

Fig. 5 The analysis of influences on HRQOL (SF-36) extended by the change in outcome indicators over two years using the General Linear Model
 † : analysis of covariance (ANCOVA), adjusted the baseline score of each outcome indicator. ‡ : test; Fisher's least significant difference test. Least-Squares Means: adjusted mean score of each domain in the SF-36.
 ● : improvement group, ○ : no change or worsening group, □ : range between the improvement and the no change or worsening group in which statistical significance ($p < 0.05$) was observed, ----- : published sex and age-specific norms of the SF-36 available from the general population of Japan.

scores of outcome indicators improved or not in two years, the subjects whose degree of difficulty in performing daily living activities increased in the two years showed a remarkable decrease in HRQOL relating to role functioning and physical functioning. Specifically, the first outcome indicator significantly influenced all SF-36 domains, and in particular, had a large influence on PF, BP, VT, and MH. The second outcome indicator had a large influence on the domains relating to role functioning of RP and RE. The third outcome indicator had a large influence on the four domains of PF, GH, SF, and MH. The fourth outcome indicator had no significant influence on all domains, and a low correlation to PF. The fifth outcome indicator moderately influenced the five domains other than PF, VT, and RE, and in

particular influenced GH, RP, and SF.

Discussion

The following four contributions were presented in this study: First, the outcome indicators that were perceived by patients and their families in order to evaluate the effectiveness of healthcare service for the home-care neurology patients discharged from the university hospital have been developed. Second, a part of the validity of the constructive concept of the outcome indicators was verified by the structural equation modeling. Third, the improvement rates and the stabilization rates of the outcome indicators of each neurological disease were obtained based on the difficulties in performing daily living activities for two years. Fourth, as a result of the general linear model on the values of

the effects for HRQOL caused by the variance of the outcome indicators in two years, the aspects of HRQOL caused by the variance of outcome indicators differed by each indicator.

The outcome indicators consist of the sub-indicators for five dimensions: 1) "Anxiety about disease and disability indicator" consists of items relating to needs difficult to meet by current health-care services and those relating to the difficulties for the treatment and anxiety both accompanied by the progress of the disease. These items are shown to be unique problems for neurological disease patients including intractable cases and their families²⁷⁾. 2) "Family care burden and strain indicator" includes family care burdens and relates to a scale which has been developed in order to measure the feeling of care burden of families. 3) "Motor dysfunction indicator" includes IADL impairment centered on moving ability. Neurological disease patients often have a motor nerve dysfunction in their upper and lower limbs, which as a result causes the problems in performing daily living activities. They also have difficulties in going to a hospital when they feel ill since they cannot freely use public transportation. 4) "Appearance of symptom indicator" consists of the contents relating to the problems of physical ADL and symptoms interfering with comfort, that is, the items of this indicator are related to the appearance of physical symptoms, which cause difficulties in maintaining basic living activities. 5) "Interference in social network utilization indicator" relates to the difficulties in receiving healthcare service for home care. As the number of patients with a neurological intractable disease is small, the number of easily accessible specialized hospitals is also small. Accordingly, the patients have difficulty in receiving professional service when they want to go to a local specialized hospital due to worsening symptoms or when they want to receive professional advice as to the care of the symptom. The outcome indicators developed as above include three types of outcome measures, that is, end-result outcome, intermediate-result outcome, and utilization outcome. Furthermore, it is considered that these outcome indicators meet the

content validity since they cover the difficult problems that need to be solved, which neurological patients and their families face in daily living.

In this study, the structural equation modeling was used to verify the construct validity of the outcome indicators due to the reasons described below. An explanatory factor analysis has often been used for the assessment of the validity of the constructive concept. However, it has been shown that there are many limits on the validity verification of the constructive concept using explanatory factor analysis. Explanatory factor analysis is a multivariate analysis method, in which data are condensed by explaining the correlations between many variables with the correlations between a few common factors and the observed variables²⁸⁾. Characteristically, for explanatory factor analysis, a model assumes that there are correlations between all factors but no correlation between common factors and unique factors or between unique factors. Accordingly, although the explanatory factors are effective in explaining the structure establishing the correlations between observed variables, it is desirable to apply covariance structural equation modeling for hypothesis verification.

On the other hand, the structural equation modeling has a large amount of freedom in constructing the model. Although it is possible to construct any model, however inappropriate, it can be rejected by fit indices. As it is impossible to calculate all possible models, it can never be made certain that the final model of the outcome indicators applied in this study is the most optimal. However, although the final model applied to this study shows the possibility of being an overall outcome indicator consisting of five factors, it shows a good fit with the model. In the final model applied, by a calculated residual matrix being taken into consideration, three covariances were specified between error variables. A possible explanation for the fact is that an error covariance between the items (items No. 2 and 3) included in "anxiety for diseases and disability indicator" shows the possibility of a similar meaning of wording, and that the existence of an error covariance between the items (items No. 23, 3 and 6) con-

sisting of “anxiety about disease and disability indicator” and “interference in social network utilization indicator” shows the possibility that there exists a correlation between anxiety and social network relating to the cure of neurological disease patients which is not mentioned in the final model applied. The observation of homogeneity in the final model indicated the insufficient model fit for only the dataset of the cerebrovascular group. One possible explanation for the fact is that the number of subjects included in this dataset was less than what was required empirically for the computation of SEM. Although it is furthermore necessary to sift and refine the items of outcome indicators, and to test the cross validity in a different population in the future, judging from the high values of the fit indices and the determination coefficients, we consider that the validity of the developed outcome indicators is not impaired.

The improvement rates of each outcome indicator of home-care neurological patients for two years were in the range of 26 to 40%, and the stabilization rates were in the range of 54 to 70%. When considered according to disease group, it is clear that the improvement rates of the “family care burden and strain indicator” and the “interference in social network utilization indicator” of the cerebrovascular diseases group were lower than those of the demyelinating and degenerative diseases group and the peripheral nerve disorders and myopathy group. One possible explanation of the above fact in the case of cerebrovascular diseases with serious ADL impairment is that the care burden weighs heavily on the physical function and overall daily living activities of the patients, and it reflects the actual situation that they cannot effectively utilize the service of long-term care insurance. Accordingly, the importance of mental health care, not only for the patients but also for family caregivers, should be taken into consideration. It is shown that the aspects of HRQOL influenced by whether there were improvements in outcome indicators over the course of two years or not, differ by each indicator. In particular, the “motor dysfunction indicator” and the “anxiety about disease and disability indica-

tor” contributed to the lowering of many aspects of HRQOL for home-care patients. Furthermore, the patients’ own sense of inadequacy toward their social role was also a large factor in lowering HRQOL. In order to improve patients’ HRQOL, health professionals continuously involved in medical intervention and care of the patients after they are discharged from the hospital should not only pay attention to their clinical condition, but also to discover and solve the diverse psychological and social problems which patients are burdened with.

