

[1] データベース

3. 脳卒中急性期患者データベース入力画面

図8 くも膜下出血における入力画面

くも膜下出血患者登録

患者名: JD: 1234567 こうせい たくろう 男 61 歳

くも膜下出血 入院後再発なし 登録操作年月日: 2002.02.28 時刻: 15:00

入院時神経所見: WfNS grade III H&K grade III 神経症状評価

その他所見: 脳子体・網膜前出血

入院時画像所見: CT Fisher分類 2 脳内・膜下出血 シルビウス裂 水頭症 無

出血診断法: 血管造影 出血原因: 脳動脈瘤

※以下脳動脈瘤のみ記入

脳動脈瘤: 脳動脈瘤分類 先天性(通常) 脳動脈瘤数 1

【破裂脳動脈瘤】 【未破裂脳動脈瘤】

1. 部位: L-MCA サイズ: 6.5mm 形状: 袋状 1. 部位: R-MCA サイズ: 6.0mm 形状: 袋状

2. 部位: サイズ: 形状: 2. 部位: サイズ: 形状:

3. 部位: サイズ: 形状: 3. 部位: サイズ: 形状:

4. 部位: サイズ: 形状: 4. 部位: サイズ: 形状:

治療内容: 開頭手術

手術前所見: 入院時と同様 入院後発作回数: 0

JCS 1 GCS (E V M) WfNS grade III H&K grade III

神経症状: 不穏・錯乱 右片麻痺

CT Fisher分類 2 脳内・膜下出血 シルビウス裂 水頭症 無

手術: 手術年月日 1 2002.03.01 Day 1 手術内容: 脳動脈瘤clipping

手術年月日 2 手術内容:

脳血管造影: 症候: 一過性 発症時期 Day 7

診断診断法: TCD HRV angio 血管造影所見: local(<2cm) 程度: 中等度(30-60%)

脳血管造影治療法: hyper dynamic療法

正常圧水頭症 NPH症状: 見当識障害のみ シャント手術: 無

動脈瘤詳細は動脈瘤画像診断ボタンで次の画面に飛び、画像上で入力する。自動的にこの画面の項目にデータが入力される。

図10 脳卒中スケール(JSS-NIHSS combined scale)入力画面

神経症状評価 (JSS & NIHSS) JD: 1234567 男 73 歳

この画面に入力するとJSSとNIHSSが自動的に評価されます。追加入力 追記入力

JSS-NIHSScale	【入院時】	【退院時】
1 瞳孔に対する反応 [0-2]	0	0
2 命令への反応 [0-2]	0	0
3 Glasgow coma scale		
眼瞼 [1-4]	4	4
言語 [1-5]	5	5
運動 [1-6]	6	6
4 意識レベル [0-3]	0	0
5 失語 [0-3]	0	0
構音障害 [0-2]	1	0
言語障害(総合) [0-4]	4	4
6 瞳孔異常 [0-2]	0	0
7 注視 [0-2]	0	0
8 視野 [0-3]	0	0
9 無視 [0-2]	0	0
10 顔面麻痺 [0-3]	2	1
1.1 上肢の運動		
右 [0-4]	0	0
左 [0-4]	4	4
1.2 下肢の運動		
右 [0-4]	0	0
左 [0-4]	4	2
1.3 運動系		
手 [1-5]	5	5
腕 [1-5]	5	5
下肢 [1-6]	5	3
1.4 足底反射 [1-3]	3	3
1.5 失調 [0-2]	0	0
1.6 感覚 [0-2]	1	0
JCS [0-500]	0	0

神経症状 入院時上下肢完全麻痺であったが、左下肢は随って保持可能な状態まで回復した。

JSS-NIHSSをプリントしてベッドサイドで評価し、ここへ入力すると、図11, 12の画面のように自動的にJSSとNIHSSが計算されて表示される。

図9 くも膜下出血における脳動脈瘤部位、サイズなどの入力画面(オプション)

動脈瘤部位・形状入力画面 (必要な項目のみ入力)

動脈瘤分類: 先天性(通常) 脳動脈瘤数: 1

【破裂脳動脈瘤】 【未破裂脳動脈瘤】

R-PCA mm L-PCA mm R-ICA mm L-ICA mm R-MCA mm L-MCA mm R-ACA mm L-ACA mm R-PCA mm L-PCA mm R-ICA mm L-ICA mm R-MCA mm L-MCA mm R-ACA mm L-ACA mm

R-SCA mm L-SCA mm R-ICA mm L-ICA mm R-MCA mm L-MCA mm R-ACA mm L-ACA mm R-PCA mm L-PCA mm R-ICA mm L-ICA mm R-MCA mm L-MCA mm R-ACA mm L-ACA mm

図11 NIHSSの表示画面

神経症状評価 (NIHSS) JD: 1234567 男 73 歳

この画面に入力するとJSSとNIHSSが自動的に評価されます。追加入力 追記入力

NIHSS項目	【入院時】	【退院時】
意識1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
意識2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
質問反応1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
質問反応2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
従命反応1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
従命反応2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
注視1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
注視2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
視野1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
視野2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
顔面麻痺1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
顔面麻痺2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
上肢運動右1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
上肢運動右2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
上肢運動左1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
上肢運動左2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
下肢運動右1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
下肢運動右2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
下肢運動左1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
下肢運動左2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
失調1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
失調2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感覚1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感覚2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
言語1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
言語2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
構音障害1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
構音障害2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消去無視1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消去無視2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NIHSS総合点1		
NIHSS総合点2		

神経症状詳細

入院時上下肢完全麻痺であったが、左下肢は随って保持可能な状態まで回復した。

入院時と退院時の変化も計算されて表示される。NIHSS改訂版というのは最近報告された短縮版で、クリックすると別ページに計算結果が表示される。

[1] データベース

3. 脳卒中急性期患者データベース入力画面

図16 退院後予後の追跡調査用画面

1か月から2年まで入力可能。画像も必要であれば入力可能(オプション)。

図17 運動機能障害重症度スケール(JSS-M)入力画面

項目	【入院時】			【中病】			【退院時】		
	実測日								
1) Facial Palsy (顔面麻痺) A.なし B.あり	OA = -1.27 OB = 1.27	OA = -1.27 OB = 1.27	OA = -1.27 OB = 1.27						
2) Dysphagia (嚥下障害) A.なし B.時にむせることがある C. Tube feedingが必要	OA = -4.95 OB = -0.89 OC = 5.82	OA = -4.93 OB = -0.89 OC = 5.82	OA = -4.93 OB = -0.89 OC = 5.82						
3) Arm (腕) A.肘をのびしたまま腕を挙げてきる B.肘を屈曲すれば挙げてきる C. 腕力に抗して運動できない	OA = -0.97 OB = -0.09 OC = 1.06	OA = -0.97 OB = -0.09 OC = 1.06	OA = -0.97 OB = -0.09 OC = 1.06						
4) Hand (手) A.正常 B.そばに置いたコップが持てる C.物がつかめない	OA = -1.26 OB = -0.16 OC = 1.42	OA = -1.26 OB = -0.16 OC = 1.42	OA = -1.26 OB = -0.16 OC = 1.42						
5) Leg (下肢近位筋) ※臥位で検査する A.正常 B.膝立て可能 C.膝立て不能	OA = -1.04 OB = -0.14 OC = 0.89	OA = -1.04 OB = -0.14 OC = 0.89	OA = -1.04 OB = -0.14 OC = 0.89						
6) Ankle (足関節) ※坐位で検査する (坐位とれない場合は臥位の筋力から推定する) A.爪先を上げられる B.爪先を上げられない	OA = -0.52 OB = 0.52	OA = -0.52 OB = 0.52	OA = -0.52 OB = 0.52						
7) Complex Movement (複合運動) ※ベッド上の臥位からベッド端で立位になる A.ベッド端に立てる までの一連運動 B.ベッド上に坐れる C.坐れない	OA = -1.24 OB = -0.39 OC = 1.63	OA = -1.24 OB = -0.39 OC = 1.63	OA = -1.24 OB = -0.39 OC = 1.63						
8) Gait (歩行) A.補助具なしに歩ける B.補助具なしには介助者があれば歩ける C.自力では歩けない	OA = -3.63 OB = -0.45 OC = 4.08	OA = -3.63 OB = -0.45 OC = 4.08	OA = -3.63 OB = -0.45 OC = 4.08						
SCORE									

運動機能障害重症度スケール入力画面も作成しており、片麻痺の詳細な変化をみたいときには有用(オプション)。

図18 オプションメニュー画面

オプションメニューに、プリントしてカルテに挟んで使う入院時チェックリストや種々の評価表、退院サマリー、紹介状などの自動作成機能、個人情報を一括消去する提出用データ作成機能などが含まれている。

図19 付録: コンピュータ化前頭葉機能検査のWisconsin card sorting test (慶應-F-S version)

Apathy scaleの「やる気スコア」とともに脳卒中データバンクホームページからダウンロード可能。

図20 神経心理検査入力画面(オプション)

脳卒中入院台帳v3.5.USR

神経心理

患者名 ID 女 62 歳

(必要な例のみ入力) MMSE-HDS 黄色の欄は数値入力、緑色の欄は日付入力、白の欄は記数

利き手 右 左 教育年数

神経心理検査日 (主たる検査日) (1999.12.25等)

