 橋口良也(元熊本市市民病院, 現国立循環器病センター), 幸崎弥之助(元熊本市市民病院, 現済生会熊本病院), 宮下史生(熊本市市民病院, 現国立循環器病センター), 永沼雅基(元熊本市市民病院, 現水俣市立総合医療センター), 松浦豊(元熊本市市民病院, 現福島県立医大神経内科), 河野浩史(熊本市市民病院)である。

データ取り込み再構築等に協力頂いたサンフージョンシステムの渋谷幸弘代表に深謝する。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581—1587, 1995
- 2) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成13年度研究報告書, 2002
- 3) 小林祥泰: 超急性期脳梗塞における血栓溶解療法の実態. 小林祥泰(編): 脳卒中データベース, 東京, 中山書店, 2003, pp64—65
- 4) 汐月博之, 大櫛陽一, 小林祥泰: 急性期脳卒中に関する血栓溶解療法の評価に対する case control study 及び多変量解析. 脳卒中 投稿中, 2003
- 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年度厚生科学研究費補助金—健康科学総合研究事業研究報告書, 43—44, 2001
- 6) Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, et al: Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 20: 864—870, 1989
- 7) Farrell B, J Godwin, Richards S, et al: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. UK-TIA Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 1044—1054, 1991
- 8) Gotoh F, Terayama Y, Amano T: Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale: Japan stroke scale. *Stroke* 32: 1800—1807, 2001
- 9) Bath PMW, Lindstrom E, Boysen G, et al: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. TAIST Investigators. *Lancet* 358: 702—710, 2001
- 10) Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 340: 1781—1787, 1999
- 11) Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1 (7905): 480—484, 1975
- 12) Mahoney FI, Barthel DW: Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 14: 61—65, 1965
- 13) Wang DZ, Rose JA, Honings DS, et al: Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. *Stroke* 31: 77—81, 2000
- 14) Foell RBT, Silver B, Merino JG, et al: Effects of thrombolysis for acute stroke in patients with pre-existing disability. *CMAJ* 169: 193—197, 2003
- 15) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352: 1245—1251, 1988
- 16) Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, et al: Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. ECASS Study Group. *Stroke* 29: 2073—2075, 1998
- 17) Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al: Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53: 126—131, 1999
- 18) Schenkel J, Weimar C, Knoll T, et al: R1-systemic thrombolysis in German stroke units—the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 250: 320—324, 2003

Abstract

**Three-month outcome of ischemic stroke patients admitted within 3 hours
—Prospective study using stroke database of Japanese standard stroke registry—**

Shotai Kobayashi, M.D.¹⁾, Tadashi Terasaki, M.D.²⁾, Yoichiro Hashimoto, M.D.³⁾, Isao Inoue, M.D.⁴⁾, Jyoji Nakagawara, M.D.⁵⁾, Takeshi Yamada, M.D.⁶⁾, Akifumi Suzuki, M.D.⁷⁾, Masahiro Yamasaki, M.D.⁸⁾, Yasumasa Yamamoto, M.D.⁹⁾, Masao Nagayama, M.D.¹⁰⁾, Hideaki Tei, M.D.¹¹⁾, Yasushi Okada, M.D.¹²⁾, Kenichi Kashihara, M.D.¹³⁾, Kazuo Kitagawa, M.D.¹⁴⁾, Norio Tanahashi, M.D.¹⁵⁾, Eiichi Nomura, M.D.¹⁶⁾, Makoto Takagi, M.D.¹⁷⁾, Kouichi Hirata, M.D.¹⁸⁾ and Michiyasu Suzuki, M.D.¹⁹⁾

¹⁾Department of Neurology Hematology and Rheumatology, Shimane University School of Medicine,

²⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital,

³⁾Department of Neurology, Kumamoto City Hospital,

⁴⁾Department of Neurology, Brain Attack Center, Oota Memorial Hospital,

⁵⁾Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital,

⁶⁾Department of Neurology, Aso Iitsuka Hospital,

⁷⁾Department of Strokeology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita,

⁸⁾Department of Neurology, Chikamori Hospital,

⁹⁾Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital,

¹⁰⁾Department of Neurology, Tokai University School of Medicine,

¹¹⁾Department of Neurology, Toda Central General Hospital,

¹²⁾Clinical Research Institute, National Kyushu Medical Center,

¹³⁾Department of Neurology, Okayama Kyokuto Hospital,

¹⁴⁾Department of Internal Medicine & Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine,

¹⁵⁾Department of Neurology, School of Medicine, Keio University,

¹⁶⁾Department of Neurology, Suseikai Kajikawa Hospital,

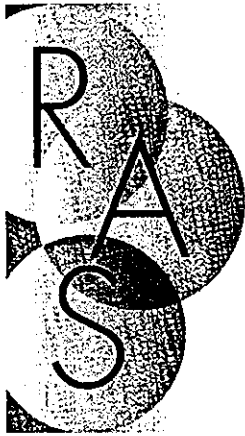
¹⁷⁾Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital,

¹⁸⁾Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine,

¹⁹⁾Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine

We studied the 3-month outcome in acute ischemic stroke patients without thrombolysis. In total, 312 ischemic stroke patients (mean age, 73.5 years) who were admitted within 3 hours and received conventional therapies were registered on the stroke database of the Japanese standard stroke registry study (JSSRS). We followed up their outcomes based on the modified Rankin scale (mRS) at 3 months after the onset. A good recovery (mRS 0-1) accounted for only 21% of all patients; there were 24% in the mRS 2-3 group, 44% in the mRS 4-5 group and 11% in the mRS 6 group. According to the severity at admission as evaluated by the NIHSS, the NIHSS 5-9 group showed 40% of good recovery at 3 months, but the rate was significantly decreased to 13.6% in the NIHSS 10-14 group, 3.3% in the NIHSS 15-20 group and 3.6% in the NIHSS 20 or more group. In conclusion, ischemic stroke patients of moderate severity admitted within 3 hours and treated by conventional therapy exhibited a good recovery in only one fifth of all cases.