Compared to the progress of outcome assessment for home care in the US¹⁵⁾, only a few outcome studies on the home care of home-care neurology patients in Japan have been conducted. However, as the number of patients receiving home care is further increasing, the progress of outcome assessment studies is an imperative task from the viewpoint of quality of care²⁹⁾. As the limits of this study, it is necessary to further sift and refine the items of the developed outcome indicators. Because these indicators are assessment scales which use patient perceptions, and proxy scales are used for the measurements, it cannot be denied that measurement by these outcome indicators lacks credibility compared to the actual objectively measurable condition of patients. However, patient perceptions and perception of the proxies of patients with severe chronic illness such neurological diseases have been utilized more than ever to measure the quality of healthcare³⁰⁾. From the above, the developed outcome indicators are useful as an instrument to assess the effectiveness of healthcare service for the home-care neurology patients. For future study, outcome indicators unique to each neurological disease should be developed and their availability verified.

References

- 1) **Keepnews D, Capitman JA, Rosati RJ:** Measuring patient-level clinical outcomes of home health care. *J Nurs Scholarsh* 36: 79-85, 2003
- 2) **Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration:** Medicare and Medicaid program: Reporting Outcome and Assessment Information Set (OASIS) data as part of the condition of participation for home health agencies and comprehensive assessment. Fed Reg-

- ist 64: 3748-3763, 1999
- 3) **Shimanouchi S, Oga H, Yamguchi A et al:** Evaluation method of home care agency from care effectiveness for clients: comparative study of standard value and agency based on adjustment of client's background. *J Jpn Acad Com Health Nurs* 3: 76-85, 2001 (in Japanese with English abstract)
 - 4) **Shimanouchi S, Shimizu Y, Tomoyasu N et al:** Care items and degree of implementation as it affects client outcomes in home care. *J Jpn Acad Com Health Nurs* 4: 26-33, 2002 (in Japanese with English abstract)
 - 5) **Centers for Medicare and Medicaid Services:** Medicare and Home Health Care, pp11-16, U.S. Department of Health and Human Services, Maryland (2004)
 - 6) **Shaughnessy PW, Crisler KS, Schlenker RE et al:** Measuring and assuring the quality of home health care. *Health Care Financ Rev* 16: 35-67, 1994
 - 7) **Ito K:** Nokekkan-shogai oyobi nanbyo no zaitaku-kea taishosha wo sukuriningu suru Case-Mix shihyo no kaihatsu, pp1-34, JSPS Grant-in-Aid for Scientific Research (C) No. 09672432 (2000) (in Japanese)
 - 8) **Kramer AM, Shaughnessy PW, Bauman MK et al:** Assessing and assuring the quality home health care: a conceptual framework. *Milbank Q* 68: 413-443, 1990
 - 9) **Cleary PD, McNeil BJ:** Patient satisfaction as an indicator of quality care. *Inquiry* 25: 25-36, 1988
 - 10) **Katz S, Ford AB, Moskowitz RM et al:** Studies of illness in the aged: The index of ADL: A standard measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 185: 914-919, 1963
 - 11) **McDowell I, Newell C:** *Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires*, 2nd ed., pp47-121, Oxford University Press, New York (1996)
 - 12) **Ware JE, Sherbourne CD:** The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 473-483, 1992
 - 13) **Fukuhara S, Bito S, Green J et al:** Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51: 1037-1044, 1998
 - 14) **Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M et al:** Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51: 1045-1053, 1998
 - 15) **SAS Institute Inc.:** SAS/STAT® User's Guide, Version 6, 4th ed, SAS Institute Inc, Cary, NC (1990)
 - 16) **SPSS Japan Inc. :** SPSS® Base 11.5J User's Guide, SPSS Japan Inc, Tokyo (2002)
 - 17) **Nunnally JC, Bernstein IR:** *Psychometric Theory*, 2nd ed, pp229-230, McGraw-Hill, New York (1978)
 - 18) **Musil CM, Jones SL, Warner CD:** Structural equation modeling and its relationship to multiple regression and factor analysis. *Res Nurs Health* 21: 271-281, 1998
 - 19) **Stuifbergen AK, Seraphine A, Roberts G:** An explanatory model of health promotion and quality of life in chronic disabling conditions. *Nurs Res* 49 (3): 122-129, 2000
 - 20) **Hu LT, Bentler PM:** Evaluating model fit. In *Structural Equation Modeling: Concepts, Issues, and Applications* (Hoyle RH ed), pp76-99, SAGE Publication Inc, Thousand Oaks, CA (1995)
 - 21) **Sousa KH, Chen FF:** A theoretical approach to measuring quality of life. *J Nurs Meas* 10: 47-58, 2002
 - 22) **Steiger JH:** Structural model evaluation and modification: An interval estimation approach. *Multivariate Behav Res* 25: 173-180, 1990
 - 23) **Browne MW, Cudeck R:** Alternative ways of assessing model fit. In *Testing Structural Equation Models* (Bollen KA, Long JS eds), pp136-162, SAGE Publication Inc, Newbury Park, CA (1993)
 - 24) **Bentler PM:** Comparative fit indices in structural equation models. *Psychol Bull* 107: 238-246, 1990
 - 25) **Hatcher L:** *A Step-by-Step Approach to Using the SAS System for Factor Analysis and Structural Equation Modeling*, pp249-342, SAS Institute Inc, Cary, NC (1994)
 - 26) **Bentler PM, Chou C:** Practical issues in structural modeling. *Sociol Methods Res* 16: 78-117, 1987
 - 27) **Maruyama K:** Clinical studies on obstructive factors of home care in patients with chronic neurological diseases. *St Marianna Med J* 20: 497-508, 1992
 - 28) **Toyoda H:** Sokutei hyoka to kyobunsan kozo moderu. *Annu Rep Educ Psychol Jpn* 36: 119-127, 1997 (in Japanese)
 - 29) **Ringel SP, Vickrey BG:** Measuring quality of care in Neurology. *Arch Neurol* 54: 1329-1332, 1997
 - 30) **Rosenthal GE, Shannon SE:** The use of patient perceptions in the evaluation of health-care delivery systems. *Med Care* 35: NS58-NS68, 1997