HDS-R MMSE

Zung's SDS粗点 WAIS総IQ

やる気スコア WAIS言語性IQ

かなひろい正答数 WAIS動作性IQ

FAB Wechsler Memory Scale

話想起 阿部式簡易的尺度

KFS-Wisconsin Card Sorting Test Kohs'Block Design Test

CA PEN DMS RPCM

SLTA 三宅式記憶検査

WAB Benton視覚記憶検査

標準失行検査 標準高次視覚認知検査

神経心理検査詳細

メニュー

[以下は脳卒中データベースには組み込んでいないものであるが、データベースとリンクさせて、目的別に必要なものだけを入力するシステムを開発するうえで参考になるので紹介する。]

図21 大規模臨床試験J-STARS(主任研究者:松本昌泰)の予備試験のJ-STARS-L用に作成したシステム

脳卒中データベースとリンクして使用する。このようなリンクシステムを用いると、臨床試験のプロトコルとして応用可能である。どのようなフォーマットへの出力も可能で、その内容をWEB経由で送るシステムも構築できる。完全なWEBシステムより安全性が高い。

図22 J-STARS-Lの追跡調査画面

追跡調査 [] 調査日 2003.10.1

患者名 ID 0000001 とうげい たろう 男 70 歳

基本情報 既往歴 血液検査 ニューロン検査 追跡調査

血管事象の有無 なし あり なし あり → 脳血管障害 ラクナ梗塞
→ 心血管障害 心筋梗塞

今回発症日 2003/5/6 脳卒中発症日からの日数 1555 【自動入力】

死亡 死因 退院日からの日数 1536 【自動入力】

血圧 150 / 92 mmHG HDSR 20 / MMSE 24

痴呆発症の有無 なし あり なし あり → タイプ

備考

抗血小板薬使用の有無 あり 服薬期間 12 ヶ月間
→ 薬剤名 バイアスピリン

抗凝固薬使用の有無 あり 服薬期間 13 ヶ月間
→ 薬剤名 ワーファリン

高脂血症治療薬使用の有無 服薬期間 月間
→ 薬剤名 メバロチン → 投与量 mg/日

降圧薬使用の有無 服薬期間 月間 薬剤種類
→ 薬剤名 コバシル → 投与量 4 mg/日

糖尿病治療の有無 糖尿病食事療法

1回目 2回目 3回目 4回目

基本情報や既往歴はすべて脳卒中データベースから自動入力される。必要な情報のみ入力する。

20 オザグレルと脳保護薬(エダラボン)併用療法

▶ラクナ梗塞やアテローム血栓性梗塞において、エダラボンとオザグレルの併用療法はオザグレル単独療法に比較し、退院時機能予後を改善するという結果は得られなかった。

目的

オザグレルは急性期のラクナ梗塞やアテローム血栓性梗塞に対し、汎用されている抗血小板作用薬である。今回、脳卒中データバンクに蓄積されたデータから、脳保護薬であるエダラボンをオザグレルと併用した場合と、オザグレル単独療法における臨床的改善度の違いを retrospective に検討した。

対象・方法

脳梗塞 13,173 例中、ラクナ梗塞は 3,970 例、アテローム血栓性梗塞は 3,208 例（アテローム血栓性塞栓は含めず）であった。そのうち発症 24 時間以内に来院し、過去に脳卒中の既往がなく、急性期にオザグレルのみ（以下 O 群）またはオザグレル+エダラボン（以下 O+E 群）のみで加療（高張液の使用は考慮せず）された症例は、ラクナ梗塞 686 例（O 群：490 例、O+E 群：196 例）、アテローム血栓性梗塞 357 例（O 群：250 例、O+E 群：107 例）であった。

このラクナ梗塞 686 例とアテローム血栓性梗塞 357 例を対象とし、それぞれの病型において、O 群、O+E 群の入退院時の Japan Stroke Scale (JSS), NIH Stroke Scale (NIHSS), 退院時 modified Rankin Scale (mRS), 危険因子の違い、入院後 48 時間以内の進行、再発の有無などを比較した。また退院時 mRS 2 以下に關与する因子を多変量解析にて検討した。

結果

1. ラクナ梗塞

表 1 にラクナ梗塞における O 群と O+E 群の危険因子や入退院時重症度を示す。O 群の年齢は O+E 群より高かったが ($p = 0.02$)、その他の危険因子に関しては有意差を認めなかった。入退院時の NIHSS, JSS には両群に有意差を認めなかったが、退院時の mRS は O+E 群のほうが、軽度ではあるが、有意に悪いという結果であった ($p = 0.045$)。退院時の mRS 3 以上に關与する因子に關して、多変量解析した結果を図 1 に示す。年齢、入院後の進行、再発、入院時 NIHSS が、退院時機能予

後不良に關与していた ($p < 0.0001$) が、エダラボンの併用の關与 ($p = 0.036$) も認められた。

2. アテローム血栓性梗塞

表 2 に、アテローム血栓性梗塞における O 群と O+E 群の危険因子や、入退院時の重症度を示す。O 群で入院時収縮期血圧が軽度であるが有意に高く ($p = 0.049$)、高脂血症の割合が低かった ($p < 0.001$) が、入退院時の NIHSS, JSS, 退院時 mRS は両群で有意差を認めなかった。退院時の mRS 3 以上に關与する因子を多変量解析した結果を図 2 に示す。入院時 NIHSS, 入院後の進行、再発は機能予後不良因子であった ($p < 0.0001$)。エダラボン併用の有無は退院時機能予後良好に対し影響を与えなかった。

考察

ラクナ梗塞においては、多変量解析にてエダラボン+オザグレルの併用は、オザグレル単独治療に比較し、軽度ながら mRS が有意に悪いという結果であった。しかし、これは retrospective な検討であるため、「退院時の機能予後が悪そうだ」と主治医が入院時に判断した場合にエダラボンとオザグレルが併用された場合や、入院後症状が進行したため、オザグレル単独治療にエダラボンが追加されたものがエダラボン+オザグレル併用療法に含まれていると考えられ、エダラボンの使用が、予後を悪化させたとはいえない。しかし、オザグレルにエダラボンを併用したからといって、オザグレル単独治療にまさる、劇的な有効性はないとも考えられる。アテローム血栓性梗塞においても、オザグレルにエダラボンを加えても機能予後には差がなかった。

prospective な 3 か月後の機能予後の検討を待たなければ断定的なことはいえないが、今回の retrospective な検討からは、ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞に対するエダラボンとオザグレルの併用療法は、オザグレル単独療法に比して、退院時機能予後を改善するという結果は得られなかった。

表1 ラクナ梗塞におけるO群とO+E群の危険因子、入退院時重症度

	O群 (490例)	O+E群 (196例)	p
年齢(歳)	70.1±11.4	67.6±14.1	0.02*
男性(%)	58.9	59.7	N.S.
入院時収縮期血圧(mmHg)	165±27.4	163±26.3	N.S.
入院時拡張期血圧(mmHg)	89.5±16.2	89.4±16.0	N.S.
高血圧(%)	63.5	63.9	N.S.
糖尿病(%)	28.5	32.7	N.S.
高脂血症(%)	24.6	31.7	N.S.
心房細動(%)	3.9	2.1	N.S.
喫煙歴(%)	42.1	41.3	N.S.
入院後進行再発(%)	12.1	16.2	N.S.
入院時NIHSS	3.5±4.0	3.9±3.2	N.S.
退院時NIHSS	1.8±4.0	1.8±2.4	N.S.
入退院時のNIHSS差	-1.7±4.3	-2.1±2.2	N.S.
入院時JSS	1.7±3.4	1.9±3.4	N.S.
退院時JSS	0.6±2.9	0.8±2.6	N.S.
入退院時のJSS差	-1.04±3.3	-1.1±2.4	N.S.
退院時mRS(%)			0.045**
0~2	82.4	75.4	
3~4	15.4	22.6	
5~6	2.3	2.1	

O群：オザグレル単独療法群，O+E群：オザグレル+エダラボン療法群，N.S.：有意差なし。
*unpaired t検定，**Mann-Whitney U検定。

表2 アテローム血栓性梗塞におけるO群とO+E群の危険因子、入退院時重症度

	O群 (250例)	O+E群 (107例)	p
年齢(歳)	71.3±11.3	71.9±11.2	N.S.
男性(%)	58.9	59.7	N.S.
入院時収縮期血圧(mmHg)	166±28.2	160±22.1	0.049*
入院時拡張期血圧(mmHg)	90.4±15.4	86.9±15.4	N.S.
高血圧(%)	64.3	72.1	N.S.
糖尿病(%)	39.7	26.4	N.S.
高脂血症(%)	25.7	47.6	<0.001**
心房細動(%)	6.0	4.7	N.S.
喫煙歴(%)	37.0	38.9	N.S.
入院後進行再発(%)	19.2	22.2	N.S.
入院時NIHSS	5.3±6.0	4.8±4.9	N.S.
退院時NIHSS	3.4±6.0	2.9±5.2	N.S.
入退院時のNIHSS差	-2.0±4.3	-2.0±6.1	N.S.
入院時JSS	3.4±5.1	3.9±4.5	N.S.
退院時JSS	2.0±4.6	1.9±4.1	N.S.
入退院時のJSS差	-1.4±3.5	-2.0±5.2	N.S.
退院時mRS(%)			N.S.
0~2	68.2	61.7	
3~4	26.9	34.6	
5~6	4.9	3.7	