(Jpn J Stroke 26 : 323-330, 2004)



Renin-Angiotensin System

特集◇脳とRAS

Ⅰ. 脳血管系とRAS

Large Vessel(頸動脈・脳主幹動脈など)とRAS — 粥腫病変形成とRASのかかわり —

北川一夫

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学脳循環・脈管研究室

虚血性脳血管障害の原因となる large vessel は、大動脈弓部、頸動脈分岐部、中大脳動脈起始部、脳底動脈など頭蓋外から頭蓋内血管まで多岐にわたっている。これらの血管の粥状硬化（アテローム硬化）の発症、進展にレニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system：RAS）が強く関与していることが、動物モデルを用いた基礎実験から明らかにされてきている。さらにRASを抑制する薬剤の脳卒中予防効果があいついで報告され、large vesselのアテローム硬化へのRASの関与が支持されている。またアテローム形成部位での組織学的な検討や培養細胞を用いた検討から、アテローム形成部位での炎症機転に中心的役割を果たすと考えられるマクロファージをはじめとした炎症細胞、平滑筋細胞でRASを介した酸化ストレス惹起、炎症性サイトカイン産生などが示され、プラーク破綻にかかわる要因にRASが関与していることが想定されている。脳血管 large vessel でのアテローム硬化の進展抑制、しいては脳梗塞の発症予防手段としてRASを抑制する薬剤は非常に有望である。

Key words

粥状硬化、頸動脈超音波検査、高感度C反応性蛋白質、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬

はじめに

脳血管障害は心筋梗塞とならぶ、わが国の代表的な心血管病である。しかし心筋梗塞の大部分が粥状硬化（アテローム硬化）を基盤とした動脈硬化性プラークの破綻が原因であるのに対し、脳血管障害には出血性と虚血性があり、虚血性脳血管障害である脳梗塞も心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞に分類され、発症機序は個々の病型により大きく異なる。本稿で取り上げる large vessel とは、脳へ灌流する太い動脈のことを指しており具体的には、頸動脈分岐部、椎骨動脈起始部、中大脳動脈起始部、脳底動脈などを指している（図①）。これら large vessel におけるアテローム硬化を基盤として発症する脳梗塞が、アテローム血栓性脳梗塞であ

り脳梗塞全体の3~4割を占めている。アテローム硬化を基盤として発症するという点で、心筋梗塞と類似した発症機序を有しているものと考えられるが、large vessel のなかでも頭蓋外に存在する頸動脈分岐部、椎骨動脈起始部のアテローム硬化のメカニズム、危険因子などは冠動脈のそれとの共通点が多い。しかし、わが国やアジア系人種では、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、頭蓋内アテローム硬化への危険因子の関与は、頭蓋外血管の場合と異なっている点も多い。レニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system：RAS）のアテローム硬化への関与についても頭蓋外血管において多くの知見が集積しており、アテローム硬化発症、進展、プラーク破綻へのRASの細胞レベルでの関与、酸化ス

15(15)

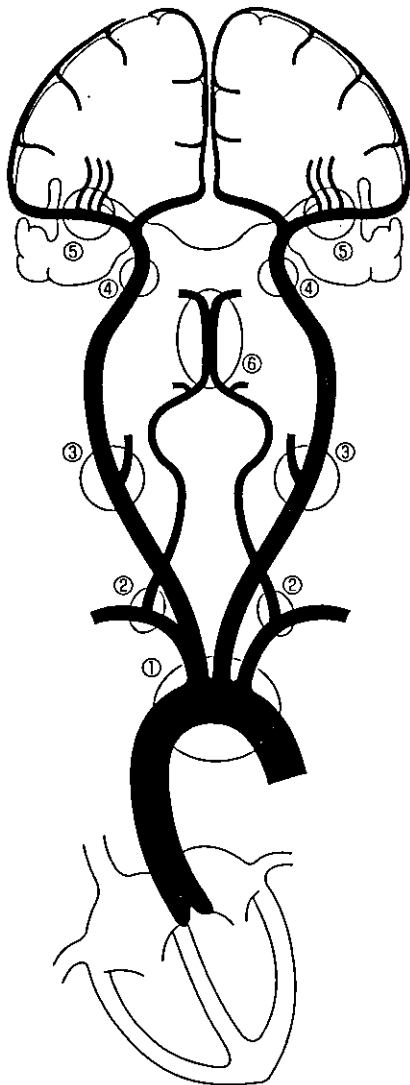


図1 脳へ灌流する主要動脈のアテローム硬化好発部位
大動脈から頭蓋内主幹動脈までのアテローム硬化好発部位を示した。①大動脈弓部、②椎骨動脈起始部、③頸動脈分岐部、④内頸動脈サイフォン部、⑤中大脳動脈起始部、⑥脳底動脈にアテローム硬化が好発する。このうち中大脳動脈、脳底動脈は頭蓋内に位置し、血液脳関門の存在、薄い外膜といった頭蓋内血管の特徴を有している。

トレスや炎症反応との関連がしだいに明らかになっている。臨床的にも、RASにかかわるいくつかの遺伝子多型と脳梗塞、large vesselのアテローム硬化との関連が明らかにされ、また、RASを抑制する薬剤についての複数の大規模臨床試験によって、脳卒中発症予防効果が証明されたことは注目に値する。本稿では、最初にアテローム硬化へのRASの関与について基礎的な知見を紹介

16(16)

し、その後、遺伝子多型、大規模臨床試験結果などについて紹介し責務を全うしたい。

アテローム形成へのRASの関与 —基礎的実験—

1) 血管内皮損傷後の新生内膜増殖へのRASの関与

アンジオテンシンIIは血管平滑筋細胞を増殖する作用があることはよく知られていたが、血管壁にはアンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)、アンジオテンシンIIタイプ1型(AT₁)受容体が発現している。ACEはヒト内胸動脈を用いた検討では、主として血管内皮と外膜、細胞レベルでは血管内皮細胞と外膜マクロファージに活性が強いことが示されている¹⁾。アンジオテンシンIIの局在もほぼACEの血管内局在と一致しており、正常動脈でのアンジオテンシンIIの産生はおもに血管内皮細胞である²⁾。しかし大動脈あるいは頸動脈の血管内皮をバルーンで損傷すると、その後、血管壁でのACE活性が上昇し、主として新生内膜にみられる血管平滑筋細胞がACEを産生していること、新生内膜でAT₁受容体が発現していること、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AT₁ receptor blocker: ARB)さらにACEのアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与により新生内膜の増殖が抑制されることが示されている³⁾⁻⁶⁾。しかし血管内皮損傷後の新生内膜の増殖は、AT₁受容体欠損マウスでもみられることから、新生内膜増殖へのRASの関与はあるものの、どの程度重要なのかは定かといえない⁷⁾。種差を考慮する必要はあるが、ヒトの冠動脈血管形成術後の再狭窄予防にはACE阻害薬投与は有効でなかった点を念頭に置く必要がある⁸⁾。