臨床試験への参加要請

脳血管疾患・心疾患に伴う血管イベント発症に関する
全国実態調査 (J-TRACE)

池田康夫*¹, 内山真一郎*², 折笠秀樹*³, 後藤信哉*⁴,
島田和幸*⁵, and the J-TRACE Investors

心筋梗塞, 脳卒中などの動脈血栓性疾患を臓器にかかわらず病態からアテローム血栓症 (atherothrombosis) として包括的に理解しようとの方向性がある。高齢化とともに有病率が増加する心房細動に合併する心原性血栓塞栓症も含めれば, これらの血栓性疾患こそが現代人の保健, 医療上の最大の脅威である。本邦における血栓性疾患の発症動態を示す基本的なデータベースの作成を目的に, 心筋梗塞, 脳梗塞, および心房細動にともなう血栓塞栓症に関する全国実態調査研究 (Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events; 以下 J-TRACE) を計画した。全国を 10 地区に分割し, 脳領域および心臓領域の専門医に各地域の参加医師の選定を依頼した。心筋梗塞, 脳梗塞症例, および心房細動症例を登録対象とした。心血管疾患発症リスクの高い入院症例は除外する。登録後最低 2 年の観察期間内の心筋梗塞, 脳梗塞の発症を調査する。登録目標症例数を 15,000 例とした。登録に当たって患者背景, 登録イベント・発症時期, 既往歴, 危険因子, 合併症および使用薬剤を調査する。血栓性イベントの発症のみを追跡することにより脱落を最小限とする。本調査は, 全てセキュリティを配慮したインターネットシステムにより行う。登録期間は 2006 年 6 月末とし, 追跡期間は 2008 年 6 月末を予定している。

Key words: myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, arterial thrombosis, atherothrombosis

はじめに

心筋梗塞, 脳梗塞に代表される動脈系の血栓性疾患の有病率が世界規模で増加している (WHO World Health Report, 2002)。これらの動脈系の血栓性疾患を, 症候を呈する臓器にかかわらず発症メカニズムの観点から atherothrombosis として統一的に理解しようとの方向性がある¹⁾²⁾。本邦でも, 心疾患, 脳血管疾患は, 昭和 30 年以來, 悪性腫瘍に次ぐ主要な死亡原因である。

2004 年の人口動態統計によると, 人口 10 万人あたりの死亡率は, 心疾患が 116.8, 脳血管疾患が 105.5 で, 全死亡者の 3 人に 1 人が心疾患または脳血管疾患のいずれかで死亡することを示している。両者を合わせれば, 日本人の死因第 1 位とされる悪性新生物の死亡率 (人口 10 万人あたり 235.2) にほぼ匹敵する。急速な高齢化が進行するわが国では, 血栓性疾患の重要性は増えることはあっても減ることは期待できない。

*¹ 慶応義塾大学・医学部 [〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35]
Keio Univ. School of Medicine

*² 東京女子医科大学 [〒 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]
Tokyo Women's Medical Univ. School of Medicine

*³ 富山医科薬科大学 [〒 930-0149 富山市杉谷 2630]
Toyama Medical and Pharmaceutical Univ.

*⁴ 東海大学・医学部 (東海大学医学部内科学系内 J-TRACE 運営事務局) [〒 259-1123 伊勢原市下糟屋 143]
Tel: 0463-93-1121 Fax: 0463-93-6679 e-mail: shimichi@is.icc.u-tokai.ac.jp
Tokai Univ. School of Medicine,

*⁵ 自治医科大学 [〒 329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1]
Jichi Medical School



研究期間および調査方法

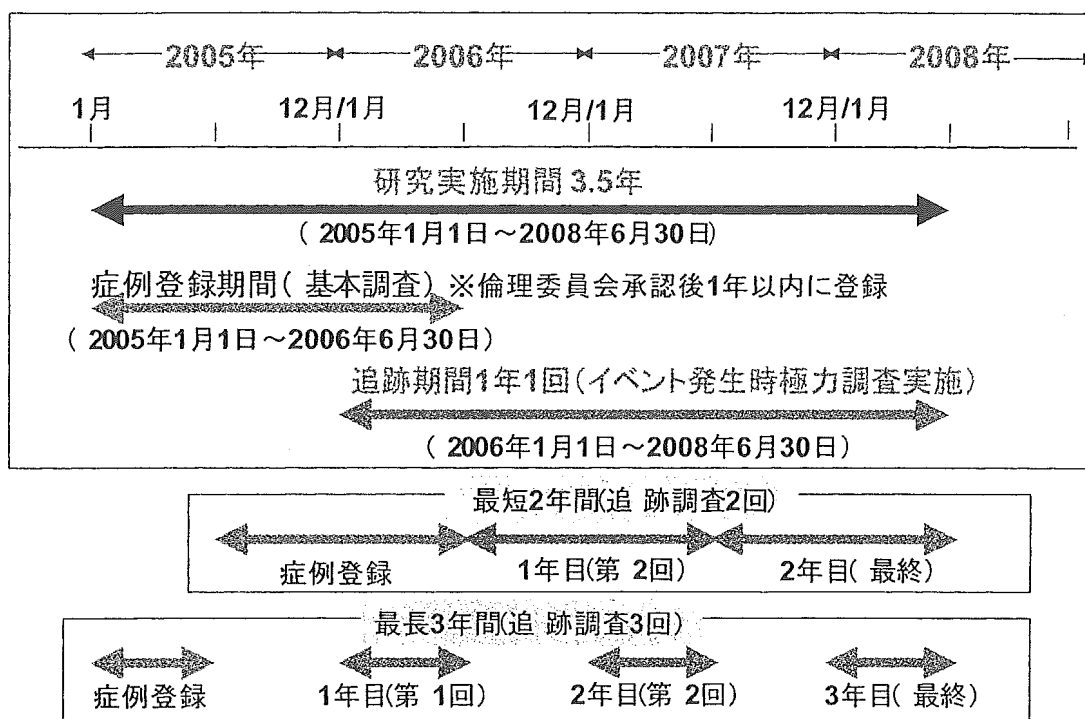


図1 調査期間

急増する血栓性疾患に対する適切な対策を確立するためには、本邦における血栓性疾患の正確な発症動態調査が必須である。一方、本邦では、久山町研究に代表される地域のコホートを用いた心筋梗塞や脳卒中の発症動態調査は行われているものの、全国規模での調査研究が極めて少ないとの欠点があった。海外ではMONICAプロジェクト³⁾⁴⁾、GRACE⁵⁾、ENACT⁶⁾など広い地域を対象とした疾患登録研究が広く行われている。本邦で開始されたJSSRS⁷⁾やJCAD⁸⁾などの研究に相応する血栓症の調査研究が必須である。