*unpaired t検定，**χ²検定。

図1 ラクナ梗塞における退院時mRS 3以上に関与する因子の多変量解析(ロジスティック解析)

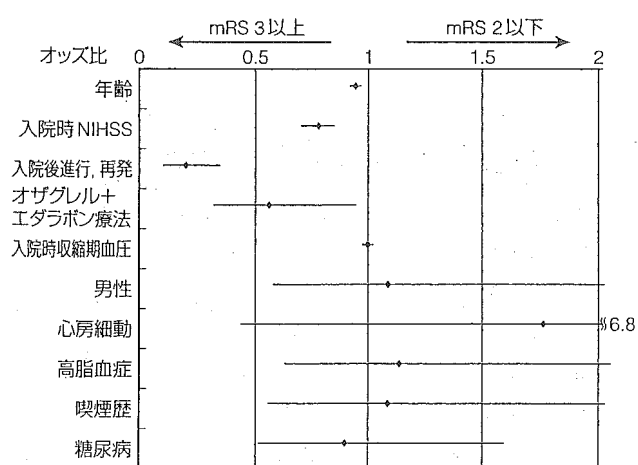
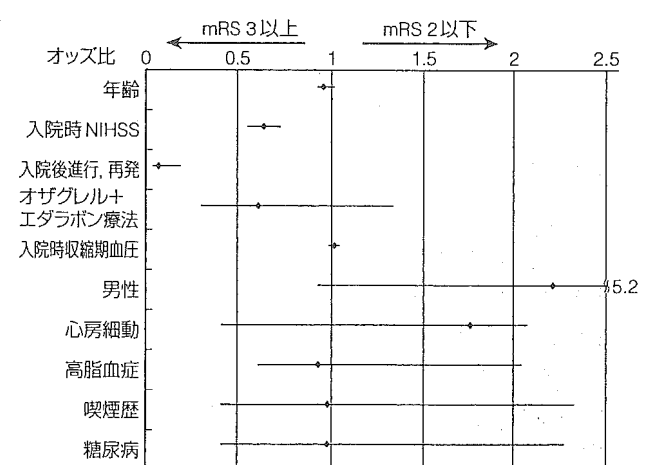


図2 アテローム血栓性梗塞における退院時mRS 3以上に関与する因子の多変量解析(ロジスティック解析)



25 わが国における血栓溶解療法の現状

- ▶ 血栓溶解療法は心原性脳塞栓で最も多く実施されていた。
- ▶ 選択動注群は発症-投与時間がrt-PA静注群に比し有意に長かった。
- ▶ 超急性期入院例ではrt-PA静注群が最も予後良好であった。
- ▶ 出血性梗塞の頻度は選択動注群で最も高率であった。

血栓溶解療法の病型別実施頻度

わが国ではまだ遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) が脳梗塞に対して保険適応となっておらず、米国のように超急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法は普及していない。しかし、ウロキナーゼ (UK) の選択的動脈内投与や、心筋梗塞にすでに認可されている rt-PA の保険外使用などで、かなりの症例に血栓溶解療法が実施されていることは、J-MUSIC 研究¹⁾ や JSSRS²⁾ ですでに明らかにされている。今回、選択動注血栓溶解療法の適応となる発症 6 時間以内の症例を対象に、血栓溶解療法の実施頻度をみたものが図 1 である。やはり突発完成型で中等症以上例が多い心原性脳塞栓例で最も多く使用されており、rt-PA 静注が 2.8%、選択動注が 4.7%、UK 大量静注が 4.2% の症例に投与されていた。

血栓溶解療法における薬剤・投与方法別にみた背景因子

今回は、選択動注血栓溶解療法の適応となる発症 6 時間以内と、rt-PA の適応となる発症 3 時間以内の、超急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法別の背景因子について検討してみた。選択動注には UK と rt-PA の両者が使用されている。UK 大量静注とは、30~42 万単位を単回静注したものである。表 1 は発症-入院時間で分けた 2 群の背景である。両群とも選択動注群が有意に若年であり、また NIHSS、JSS ともに他の 2 群に比して有意に高い。すなわち他の 2 群よりも重症例に多く投与されていた。発症-入院時間をみると、発症 6 時間以内入院群では選択動注群が平均 1.1 ± 0.9 時間と他の 2 群より有意に短い。しかし、発症-投与時間には 3 群間に差を認めなかった。発症 3 時間以内入院例でみると、選択動注群は rt-PA 静注群と同じく平均 1.0 ± 0.7 時間で入院しているが、発症-投与時間では rt-PA 静注群が 2.4 ± 1.1 時間と、選択動注群の 3.2 ± 2.7 時間に比し有意に短いことがわかる。これは早期に入院しても、血管造影などの準備に手間がかかって、治療までの時間

が長くなっていることを示している。

血栓溶解療法施行例の予後

発症 3 時間以内で入院時重症度 NIHSS 5~29 の、中等症~重症脳梗塞急性期患者における血栓溶解療法の効果を、通常治療群と比較してみたのが図 2 である。退院時 modified Rankin Scale (mRS) 0~1 まで改善した例は、血栓溶解療法群ではいずれも 30% で差はないが、通常治療群の 18.9% に比し有意に予後良好であった ($p = 0.0002$)。

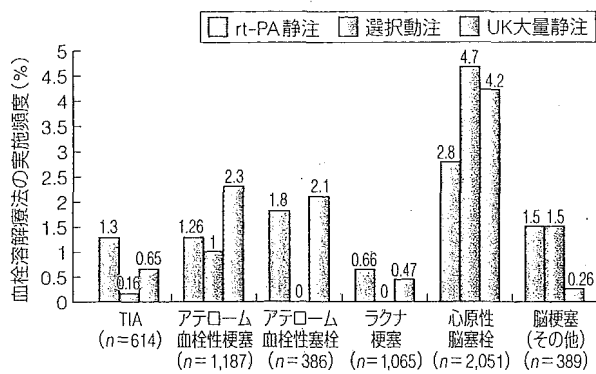
これを重症度に関係なく発症-入院時間別に比較してみた。図 3 は発症 6 時間以内入院例における、血栓溶解療法群のなかでの予後比較である。退院時に mRS 0~1 まで回復した例は、rt-PA 群で 38.4% と選択動注群の 23.2% に比し、有意に予後良好であった ($p = 0.0001$)。死亡率も rt-PA 群で最も低値であった。発症 3 時間以内入院例における検討でも、図 4 に示したごとく、退院時 mRS 0~1 群は rt-PA 群で 35.7% と、選択動注群の 22.2% に比し有意に予後良好であった ($p = 0.0001$)。死亡率も rt-PA 静注群で 9.5% と他の 2 群の半分であった。以上より retrospective ではあるが、rt-PA 静注は他の血栓溶解療法よりも安全性が高く、有効性が高いことが示唆された。

出血性梗塞の頻度

発症 6 時間以内入院例で、出血性梗塞の頻度について検討した結果が図 5 である。軽度な出血性梗塞の頻度は選択動注群で 26.4% と最も多く、rt-PA 静注群では UK 大量静注群よりも低い傾向であった。重症の出血性梗塞である血腫形成は、選択動注群で 7.3% と最も高率であった。これらの結果は、大規模臨床試験のメタアナリシス結果³⁾ と同じく、血栓溶解療法では出血性梗塞の頻度は増加するが予後は改善されるという結果であった。

以上の結果は、わが国でも rt-PA が認可された場合、適応を遵守すれば有効性が期待できる可能性を示唆している。

図1 病型別にみた血栓溶解療法の実施頻度



発症6時間以内入院例。
n = 5,692。TIA: 一過性脳虚血発作。

表1 血栓溶解療法を施行した脳梗塞例の治療法別背景因子

	rt-PA静注群	選択動注群	UK大量静注群	p値
発症6時間以内入院群 (対象脳梗塞5,579例)				
n	100	115	131	
年齢	70.1 ± 10.8*	66.9 ± 11.5* [†]	71.6 ± 11.0 [†]	0.0393*, 0.0012 [†]
入院時NIHSS	13.6 ± 10.7*	21.7 ± 11.3* [†]	15.3 ± 10.9 [†]	0.0001*, 0.0001 [†]
入院時JSS	11.5 ± 8.8*	15.6 ± 6.2* [†]	11.6 ± 8.1 [†]	0.0002*, 0.0001 [†]
発症-入院時間	1.6 ± 1.5*	1.1 ± 0.9* [†]	1.8 ± 1.4 [†]	0.0062*, 0.0001 [†]
発症-投与時間	3.2 ± 3.0	3.3 ± 2.9	3.9 ± 3.7	N.S.
発症3時間以内入院群 (対象脳梗塞4,026例)				
n	85	111	109	
年齢	70.0 ± 11.3	67.4 ± 11.3*	72.5 ± 10.2*	0.0005*
入院時NIHSS	14.8 ± 10.9*	22.0 ± 11.2* [†]	16.5 ± 11.2* [†]	0.0001*, 0.0004 [†]
入院時JSS	12.6 ± 8.8*	15.7 ± 6.1* [†]	12.6 ± 8.1 [†]	0.0043*, 0.0016 [†]
発症-入院時間	1.0 ± 0.7*	1.0 ± 0.7 [†]	1.3 ± 0.8* [†]	0.0187*, 0.007 [†]
発症-投与時間	2.4 ± 1.1*	3.2 ± 2.7*	3.5 ± 3.9	0.0121*

