

表 1 血栓溶解薬投与後7～10日以内の症候性頭蓋内出血²⁾

薬 剤	血栓溶解薬群	対照群	オッズ比(95%CI)
UK 静注	1/415	2/328	0.30(0.03-3.20)
SK 静注	67/497	9/486	5.20(3.25-8.32)
tPA 静注	152/1,466	44/1,423	3.22(2.40-4.31)
SK 静注+ASA*	15/256	3/153	4.02(1.55-10.40)
Pro-UK 動注**	16/147	3/73	2.39(0.88-6.47)
合 計	251/2,681	61/2,463	3.53(2.79-4.45)

UK : urokinase, SK : streptokinase, tPA : tissue plasminogen activator, ASA : aspirin

*アスピリンとの併用対アスピリン単独

**ヘパリン静注との併用対ヘパリン静注単独

表 2 血栓溶解薬投与後追跡最終時の死亡または要介助²⁾

薬 剤	血栓溶解薬群	対照群	オッズ比(95%CI)
SK 静注	311/497	311/486	0.94(0.72-1.24)
tPA 静注	715/1,401	773/1,363	0.79(0.68-0.92)
SK 静注+ASA*	99/156	94/153	1.09(0.69-1.73)
Pro-UK 動注**	91/147	55/73	0.55(0.31-1.00)
合 計	1,216/2,001	1,233/2,075	0.86(0.73-0.94)

UK : urokinase, SK : streptokinase, tPA : tissue plasminogen activator, ASA : aspirin

*アスピリンとの併用対アスピリン単独

**ヘパリン静注との併用対ヘパリン静注単独

あったことから、現在、適用承認を申請中である。

2. 血栓溶解薬動注療法

カテーテルを用いて血栓溶解薬を直接脳動脈内に注入すれば、血栓溶解作用は強まり全身の線溶に対する作用は弱まるので、出血合併症が少なくてすむ可能性がある。アメリカではCT上、早期虚血徴候の出現していない、発症後6時間以内の中大脳動脈のM1またはM2の閉塞180例に対してプロUKの局所動注療法を検討するRCT(PROACT II)が行われ、3カ月後の転帰良好例がプラセボと比較して有意に多いという結果が示された³⁾。本試験により動注ではあるものの、therapeutic time window(「サイドメモ2」参照)が3時間から6時間に拡大した画期的な治療法であると注目されたが、FDAは1件のRCTのみでは認可できず、さらにもう1件のRCTと、できればそれらのメタアナリシスの成績で有効性を証明する必要があるとの見解を表明して承認を見送ってしまい、その後メーカー側も開発を断念してしまった。

前述したCochrane Stroke Groupのメタアナリシスによれば、プロUKの動注はSKやt-PAの静注と異なり、症候性頭蓋内出血の増加は有意なレベルには至っていないことから、より安全であるといえるかもしれない(表1)²⁾。しかし、追跡最終時の転帰不良例は減少傾向にあるものの有意なレベルには至っていない

ことから、FDAが示した見解のように、さらに成績の集積が必要であろう(表2)²⁾。

血栓溶解療法のガイドライン

1. 血栓溶解薬静脈内投与

脳卒中治療ガイドライン2004では血栓溶解薬静注療法について表3のような推奨がなされている⁴⁾。t-PAが保険適応外であることを断ったうえで、専門医

サイド メモ 2

Therapeutic time window

脳卒中を発症してから有効性が期待できる治療開始までの時間をtherapeutic time window(治療時間の窓)という。Therapeutic time windowは薬剤によって異なり、血栓溶解薬静脈内投与では3時間以内とされている。発症後3時間以内ならば血栓溶解療法により血管の再開通に成功すれば神経症状の改善効果が期待できるが、3時間をすぎると血流が再開しても重篤な頭蓋内出血を惹起して転帰がかえって不良となる危険性がある。血栓溶解薬の動脈内投与ではtherapeutic time windowは6時間まで拡大するといわれている。アスピリンやヘパリンのtherapeutic time windowは発症後48時間以内とされている。

表 3 脳梗塞急性期における血栓溶解薬静脈内投与のガイドライン⁴⁾

1. 脳梗塞急性期
1-2. 血栓溶解療法(静脈内投与)
推 奨
1. 組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA, 保険適応外)の静脈内投与は、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応基準(脳梗塞発症3時間以内、CTで早期虚血所見がないかまたは軽微、など)を十分に満たす場合については脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される(グレードA)。ただし、上記の条件を満たさない場合、予後を悪化させる可能性があるため、その使用は専門的施設で行われるべきである。
2. 低用量(60,000単位/day)ウロキナーゼの点滴静脈内投与は急性期(5日以内)の脳血栓症患者に治療法として行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
3. ストレプトキナーゼ(保険適応外)の静脈内投与は脳梗塞の急性期に行わないよう勧められる(グレードD)。

表 4 脳梗塞急性期における血栓溶解薬動脈内投与のガイドライン⁴⁾

1. 脳梗塞急性期
1-3. 血栓溶解療法(経動脈的投与)
推 奨
1. 神経脱落症候を有する中大脳動脈閉塞においては、来院時の症状が軽症から中等症で、CT上梗塞巣を認めず、発症から6時間以内に治療開始が可能な症例に対しては経動脈的な選択的局所血栓溶解療法が推奨される(グレードB)。
2. しかし、上記の条件下であっても総頸動脈あるいは内頸動脈などからの血栓溶解薬の動注は推奨されない(グレードC2)。また、シングルフォトンエミッションCT(SPECT)などで残存血流量が35%未満の症例においては、経動脈的血栓溶解薬の投与は推奨されない(グレードD)。

のいる専門施設で、予後を悪化させる可能性がある頭蓋内出血を回避するために発症後3時間以内で、早期虚血徴候がないという適応基準を遵守することが求められている。UK6万単位の静注については国際的な評価基準からみるとエビデンスに乏しいので、保険適応はあるものの、推奨するだけの科学的根拠がないとしている。また、SKは推奨できないというよりも行うべきでないという強い否定的見解が示されているが、そもそも日本ではSKは使用されていないので、問題にはならないであろう。

2. 血栓溶解薬動脈内投与

血栓溶解薬動注療法については『脳卒中治療ガイドライン2004』では表4のような推奨がなされている⁴⁾。適応についてはPROACT IIの選択基準に基づいて軽症から中等症で、梗塞巣を認めず、発症後6時間以内の中大脳動脈閉塞であるとしている。ただし、総頸動脈や内頸動脈からの動注ではなく、選択的な局所動注を行うべきであるとしている。また、脳血流測定を行った場合には残存血流量が少ない症例は再開通後に頭蓋内出血を生じる可能性があるため推奨されないとしているが、前向きで残存血流量を指標とした

RCTによるエビデンスがあるわけではなく、後付解析の成績しかないのが現状であり、脳血流測定による時間のロスも考慮する必要があり、議論のあるところである。

今後の展望

1. 血栓溶解薬動脈内投与

日本ではアメリカで行われたPROACT IIのプロトコールとほぼ同様なエントリー基準を用いて発症後6時間以内のM1・M2閉塞例を対象としてUK72万単位の局所動注療法の有効性と安全性を検討するRCT(MELT Japan)が進行中であるが、症例のエントリーをインターネット上で全国から募っている(<http://melt.umin.ac.jp/>)にもかかわらず苦戦を強いられている。また、中間解析の結果では治療群に合併症が予想以上に多く、現在までのところ対照群との間に有意差がなく、有効性が示されていない。