従来、心筋梗塞、脳卒中はそれぞれ循環器科、神経内科、脳神経外科など別々の専門医によって治療されてきた。いずれの疾患も動脈系の血栓性疾患であるとの共通点を有することより、心筋梗塞を発症することは脳梗塞の、脳梗塞を発症することは心筋梗塞の発症リスクに直結すると想定される。しかし、これらの疾患に対す

る横断的研究は極めて少ない。また、これらの疾患と心房細動の関係も部分的にしか検討されていない。そこで、日本人を対象とした血栓性疾患の発症動態調査を目的とした前向き調査研究 Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE) を計画した。本研究により現在の医療実態に基づいた血栓症の発症動態を全国規模で明らかにすることを目的としている。本研究により、本邦における抗血栓薬の薬物介入試験の計画、診療ガイドラインの作成に役立つ基礎データの構築が期待できる。

方 法

対象患者 本調査研究では、共通した病態としての動脈系血栓性疾患の発症動態調査との観点から、心筋梗塞、脳卒中の症例を対象とした。これらの疾患の発症リスクと直結する病態とし



J-TRACE研究会・研究実施委員会

研究代表	池田康夫
研究調整委員	●心疾患 島田和幸 ●脳血管疾患 内山真一郎 ●解析担当 折笠秀樹 ●事務局担当 後藤信哉
研究実施責任者	●心疾患 21名 ●脳血管疾患 18名
共同参加施設数 (7/8現在)	●心疾患施設 198施設 ●脳血管施設数 171施設
参加施設総数	411施設

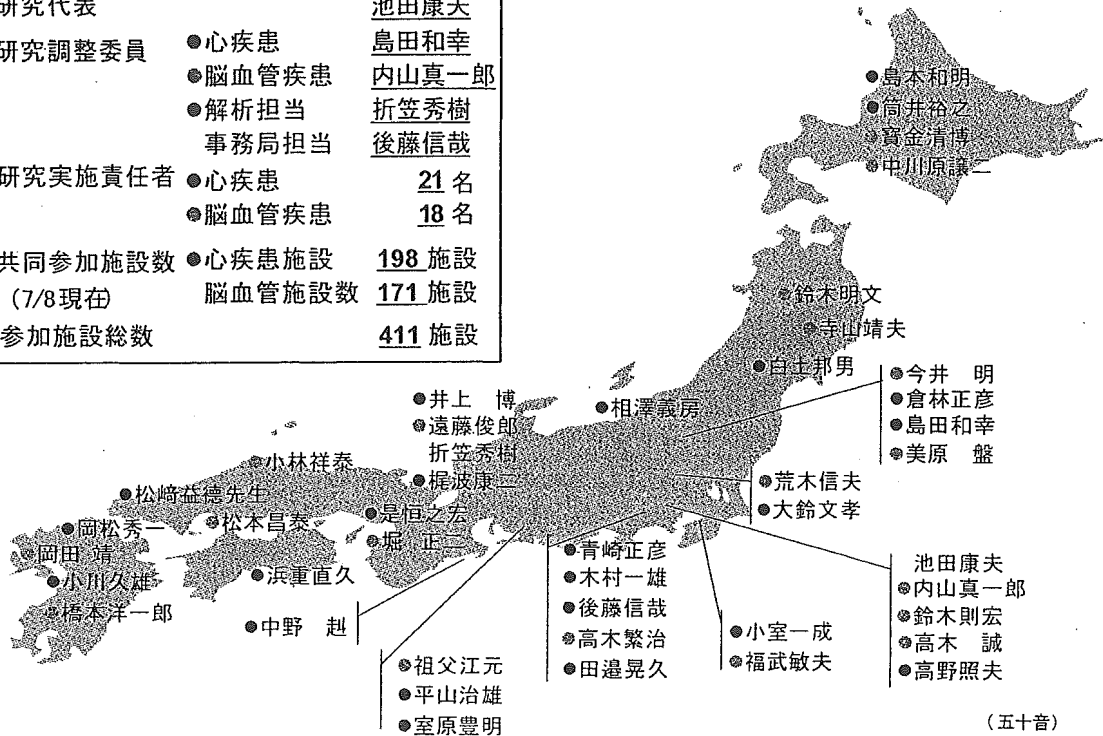


図2 J-TRACE研究会・研究実施委員会

た心房細動も登録対象とした。多くの症例を登録して基礎的データベースを構築するとの観点から20歳以上、90歳未満の症例を登録対象とした。発症リスクの均一な対象を選択するため、急性期にて入院加療中の患者は登録対象から除外した。

調査期間 症例の登録期間は、2005年1月1日より2006年6月30日までの1年半とした。フォローアップは、症例の登録後、イベント発症時または、年に1回実施し、2008年6月30日まで行う予定である(図1)。

調査項目 患者登録時に基本情報として患者背景、登録される疾病の種類、診断方法、過去の既往歴、危険因子および合併症、治療薬剤を調査する。また、フォローアップ調査では、イベント発症の有無、死亡等について、調査する。

登録方法：

統計解析 統計解析は、症例登録期間の終了した時点で、患者背景について、全集団および

イベント別の部分集団で要約統計量を算出する。フォローアップ調査終了後には、イベント発症率と死亡率を算出し、リスクファクターや治療薬剤とイベントの関係について解析を行う。さらに、今回の調査の特性を生かし地域格差やクロスオーバーのイベント(心筋梗塞→脳梗塞など)についても検討する。なお、多変量解析の手法としてはPoisson回帰を使用する予定である。