N.S.: 有意差なし。

図2 超急性期脳梗塞で入院時重症度がNIHSS 5~29の症例における血栓溶解療法とmRSでみた退院時予後の比較

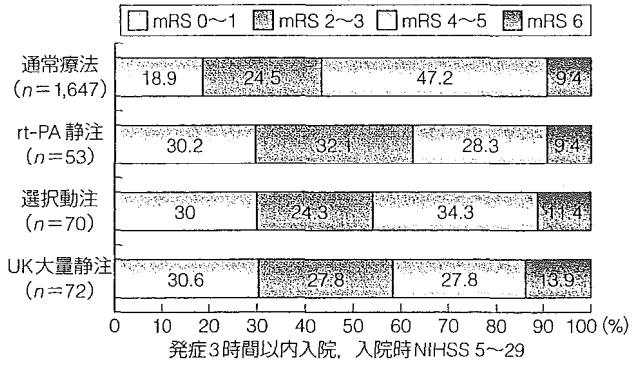


図3 発症6時間以内入院例における血栓溶解療法別退院時予後の比較

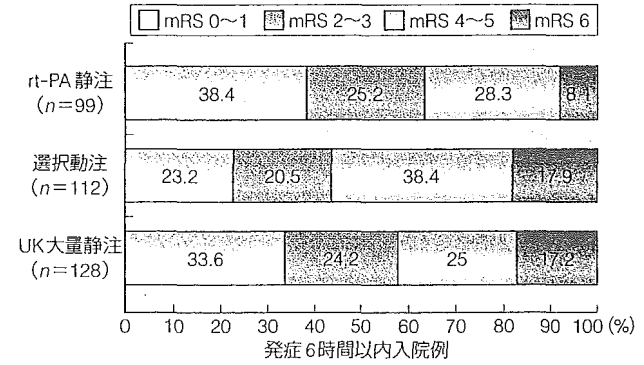


図4 発症3時間以内入院例における血栓溶解療法別退院時予後の比較

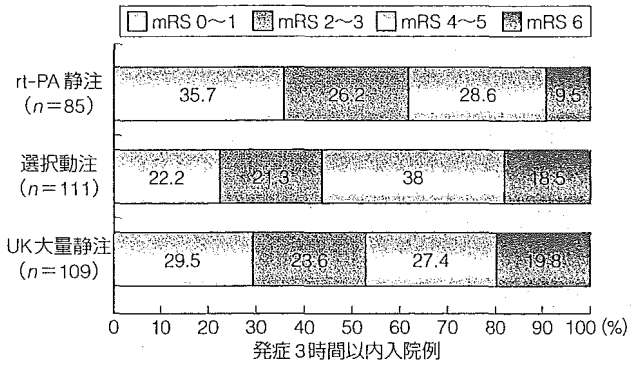
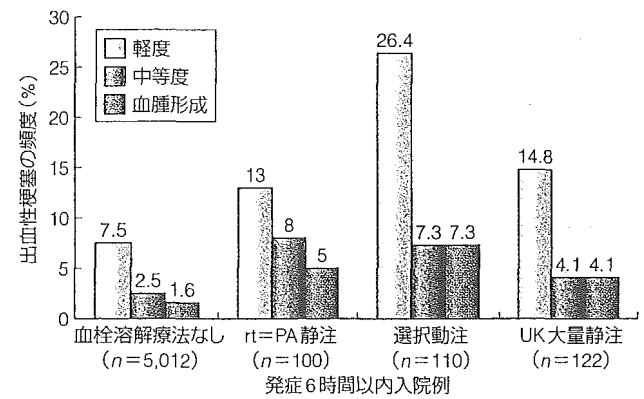


図5 血栓溶解療法別にみた出血性梗塞の頻度



●文献 1) 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平成12年度研究報告書. 2001.
 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) Wardlaw JM, et al. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke : Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. Stroke 2003 ; 34 : 1437-42.

26 血栓溶解療法と脳保護薬(エダラボン)併用療法

- ▶ 発症後3時間以内に治療を開始した急性期脳梗塞症例において、retrospectiveに血栓溶解療法とエダラボンの併用効果を検討した。
- ▶ 全体ではエダラボン併用による予後改善効果は認められなかったが、70歳未満の例で非併用群に比し有意に予後は良好であった。
- ▶ エダラボン併用は血栓溶解療法適応のtime windowを広げる可能性がある。

わが国での急性期脳梗塞の血栓溶解療法として、ウロキナーゼの選択的動注、大量単回静注、あるいは遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) (保険未承認) 投与などが行われており、その有効性が確認されつつある。一方、エダラボンはフリーラジカルスカベンジャー作用による脳保護薬として2001年に承認されて以来、血栓溶解療法との併用でその効果が期待されているが、大規模臨床試験による検討はまだなされていない。

エダラボンの併用は脳梗塞の予後を改善するか？

そこで脳卒中急性期患者データベース (JSSRS) のデータ¹⁾から、発症3時間以内に治療を行った急性期脳梗塞症例2,115例を抽出し、血栓溶解療法とエダラボンの併用療法の効果を検討した。対象患者の病型の内訳は図1に示すように、心原性脳塞栓が42%と最も多く、次いでアテローム血栓性梗塞が18%であった。血栓溶解療法の内容はrt-PAの静注または動注、あるいはウロキナーゼの選択的動注または大量(30~42万単位)静注のいずれかであり、202例(9.6%)に施行されていた。ここでは血栓溶解薬単独群、血栓溶解薬とエダラボン併用群、血栓溶解薬のないエダラボン投与群および両者とも使用しなかった群に分類して検討した。退院時の予後の指標としてmodified Rankin Scale (mRS)で重症度別に分けて群間比較をすると、図2に示すように、血栓溶解薬単独群よりエダラボン併用群のほうが軽症例が多い傾向にあるが、有意差は認められなかった。なお両者の非投与群でスコアが良好なのは、入院

時のスコアが重症度の低い例が多いためである。

次に脳卒中スケールによる改善度を比較してみると、推計学的には血栓溶解薬投与群が非投与群に比し有意に改善度は大であった (NIHSS 変化: $p < 0.01$, JSS 変化: $p < 0.001$) が、エダラボン併用の有無による差は認められなかった (図3)。そこで改善度に関して併用療法の効果に対する年齢の影響について検討した。対象を70歳以上と未満に分けて検討したところ、70歳未満の群で血栓溶解療法とエダラボンの併用群が他の3群に比し有意に予後は良好であった (図4)。

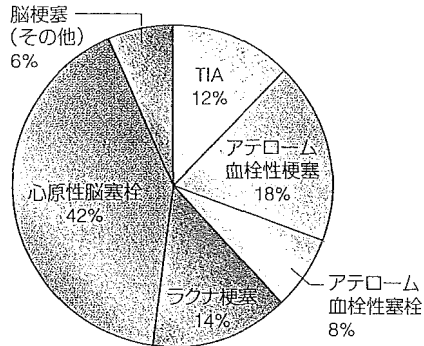
エダラボンは出血性脳梗塞を抑制するか？

エダラボンの脳保護作用は、虚血に伴う神経細胞保護だけではなく、血管内皮細胞の保護にも作用することが知られている²⁾。したがって、脳血管閉塞後の血栓溶解療法を行ったときに、血管内皮細胞の破綻に伴う出血性梗塞が抑えられる可能性が考えられる。そこで対象を広げ、血栓溶解療法を6時間以内に使用した心原性脳塞栓例 ($n = 135$) において、血腫形成の有無について検討した。治療の開始が3時間以内の群とそれ以降(3~6時間)の群を比較したところ、血栓溶解療法により血腫の出現頻度は3時間以内が6.5%で、それ以降が10.3%と増加が認められるが、エダラボンの併用により、3時間以降群での血腫の出現頻度が抑制された (図5)。このことは、エダラボンが血栓溶解治療のtime windowを拡大する可能性を示唆している。さらに多くの症例数で検討する価値があるものと考えられる。

●文献 1) 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.

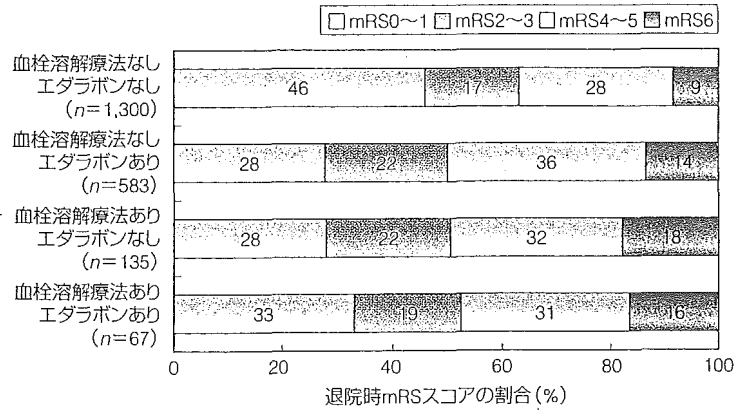
2) Watanabe T, et al. Preventive effect of MCI-186 on 15-HPETE induced vascular endothelial cell injury in vitro. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1988; 33: 81-7.