2. 第三世代の血栓溶解薬

アメリカでは第二世代の血栓溶解薬であるt-PAより血栓特異性が高く、全身の線溶に与える影響が少ないので、安全性が高いと考えられる第三世代の血栓溶

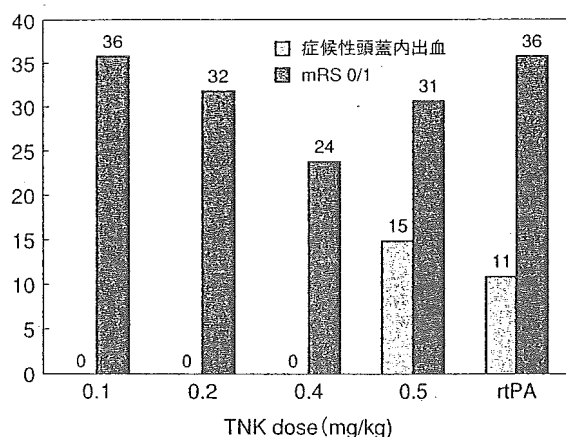


図 1 急性期虚血性脳卒中におけるテネクテプラーゼの用量探索試験⁵⁾

解薬であるテネクテプラーゼ (TNK t-PA) の用量探索試験が行われた⁵⁾。発症後 3 時間以内の虚血性脳卒中患者 88 例について 25 例ずつ 0.1 mg/kg から開始し、0.6 mg/kg まで増量することを計画し、36 時間以内の症候性頭蓋内出血を一次エンドポイントとし、3 カ月間追跡調査した。0.1, 0.2, 0.4 mg/kg では症候性頭蓋内出血は生じなかったが、0.5 mg/kg では 13 例中 2 例 (15%) に症候性頭蓋内出血が認められた (図 1)。3 カ月後の mRS は t-PA の歴史的対照と同等であり、各用量群間では有意差がなかった。以上の結果より TNK0.1~0.4 mg/kg は虚血性脳卒中において安全であり、t-PA と有効性と安全性を比較する臨床試験を行う価値があると考えられる。

3. Therapeutic window の拡大

発症後 3~9 時間の虚血性脳卒中を対象として第三世代の血栓溶解薬であるデスモテプラーゼ (吸血コウモリの唾液から抽出したりコンビナント製剤)¹⁾ の国際共同研究 (Desmoteplase in Acute Ischaemic Stroke: DIAS) が行われ、プラセボに比べて有意に高い再灌流率と転帰改善効果が示された (図 2)⁶⁾。この試験では選択基準として MRI 上の diffusion perfusion mismatch が採用されたことも注目された。拡散強調画像で梗塞巣に陥っておらず、灌流強調画像で血流が低下している領域が diffusion perfusion mismatch とよばれ、可逆的な血流低下部位として血栓溶解療法のターゲットになる虚血性ペナンプラ (「サイドメモ 3」参照) に相当すると考えられている。本試験成績は第三世代の血栓溶解薬と multimodal MRI を用いれば therapeutic time window を大きく拡大できる可能性を示唆しており、第 III 相臨床試験の成績によっては血栓溶解療法に画期的な進歩をもたらすかもしれない。

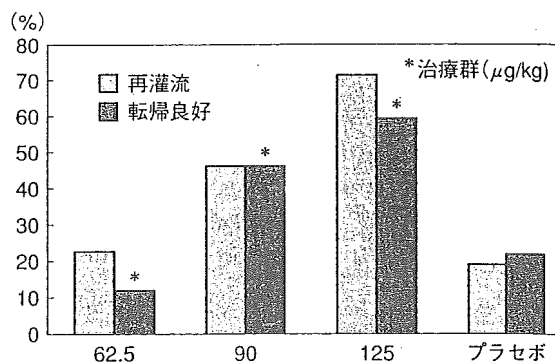


図 2 Desmoteplase In Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) の成績⁶⁾

4. 他の治療法との併用療法

今後期待される治療戦略としては、血栓溶解薬の動注療法と機械的血栓除去装置や動脈内超音波血栓破碎装置の組合せ、血栓溶解薬静注療法と経頭蓋超音波療法の組合せ、初期の t-PA 静注療法とそれに引く続く t-PA 動注療法、t-PA の静注または動注と血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 阻害薬の併用、などが考えられており、初期の臨床試験が開始されている⁷⁾。

その先陣をきって頭蓋内血流モニターに通常用いられる 2 MHz の経頭蓋ドップラー (TCD) と経静脈的 t-PA の併用療法を検討したランダム化多施設臨床試験 (Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic tPA: CLOTBUST)⁸⁾ の成績が発表された。t-PA の注入を TCD で持続モニターすると 2 時間後の早期完全再開通率は 49% であり、TCD のモニターなしで t-PA を投与した場合の再開通率 30% より有意に高率であり ($p=0.03$)、3 カ月後の完全回復 (mRS 0-1) も TCD モニター群 (41.5%) では非モニター群 (28%) より高率の

サイド メモ 3

虚血性ペナンプラ

虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) の「ペナンプラ」とは月食や日食の半影のことである。脳梗塞発症直後には中心部の完全虚血巣周辺に血流は低下しているが、梗塞には至っていない部位が存在する。この可逆的な血流低下部位を虚血性ペナンプラとよんでいる。ペナンプラの領域は発症直後には広いが、時間とともに不可逆的な梗塞巣へと変化してしまう。脳梗塞急性期治療の標的はペナンプラの神経細胞をレスキューすることであり、脳梗塞急性期治療は時間との戦い (time is brain) であるといわれるのは、この therapeutic time window が存在するからである。

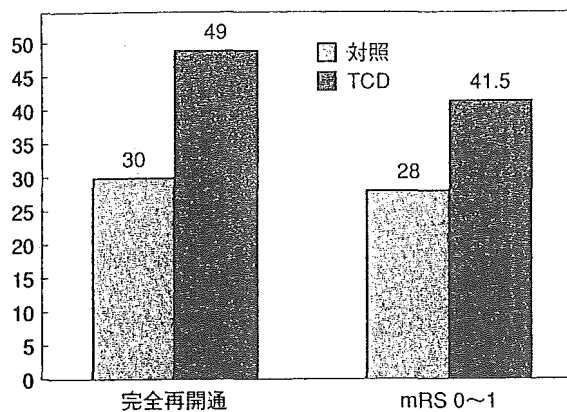


図 3 超音波増強血栓溶解療法(CLOTBUST)の成績⁸⁾

傾向があった(図 3)。これらの成績から超音波増強血栓溶解療法は有望な治療法として第Ⅲ相臨床試験を行

うこととなった。

文献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : *N. Engl. J. Med.*, **333** : 1581-1587, 1995.
- 2) Wardlaw, J. M. et al. : The Cochrane Library, Issue 4, Update Software, Oxford, 2002.
- 3) Furlan, A. J. et al. : *JAMA*, **282** : 2003-2011, 1999.
- 4) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2004, 協和企画, 2004.
- 5) Haley, E. C. et al. : *Stroke*, **36** : 607-612, 2005.
- 6) Hacke, W. et al. : *Stroke*, **36** : 66-73, 2005.
- 7) Fisher, M. and Brott, T. G. : *Stroke*, **34** : 359-361, 2003.
- 8) Alexandrov, A. V. : *Stroke*, **35** (Suppl.) : 2722-2725, 2004.