2) ヒト標本のアテローム形成部位でのRASの発現

血管内皮損傷後の内膜新生による血管狭窄モデルでは内膜平滑筋の著明な増殖がみられるがアテロームは顕著ではない。一方、ヒトの心筋梗塞や脳梗塞の原因となるような動脈硬化病変ではアテローム形成が主病変であり、両者の病理像はかなり異なる。近年、動脈硬化の発症、進展に炎症機転の関与が注目されるようになり、とくにアテローム形成部位においては多くの炎症細胞の浸

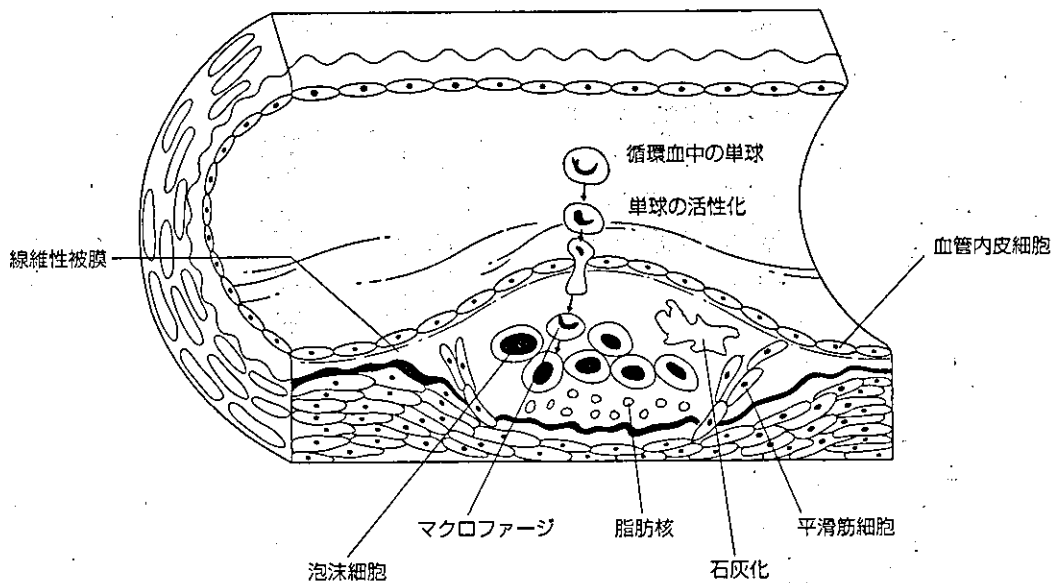


図2 アテローム硬化

アテローム硬化部位には、循環血中の単球が内皮下へ侵入して活性化されたマクロファージ、泡沫細胞、中膜から遊走してきた平滑筋細胞が多数存在する。また進行した病変では脂肪核 (lipid core)、石灰化病変がみられる。ACE は正常血管では主として内皮に存在するが、アテローム硬化部位ではマクロファージに強い発現がみられる。プラーク内での RAS を介した酸化ストレスの生成、炎症性サイトカイン産生、マトリックスメタロプロテアーゼ活性化がプラークを覆う線維性被膜の破綻を起し、心血管イベントを起こすと考えられる。

潤がみられ (図2), 炎症機転と RAS との関与が注目されることとなった。心移植症例での冠動脈標本⁹⁾および頸動脈内膜摘除術を施行された標本¹⁰⁾での ACE の発現を検討した成績では、ACE は内膜に発現し中膜には少ないという点は以前の報告と一致しているが、アテローム形成部位でのマクロファージやリンパ球など炎症細胞での顕著な ACE 発現は注目に値する。Schieffer ら¹¹⁾は、アテローム硬化部位におけるプラーク破綻と RAS の関係を、ヒト急性心筋梗塞の冠動脈標本を用いて検討し、ACE、アンジオテンシン II、AT₁受容体とともに血管壁炎症反応の主因と考えられる炎症性サイトカインのインターロイキン 6 が、アテローム形成部位にともに発現していることを示している。炎症性サイトカインを介した刺激は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の活性化を通じてプラーク被膜の菲薄化、プラーク破綻、心血管イベント発症に寄与していると推察されている。ウサギ血管内膜損傷モデルでは、内膜損傷後にマクロファージ、血管平滑筋で活性化される NF- κ B が、ACE 阻害薬の投与により抑制されている¹²⁾。NF- κ B はイン

ターロイキン 8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) など炎症性ケモカインの遺伝子発現を促進するだけでなく平滑筋増殖にもかかわっている転写因子であり、RAS を抑制することがプラーク安定化につながる可能性を示している。

3) アテロームを構成するマクロファージ、平滑筋細胞での RAS を介した炎症機転

アンジオテンシン II が血管平滑筋細胞の増殖だけでなく、血管壁炎症反応へも関与することが示されるようになり、動脈硬化病巣に集積する炎症細胞であるマクロファージでの RAS の役割について培養細胞を用いて検討された。培養マクロファージにアンジオテンシン II を作用させると、AT_{1a}受容体を介して NADPH 酸化酵素、12-,15-リポキシゲナーゼ活性化とそれに引き続く低比重リポ蛋白質 (LDL) の酸化が生ずることが示されている¹³⁾¹⁴⁾。アンジオテンシン II による LDL 酸化は、ARB の処置により抑制される。またアンジオテンシン II は、マクロファージや血管平滑筋細胞で炎症性サイトカイン

であるインターロイキン6の産生を促進することも明らかとなり、その作用もARBの処置により抑制される¹⁴⁾。これらの結果はRASの活性化が、動脈硬化アテロームでの炎症レベルの亢進につながることを示しているが、さらに代表的な炎症マーカーであるC反応性蛋白質(CRP)がヒト平滑筋細胞でのAT₁受容体の発現増加、酸化ストレス亢進効果を有することも示されている¹⁵⁾。血管壁でのRASと炎症機転は相互に活性化することによりアテローム増大、プラーク破綻といった悪循環に陥るものと考えられる¹⁶⁾。

4) 頭蓋内アテローム硬化へのRASの関与

頸動脈でのアテローム形成にRASの関与を示すデータが多くあるのに対し、頭蓋内主要動脈のアテローム硬化に関する実験的検討はほとんどなされていない。この理由に、頭蓋内アテローム硬化を作成する実験モデルがないことがあげられる。アテローム硬化の実験モデルとしてはApoE欠損マウスなど高脂血症を介した動脈硬化モデルマウスがよく用いられるが、頭蓋内脳血管では血液脳関門が存在し流血中のLDLをはじめとした脂質成分、血漿成分が脳血管に浸潤しにくく、高脂血症が頭蓋内アテローム硬化の危険因子になりにくいものと考えられる¹⁷⁾。一方、高血圧自然発症ラットでは中大脳動脈に中膜肥厚を伴う血管リモデリングがみられるが、ARBのカンデサルタン投与はこの血管リモデリングを抑制することから、高血圧に伴う中大脳動脈肥厚へのRASの関与が想定されている¹⁸⁾。いずれにしても頭蓋内血管のアテローム硬化に関する基礎的な実験はほとんど進んでいない。