図1 対象患者2,115例の脳梗塞病型分布



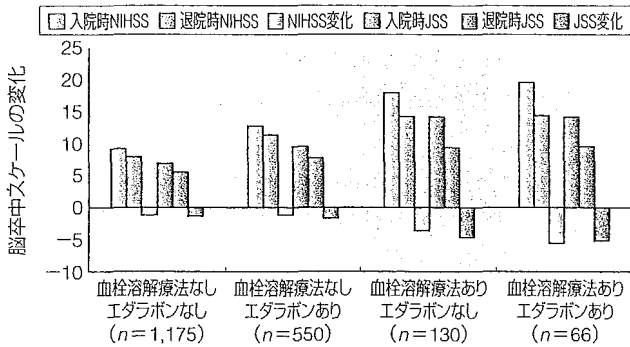
心原性脳塞栓, アテローム血栓性梗塞の順に頻度は高い。

図2 血栓溶解療法とエタラボンの投与別に見た退院時mRSの分布の比較



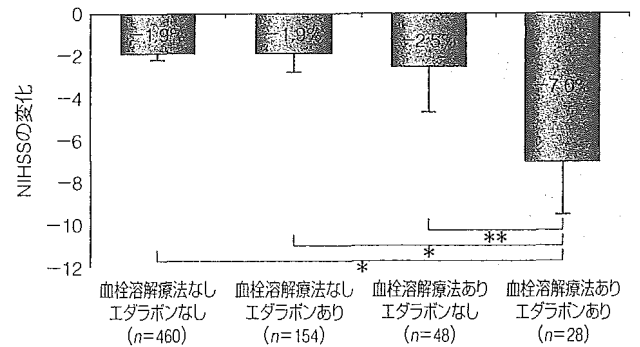
血栓溶解療法施行群でエタラボン併用による機能予後に有意差は認めない。

図3 血栓溶解療法とエタラボンの投与別に見た脳卒中スケールの変化



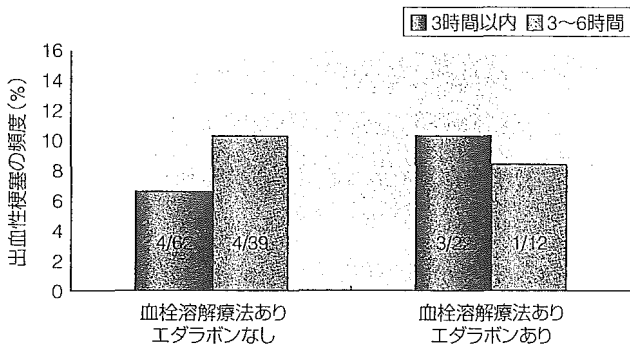
血栓溶解療法を施行した群で改善率は高い。その際のエタラボンの併用効果は有意ではなかった。

図4 70歳未満群における血栓溶解療法とエタラボンの投与別に見たNIHSSの変化



血栓溶解療法とエタラボンの併用群が他の群に比し、改善率は有意に大であった。* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ 。

図5 心原性脳塞栓における出血性梗塞(血腫形成)の出現頻度に及ぼすエタラボンの効果



心原性脳塞栓で血栓溶解療法が発症3時間以降になされると、出血性梗塞の頻度が増加するが、エタラボンの併用によりその増加が抑制されている。

6

最新脳卒中データバンクによる
くも膜下出血の解析

—頻度, 転帰, 治療成績について

- ▶ 2000~2003年の脳卒中データバンクからくも膜下出血のデータを解析し, 2000~2001年の前期と2002~2003年の後期で比較した。
- ▶ くも膜下出血の男女別年齢分布は前期と後期で大きな変化はなく, ピークは男性で50歳代, 女性で70歳代であった。
- ▶ くも膜下出血全体の死亡率は前期で22%, 後期で14.8%, mRS 0~2の転帰良好群は前期で57.4%, 後期で64.5%と, 転帰は後期のほうが若干良好となっていた。
- ▶ 根治術は前期, 後期でそれぞれ全体の62.6%, 84.8%に行われ, そのうち開頭クリッピング術(SC)群が58.7%, 77.6%, 血管内手術(IVR)群が3.2%, 6.7%であった。4年間でmRS 0~2の転帰良好群はSC群で71.0%, IVR群で58.9%であった。

わが国の人口は今後も高齢化の一途をたどり, 脳卒中人口も増加するものと予想される。今回2000~2003年の4年間にくも膜下出血(SAH)で入院登録された1,185症例を対象として, わが国における最新脳卒中データバンク Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS)¹⁾からSAH登録症例を解析した。方法は年齢, 性, 頻度, 入院時重症度, 転帰などの関係について, 2000~2001年の前期2年と, 2002~2003年の後期2年を比較検討した。破裂脳動脈瘤の治療に対する International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)²⁾で, 血管内手術(IVR)による動脈瘤内塞栓術の好成績が報告され, わが国でも治療頻度は増加している。今回, 開頭クリッピング術(SC), IVRの成績の比較についても検討した。

くも膜下出血の性別年齢分布と重症度分布

SAH後期の性別年齢分布(図1)では, 男性のピークは50歳代, 女性は70歳代で前期³⁾と同様で, これまでの報告⁴⁾とも合致した。前期³⁾の男女比は1:2で, 70歳以上では1:6であったが, 後期は全体で1:1.7, 70歳以上で1:4.6とやや差が縮まっていた。

後期の性別重症度分布(図2)は入院時 World Federation of Neurological Surgeons grading system (WFNS分類)⁵⁾で grade I~Vの割合は, 女性で37.7%, 24.2%, 6.8%, 15.3%, 16.0%, 男性では44.6%, 17.9%, 8.3%, 10.7%, 18.5%であった。これは前期³⁾と比較すると, 重症例の割合が女性で減少し, 逆に男性では若干増加していた。

後期の年齢別重症度分布(図3)ではWFNS I~IIの軽症例は60歳未満, 60歳代, 70歳代, 80歳以上でそれぞれ67.1%, 59.2%, 56.7%, 50.0%と高齢になるにつれて減少していた。

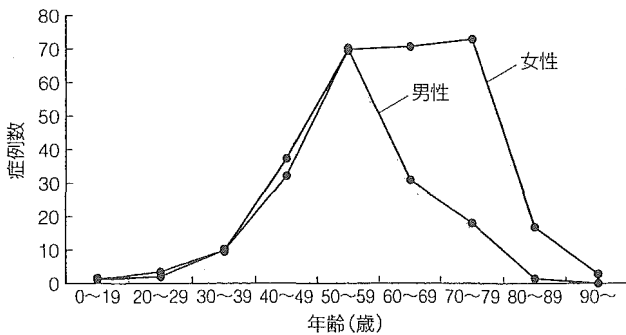
前期の66.7%, 54.0%, 42.9%, 45.0%と比較すると, 後期では高齢者でも軽症例の割合が比較的高かった。

くも膜下出血の転帰と治療状況

後期のSAH全体の転帰を図4に示したが, 死亡率は14.8%, modified Rankin Scale score⁶⁾(以下mRS) 0~2の転帰良好群は64.5%であった。前期の死亡率22%, 転帰良好群57.4%と比較して成績は向上していたが, 後期では入院時軽症例が多かったことが要因と考えられた。図5に後期の60歳未満, 60歳代, 70歳代, 80歳以上でのmRSの転帰を示したが, mRS 3~6の転帰不良群は年齢別に60歳未満で22.5%, 60歳代で36.5%, 70歳代で54.9%, 80歳以上で77.3%と前期と比較して大きな変化は認められなかったが, 高齢者の死亡率は70歳代で22.9%から17.6%へ, 80歳以上で41.7%から27.3%へ減少していた。

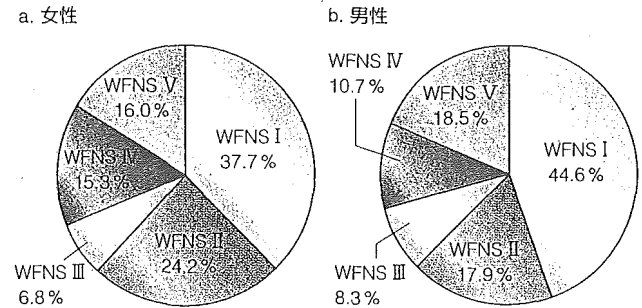
次に治療状況について解析すると, 前期³⁾では全体の62.6%に根治術が行われ, 58.7%がSC, 3.2%がIVRであった。一方, 後期では根治術, SC, IVRがそれぞれ84.8%, 77.6%, 6.7%とすべて増加していた。後期の症例は比較的軽症例が多く, そのため根治術となる例が多かったことなどがその理由と考えられた。後期の年齢別SCの割合は, 60歳未満で78.8%, 60歳代で76%, 70歳代で69.2%, 80歳以上で36.4%であり, 前期と比較すると全体的に増加していたが, 高齢になるほど低下する傾向に変化はなかった。一方, IVRはそれぞれ8.1%, 4.8%, 2.2%, 13.6%で, 80歳以上の高齢者で最も頻度が高く, 超高齢者でのIVRの非侵襲性とその理由として考えられた。