* * *

第3章 糖尿病合併症の診断・管理・治療

糖尿病大血管症：
(2) 糖尿病に合併した脳血管障害の
治療の進め方

要旨

糖尿病は脳梗塞の重要な危険因子である。糖尿病患者の脳卒中予防は血糖の管理のみでは達成できず、高血圧、高脂血症、喫煙などの管理が同時に必要である。糖尿病患者の脳梗塞急性期治療には高血糖や低血糖の管理、高浸透圧性非ケトン性昏睡の発症、造影剤使用の注意など、特別な配慮が必要となる。脳梗塞の再発予防には危険因子の厳格な管理と抗血栓療法が必要であり、非心原性脳梗塞には抗血小板薬、心原性脳塞栓症にはワルファリンの適応がある。

はじめに

2004年初頭、脳卒中合同ガイドライン委員会による本邦で初の脳卒中治療ガイドラインが発表された¹⁾。このガイドラインの中で著者は脳卒中の発症予防に関するガイドライン作成を担当したが、これまでに得られたエビデンスに基づいて、糖尿病を高血圧に次ぐ第二の確立された脳卒中の危険因子として取り上げた。

本稿では、このような背景を踏まえ、糖尿病の脳血管障害における危険因子としての重要性と、糖尿病を合併した脳血管障害患者の治療に関する最近の考え方について、ガイドラインの根拠となったエビデンスを紹介するとともに、ガイドライン改定に向けた今後の展望についても述べてみたい。

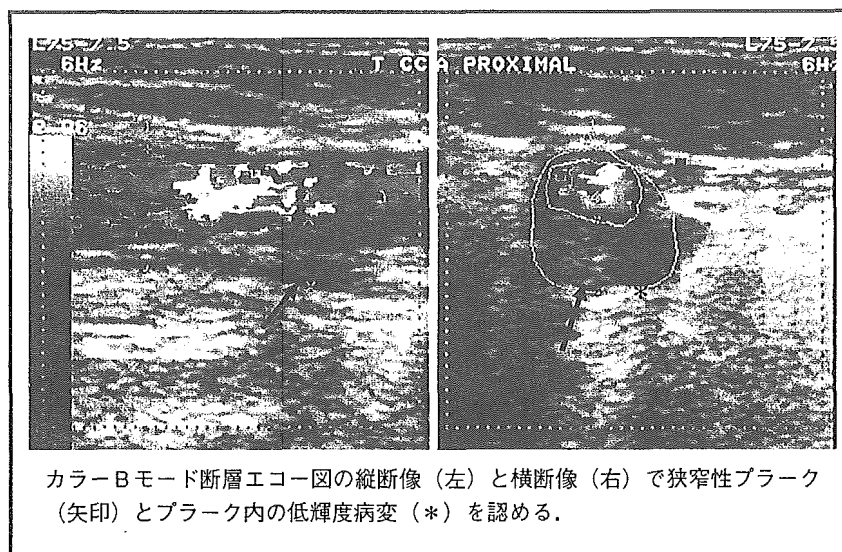
● キーワード

糖尿病
脳梗塞
危険因子
予防
抗血栓療法

脳血管障害の危険因子としての糖尿病

脳血管障害により急性の局所神経症状を呈する脳卒中には脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の3病型があるが、これまでに海外で行われた多くの疫学研究²⁻⁵⁾は、糖尿病が脳卒中の中でも脳梗塞の明らかな危

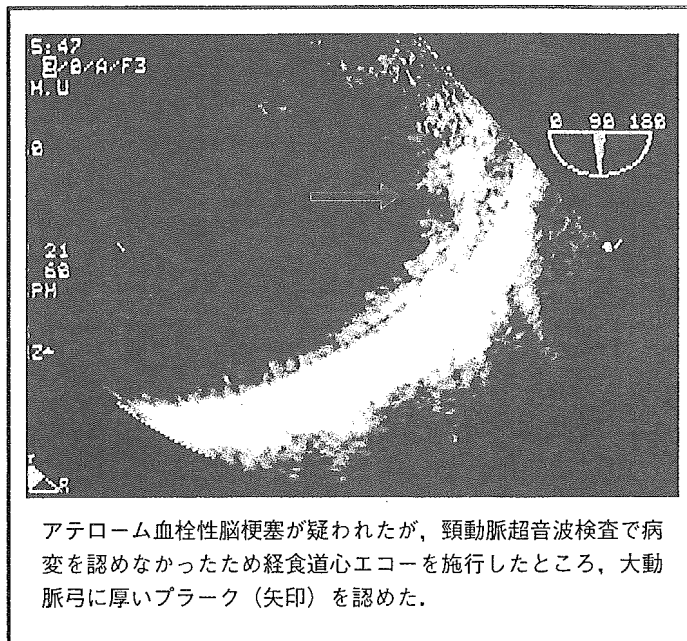
図1 脳梗塞を合併した糖尿病患者の頸動脈超音波検査所見



危険因子であることを示している。本邦で行われた久山町研究でも糖尿病のみならず耐糖能異常だけでも正常者より脳梗塞発症率が有意に高いという調査結果が示されている⁶⁾。

糖尿病は動脈硬化，特に粥状硬化の強力な危険因子であり，近年の生活習慣病としての糖尿病の増加は脳梗塞，心筋梗塞，末梢動脈疾患といった，日本を含むすべての先進国でがんをしのいで死因の第一位を占めるアテローム血栓症の増加に深く関与している。脳梗塞に関しても，近年のアテローム血栓性脳梗塞の増加には糖尿病の増加が大きく関与していることは，脳梗塞急性期患者の全国実態調査（Japan Multicenter Stroke Investigators Collaboration；J-MUSIC）においてアテローム血栓性脳梗塞の比率が高い関東地方と近畿地方で糖尿病の合併頻度が高かったことからもうかがえる⁷⁾。また，アテローム血栓性脳梗塞やその前段階である一過性脳虚血発作の原因となる頸動脈病変についても糖尿病は危険因子として極めて重要であり，頸動脈超音波検査で評価される内膜中膜複合体厚（IMT）や粥腫斑（プラーク）と糖尿病の有意な相関については多くの報告がある（図1）。アテローム血栓性脳梗塞が疑われるにもかかわらず，頸動脈や頭蓋内主幹動脈に病変が発見されない場合には大動脈弓粥腫の有無を経食道心エコーなどにより検索する必要があるが，糖尿病患者では頸動脈粥腫のみならず，大動脈弓粥腫がアテローム血栓性脳梗塞の原因になって

図2 脳梗塞を合併した糖尿病患者の経食道心エコー図



いる症例も少なくない（図2）。

糖尿病はアテローム血栓性脳梗塞の危険因子であるのみならず、ラクナ梗塞の危険因子でもある。最近の国内外の疫学研究によれば、糖尿病の合併頻度はアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞で差がないと報告されている（表1）⁸⁾。ラクナ梗塞の成因は多岐にわたるが、特に近年注目されている branch atheromatous disease (BAD) は危険因子として糖尿病が重視されている（図3）⁹⁾。

さらに、近年、心原性脳塞栓症も増加しているが、この増加には高齢者の増加による心房細動患者の増加が最も大きな要因になっており、心原性脳塞栓症の原因の3分の2は心房細動が占めており、心房細動患者における脳卒中の危険因子の一つとして糖尿病が挙げられている¹⁰⁾。心房細動患者が糖尿病を合併していれば、アスピリンによる脳卒中予防効果は期待できず、ワルファリンが適応となるので、糖尿病合併の有無は治療方針にも大き

表1 脳梗塞の病型と危険因子の頻度（文献⁸⁾より引用）

	アテローム血栓性 (1,710 例)	ラクナ (1,642 例)	心原性 (1,585 例)	分類不能 (463 例)
家族歴	246 (14.4 %)	213 (13.0 %)	183 (11.5 %)	66 (14.3 %)
既往歴	476 (27.8 %)	438 (26.7 %)	394 (24.9 %)	103 (22.2 %)
高血圧	1,016 (59.4 %)	1,059 (64.5 %)	763 (48.1 %)	199 (43.0 %)
糖尿病	490 (28.7 %)	461 (28.1 %)	256 (16.1 %)	77 (16.6 %)
高脂血症	404 (23.6 %)	421 (25.6 %)	196 (12.4 %)	85 (18.3 %)
心房細動	101 (5.9 %)	72 (4.4 %)	1,028 (64.9 %)	22 (37.8 %)
喫煙歴	554 (32.4 %)	564 (34.3 %)	396 (25.0 %)	175 (37.8 %)
飲酒歴	401 (23.5 %)	384 (23.4 %)	326 (20.6 %)	123 (26.6 %)