臨床的データから得られた large vessel のアテローム硬化とRAS

1) large vessel アテローム硬化と危険因子、RAS 遺伝子多型との関係

脳血管アテローム硬化へのRASの関与を探る目的で、RAS遺伝子であるACE、アンジオテンシノーゲン、AT₁受容体に存在する遺伝子多型の関与が調べられてきた。ACE遺伝子には第16イントロンに287bpの挿入/欠失(I/D)多型があり、ACE活性はDアレルの存在に

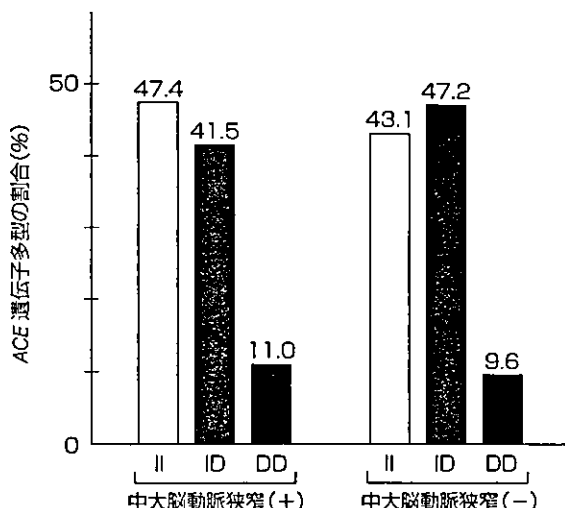


図3 中大脳動脈狭窄に対するACE遺伝子多型の関与
糖尿病患者に経頭蓋超音波ドプラ検査を施行し、中大脳動脈狭窄を診断し、動脈硬化危険因子、RAS遺伝子多型の関与が検討された。ACE遺伝子多型のII、ID、DD各型の割合は、中大脳動脈狭窄217例と血管狭窄を有さない対照490例とのあいだで差はみられなかった。

(Thomas GN *et al*, 2003²⁴⁾より引用)

より上昇する。アンジオテンシノーゲン遺伝子には第2エクソンの235番目のアミノ酸残基のメチオニンがスレオニンに置換した変異(M235T変異)があり、この変異があると血中アンジオテンシノーゲン濃度が高いことが報告されている。またアンジオテンシノーゲン遺伝子のプロモーター領域にも遺伝子変異が存在する。AT₁受容体遺伝子の遺伝子多型で最もよく調べられているのは3'側非翻訳領域に存在するA1166C遺伝子多型である。

頸動脈分岐部はアテローム硬化の好発部位であり、また頸動脈超音波検査で非侵襲的に評価できる利点があり、頸動脈硬化とRAS遺伝子多型との関連が一般住民を用いて検討されてきている。頸動脈硬化には、年齢、男性、高血圧、喫煙、高脂血症、糖尿病など既知の動脈硬化危険因子はすべて関与するが、RAS遺伝子多型の明らかな関与は認められなかった^{19)~22)}。ACEの挿入/欠失多型については、Physician's Health Studyで脳卒中発症と関連がないことが示され、RAS遺伝子多型は脳血管のアテローム硬化との関連は少ないと考えられる²³⁾。

中大脳動脈や脳底動脈といった頭蓋内動脈のアテローム硬化はアジア系人種に多いが、中国で糖尿病患者のな

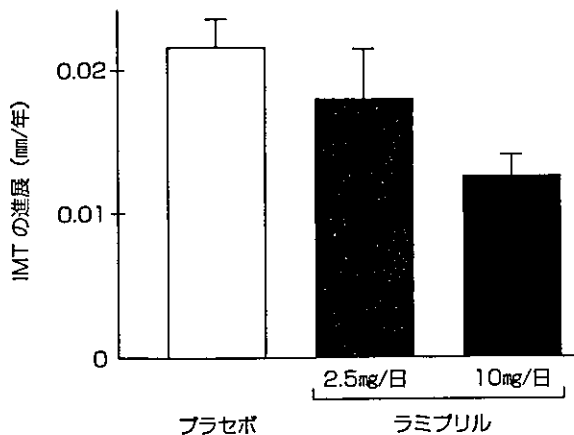


図4 ACE阻害薬ラミプリルの頸動脈硬化進展抑制効果
55歳以上で心血管イベントの既往があるか、糖尿病を合併する732例を対象とし、ACE阻害薬ラミプリルまたはプラセボを投与して4.5年間追跡調査した。頸動脈硬化重症度は頸動脈超音波検査で中内膜肥厚(intima-media complex thickness: IMT)を指標として評価した。IMTの進展は、プラセボ群(n=244)では1年間に0.0217mmであったのに対して、ラミプリル2.5mg/日投与群(n=244)では0.0180mm、ラミプリル10mg/日投与群(n=244)では0.0137mmとラミプリル群で有意に頸動脈硬化の進展が抑制された。
(Lonn EM *et al*, 2001²⁸⁾より引用)

かから中大脳動脈狭窄を合併する217例と血管狭窄を有さない対照490例とのあいだで、ACE、AT₁受容体、アンジオテンシノーゲン遺伝子といったRAS遺伝子多型、動脈硬化危険因子が比較されたが、RAS遺伝子多型はいずれも中大脳動脈狭窄と関連がなく(図3)、中大脳動脈狭窄に関連を示したのは高血圧、アルブミン尿の存在であった²⁴⁾。

2) RASを抑制する薬剤による介入試験

RASを抑制する薬剤の脳卒中発症予防効果が大規模臨床研究で報告され注目されている。large vesselのアテローム硬化にもとづくものはアテローム血栓性脳梗塞であるが、脳卒中イベントを評価する際には、出血か梗塞かの区別はされていても、脳梗塞の3病型、とくにsmall vesselが原因であるラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞は必ずしも区別されていない。しかし、高リスク患者を対象としてACE阻害薬のラミプリルの心筋梗塞・脳卒中発症予防効果を示したHOPE研究²⁵⁾、左心室肥大を有する高血圧患者を対象としてβ遮断薬にくら