図1 くも膜下出血の性別年齢分布



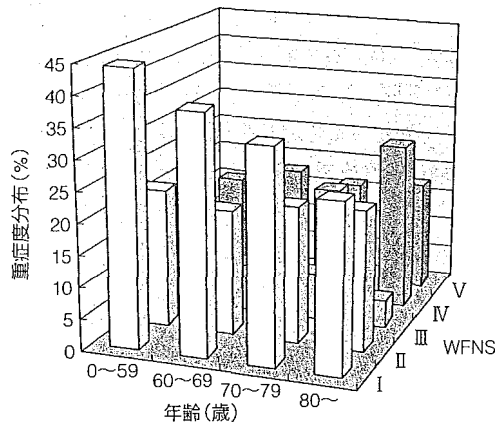
男性のピークは50歳代、女性は70歳代で前期と同様であった。

図2 くも膜下出血の性別重症度分布



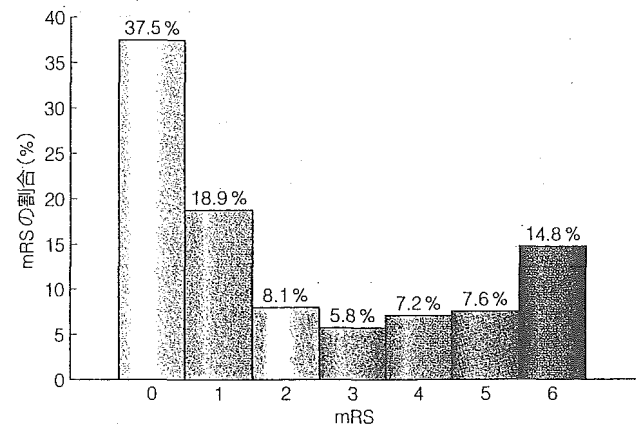
前期では女性で重症例の割合が高かったが、後期では男女間で重症度の差は認められなかった。

図3 年齢別重症度分布



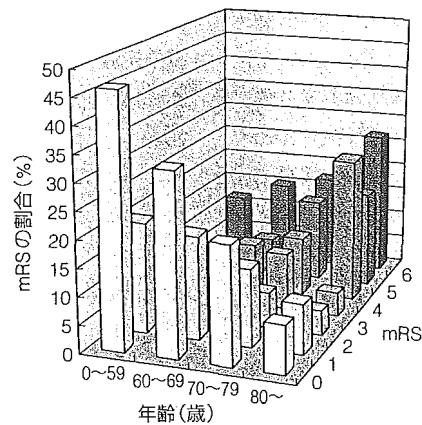
高齢者で重症例の割合が高い傾向に変化はないが、前期に比較して後期では高齢者での軽症例の割合が増加していた。

図4 くも膜下出血全体のmRS



死亡率は14.8%、mRS 0~2の転帰良好群は64.5%と前期と比較して転帰は改善していた。

図5 年齢別mRS

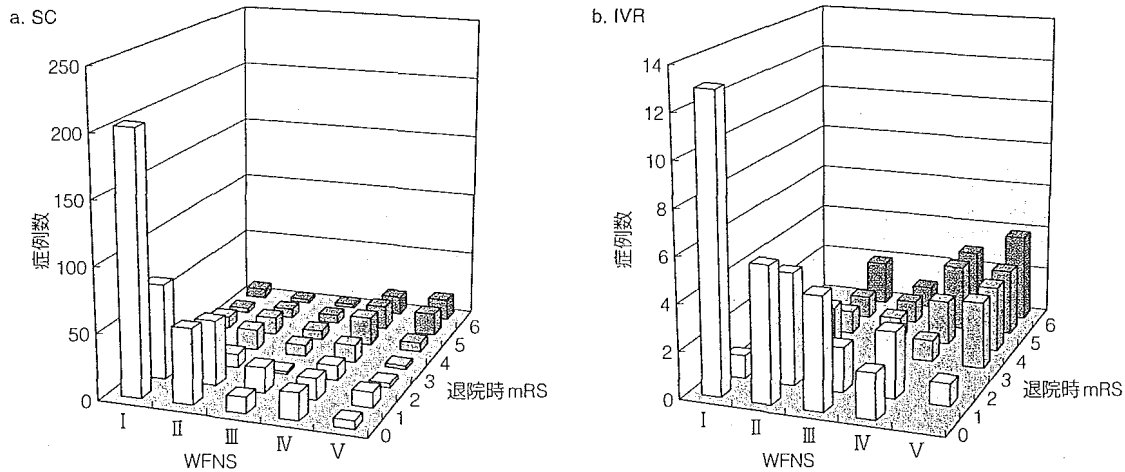


mRS 3~6以上の転帰不良群は、年齢別に60歳未満で22.5%、60歳代で36.5%、70歳代で54.9%、80歳以上で77.3%と、80歳以上で不良であった。

[4] くも膜下出血の実態

6. 最新脳卒中データバンクによるくも膜下出血の解析—頻度, 転帰, 治療成績について

図6 2000年から2003年における開頭手術(SC)群, 血管内治療(IVR)群の入院時WFNS重症度と退院時転帰(mRS)との関係



転帰良好例はSC群で71.0%, IVR群は58.9%であった。軽症例に対してはそれほど差はなかったが、重症例ではSCのほうが成績は良好であった。

治療別手術成績の比較解析

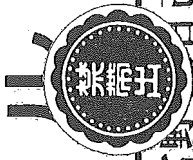
SAHの治療別手術成績を解析したが、前期のIVRの症例数が少ないため、前期と後期をあわせて検討した。2000年から2003年までのSC群は754例, IVR群は73例あり, 図6aにSC群の成績を示したが, WFNS分類のgrade I~Vの症例の内訳は341, 164, 61, 120, 68例であった。そのうちmRS 0~2の転帰良好例の割合はそれぞれ88.9%, 74.4%, 57.3%, 41.7%, 32.4%で, 全体として転帰良好例は71.0%であった。一方, 図6bにIVR群を示したが, WFNS分類のgrade I~Vの内訳はそれぞれ16, 19, 10, 14, 14例であり, そのうち転帰良好例の割合は87.5%, 68.4%, 70%, 35.7%, 7.1%, 全体として58.9%が転帰良好であった。軽症例に対してはそれほど差はなく, 重症例ではSCのほうが成績がより優れているという結果であった。今回の検討は, 両群がrandomizeされておらず, 対象症例はバイアスがかかった状態であるため, 単純に比較することは不適当と思われる。SC群と

IVR群の成績を比較することよりも, 動脈瘤の情報, 患者情報, 頭蓋内環境情報, 術者のレベルなどにより, 症例ごとにどちらがより適切な治療方法であるかを的確に見極め, 治療に当たることが治療成績を向上させるポイントとなると考えられる。最近, 両者の治療の特徴が徐々に理解されつつあり, ネットの小さな脳動脈瘤はIVRが第一選択とされ, 逆に中大脳動脈瘤はSCが第一選択とされるようになってきており, 両治療法の組合せなどでよりよい成績が望まれる。

一方, 登録率について検討してみると, 2000年から2003年までの4年間の脳卒中データバンクへのSAHの登録は1,185例であり, SAHの発症率が年間10万人に対し15~21人とすると, わが国で4年間にSAHに罹患した人数は72,000~100,800人と推測され, 登録率としては1.18~1.65%と算定される。この数字は決して多いとはいえず, わが国に唯一存在する脳卒中データバンクとして登録を増やす努力が必要と思われる。そのために, 今後は行政レベルでの登録も検討されるべきと思われる。

- 文献
- 1) 小林祥泰. 全国脳卒中データバンク構築に向けて. 脳卒中 2002; 24: 255-9.
 - 2) Molyneux A, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. Lancet 2002; 360: 1267-74.
 - 3) 井川房夫ほか. くも膜下出血の解析—頻度, 転帰, 開頭手術成績, ISATとの比較. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク. 中山書店; 2003. p84-5.
 - 4) 井川房夫ほか. くも膜下出血データより分析した未破裂脳動脈瘤の破裂危険率と年間破裂率. 脳卒中 2000; 22: 581-4.
 - 5) Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid haemorrhage grading scale. J Neurosurg 1988; 68: 985-6.
 - 6) Lindley RI, et al. Can simple questions assess outcomes after stroke? Cerebrovasc Dis 1994; 4: 314-24.