脳卒中データバンク (JSSRS)

な影響を及ぼすと言える。

このように、糖尿病は多かれ少なかれ、直接的あるいは間接的に、脳梗塞のすべての病型に危険因子として関与していると言える。

糖尿病患者の脳卒中予防

脳卒中治療ガイドライン 2004 では、糖尿病患者の脳卒中予防には血糖のコントロールはもちろんであるが、同時に血圧のコントロールが重要であることを強調した（表2）¹¹⁾。これは、英国で行われた UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) において、血糖のコントロールにより細小血管症（網膜症、腎症、末梢神経障害）は予防できても大血管症である脳卒中は予防できなかったが、血圧を厳密にコントロールすれば、わずかな血糖

の低下でも有意に脳卒中の発症率が減少するという成績に基づいている¹¹⁾。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2004 年版¹²⁾ では、米国で発表された JNC7¹³⁾ の改定を受けて、糖尿病患者では 130/80 未満の非常に厳しい降圧目標が推奨された。

UKPDS のサブ解析によれば、2 型糖尿病患者における数学的予測モデルにより脳卒中予知因子として収縮期血圧のほか高脂血症と喫煙が抽出されている（表3）¹⁴⁾。したがって、糖尿病患者の脳卒中予防には高血圧以外に高脂血症と喫煙の管理も重要であると言える。実際、糖尿病患者をガイドラインに従った通常治療群 80 例と、血糖のみなら

図3 ラクナ梗塞の病因（文献⁹⁾より引用）

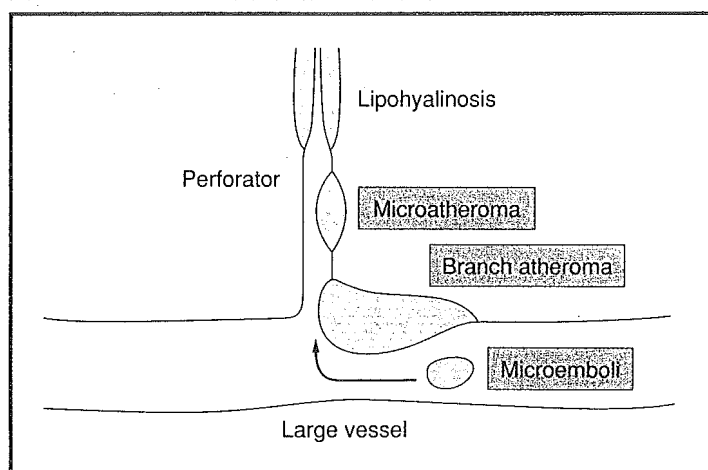


表2 脳卒中治療ガイドライン 2004 における糖尿病の管理
（文献¹⁾より引用）

3. 脳卒中一般の発症予防
3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(2) 糖尿病
推奨 1. 糖尿病患者では血糖のコントロールが推奨される（グレードC1）。 2. 糖尿病患者では血圧の厳格なコントロールが推奨される（グレードA）。
グレードC1：行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない。 グレードA：行うよう強く勧められる（少なくとも一つのレベルⅠの結果）。 レベルⅠ：RCTのメタアナリシスまたは少なくとも一つのRCT

表3 2型糖尿病患者の数学的予測モデルによる脳卒中予知因子 (UKPDS 60) (文献¹⁴⁾より引用)

指標	評価	95 % 信頼区間	P 値
糖尿病の罹病期間	1.145	1.094 ~ 1.196	<0.0001
糖尿病診断時の年齢	1.092	1.067 ~ 1.117	<0.0001
女性	0.700	0.486 ~ 0.914	0.021
糖尿病診断時の喫煙	1.547	1.082 ~ 2.011	0.0052
心房細動	8.554	2.744 ~ 14.36	<0.0001
収縮期血圧	1.122	1.040 ~ 1.204	0.0025
TC / HDL 比	1.138	1.034 ~ 1.242	0.0085

TC：総コレステロール，HDL：高比重リポタンパク質

ず高血圧，高脂血症，微量アルブミン尿に対する段階的な生活習慣の改善と薬物療法を，アスピリンによる心血管疾患の2次予防とともに施行した厳密治療群 80 例に振り分け8年間追跡調査した Steno-2 では，脳卒中を含む虚血性イベントの複合一次エンドポイントが極めて有意に減少したという結果が示された (図4)¹⁵⁾。

また，英国とアイルランドの2型糖尿病 2,838 例にプラセボ (1,410 例) またはアトルバスタチン 10 mg (1,428 例) を投与し，平均 3.9 年間追跡調査した Collaborative Atrovastatin Diabetes Study (CARDS)

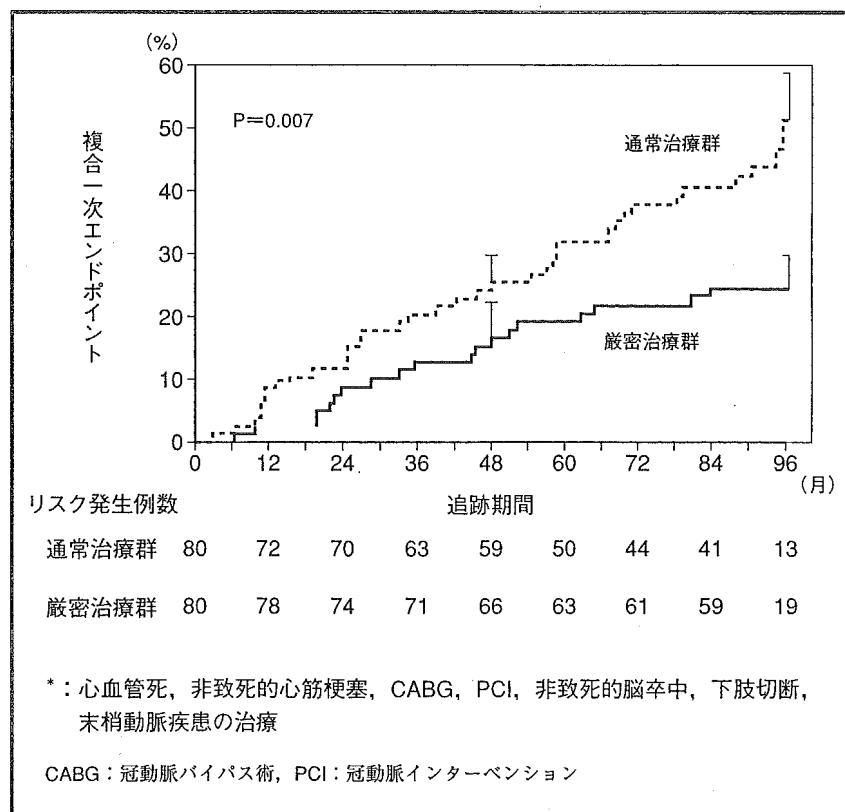
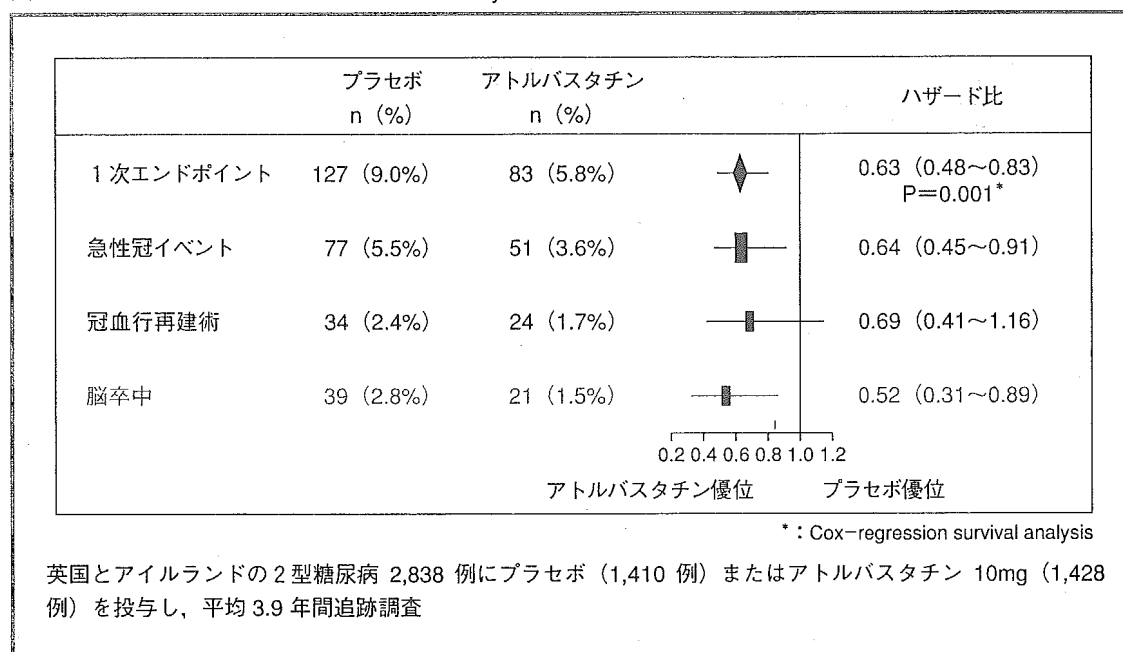
図4 通常治療群と厳密な治療群の複合一次エンドポイント* (Steno-2 の成績) (文献¹⁵⁾より引用)