べARBのロサルタンの有意な脳卒中予防効果を示したLIFE試験²⁶⁾、高齢者高血圧患者を対象としてARBのカンデサルタンの非致死性脳卒中に対する有意な予防効果を示したSCOPE試験²⁷⁾などは、血圧低下効果だけでは説明できない脳卒中予防効果がACE阻害薬またはARBに存在することを示唆している。

一方、large vesselそのものの観察としては頸動脈超音波検査を用いた研究がおこなわれている。前述のHOPE研究のサブスタディとしておこなわれたSECURE研究²⁸⁾では732症例を対象としてACE阻害薬のラミプリルの頸動脈硬化進展に対する抑制効果が4.5年間の追跡調査で示されている(図4)。またII型糖尿病患者を対象としてACE阻害薬のエナラプリルを2年間投与した検討でも、コントロール群にくらべてエナラプリル投与群で頸動脈硬化進展が抑制されていた²⁹⁾。われわれの検討では、頸動脈硬化進展には高感度CRP³⁰⁾、可溶性細胞間接着因子1濃度(sICAM-1)といった炎症マーカーが既知の危険因子より強く関連していることを示しており、RASを抑制する薬剤の抗動脈硬化作用の一因として抗炎症効果の関与が考えられる。

文 献

- 1) Zhuo JL *et al*: Perindopril chronically inhibits angiotensin-converting enzyme in both the endothelium and adventitia of the internal mammary artery in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 96:174-182, 1997
- 2) Ohishi M *et al*: Immunocytochemical localization of angiotensin II, ACE, and chymase in human coronary atherosclerotic lesions. *J Hypertens* 17:547-553, 1999
- 3) Rakugi H *et al*: Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury. Possible role in restenosis. *J Clin Invest* 93:339-346, 1994
- 4) Fernandez-Alfonso MS *et al*: Early induction of angiotensin I-converting enzyme in rat carotid artery after balloon injury. *Hypertension* 30:272-277, 1997
- 5) Janiak P *et al*: Role of angiotensin subtype-2 receptor in neointima formation after vascular injury. *Hypertension* 20:737-745, 1992
- 6) Morishita R *et al*: Antisense oligonucleotide inhibition of vascular angiotensin-converting enzyme expression attenuates neointimal formation. Evidence for tissue angiotensin-converting enzyme function. *Arterioscler Thromb Vasc*

- Biol* 20:915-922, 2000
- 7) Harada K *et al*:Vascular injury causes neointimal formation in angiotensin II type 1a receptor knockout mice. *Circ Res* 84:179-185, 1999
 - 8) Faxon DP:Effects of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis:final results of the MARCATOR study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 25:362-369, 1995
 - 9) Diet F *et al*:Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 94:2756-2767, 1996
 - 10) Fukuhara M *et al*:Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension* 35:353-359, 2000
 - 11) Schieffer B *et al*:Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 101:1372-1378, 2000
 - 12) Hernandez-Presa MA *et al*:ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- κ B-dependent pro-inflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 153:1825-1837, 1998
 - 13) Keidar S *et al*:Angiotensin II stimulates macrophage-mediated oxidation of low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 115:201-215, 1995
 - 14) Scheidegger KJ *et al* : Angiotensin II induces macrophage-mediated modification of low density lipoprotein via a lipoxygenase-dependent pathways. *J Biol Chem* 272:21609-21615, 1997
 - 15) Wang CH *et al*:C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 107:1783-1790, 2003
 - 16) Brasier AR *et al* : Vascular inflammation and renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1257-1266, 2002
 - 17) 桑原敬介ほか:脳血管の動脈硬化—血管壁の石灰化—, 最新・分子動脈硬化学, 森崎信尋ほか編, メディカルレビュー社, 東京, 2000, pp. 115-126
 - 18) Ito T *et al*:Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT₁ antagonist. *Stroke* 33:2297-2303, 2002
 - 19) Schmidt R *et al*:Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormality. *Hypertension* 38:110-115, 2001
 - 20) Hung J *et al*:Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid wall thickening in a community population. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 19:1969-1974, 1999
 - 21) Mannami T *et al*:Low potentiality of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism as a useful predictive marker for carotid atherogenesis in a large general population of a Japanese city. The Suita Study. *Stroke* 32:1250-1256, 2001
 - 22) Markus H *et al*:Increased common carotid intima-media thickness in UK African caribbeans and its relation to chronic inflammation and vascular candidate gene polymorphism. *Stroke* 32:2465-2471, 2001
 - 23) Zee RY *et al*:Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Circulation* 99:340-343, 1999
 - 24) Thomas GN *et al*:Middle cerebral artery stenosis in type II diabetic Chinese patients is associated with conventional risk factors but not with polymorphisms of the rennin-angiotensin system genes. *Cerebrovasc dis* 16:217-223, 2003
 - 25) Bosch J *et al*:Use of ramipril in preventing stroke. Double blind randomized trial. *BMJ* 324:699-702, 2002
 - 26) Dahlöf B *et al*:cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertensive study (LIFE):a randomized trail against atenolol. *Lancet* 359:995-1003, 2002
 - 27) Lithell H *et al*:The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE):principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21:875-886, 2003
 - 28) Lonn EM *et al*:Effects of ramipril and vitamine E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103:919-925, 2001
 - 29) Hosomi N *et al*:Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 32:1539-1545, 2001
 - 30) Hashimoto H *et al*:C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104:63-67, 2001

臨床高血圧へのアプローチ

その2

層別化に基づく個別診療の実際

日本人高血圧患者のハイリスク群

北川一夫

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学/きたがわ・かずお

はじめに

高血圧診療の目標は心血管病による死亡またはその罹患を減らすことである。多くの作用機序を有する降圧薬が使用可能となった今日、高血圧患者の血圧を下げることはもはや困難なことではなくなっている。1970年代より死因の第1位であった脳卒中の死亡率、特に脳出血の死亡率が激減した主要な要因として降圧治療の普及があげられる。しかしここ10年は、脳卒中の死亡率は横ばい状態となり罹患率に至っては高齢化社会を迎えむしろ増加傾向にある。脳卒中と並んで重要な心血管病である心筋梗塞は食習慣の欧米化に伴いむしろ増加傾向にある。このように血圧を降下させるという目標は達成されているが、心血管病、特に人口10万人あたりの死亡率が100~120人でわが国の死因の第2、3位を占める心筋梗塞、脳卒中の克服が、高血圧診療の今後の課題といえる。