内科疾患診療マニュアル



富野康巳

富野康巳

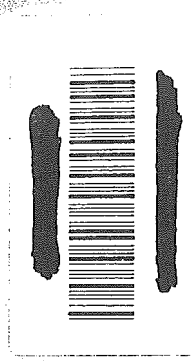
富野康巳

富野康巳

富野康巳

内科疾患 診療マニュアル

順天堂大学内科学教授 富野 康巳 編集代表



中外医学社

疾患概念

- インスリン抵抗性や脂肪細胞の異常が潜在的に存在し、複数の冠血管危険因子が重複し、動脈硬化症ことに冠動脈疾患が発症する病態である。
- 危険因子として、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常を併発することが多い。
- 肥満細胞から分泌されるレプチン、TNF- α 、アディポネクチンなどが関与すると考えられる。
- 内臓肥満症候群、インスリン抵抗性症候群、クラスタリング症候群、死の四重奏などともよばれる。

症状

- 危険因子の内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常などが同時に多項目みられる。
- メタボリックシンドロームが持続すると、動脈硬化症が発症するに至る。

診断の進め方

1. メタボリック症候群の臨床診断基準 (WHO, 1999)
 - 以下の少なくとも1項目
 - 2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性
 - 以下の項目の内2項目以上
 - 高血圧 (140/90mmHg以上)
 - 肥満症 [W/H比 > 0.90 (男性) > 0.85 (女性), BMI > 30]
 - 脂質代謝異常
 - [高TG血症 (150mg/dl以上),
 - 低HDL-C血症 (35mg/dl未満(男性), 39mg/dl未満(女性))]
 - 微量アルブミン尿症 (尿中アルブミン排泄率 $20\mu\text{g}/\text{分}$ 以上, アルブミン・クレアチニン比 $30\text{mg}/\text{g}$ 以上)
2. 精密検査: インスリン抵抗性の精査
 - HOMA-R 空腹時血糖値 (mg/dl) \times 空腹時インスリン ($\mu\text{U}/\text{ml}$) / 405
 - ITT (insulin tolerance test)
 - ivGTT (intravenous glucose tolerance test)
 - euglycemic hyperinsulinemic clamp 検査

- 血液検査: レプチン (低値), TNF- α (高値), アディポネクチン (低値) など
- 動脈硬化症の精査: 負荷心電図, 脳MRI, APL, PWV, 頸動脈エコーなど侵襲度の低い検査から行う。

治療にあたっての患者への説明のポイント

- 危険因子が重複すると、相加的あるいは相乗的に疾患発症率が増加することから、危険因子の重積群では、1つの危険因子を取り除くことにより、疾患発症リスクが著しく低下することをよく説明する。ただし、危険因子が少ない症例でも、疾患が発症する危険性は存在することを説明する。

治療のグローバルスタンダード

- 生活指導: 食事指導 (カロリー制限, コレステロール摂取制限, 食物繊維の摂取, アルコール制限)
- 禁煙指導, 運動療法 (有酸素運動の励行, 強度の運動強度は控える)
- 降圧療法: 高血圧症例には, ACEI, ARB, などインスリン抵抗性改善作用を有する降圧剤を投与する。
- 抗高脂血症剤: スタチン, フィブラート系薬剤では, インスリン抵抗性改善作用が期待できる。

参考

- Multiple Risk Factor Syndrome の診断基準
NCEP-ATP III2001 (内臓肥満, HDL コレステロールは日本人に適合)
内臓肥満: 腹部周囲径 男性85cm以上, 女性90cm以上
中性脂肪: 150mg/dl以上
HDL コレステロール: 40mg/dl未満
血圧: 130/85mmHg以上
空腹時血糖: 110mg/dl以上
- Multiple Risk Factor Syndrome の頻度 (島本らによる)
日本人での各項目の頻度 集積項目数の頻度
内臓肥満 43.1% 0項目 18.1%
高中性脂肪 35.7% 1項目 28.7%
低HDLコレステロール 16.5% 2項目 26.9%
高血圧 59.4% 3項目 17.5%
高空腹時血糖 13.8% 4項目 6.9%
5項目 1.1%

[1]

メタボリックシンドローム

山崎義光

大阪大学大学院内分泌・代謝内科学

血管障害の成因

冠動脈疾患の6~7割は、糖尿病および境界型糖尿病患者である。逆に現在740万人と推計されている糖尿病患者の死因の15~20%は冠動脈疾患、15%は脳血管障害とされている。これらの点から、糖尿病患者の動脈硬化すなわち、糖尿病大血管合併症は糖尿病患者の死因を左右する極めて重大な疾患であり、またその後遺症はQOLを著しく低下させる。その危険因子として高血糖（殊に食後の血糖上昇）、高インスリン血症あるいはインスリン抵抗性、その他の古典的危険因子（異脂質血症、高血圧、喫煙、高尿酸血症）以外に近年、遺伝子多型、慢性炎症、凝固線溶系異常、高ホモシスチン血症など多数の危険因子の関与が指摘されている。殊に、これらの危険因子は重積して出現することも多く、メタボリックシンドロームとも呼ば

れている¹⁾。

メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームとは、インスリン抵抗性や脂肪細胞の異常が潜在的に存在し、複数の冠血管危険因子が重複し、動脈硬化症とりわけ冠動脈疾患が発症する病態である。危険因子として、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常を併発することが多い。2005年、メタボリックシンドロームの新しい診断基準（表1）が策定され、内臓脂肪蓄積の重要性が指摘された。すなわち、ウエスト周径で男性85cm以上、女性では90cm以上が必須条件とされ、これ以外に、リポ蛋白異常（150mg/dl以上の高TG血症、40mg/dl未満の低HDLコレステロール血症のいずれかまたは、両方）、高血圧

表1 メタボリックシンドロームの臨床診断基準（WHO 1999）

以下の少なくとも1項目
2型糖尿病, 耐糖能異常, インスリン抵抗性
以下の項目の内2項目以上
高血圧 (140/90 mmHg 以上)
肥満症 (W/H 比 >0.90 (男性) >0.85 (女性), BMI >30)
脂質代謝異常
高TG血症 (150 mg/dl 以上),
低HDL-C血症 (35 mg/dl 未満 (男性), 39 mg/dl 未満 (女性))
微量アルブミン尿症
(尿中アルブミン排泄率 20 μ g/分以上, アルブミン・クレアチニン比 30 mg/g 以上)

(130 mmHg 以上の収縮期高血圧, 85 mmHg 以上の拡張期高血圧のいずれか, または両方), 高血糖 (110 mg/dl 以上の空腹時高血糖) のいずれか2つ以上のリスクを有する場合をメタボリックシンドロームと診断する勧告がなされた。

表2に示したごとく, メタボリックシンドロームの各項目とも, 低HDLコレステロール血症, 空腹時高血糖をのぞいて, 30~60%と高頻度にみられ, また, 同時に3項目以上の危険因子を有する症例も約1/4を占め, これら危険因子が同一の症例で合併することが多いことが示されている。

日本人2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの意義

JDC Study は, 日本人2型糖尿病患者の細小血管合併症および大血管合併症に関する大規模疫学研究である。最新の報告(表3)では, 1,000人・年あたりの虚血性心疾患のイベント発症率は8.0(男10.1, 女5.6), 脳血管障害では7.4(男7.9, 女6.8)であり, 久山町研究の虚血性心疾患の5.0, 脳血管障害の6.5と比べ, 明らかな増加を認めている。UKPDSの対照群, 強化治療群の虚血性心疾患イベント発症率の17.4/14.7に比べると未だ発症率は低い, 脳血管障害はJDC Studyの方が多いこと

表2 Multiple Risk Factor Syndrome の頻度 (島本らによる)

日本人での各項目の頻度		集積項目数の頻度	
内臓肥満	43.1%	0項目	18.1%
高中性脂肪	35.7%	1項目	28.7%
低HDLコレステロール	16.5%	2項目	26.9%
高血圧	59.4%	3項目	17.5%
高空腹時血糖	13.8%	4項目	6.9%
		5項目	1.1%

但し, Multiple Risk Factor Syndrome の診断基準

NCEP-ATP III 2001 (内臓肥満, HDL-コレステロールは日本人に適合)
 内臓肥満 男性 腹部周囲径 男性 85 cm 以上, 女性 90 cm 以上
 中性脂肪 150 mg/dl 以上
 HDL-コレステロール 40 mg/dl 未満
 血圧 130/85 mmHg 以上
 空腹時血糖 110 mg/dl 以上

表3 動脈硬化合併症イベントの発症率
(1,000人・年あたりのイベント発症数)

	虚血性心疾患	脳血管障害
JDCS	8.0 (男10.1女5.6)	7.4 (男7.9女6.8)
久山町研究	5.0	6.5
非糖尿病患者 (久山町研究)	1.6	1.9-2.3
UKPDS (対照群/強化治療群)	17.4/14.7	5.6/5.0

を勧案すると、動脈硬化性疾患全体では、欧米に近づいているのが実情と考えられる。WHOのメタボリックシンドローム (MS) の診断基準により MS の有無で心血管疾患発症率を比較すると、脳血管障害および虚血性心疾患と脳血管障害を合わせた心血管疾患で MS を呈する 2 型糖尿病患者で、有意に発症率が増加することが認められた (表 4)。特に、MS を呈する女性患者では、心血管疾患の発症率の増加が著しい。また、MS の危険因子の中でも、高中性脂肪血症あるいは低 HDL コレステロール血症は冠動脈疾患ハザード比を 2.84 倍も増加させることを認め、日本人 2 型糖尿病患者では、