図5 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) の成績 (文献¹⁶⁾ より引用)

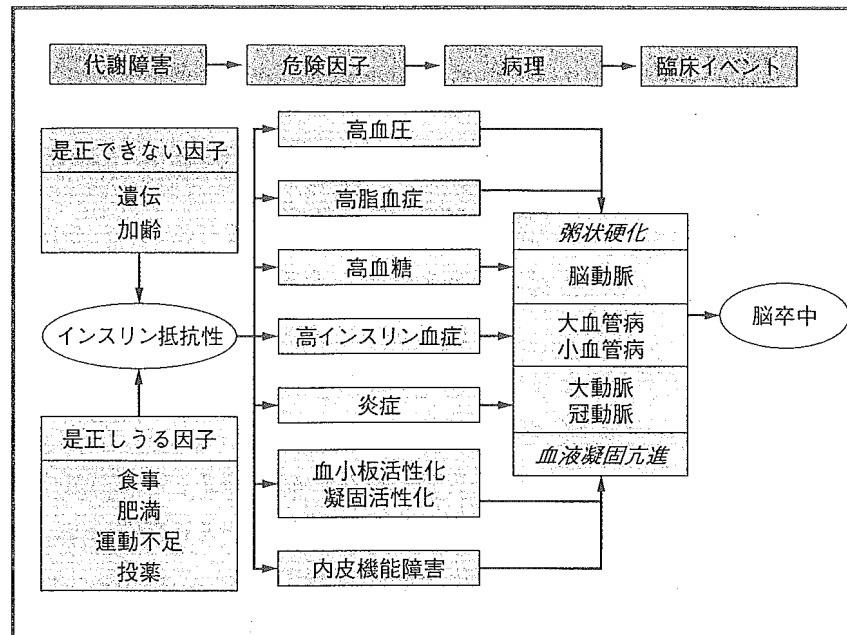
によれば、脳卒中の発症リスクは実に半分近くに減少した (図5)¹⁶⁾。これらの成績は、糖尿病患者では血糖の管理だけでは脳卒中を予防しにくく、合併した危険因子すべてに対処する重要性を示している。

一方、最近の研究によれば、食後の高血糖 (高血糖スパイク) が心血管リスクや頸動脈病変の進展に関与することが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。また、インスリン抵抗性は糖尿病とは独立した危険因子であるとの報告もみられる (図6)²⁾¹⁹⁾。したがって、今後の糖尿病患者における脳卒中予防の介入研究には空腹時血糖やヘモグロビン A_{1c} のみならず食後血糖や血中インスリン値も指標として必要になると思われる。

脳卒中急性期の治療

糖尿病患者に脳卒中を発症した場合の急性期治療は、非糖尿病例の脳卒中急性期治療と基本的には同様である。しかし、糖尿病腎症による腎不全で透析中の患者は、一般の脳卒中患者より脳出血の頻度が高く、抗血栓療法中の頭蓋内出血のリスクも高いことには留意すべきである²⁰⁾。

意識障害を伴う重症例ではまず気道、呼吸、循環の確保を行い、経鼻胃管と尿道カテーテルを挿入し、脳浮腫、感染症、消化管出血を予

図6 インスリン抵抗性と脳卒中のリスク (文献¹⁹⁾より引用)

防するため、それぞれグリセロール（脳ヘルニア徴候を認める場合にはマンニトール）、抗生物質、抗潰瘍薬（ヒスタミン H_2 阻害薬やプロトンポンプ阻害薬）を投与する¹⁾。降圧薬は、脳梗塞の場合には極度の高血圧（収縮期血圧 >220 mmHg、拡張期血圧 >120 mmHg）でなければ用いるべきではないが、脳出血やくも膜下出血では血腫の進展や再破裂を予防するため血圧の管理が必要となる¹⁾。

脳梗塞患者では上記の一般的管理とともに抗血栓療法の適応がある。アテローム血栓性脳梗塞には抗凝固療法と抗血小板療法が行われている。抗凝固薬としてはヘパリンとアルガトロバン（トロンビン阻害薬）が用いられているが、ヘパリンは有効であるとのエビデンスがなく、アルガトロバンは日本でしか用いられていない¹⁾。抗血小板薬としてはアスピリンとオザグレル（トロンボキサン A_2 合成酵素阻害薬）が用いられているが、アスピリンの効果はわずかであり、オザグレルはやはり日本でしか用いられていない¹⁾。

ラクナ梗塞には通常抗血小板薬が用いられるが、糖尿病患者に多いと言われている穿通枝起始部の粥腫による BAD で、進行性脳卒中を呈している場合には抗凝固療法もしばしば試みられる²¹⁾。心原性脳塞栓症では早期再発が多いので、ヘパリンが好んで用いられるが、大脳

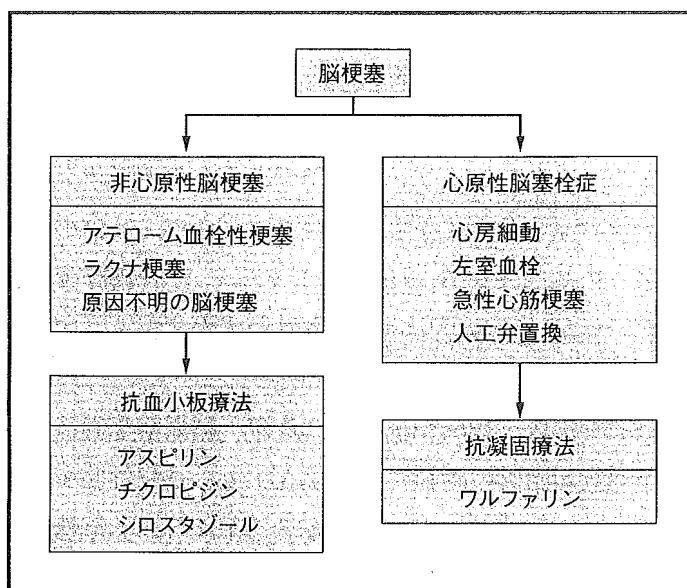
半球性の大梗塞（全前循環症候群や悪性中大脳動脈症候群）では重篤な出血性脳梗塞（hemorrhagic transformation）のリスクが大きいの
で、むしろ禁忌と考えるべきである²²⁾。