高血圧患者を対象とした心血管イベントの内訳

2002~2003年にかけて発表された臨床大規模研究からいくつか代表的な研究の脳卒中、心筋梗塞発症率について紹介する。米国で行われた55歳以上で少なくとも一つ以上の冠動脈疾患危険因子を有する高血圧患者33,357例を対象として、利尿薬、カルシウム(Ca)拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を投与したALL-HAT研究では、6年間での心筋梗塞発症率は百

人あたり11.3~11.5人、脳卒中は5.4~6.3人であり心イベントの方が多かった。しかし北欧で行われた55~80歳で心電図上左室肥大を伴う高血圧患者9,193例を対象として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬または β 遮断薬を投与したLIFE研究では、年間千人あたりの心筋梗塞発症率は8.7~9.2人、脳卒中発症率は10.8~14.5人と脳卒中の方が多かった。またオーストラリアで行われた65~84歳の高血圧患者6,083例を対象として利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与したANBP2研究では年間千人あたりの冠動脈イベント、脳血管イベントの発生率は14.3~16.2人、12.5~13.6人とほぼ同程度であった。これらの対象症例の一部は、心血管病の既往を有するが大部分は初発発作であるため、欧米での高血圧患者を各種降圧薬で140/90 mmHg未満にコントロールした場合の心脳イベントの発生率をほぼ反映している数字と考えられる。

一方、わが国では未だ1万人規模の高血圧患者を対象とした介入試験が報告されておらず、高血圧患者からの心脳イベントの比率を正確に算出することは困難であるが、2003年度報告された久山町研究の結果では、1988年に40歳以上の2,637例を登録し12年間追跡調査し、脳卒中の発生率は男性が年間10万人あたり529人、女性が388人、冠動脈疾患が男性348人、女性181人であった¹⁾。わが国では冠動脈疾患より脳卒中のほうが発生率が高いという調査結果と一致してい

- 高血圧診療の目的は、心血管病、特に脳卒中と虚血性心疾患の発症予防である。
- 高血圧診療に際しては、他の動脈硬化危険因子、臓器障害を評価することが重要である。
- 欧米での報告では、高血圧患者百人から年間約1人ずつ脳卒中と心筋梗塞が発症する。

表1 高血圧患者のリスクの層別化(高血圧治療ガイドライン2000年版)

血圧分類	軽症高血圧 (140~159/90~99)	中等症高血圧 (160~179/100~109)	重症高血圧 (>180/>110)
血圧以外のリスク要因			
危険因子なし	低リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病以外の危険因子あり	中等リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病、臓器障害、心血管病のいずれかがある	高リスク	高リスク	高リスク

心血管病の危険因子には、高血圧、喫煙、高コレステロール血症、糖尿病、高齢(男性60歳以上、女性65歳以上)、若年発症の心血管病の家族歴が含まれる。臓器障害・心血管病としては、心臓では左室肥大、狭心症・心筋梗塞の既往、心不全、脳では脳出血・脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往、腎臓では蛋白尿、腎障害・腎不全、血管では動脈硬化性プラーク、大動脈解離、閉塞性動脈疾患、眼底では高血圧性網膜症があげられる。

る。高血圧患者を対象にしていればさらに脳卒中の発生率が高まると考えられ、高血圧診療の目標が心血管病、なかでも脳卒中の予防であるということのを再認識させるものである。

高血圧患者のハイリスク群の選別

1. 臓器障害重症度の評価、他の動脈硬化危険因子の評価

高血圧患者を治療、管理するうえで、個々の症例を血圧値、他の危険因子の合併の有無、臓器障害の程度によりそのリスクを層別化する2000年度の日本高血圧学会から発刊されたガイドライン²⁾は大変実用的である(表1)。高血圧患者のなかで最もハイリスクなのは冠動脈疾患や脳卒中の既往を有する症例であり、これら症例での降圧治療は再発予防の重要な手段となる。臓器障害の指標としては心電図での左室肥大、尿蛋白、高血圧

性眼底所見などがあげられ、これらを有する例は有さない症例に比べより心血管病の発生に近づいた症例で高リスクであるといえる。さらに高血圧以外の心血管病危険因子の有無によってもリスクは異なり、なかでも糖尿病の合併は心筋梗塞に関してその既往のある人と同程度に発症のリスクを高めると考えられる。このように血圧分類と危険因子、臓器障害、心血管病の有無から低リスク、中等リスク、高リスクに分類する2000年度のガイドラインは大変わかりやすいが低リスク、中等リスク、高リスクが実際どれくらい心血管イベントを起こすのかについての具体的な数値は記載されていない。さらに近年、心血管病の新たな危険因子、予測因子として注目すべき報告が幾つかあるので以下にそれについて紹介する。

2. 頸動脈超音波検査

心血管病の大部分は動脈硬化性疾患であるた

- 頸動脈超音波検査は、非侵襲的に動脈硬化の重症度を計測するのに有用である。
- 動脈硬化は、内中膜複合体肥厚からアテロームプラーク、血管狭窄へと順次進行する。
- 頸動脈超音波検査での動脈硬化の重症度は、心血管イベントの予測因子である。

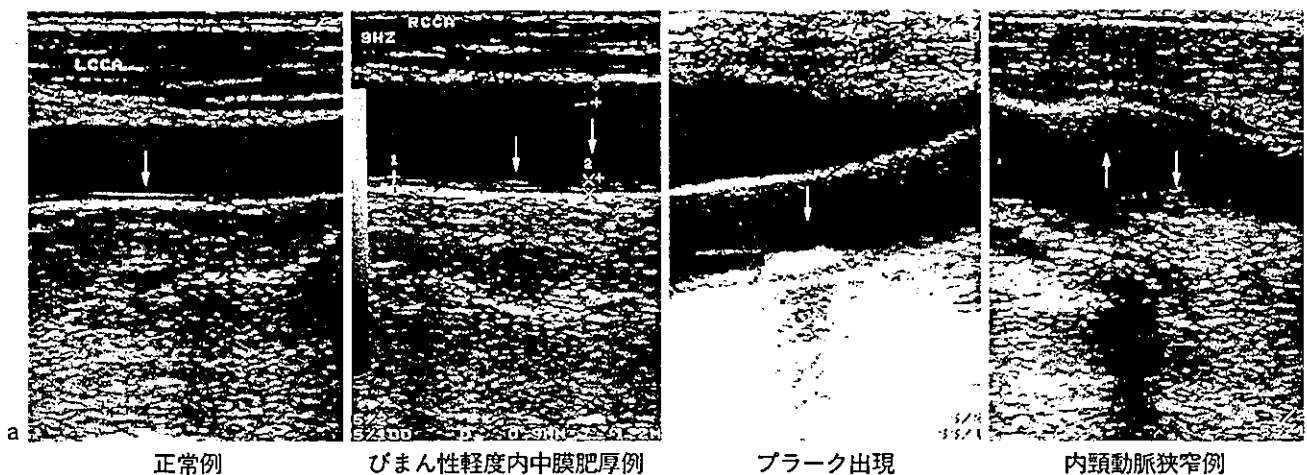


図1 早期頸動脈硬化病変(a)の心血管病の発症予測因子としての有用性(b)