MS の中でも脂質代謝異常の重要性が認識された。

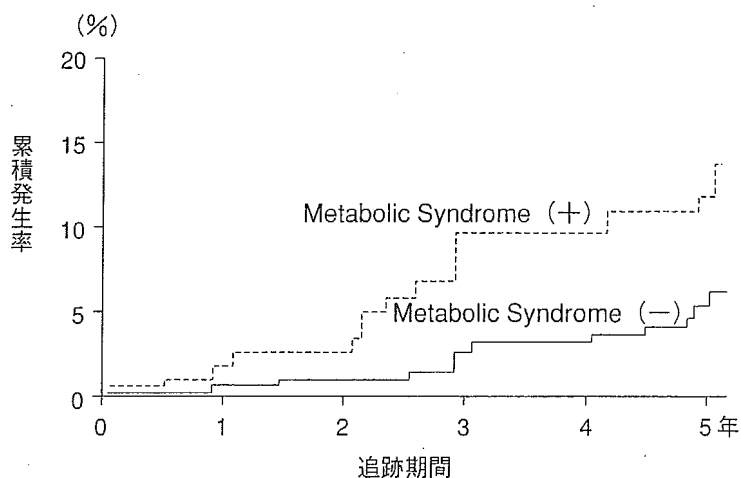
メタボリックシンドロームと動脈硬化

島本らは、日本人向けに修正した NCEP-ATP III 2001 の MS の診断基準を基に、MS の有無による心血管事故の累積発生率を求め、MS を示す群では、示さない群に比べ、累積発生率が約 2.1 倍増加することを示した (図 1)。

筆者らは、2 型糖尿病患者、境界型症例を対照に動脈硬化危険因子の加算度別の頸動脈内中膜複合体 (IMT) の肥厚度を検索し、危険

表 4 JDCS 登録患者における MS 別の心血管疾患発症率

	Total	WHO definition			NCEP definition		
		MetS (-)	MetS (+)	P value	MetS (-)	MetS (+)	P value
Men							
Incidence of CHD	9.81	8.38	11.25	0.34	7.00	13.49	0.04
Incidence of Stroke	7.66	5.07	10.30	0.05	6.57	9.09	0.35
Incidence of CHD and/or stroke	17.14	12.73	21.64	0.03	12.98	22.60	0.02
Women							
Incidence of CHD	5.51	2.85	8.01	0.04	4.43	7.28	0.27
Incidence of Stroke	7.17	2.84	11.24	<0.01	6.21	8.76	0.38
Incidence of CHD and/or stroke	12.55	5.72	19.04	<0.01	10.74	15.55	0.22



心血管事故：心疾患、脳卒中の発症と死亡 (初年度に薬物治療のない男性 808 人)

図 1 MS の有無による心血管事故の累積発生率

因子の加算度に直接的に IMT が肥厚することを認めた (図 2).

メタボリックシンドロームの治療方針

危険因子が重積すると、相加的あるいは相乗的に疾患発症率が増加することから、危険因子の重積群では、少なくとも 1つの危険因子を取

り除くことにより、疾患発症リスクが著しく低下することが STENO-2 研究²⁾より明らかとなってきた (図 3). 従って、薬物治療とともに食事指導 (カロリー制限, コレステロール摂取制限, 食物繊維の摂取, アルコール制限), 運動指導 (有酸素運動の励行, 強度の運動は控える), 禁煙指導を含めた, 生活指導が治療の基本となる.

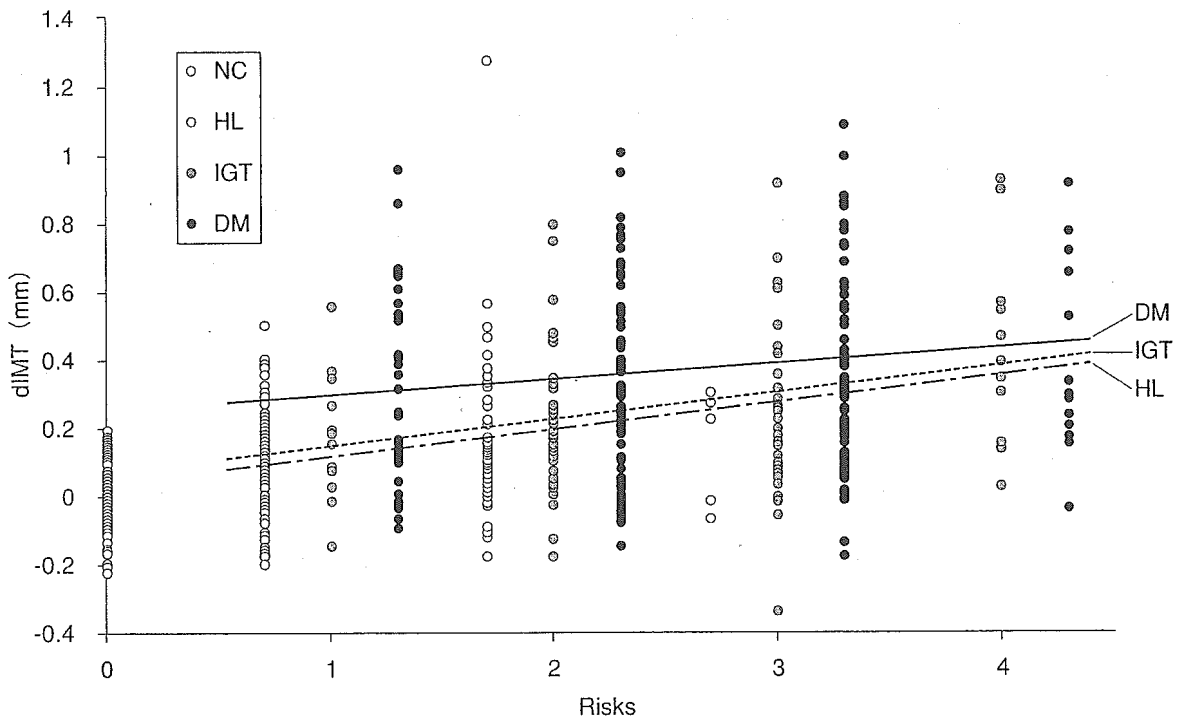


図 2 各種疾患危険因子加算度別の IMT 進展度

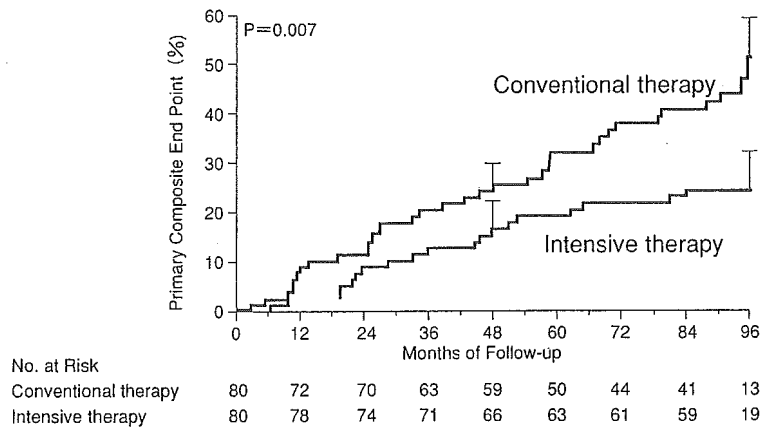


図 3 危険因子の厳格管理と心血管イベント抑制

UKPDS³⁾の解析では、脳卒中の発症抑制には、血糖管理の効果は有意ではないが、高血圧合併2型糖尿病症例では、降圧効果が大きな発症抑制効果を示すことが報告されている。4S研究では、高脂血症を伴う2型糖尿病患者の冠動脈疾患2次治療において、シンバスタチンは高脂血症を伴う健常人やIGT症例よりも大きな治療効果を示すことが報告されている。

降圧剤や、高脂血症剤の選択においては、メタボリックシンドロームの根幹はインスリン抵抗性であることより、ACEI, ARB, スタチン, フィブラート系薬剤などのインスリン抵抗性改善作用を有する薬剤の選択が望ましい。

メタボリックシンドロームに対する積極的介入

UKPDSの結果、糖尿病動脈硬化の発症予防に対する高血糖是正の効果は、細小血管合併症ほど著明ではないことが示された。しかし、メタボリックシンドロームとして糖尿病動脈硬化の主たる病因がインスリン抵抗性と食後高血糖であることより、インスリン抵抗性改善薬や、食後高血糖を改善する α -glucosidase inhibitor (α -GI)等の効果が注目されている。

α -GIのアカルボースをIGT症例に投与し、2型糖尿病発症抑制効果を検討した、STOP-NIDDM研究⁴⁾では、糖尿病発症抑制効果よりも、動脈硬化症発症予防効果がより大きいこと

が明らかとなり、食後高血糖の是正は、著しい動脈硬化進展抑制効果を示す可能性が明らかとなった。すでに、 α -GIでは、有意にインスリン抵抗性をも改善することも示され、著者らも、その脂質ことに中性脂肪の減少効果が認められることも示した。

おわりに

このように、メタボリックシンドロームとしての糖尿病大血管合併症は典型的な多因子疾患であり、その複合した危険因子の解明とその包括的管理が進展抑制に結びつくことが明らかとなった。動脈硬化の最善の治療法は、一次予防である。したがって、動脈硬化の的確な早期診断と、その個々人の病因に対処したきめ細かいTailor-made予防法の構築、その遂行が今後ますます重要になると考えられる。また、メタボリックシンドロームの最上流に内臓脂肪肥満による種々のアディポサイトカインの関与が想定されることにより、従来の治療法に替わる治療薬剤の開発も期待されている。

文献

- 1) Zimmet P, et al : Nature 414 : 782, 2001
- 2) Gaede P, et al : N Engl J Med 348 : 383-393, 2003
- 3) UKPDS BMJ 317 : 703-713, 1998
- 4) Chiasson JL, et al : JAMA 290 : 486-494, 2003