糖尿病を合併した脳梗塞急性期患者を 治療する際の注意点

意識障害を伴った脳卒中患者では一般に血糖値が上昇しやすいが、これは生体の危機に対する防御機転であり、グルコースが脳組織にとって唯一のエネルギー源であることを考えれば安易に血糖降下を図るべきではない²³⁾²⁴⁾。しかしながら、本来、顕在性、潜在性の糖尿病のある患者では脳卒中発症後著しい高血糖を呈し、これが血管内凝固を促進し、感染症を増悪させる危険性があるので、このような場合にはインスリン療法の適応がある。ただし、低血糖は脳卒中患者の予後

を極めて悪くするので血糖値の降下は 200 mg/dl までを目安とする。また、インスリン投与例では低血糖の出現に常に注意が必要であり、意識障害例や経口摂取不能例が多く、経管栄養や中心静脈栄養（IVH）を行っている患者が多いので投与カロリー量を計算し、血糖値に応じて適宜増減する²³⁾²⁴⁾。意識があり、経口摂取可能例で、経口血糖降下薬を内服している患者でも血糖値の定期的なチェックは必須であり、常に低血糖の出現に注意を払う必要がある。

図7 抗血栓療法の適応（文献²²⁾より引用）



IVH 施行例、グリセロールやマンニトールなどの浸透圧利尿薬投与例では高浸透圧性非ケトン性昏睡（HNC）が発症しやすいことを念頭に置き、水分補給量に比し急速な尿量の増加が見られる場合には HNC を疑う必要がある²³⁾²⁴⁾。HNC は高齢の2型（インスリン非依存型）糖尿病（NIDDM）の軽症例や耐糖能障害例に多く、最近増加しており、高カロリー輸液、利尿薬の投与、脱水など医原性に発症

することが多く、特に重症脳卒中患者では医原性に HNC が発生しやすく、しばしば局所的な神経症状を呈することから脳卒中と誤診しやすいので注意が必要である。HNC では発熱や白血球増加を伴うことが多く、感染症と見誤りやすいことにも注意が必要である。

また、脳血管撮影や造影 CT など造影剤使用の際には、糖尿病を合併した高齢の脳卒中患者では腎障害も高率にみられ、急性腎不全を発症することがあるので注意が必要である²³⁾²⁴⁾。

脳卒中の再発予防

脳卒中の再発予防は基本的には 1 次予防と同様に糖尿病の管理とともに合併する危険因子の食事療法、運動療法、禁煙などによる管理が基本であるが、1 次予防の場合より厳密な管理が必要なので、最初から薬物療法の適応があると考えべきである。また、脳梗塞では危険因子の管理とともに抗血栓療法を行う。アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞には抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症には抗凝固療法の適応がある (図 7)²²⁾。抗血小板薬の選択肢としてはアスピリン、チクロピジン (海外ではクロピドグレル)、シロスタゾール、アスピリンとジピリダモールの併用が挙げられる。抗凝固療法に用いられるワルファリンは international normalized ratio (INR) により用量を調節する必要があり、心房細動患者では一般的に INR2.0～3.0 が治療域であるが、高齢の心房細動患者では重篤な出血性合併症を回避するため INR1.6～2.6 が推奨される¹⁾²²⁾。

内山真一郎

文 献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2004, 日本脳卒中学会/日本神経外科学会 (脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会, (篠原幸人・他編), 協和企画, 2004.
- 2) 内山真一郎: 脳梗塞の危険因子－最近の話題と新展開－. 臨神経 42: 1064-1068, 2002.
- 3) Kannel WB, et al: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 241: 2035-2038, 1979.
- 4) Abbott RD, et al: Diabetes and the risk of

- stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 257: 949-952, 1987.
- 5) Singer DE, et al: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 41: 202-208, 1992.
 - 6) 大村隆夫, 他: 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連. 久山町研究. 糖尿病 36: 17-24, 1993.
 - 7) 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究班 (主任研究者: 山口武典): 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究, 健康科学総合研究事業研究報告書, 2001.
 - 8) 小林祥泰 編: 脳卒中データバンク, 中山書店, 東京, 2003.
 - 9) 山本康正: BAD の概念とその臨床的意義, 進行性脳卒中と BAD (峰松一夫 編), p22-41, 医薬ジャーナル社, 東京, 2004.
 - 10) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. Arch Intern Med 154: 1949, 1994.
 - 11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 317: 703-713, 1998.
 - 12) 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 2004 年版 (日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編). 日本高血圧学会, 2004.
 - 13) Chobanian AV, et al: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 289: 2560-2572, 2003.
 - 14) Kothari V, et al: UKPDS 60. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke 33: 1776-1781, 2002.
 - 15) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. New Engl J Med 348: 383-393, 2003.
 - 16) Colhoun HM, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 364: 685-696, 2004.
 - 17) The DECODE Study Group: glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 161: 397-404, 2001.
 - 18) The DECODE Study Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 26: 688-696, 2003.
 - 19) Kerman WN, et al: Insulin resistance and risk of stroke. Neurology 59: 809-815, 2002.
 - 20) 平方秀樹: 慢性血液透析患者における脳血管障害. 日透析医会誌 18: 327-336, 2003.
 - 21) Uchiyama S, et al: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. Semin Thromb Hemost 23: 535-541, 1997.
 - 22) 循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. Circulation J 68 (Suppl. IV): 1153-1230, 2004.
 - 23) 内山真一郎: 糖尿病による脳神経合併症. 脳神経外科救急看護マニュアル. ブレインナーシング 夏期増刊: 233-239, 1999.
 - 24) 内山真一郎: 脳血管障害. 糖尿病合併症 - どう対処するか - (岩本安彦編), p188-195, 中外医学社, 東京, 2002.

4. 抗凝固療法, 抗血小板療法の必要症例に見つかる 未破裂動脈瘤は high risk か

内山真一郎

東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科

はじめに

抗凝固療法や抗血小板療法などの抗血栓療法が未破裂脳動脈瘤患者においてくも膜下出血の危険因子になるかどうかを検討したランダム化比較試験やコホート研究やケースコントロール研究はなく、エビデンスがない。また、くも膜下出血を生じた患者が発症前に抗血栓薬を内服していると予後が悪い(mortalityやmorbidityが高い)かどうかについても検討した研究はなく、エビデンスがない。さらに、未破裂脳動脈瘤患者における抗血栓薬の使用に言及したガイドラインも見当たらない。

一般的には、抗血栓療法は未破裂脳動脈瘤患者においてくも膜下出血の危険因子とは認識されていないが、くも膜下出血を生じた場合には抗血栓薬を内服していると出血量の増大による予後の悪化が懸念される。

リスクの層別化とQOLに及ぼす影響

脳梗塞の予防に抗血栓薬を投与していて脳動脈瘤が発見された場合に抗血栓療法を中止すべきであろうか？あるいは、未破裂脳動脈瘤患者に脳梗塞を生じたとき、抗血栓療法は行うべきではないであろうか？EBMでは、decision makingに際してリスクの層別化が重視される。抗血栓薬の適応は虚血性イベントと出血性イベントのリスクを勘案して決定する必要がある。破裂のリスクが低い動脈瘤があり、脳梗塞のリスクが高い患者では抗血栓療法の適応が正当化されるであろう。一方、破裂のリスクが高い動脈瘤があり、脳梗塞

Table 1 脳梗塞の危険因子(高リスク)