aには、頸動脈超音波検査でみた頸動脈硬化病変の進展様式を示す。低エコー輝度の血管内腔と高エコー輝度を呈する外膜の間の中エコー輝度の厚みが内中膜複合体肥厚度 intima-media complex thickness (IMT) である。図は左から健常例、びまん性のIMTの肥厚を呈する例、限局的な隆起病変(プラーク)を呈する例、プラークが進展して血管狭窄を呈するに至った例を示す。bには65歳以上の一般住民4,476例を対象として総頸動脈IMTによる5分割ごとの心筋梗塞、脳卒中の年間発生率を示す³⁾。総頸動脈IMTの1SDの増加は他の危険因子とは独立して将来の心血管イベントの発生を27%高めることが示された。

め、個々の高血圧患者が治療を開始する時点でどの程度動脈硬化が進行しているのか非侵襲的に評価する方法として、最も確立されているのが頸動脈超音波検査である。全身の動脈硬化の指標とし

て頸動脈の内中膜複合体肥厚度 intima-media complex thickness (IMT) を計測し早期動脈硬化の指標として用いている(図1)。米国で一般住民に対して頸動脈超音波検査を行った臨床大規模研

- 動脈硬化の評価には、質的なプラークの性状診断も必要である。
- 動脈硬化の進展には炎症が関与し、高感度 CRP は代表的な炎症マーカーである。
- 高感度 CRP 濃度は、既知の危険因子とは独立した心血管イベントの予測因子である。

究である CHS (Cardiovascular Health Study) 研究から、IMT は既知の動脈硬化危険因子とは独立して、将来の心筋梗塞や脳卒中を予測する指標となりうるということが明らかになっている (図 1)³⁾。超音波で直接、動脈硬化そのものを観察しているわけであるから理にかなっている。頸動脈 IMT は、臨床研究において心血管イベントの代替エンドポイント surrogate endpoint としても使用されるほど普及してきており、動脈硬化進展度を非侵襲的、客観的に評価する手段として今後ますます普及するものと期待される。

さらにこれまで頸動脈超音波検査が動脈硬化の IMT 測定をはじめ量的評価にとどまっていたが今日その質的診断にも有用であることが示されてきている。心血管イベントの発症には、血管狭窄に至らない程度の脂質成分に富んだ小さいプラークが突然破裂して血栓を形成し血管を閉塞する機転が重要と考えられている。頸動脈超音波検査でも超音波輝度の高いものから低いものまでさまざまなプラークが存在するが、低輝度プラークは高輝度、等輝度プラークに比べ脂質成分に富みプラーク破裂を起こしやすいと考えられている。今後は高血圧患者のリスク層別化に動脈硬化の質的評価が取り入れられていく公算は高いと考えられる。

3. 高感度 CRP 測定をはじめとした炎症マーカー測定

心血管イベントの大部分が動脈硬化を基盤として発症しているが、動脈硬化の分子機構のなかで

ここ数年のトピックスは、炎症機転の関与である。動脈硬化の発生、進展に、単核球、マクロファージなどの炎症細胞およびそれらの細胞から分泌される炎症性サイトカイン、プロテアーゼが関与していることは基礎的検討から明らかになっていたが、臨床的に注目され出したのは Ridker らが高感度 CRP をはじめとした各種血液中炎症マーカーが既知の動脈硬化危険因子とは独立して心血管イベントを予測するという報告をしてからである (図 2)⁴⁾。日常臨床で用いられる CRP 測定の感度を 10 倍高めて精密に測定しているのが高感度 CRP 測定である。その後も同グループをはじめいくつかのグループから同様の報告があり、高感度 CRP 測定の心血管イベント予測因子としての有用性は現在では確立されたといえる。当教室でも頸動脈超音波検査で計測した経時的な動脈硬化の進展と高感度 CRP が既知の動脈硬化危険因子とは独立して関連することを明らかにしている⁵⁾。高血圧患者を管理していくうえで、他の糖尿病、高脂血症などの既知の動脈硬化危険因子評価と同様に、炎症マーカーとして高感度 CRP を測定することはハイリスク患者の層別化に有用と考えられる。

4. 無症候性脳血管病変の評価

高血圧患者から発症する心血管イベントの最大のものが脳血管障害であるが、近年核磁気共鳴画像 (MRI) を中心とした画像診断が進歩し、脳卒中を発症する前の段階での頭蓋内の脳病変、脳血

- 脳 MRI 検査による無症候性脳梗塞の存在は、脳での高血圧性臓器障害と考えられる。
- 無症候性脳梗塞の大部分は、脳内の細動脈硬化に起因しラクナ梗塞とみなされる。
- 脳 MR アンジオグラフィーにより、頭蓋内脳血管の非侵襲的な評価も可能である。

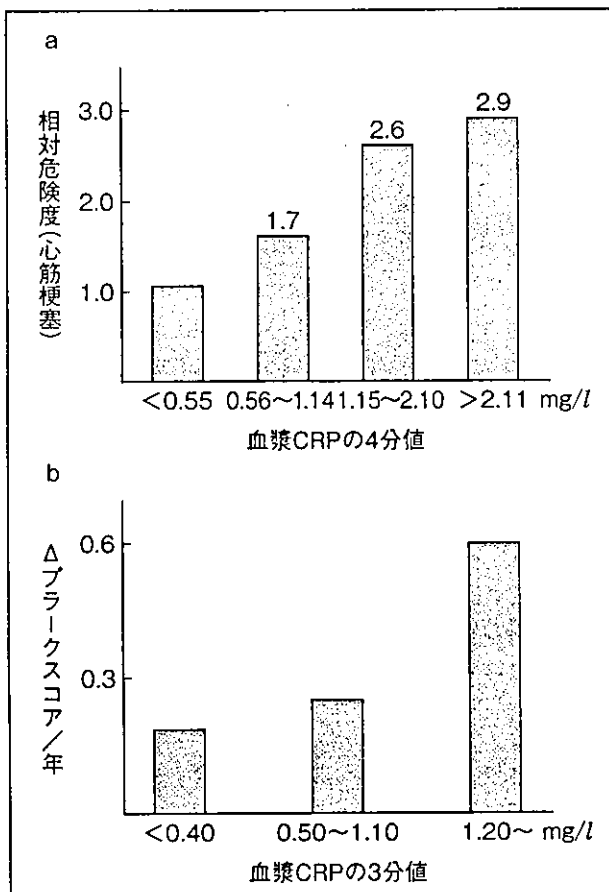


図2 高感度CRP濃度と心血管イベント(a), 動脈硬化進展との関連(b)