目標登録数 心筋梗塞、脳卒中、心房細動、計15,000例の予定である。各疾患にて罹患率が違うことから疾患ごとの症例数は定めないものとした。

インフォームドコンセント 登録にあたって、本研究に参加する医師は、本調査の主旨、目的等について担当する患者本人に説明し、文書にて調査参加への同意を得る。

倫理委員会 本調査研究は、平成17年4月より施行される疫学倫理指針に準拠して計画さ

れている。なお、研究を実施するにあたって、研究参加医師は、各医療機関の倫理委員会より承認を得る。倫理委員会が設置されていない施設については、中央倫理委員会により審査を行う。

研究組織 全国を8地域(北海道, 東北, 関東/甲信越, 東海, 北陸, 関西, 中国/四国, 九州沖縄)に分け, 心疾患20名, 脳血管疾患17名の専門医(図2)に研究実施責任者として参加を依頼し, 各地域での共同研究施設の選定や円滑な研究実施への協力を要請した。また, 研究全体を調整・運営していくために, 4名の研究調整委員(図2)を置いた。

登録方法/データ収集システム 患者登録は2005年1月1日より2006年6月30日までの一定期間内にて各施設で連続的に登録する。患者の登録やフォローアップで得られた情報は, 全てインターネット上の本研究調査ホームページ(<http://www.j-trace.com>)にて入力を行う。そのため, 研究に参加する医師は, あらかじめ研究運営事務局より研究参加者IDコードとパスワードを取得し, ホームページへアクセスする。

おわりに

巷間, Evidence-Based Medicine (EBM) の重要性が強調される。しかし, 残念ながら, 日本人における疾病の発症動態, 日本人における各種薬剤の有効性と安全性を科学的に検証したデータは極めて少ない。日本人と欧米人の相違が少ない疾病領域では, 欧米人を対象とした臨床試験の結果に基づいた日本人の治療方針決定も正当化されよう。しかし, 血栓症のように, 欧米人と日本人の発症動態, 薬効が異なるとされる分野では日本人固有の臨床データに基づかないEBMは意味がない。また, 発症動態が分からない現状では, 血栓薬の発症予防を目的とした抗血栓薬を用いた薬物介入試験のデザインも不可能である。われわれは, 現在の医療の状況下における日本人の血栓症の発症動態調査を目

的に本研究を計画した。心筋梗塞, 脳卒中を対象としてその再発率を明らかにするとともに, 心筋梗塞における脳卒中の発症率, 脳卒中における心筋梗塞の発症率調査も同時に行う。さらに, これらの疾患のリスク因子とされる心房細動の意義も明らかにする予定である。

フォローアップを伴う研究は, 介入研究, 観察研究を問わず, 患者の追跡を行うという点で多大な労力を伴う。現在の医療環境下では, 患者が転院することによって, 半年, 1年後の転帰が不明となる場合が多く, その結果フォローアップ率が低下する。本研究では脱落を防ぐため可能な限り簡便な登録システムを作成した。また, 従来の, 心臓, 脳, など臓器別の専門家集団に対して, 血栓症という視点で共同で考える場を提供する意義も大きいと考える。さらに, 地域をベースとした研究モデルを作成したため, 地域ごとの副次研究も実施可能である。本稿を読んで, 本研究に興味を持つ方がいらしたら是非事務局にご連絡を頂きたい。

文 献

- 1) Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 8 : 1227-34, 2002.
- 2) 後藤信哉. 循環器領域における抗血栓療法の展望。—Atherothrombosisの予防, 治療における抗血小板薬の役割を中心に—。日本血栓止血学会雑誌 15 : 510-516, 2004.
- 3) Truelsen T, Mahonen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke* 34 : 1346-1352, 2003.
- 4) Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355 : 688-700, 2000.
- 5) Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 141 : 190-199, 2001.
- 6) Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment. Eur Heart J* 21 : 1440-1449, 2000.
- 7) 小林祥泰. Japanese Standard Stroke Registry Study (JSSRS) —虚血性脳血管障害を中心に—。血栓止血誌 15 : 185-191, 2004.
- 8) Hayashi D, Yamazaki T. Design and rationale of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study: a large-scale, multicentered prospective cohort study. *Jpn Heart J* 45 : 895-911, 2004.

Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE)

Yasuo IKEDA *¹, Shimichiro UCHIYAMA *², Hideki ORIGASA *²,
Shinya GOTO *⁴, Kazuyuki SHIMADA *⁵ and J-TRACE investors

Key words: myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, arterial thrombosis, atherothrombosis

Arterial thrombotic diseases including myocardial infarction and stroke is the leading cause of death in the world. In the industrialized countries such as Japan, the increase incidence of atrial fibrillation also contribute to the increased risk of thrombotic disease especially in the elderly. We are attempting to generate basic database of the thrombotic disease in the Japan Thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE). In this study, we are planning to include 15,000 at risk patients from January, 2005 to June, 2006. Those registered patients were observed for at least 2 years. The following information will be recorded at time of registration; Patient background, events and date of the onset, past medical history, risk factors/concurrent conditions, and the use of drugs at time of registration. Only the onset of vascular events will be recorded during the follow-up period to simplify the study,

脳卒中治療ガイドライン (1)

脳卒中の発症予防

東京女子医科大学 附属脳神経センター 神経内科

ウチヤマシンイチロウ テラシ ヒロミ ナカムラ トモミ
内山真一郎・赫 洋美・中村 智実

(受理 平成 17年 1月 24日)

Guidelines for Stroke Management (1)

Primary Prevention of Stroke

Shinichiro UCHIYAMA, Hiromi TERASHI and Tomomi NAKAMURA

Department of Neurology, Neurology Center,
Tokyo Women's Medical University

In Japan, the first 'Guidelines for the Management of Stroke' was published in the beginning of 2004. We were responsible for compiling the information on primary prevention of stroke. We listed hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, atrial fibrillation, cigarette smoking, and alcohol drinking as the risk factors for stroke. After the publication of the Guidelines, new evidences were subsequently reported. Obesity and metabolic syndrome are now important topics of cardiovascular risk factors. In the revised Guidelines, we are adding the latest evidences on the risk factors of strokes and their prevention strategies.