- 1) 脳卒中・TIAの既往
- 2) CEA・ステント後または高度の頸動脈狭窄
- 3) 脳卒中の危険因子*を有する心房細動
*75歳以上, 高血圧, 心不全, 糖尿病, 冠動脈疾患
- 4) その他の高リスクの心内塞栓源
急性心筋梗塞, 左室血栓, 人工弁置換

Table 2 未破裂脳動脈瘤患者におけるくも膜下出血の危険因子

- 1) サイズの大きな動脈瘤
- 2) Blebを含む不規則な形状の動脈瘤
- 3) 多発性動脈瘤
- 4) 硬膜内にある動脈瘤
- 5) くも膜下出血の既往歴
- 6) くも膜下出血の家族歴

のリスクが低い患者では抗血栓療法は正当化されないであろう。このように、未破裂脳動脈瘤患者における抗血栓療法の適応はあくまでリスク対効果比(risk to benefit ratio)により決定されるべきである。脳梗塞の危険因子(高リスク)としては、1)脳卒中・TIAの既往、2)CEA・ステント後または高度の頸動脈狭窄、3)脳卒中の危険因子(75歳以上, 高血圧, 心不全, 糖尿病, 冠動脈疾患)を有する心房細動、4)その他の高リスクの心内塞栓源(急性心筋梗塞, 左室血栓, 人工弁置換)があげられる(Table 1)¹⁻³⁾。一方、未破裂脳動脈瘤患者におけるくも膜下出血の危険因子としては、1)サイズの大きな動脈瘤、2)blebを含む不規則な形状の動脈瘤、3)多発性動脈瘤、4)硬膜内にあ

る動脈瘤, 5) くも膜下出血の既往歴, 6) くも膜下出血の家族歴があげられる (Table 2)⁴⁻⁹⁾。

証拠に基づく医療 (EBM) ではリスクの層別化 (risk stratification) というコンセプトが重視される。抗血栓薬の適応と禁忌を考える際には、虚血性イベントと出血性イベントの両者のリスクの層別化が必要となる。たとえば、アスピリンによる心血管イベントの1次予防には虚血性イベントのリスクと出血性イベントのリスクを勘案する必要がある (Fig. 1)¹⁰⁾。虚血性イベントのリスクが5年間で3%の場合にはアスピリンによる功罪比 (risk to harm ratio) は0.75であり、アスピリンによる虚血性イベントのリスク減少率はアスピリンによる出血性イベントのリスク増加率を25%下回ってしまうので、アスピリン療法の適応とはならないと判断される。これに対して、虚血性イベントのリスクが5年間で5%の場合にはアスピリンの功罪比は2.0であり、アスピリンによる虚血性イベントのリスク減少率が出血性イベントのリスク増加率の2倍あるのでアスピリン療法の相対的な適応があるといえる。さらに、虚血性イベントのリスクが5年間で5%の場合にはアスピリンの功罪比が3.5であり、虚血性イベントのリスク減少率が出血性イベントのリスク増加率を3.5倍も上回っているので、アスピリンの投与は強く推奨されることになる。

また、このような decision analysis に最近では quality adjusted life years (QALYs) という指標も用いられるようになった。QALYs とは、治療を行うことにより何年余計に生活の質 (QOL) を保つことができるかという数値である¹¹⁾。QALYs の算定には Markov State Transition Model (マルコフモデル)¹²⁾ が用いられる。たとえば、脳出血の既往のある69歳の患者が非弁膜症性心房細動と診断されたとき、抗凝固療法を行うべきであろうか？ 脳出血が脳葉型 (皮質) 出血の場合には、抗凝固療法を行わないと QALYs は5.44年であり、抗凝固療法を行うと3.54年となる¹³⁾。すなわち、抗凝固療法を行うと QALYs は短縮してしまうことになる。したがって、抗凝固療法は行うべきではないと結論される。これに対して、深部脳出血 (被殻や視床などの穿通枝領域の出血) の場合には、抗凝固療法を行わないとき

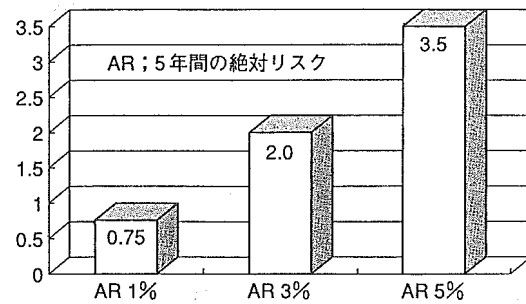


Fig. 1 リスクの層別化による功罪比 (benefit-to-harm ratio)¹⁰⁾

の QALYs は7.84, 抗凝固療法を行ったときの QALYs は7.53で拮抗している。やはり全体としては QALYs の延長効果はないものの、症例によっては抗凝固療法の適応となる場合もありうるということになる。

未破裂脳動脈瘤患者において抗血栓療法の功罪比や QALYs を計算した文献は見当たらないが、今後はこれらの指標に基づいて抗血栓療法の適応を決定すべきであろう。

くも膜下出血に及ぼす抗血栓薬の影響

くも膜下出血を発症した患者において抗血栓薬の内服歴が予後に及ぼす影響を系統的に多数例で検討した報告は見当たらない。しかし、最近生じたくも膜下出血患者に投与された抗血小板薬の死亡に及ぼす影響をメタアナリシスにより解析した成績によれば、抗血小板薬投与群では対照群より死亡が多いという事実はなく、有意ではないが、むしろ少ない傾向が示されている (Fig. 2)¹⁴⁾。また、最近生じたくも膜下出血患者における頭蓋内出血の再発も抗血小板薬投与群と対照群でまったく差がないという結果が示されている (Fig. 3)¹⁴⁾。

くも膜下出血患者の発症前か発症後7日以内に投与した抗血小板薬の影響を後ろ向きに検討した観察研究によれば、死亡率は抗血小板薬投与群と非投与群の間で差がなく、頭蓋内出血の再発は抗血小板薬投与群で非投与群よりむしろ少ないという結果が示されている (Table 3)¹⁵⁾。

抗凝固療法がくも膜下出血の原因になることはめったになく、抗凝固療法を行っていた116例中7例にのみくも膜下出血を生じたが、抗凝固療法

Study	Treatment n/N	Control n/N	Peto OR (95% CI)	Peto OR (95% CI)
Hop et al.	1/27	2/26		0.54 (0.05-5.47)
Mendelow et al.	5/27	5/26		0.96 (0.24-3.74)
Ono et al.	3/65	9/68		0.35 (0.11-1.15)
Shaw et al.	36/336	41/341		0.88 (0.55-1.41)
Tokiyoshi et al.	1/13	2/11		0.40 (0.04-4.30)
Subtotal	46/465	49/472		0.77 (0.51-1.15)

Fig. 2 くも膜下出血患者における抗血小板薬の死亡に及ぼす影響¹⁴⁾

Study	Treatment n/N	Control n/N	Peto OR (95% CI)	Peto OR (95% CI)
Hop et al.	1/24	2/26		1.09 (0.07-17.90)
Mendelow et al.	3/27	3/26		0.96 (0.18-5.16)
Ono et al.	52/336	56/341		0.93 (0.62-1.41)
Suzuki et al.	7/139	3/721		1.21 (0.32-4.61)
Tokiyoshi et al.	2/13	0/11		6.89 (0.40-118.41)
Subtotal	65/539	63/476		0.99 (0.68-1.44)

Fig. 3 くも膜下出血患者における抗血小板薬の頭蓋内出血に及ぼす影響¹⁴⁾

以外に原因がなかったのは7例中3例にすぎなかったという報告がみられる¹⁶⁾。これに対して、くも膜下出血で入院した患者の前向きなデータベースからワルファリン服用の有無と3カ月後の転帰との関係を検討した研究によれば、くも膜下出血後死亡か要介助の転帰不良例はワルファリン内服例では15例中14例(93%)であったのに対してワルファリンを内服していなかった例では126例62例(49%)であり、ワルファリン内服例で有意に予後が悪かった(Table 4)¹⁷⁾。すなわち、抗凝固療法はもともと予後の悪いくも膜下出血の予後を2倍悪くするといえる。このような予後の不良化はCT上の基底槽や脳実質内への出血の増大により説明されるという。抗凝固療法は動脈瘤破裂