aにはPhysician's Health StudyでRidkerらの報告から高感度CRPの4分値ごとに示した心筋梗塞発生率を示す⁹⁾。bには頸動脈超音波検査で平均3年間動脈硬化プラークを観察し、高感度CRP濃度の3分値ごとの動脈硬化進展の割合を示した⁹⁾。高感度CRP濃度は既知の動脈硬化危険因子とは独立して心筋梗塞発症、頸動脈硬化進展の予測因子であった。

管病変の評価が正確にできるようになってきた。前述した頸動脈超音波検査でも頭蓋内の内頸動脈や椎骨動脈の評価が可能であるが、頭蓋内の評価にはMRIが最も有効である。無症候性脳梗塞や無症候性脳白質病変(図3)の存在は将来の脳卒中や痴呆のリスクを高めることが報告されている。これら病変は大部分が脳内細動脈レベルでの退行変性が原因と考えられ、脳卒中の既往のある患者と同様に嚴重な高血圧をはじめとしたリスクファクターの管理が必要であると考えられる。これまでめまい、ふらつきといった非特異的な脳循環不全症状でしか推し量ることのできなかったイベント発症前の脳の状態を評価できるようになった意義は大きい。さらに脳MRIでは頭蓋内脳血管の評価もMRアンジオグラフィーにより可能である。中大脳動脈をはじめとした頭蓋内主要動脈に狭窄・閉塞が存在する高血圧患者も、脳卒中発症のハイリスク群である。

おわりに

高血圧治療の目標は心血管病の予防であり、その心血管病のなかで高血圧治療により最も恩恵を受けることができるのは脳卒中である。今日でも不十分な降圧治療が原因と考えられる脳卒中症例が多数みかけられ、高血圧治療の普及のための社会への啓蒙活動は重要である。その際に、高血圧を指摘されても自分は脳卒中や心筋梗塞にならないと思いついでいる人たちに、頸動脈硬化や無症

- 高血圧診療により、最も発症予防硬化が期待される心血管病は、脳卒中である。
- 頸動脈超音波検査は、高血圧診療に際する心血管病の発症リスクの予測に有用である。
- 不十分な降圧治療に起因すると考えられる脳卒中の発症は依然として多い。



a T1 強調画像



b T2 強調画像

図3 無症候性脳梗塞

脳卒中の既往のない高血圧患者に観察された無症候性脳梗塞。MRI 画像で T1 強調画像で低信号域， T2 強調画像で高信号域を示す 2 箇所の梗塞巣(→で示す)を認める。

候性脳梗塞の存在を指摘することはハイリスク患者の層別化のみならず患者の高血圧治療に対する自覚を促す意味でも日常臨床上有用である。例えば、血管の動脈硬化の進行が同年代の人よりも10年早く進んでいることを指摘されれば高血圧治療に真剣に取り組む人は多い。ハイリスク高血圧患者は、高血圧治療による恩恵を最も多く受ける集団であるため、その選別は軽症から中等症の高血圧症患者ではきわめて重要な課題である。

文 献

1) Kubo, M., Kiyohara, Y., Kato, I. 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) 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，日本高血圧学会発行，東京，杏林舎，2000
- 3) O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A. et al. : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaboration Research Group. N Engl J Med* 340 : 14-22, 1999
- 4) Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J. et al. : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336 : 973-979, 1997
- 5) Hashimoto, H., Kitagawa, K., Hougaku, H. et al. : C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104 : 63-67, 2001

2. 病態別の血栓検出法および制御法の進歩

◎ 大動脈原性脳塞栓症

古門 成隆
北川 一夫

大阪大学大学院病態情報内科学
同病態情報内科学講師

Furukado, Shigetaka
Kitagawa, Kazuo

論文のポイント

1. 経食道心エコーの普及とともに、胸部大動脈粥腫が明瞭に観察できるようになり、胸部大動脈粥腫病変が塞栓源となって発症する脳塞栓症を大動脈原性脳塞栓症と呼んでいる。
2. これまでの研究では内中膜肥厚度が4mm以上の複合粥腫病変は塞栓症の独立した危険因子であるとされ、このような病変を持つ患者群は脳塞栓症のリスクが高いことが追跡調査で明らかにされた。
3. 胸部大動脈粥腫は加齢、喫煙、高脂血症、高血圧、糖尿病などが危険因子と考えられ、冠血管病変や頸動脈粥腫病変の重症度とも相関する。
4. 大動脈原性脳塞栓症に対する治療手段には、危険因子の管理と抗凝固療法、抗血小板療法、HMG-CoA還元酵素阻害薬、内膜剥離術などがあるが、現在までのところ一致した見解はない。

キーワード

Aortic atheroma(大動脈粥腫) / Transesophageal echocardiography(経食道心エコー) / Complicated lesion(複合粥腫病変) / Anticoagulant therapy(抗凝固療法)

はじめに

1951年にハーバード大学の神経科医 C. M. Fischer¹⁾が、脳梗塞の原因として頸動脈の動脈硬化性病変の重要性を強調するまでは、脳卒中の約55%は血管攣縮が原因と考えられていた。その後心房細動、心筋梗塞後、心臓弁膜症などに伴う心原性脳塞栓症も病型のカテゴリーに加えられるようになり、以来1980年代の終わりまで、頸動脈粥腫病変と心房細動が重要な脳梗塞の原因と考

えられてきた。

しかし、1989年の米国での調査²⁾でも原因が特定できない脳梗塞は全体の約40%を占めており、このような脳梗塞はいわゆる原因不明の脳梗塞(cryptogenic stroke)とされていた。

1990年代に入って、経食道心エコーが普及するとともに、上行大動脈や大動脈弓部が比較的少ない侵襲で詳細に観察できるようになった。その結果、かつてFischerが頸動脈粥腫病変に注目したのと同様に大動脈粥腫が塞栓源として注目され