Key words: guidelines, stroke, risk factors, primary prevention

はじめに

2004年初頭に我が国で初めて脳卒中の治療に関するガイドラインが発表された。筆者はこのガイドラインの中で脳卒中一般の発症予防、すなわち脳卒中の一次予防のガイドライン作成を担当したが、エビデンスとして確立されている危険因子として高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙、飲酒を取り上げた。これらの危険因子に関してはガイドライン発表後も次々と新しいエビデンスが報告されている。

また、今回のガイドライン2004では取り上げなかったが、脳卒中の危険因子としては肥満とメタボリックシンドロームも注目されるようになった。本稿では、これらの事実を念頭に置き、ガイドラインの改定も視野に入れて、EBMの立場から脳卒中の危険因子とその対策について述べてみたい。

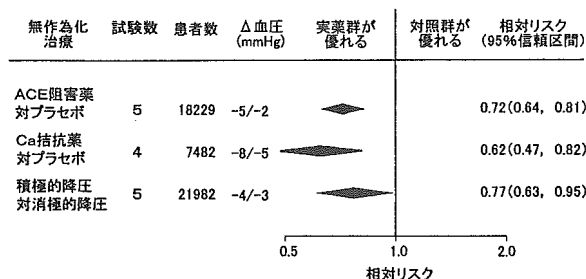
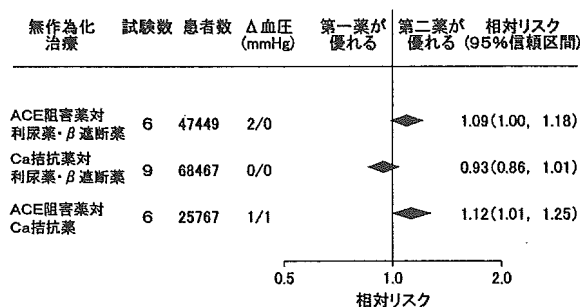
1. 高血圧

脳卒中治療ガイドライン2004ではグレードAの

もっとも強いレベルで高血圧患者には降圧療法が推奨された¹⁾。高血圧は脳出血のみならず脳梗塞の最大の危険因子でもある²⁾。血圧値と脳卒中の間には直線的な相関関係があり、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高まる³⁾。久山町研究においても男女ともに収縮期血圧が高いほど脳出血のみならず脳梗塞も発症率が高いという結果が示されている⁴⁾。

脳卒中の発症リスクは降圧療法による収縮期血圧の低下度が大きいほど低下することが降圧療法介入試験のメタアナリシスにより示されており²⁾⁵⁾⁶⁾、積極的な (aggressive) 降圧療法は消極的な (mild) 降圧療法よりも脳卒中予防効果が大きく (図1)²⁾⁶⁾、脳卒中の予防には血圧は低ければ低いほどよい (The lower, the better) というコンセプトがコンセンサスとなっている²⁾。

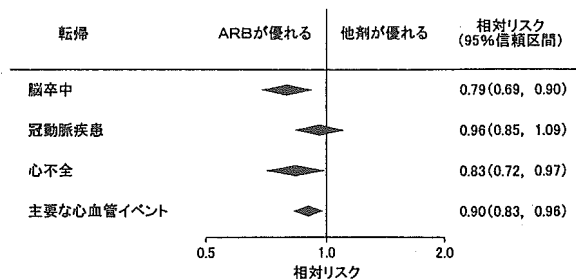
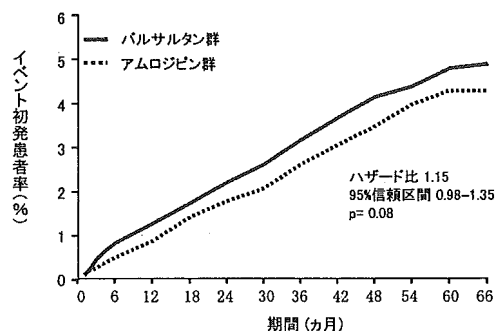
脳卒中の予防には最終目標値として140/90 mmHg未満に血圧を維持することが推奨されているが、実際には140/90 mmHgの降圧目標を達成し

図1 実薬群と対照群の脳卒中発症率の比較⁶⁾図2 異なった降圧薬間の脳卒中発症率の比較⁶⁾

ている患者は半分にも満たず⁷⁾, 脳卒中の予防にはさらなる降圧療法の徹底が望まれる。また、つい最近発表された日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2004年版⁸⁾では、高齢者の降圧目標は従来の年齢に応じた段階的な降圧目標が廃止され、一律に140/90mmHg未満とされ、若年・中年者ではさらに厳しい130/85mmHg未満が降圧目標として推奨された。

脳卒中治療ガイドライン2004の推奨では降圧薬の種類までは言及しなかった¹⁾。降圧薬の種類別に脳卒中予防効果をメタアナリシスにより解析した成績によれば、相対リスク(RR)は、プラセボと比較してアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬投与群とカルシウム(Ca)拮抗薬投与群は有意にRRが低く(図1)⁶⁾、利尿薬・β遮断薬投与群と比較してACE阻害薬投与群は高い傾向があり、Ca拮抗薬は差がなく、Ca拮抗薬とACE阻害薬の直接比較では、Ca拮抗薬がACE阻害薬よりRRが有意に低かった(図2)⁶⁾。

また、アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害薬(ARB)と他の降圧薬の比較では、ARB投与群のRRが有意に低かった(図3)⁶⁾。

図3 アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)と他の降圧薬の比較(16,791例;2,478イベント;血圧差-3/-2mmHg)⁶⁾図4 VALUE試験におけるバルサルタン投与群とアムロジピン投与群の脳卒中発症率⁹⁾図4 VALUE試験におけるバルサルタン投与群とアムロジピン投与群の脳卒中発症率⁹⁾

さらに、最近発表された Varsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) 試験によれば、ARB(バルサルタン)とCa拮抗薬(アムロジピン)の間には脳卒中発症率は、初期の降圧度に差があったためかCa拮抗薬がやや優れていたものの、有意差はなかった(図4)⁹⁾。

降圧療法は降圧薬の種類よりも十分な降圧を達成することが重要ではあるが、高血圧治療ガイドライン2004年版⁸⁾では、脳卒中患者に使用すべき降圧薬の具体例としてCa拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬が挙げられている。