Table 3 くも膜下出血前後のアスピリン使用に関する後ろ向き観察研究¹⁵⁾

イベント	アスピリン* (n=62)	非アスピリン (n=144)
観察期間中の死亡	18%	23%
再発性出血	19%	31%

*前または7日以内のアスピリン

時の出血の程度を増大させるといえる。したがって、抗凝固療法の適応がある患者でくも膜下出血のリスクが高かったり、未破裂動脈瘤が発見されたら、くも膜下出血が起こったときの予後がきわめて不良なことからリスクのバランスを考慮し

Table 4 脳動脈瘤破裂時の抗凝固薬使用の有無と転帰¹⁵⁾

病 態	抗凝固薬		相対リスク (95% 信頼区間)
	あり (N=15)	なし (N=126)	
水頭症	4 (27)	32 (25)	1.1 (0.4-2.6)
二次的虚血	4 (27)	50 (40)	0.7 (0.3-1.6)
再発性出血	3 (20)	42 (33)	0.6 (0.2-1.7)
動脈瘤手術	5 (33)	97 (77)	0.4 (0.2-0.9)
3 カ月後の転帰 (GOS)			
死亡	9 (60)	38 (30)	
植物状態	0 (0)	2 (2)	
要介助	5 (33)	22 (17)	
自立	0 (0)	18 (14)	
良好	1 (7)	46 (37)	
転帰不良 (GOS 1-3)	14 (93)	62 (49)	1.9 (1.5-2.4)

GOS, Glasgow Outcome Scale

て、抗凝固療法を見合わせるか、予防的な手術を行うべきであろう。

結 語

以上をまとめると、1) 未破裂脳動脈瘤患者において抗血栓薬の使用がくも膜下出血の発症や転帰悪化の危険因子になるかどうかを検討したエビデンスとなりうる介入試験は見当たらない、2) 未破裂脳動脈瘤患者における抗血栓薬の使用に言及したガイドラインは見当たらない、3) 未破裂脳動脈瘤患者における抗血栓薬の適応決定に際しては虚血性イベント (脳梗塞) と出血性イベント (くも膜下出血) のリスクの層別化が重要であり、今後は QALYs などの指標を用いたリスク対効果比の解析が必要である、4) 抗血栓薬のうち、抗血小板薬と抗凝固薬ではなくくも膜下出血の予後に与える影響が異なる可能性があり、抗血小板薬は二次的虚血の予防効果があることから全体として予後を悪化させるというエビデンスはないのに対し、抗凝固薬は予後を2倍悪化させるという報告があるので、抗凝固療法の適応がある患者では虚血と出血のリスクを勘案して抗凝固療法を見合わせるか、予防的な手術を検討するという選択枝も考慮する必要がある、との結論になる。

文 献

- 1) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in

atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154: 1949-1957, 1994

- 2) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, *et al*: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 104: 2118-2150, 2001
- 3) Wolf PA, Clagett P, Easton JD, *et al*: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999
- 4) Asari S, Ohmoto T: Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 95: 205-314, 1993
- 5) Juvela S, Porras M, Poussa K: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 93: 379-387, 2000
- 6) Weir B: Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg* 96: 3-42, 2002
- 7) Dumont AS, Lanzino G, Kassell NF: Unruptured aneurysms. *J Neurosurg* 96: 52-56, 2002
- 8) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003
- 9) Okamoto K, Hirosawa R, Kawamura T, *et al*: Family history and risk of subarachnoid hemorrhage. A case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke* 34: 422-426, 2003
- 10) Hankey GJ, Eikelboom JW: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Benefits depend on the patient's absolute cardiovascular and bleeding risks. *Med J Australia* 177: 343-344, 2002

- 11) Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, *et al*: Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? *Stroke* 34: 1710-1716, 2003
- 12) 内山真一郎: Evidence based medicine における文献検索・吟味と IT 利用法. <シンポジウム 8-2> 神経疾患に IT をどう利用するか? 臨床神経 42: 1182-1185, 2002
- 13) Detsky A, Naglie G, Krahn M, *et al*: Primer on medical decision analysis, part 1: getting started. *Med Decis Making* 17: 123-125, 1997
- 14) Keir SL, Wardlow JM, Sndercock PAG: Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial haemorrhage: a systematic review of the available controlled studies. *Cerebrovasc Dis* 14: 197-206, 2002
- 15) Juvela S: Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 82: 945-952, 1995
- 16) Mattle H, Kohler S, Huber P, *et al*: Anticoagulation-related intracranial extracerebral hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 829-837, 1989
- 17) Rinkel GJ, Prins NE, Algra A: Outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients on anticoagulant treatment. *Stroke* 28: 6-9, 1997

4

メタボリックシンドロームでは
脳血管障害も多いのですか？

横田千晶、今村 剛、清原 裕、峰松一夫

近年、メタボリックシンドローム(Met S)は、心血管疾患発生の危険度の高い症候群として注目されています。しかし、ここでいう心血管疾患とは主に冠動脈疾患を指しており、脳卒中とMet Sとの関連に関しては一定した見解は得られていません。そこでわれわれは、日本内科学会より発表された診断基準¹⁾に従って、急性脳卒中におけるMet Sの頻度を算出し、年齢、性比を一致させた久山町住民のデータと比較しました。その結果、Met Sの頻度は、脳卒中例では20.2%、心血管疾患の既往のない一般住民では20.1%と、両者の頻度は同じでした。

メタボリックシンドロームの頻度には、人種差、性差がみられる

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (NCEP-ATP-III)²⁾の診断基準を用いた欧米のMet Sの頻度が報告されている。一般住民1,276例を対象としたカナダの研究では、その頻度は25.8%で人種により有意に異なっていた(北米先住民族：41.6%、南アジア人：25.9%、ヨーロッパ人：22%、中国人：11%)³⁾。一般住民15,792例を対象としたAtherosclerosis Risk in Communities(ARIC)研究でも、Met Sの頻度は30%であり、人種や性によって異なっていた⁴⁾。すなわち、男性では白人(30.6% vs 25.6%)、女性では黒人(28.2% vs 38.4%)での頻度が高かった。一般住民10,357例を対象としたThird National Health and Nutrition Examination Survey(米国)におけるMet Sの頻度は、心血管疾患(心筋梗塞または脳卒中)既往例で40.8%、脳卒中既往例で43.5%、いずれの既往もない例で22.8%であり、心・脳血管疾患既往例で有意に高率であった⁵⁾。動脈硬化性疾患を有する1,045例(冠動脈疾患502例、脳卒中236例、閉塞性動脈硬化症218例、腹部大動脈瘤89例)を対象としたオランダの研究では、脳卒中既往例でのMet S合併率は43%だった。以上より、欧米の脳卒中既往例におけるMet Sの頻度は40%程度と一般住民より高率であった。

2004年2月1日より2005年7月1日までに、発症7日以内に国立循環器病センターに入院した脳卒中連続332例と、2004年2月7日から同年12月20日までに住民検診を受けた久山町住民のうち、性、年齢を一致させ、かつ心血管疾患の既往のない666例とを比較検討した(表1)。脳卒中例の採血時期は、発症後平均20日であり、血圧は退院時血圧とした。脳卒中例では、糖尿病の頻度が有意に高く、HDLコレステロール

NCEP-ATP-III

Atherosclerosis Risk in
Communities(ARIC)Third National Health
and Nutrition
Examination Survey