2. 糖尿病

これまでに海外で行われた多くの疫学研究^{10)~12)}により糖尿病は脳梗塞の危険因子であることが示されており、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は有意に高いという調査結果が示されている¹³⁾。

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¹²⁾。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¹⁴⁾。高血圧治療ガイドライン 2004 年版⁸⁾では、米国で発表された 7th Report of Joint National Committee (JNC 7)¹⁵⁾の改定を受けて、糖尿病患者では 130/80mmHg 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、II 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他に高脂血症と喫煙が抽出されている¹⁶⁾。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いえる。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⁹⁾。

3. 高脂血症

アメリカで行われた Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) のデータに基づいて解析した成績によれば、総コレステロール値が高いほど脳梗塞の相対危険度は高くなるという結果が示されている¹⁹⁾。本邦では久山町研究において HDL が 44 mg/dl 未満では 65mg/dl 以上より脳梗塞の発症率が有意に高いという成績が示されている⁴⁾。

また、日本を含む東アジア諸国の疫学研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、非出血性脳卒中（脳梗塞）はコレステロール値が高いほど相対危険度が高くなり、出血性脳卒中ではそのような傾向が認められなかった²⁰⁾。

脳卒中治療ガイドライン 2004 では、冠動脈疾患患者にスタチンの大量投与を脳梗塞の発症予防に推奨した¹⁾。これは、二次エンドポイントとしての脳卒中予防効果を証明した HMGCoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の介入試験の大多数が冠動脈疾患を対象にしており、投与量も日本で用いられているよりかなり高用量であったことに由来しており、日本人の一般的な高脂血症患者における、常用量のスタチンの脳卒中予防効果についてはエビデンスがない¹⁾。

これまでに行われたスタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した成績によれば 30%

の有意なスタチンによる脳卒中予防効果が認められている²¹⁾²²⁾。このスタチンによる脳卒中減少率はコレステロール低下作用から推定される脳卒中減少率を上回っていたことから、コレステロール低下作用以外の抗血栓作用、内皮保護作用、抗炎症作用、抗酸化作用などの多面的な効果 (pleiotropic effects) が脳卒中予防効果に関与しているのではないかと考えられるようになった²²⁾²³⁾。

現在、本邦において冠動脈疾患のない高脂血症（総コレステロール値 220~270mg/dl）8,000 例を対象としてプラバスタチンの常用量（10~20mg）を食事療法のみと比較する MEGA Study が進行中であり、2005 年 3 月にすべての症例の追跡調査が終了する予定となっている。本試験の一次エンドポイントは冠動脈疾患であるが、二次エンドポイントとして脳卒中の発症を調査しており、貴重なエビデンスが得られるものと期待されている。なお、これまでのところ、スタチン以外の脂質低下療法には食事療法を含めて脳卒中の予防効果があるというエビデンスはない。

4. 心房細動

非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者の脳梗塞発症率は平均 5%/年であり、心房細動があると脳卒中のリスクは 4~7 倍高くなり、死亡率も 2 倍に増加する^{24)~27)}。心房細動は高齢者ほど発症しやすくなり、75 歳以上では 8 人に 1 人発症するといわれており、本邦でも急激な高齢化社会の進行とともに心房細動による脳塞栓症が激増しており、大きな問題となっている。

NVAF の脳塞栓症予防にワルファリンはきわめて有効であり、脳卒中の発症を 3 分の 1 に減らすことができる。脳卒中の危険因子として脳卒中・一過性脳虚血発作の既往、高齢（75 歳以上）、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患のいずれかを有する NVAF 患者では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ことが脳卒中治療ガイドライン 2004 では明記された¹⁾。しかし、ワルファリンには血液凝固モニター、ビタミン K 摂取制限、他剤との相互作用などの煩雑さがあり、本来適応となる患者達に十分使用されていないのが現状であり、我々の行った全国調査でもワルファリンの適応となる高リスクの NVAF 患者においてワルファリンは 59% の患者にしか使用されていない²⁸⁾。

最近、脳卒中の危険因子を有する NVAF 患者を対

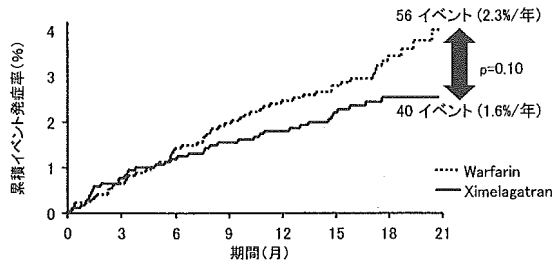


図5 SPORTIF III の成績²⁹⁾

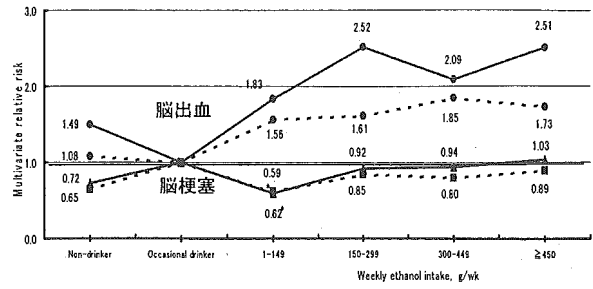


図7 アルコール摂取量と脳出血・脳梗塞のリスク (JPHC 研究)³⁶⁾

—: ベースラインの飲酒, - - -: 最近の飲酒.

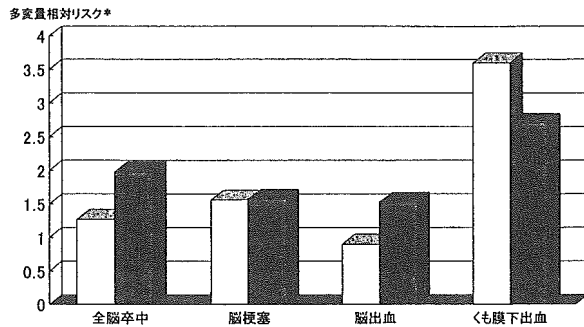


図6 喫煙の脳卒中リスク (JPHC 研究)³⁴⁾

□: 男性, ■: 女性, *: 非喫煙者のリスクを1としたときの多変量相対リスク.

象として選択的経口トロンビン阻害薬キシメラガトランとワルファリン (INR2~3) を比較する Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation (SPORTIF) が行われた。日本からも 200 例以上が登録されたオープンラベルの SPORTIF-III (3,410 例) と、ダミーの INR を用いた二重盲検の SPORTIF-V (3,922 例) が行われた。

SPORTIF-III では、脳卒中または全身塞栓の年間発症率はキシメラガトラン群 (1.6%) でワルファリン群 (2.3%) より少ない傾向があった (p=0.10) (図 5)²⁹⁾。大出血もキシメラガトラン群 (1.3%) でワルファリン群 (1.8%) と同等以下であり、大出血と小出血を合計した全出血性合併症の発現率はキシメラガトラン群 (25.8%) でワルファリン群 (29.8%) より有意に少なかった。

SPORTIF-V では、脳卒中または全身塞栓の年間発症率は、キシメラガトラン群では SPORTIF-III と同じ 1.6% であったが、ワルファリン群では SPORTIF-III より低く 1.2% であった³⁰⁾。SPORTIF-III と SPORTIF-V を統合解析すると、高リスクの心房細動患者における塞栓症予防効果はキシメラガト

ランとワルファリンで全く同等であるという結果が示された (Arch Intern Med に投稿中)。これらの結果を受けて本薬剤が承認されれば、ワルファリン使用時のすべての煩雑さから開放され、抗凝固療法の適正使用につながる画期的な薬剤になるのではないかと期待が大きかった。

しかしながら、米国食品医薬品局 (FDA) はキシメラガトランにより肝機能障害が無視できない頻度で生じており、一部に重篤な症例もあったことから、長期投与による安全性が保障されていないとして適応承認を見送った。現在、国内外で他のトロンビン阻害薬や多くの Xa 阻害薬が開発され、NVAF 患者を対象とした臨床試験が計画されている。

5. 喫煙

脳卒中治療ガイドライン 2004 では、脳卒中を予防するため喫煙者には禁煙を推奨した¹⁾。喫煙は脳卒中の危険因子であることが欧米の研究で報告されており³¹⁾³²⁾、日本の研究を含む各国で行われた 32 件の研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、喫煙は脳卒中の有意な危険因子である²⁹⁾。Framingham Study³³⁾によれば、男女を問わず脳卒中の相対危険度は喫煙本数が多いほど高くなり、禁煙により低下する³⁴⁾。最近発表された厚生労働省研究班の多目的コホート研究 (JPHC 研究) によれば、40~59 歳の男性 20,000 人、女性 22,000 人を 11 年間追跡調査した結果、喫煙者は非喫煙者に比べて男性で 1.3 倍、女性で 2.0 倍脳卒中のリスクが高かった³⁴⁾。脳卒中の中でも喫煙とくも膜下出血の関係は強く、脳卒中のリスクは喫煙者で非喫煙者に比べて男性で 3.6 倍、女性で 2.7 倍高かった (図 6)³⁵⁾。

今後は脳卒中などの血管イベントに及ぼすニコチンパッチなどの禁煙手段を含む禁煙プログラムの効果を検証するような試験が行われるであろう。ちなみに、煙のない喫煙 (嗅ぎタバコや噛みタバコ) は

脳卒中のリスクが非喫煙者と同等であることが報告されている³⁶⁾。

6. 飲酒

脳卒中治療ガイドライン 2004 では、脳卒中の予防には大量の飲酒を避けるべきであることが推奨された¹⁾。JPHC 研究では、出血性脳卒中の多変量相対リスクは飲酒量が多いほど高かった (図 7)³⁷⁾。なお、この研究では脳内出血とくも膜下出血の個別な解析もしているが、いずれも 1 週間に 150g 以上の飲酒で有意な RR の増加を認めている。飲酒と脳卒中の関係を検討した 53 件の研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、出血性脳卒中の相対リスクはアルコール消費の増加とともに直線的に増加していた³⁸⁾。

JPHC 研究によれば、40~59 歳の男性では虚血性脳卒中の多変量 RR は 1 週間に 1~149g (エタノール換算、たとえば 1 合の日本酒は 23g) の少量飲酒者で機会飲酒者に比べて有意に低かった (図 7)³⁷⁾。前述したメタアナリシスによれば、飲酒量と全脳卒中の相対リスクの間には非直線的な相関があり、非飲酒者と比べて、12g/日未満の飲酒は全脳卒中の有意な相対リスク低下に関連していたが、60g/日以上飲酒は全脳卒中の有意なリスク増加に関連し、飲酒と虚血性脳卒中の相対リスクの間の相関は J 型であり、12g/日未満および 12~24g/日の飲酒でリスクがもっとも低く、60g/日以上飲酒でリスクがもっとも高かった³⁸⁾。

アルコールの種類と脳卒中の関係を検討した研究は少ないが、Framingham Study³⁹⁾ではワインのみで虚血性脳卒中のリスク低減効果が認められ、ビールとスピリッツ (強い酒) では認められなかった。Copenhagen City Heart Study⁴⁰⁾では、心・脳血管障害による死亡は 3~5 杯のワインにより 56% 減少し、同量のビールにより 28% 減少したが、スピリッツによっては減少しなかった。また、同研究のその後の報告ではワインのみが脳卒中の減少に関連していた⁴¹⁾。

このように、アルコールの種類別に脳卒中に及ぼす効果を検討した研究では、ワインで脳卒中予防効果が大きく、スピリッツでは予防効果が乏しい傾向が伺われる。しかし、多くの飲酒者は複数のアルコールを飲用しており、アンケート調査に基づいてアルコールの種類別に脳卒中予防効果を正確に分析するのは難しいように思われる。もしワインに脳卒中予防効果が大きいとすれば、アルコール以外の成分が

関与している可能性が考えられる⁴²⁾。

American Heart Association (AHA) の Stroke Council による虚血性脳卒中予防のガイドライン⁴³⁾では、飲酒は中等量まで (2 杯以下、1 杯=12g) が目標として掲げられており、過量飲酒を中止するよう患者や家族を励ますか、公式な禁酒プログラムを配布することを推奨している。心血管疾患と脳卒中の一次予防のための AHA のガイドライン 2002 年版⁴⁴⁾では、飲酒は男性では 2 杯以下、女性では 1 杯以下に制限することが推奨されている。European Union Stroke Initiative のガイドライン⁴⁵⁾では、大量飲酒は止めるよう説得すべきであり、少量~中等量は脳卒中予防効果があるであろうとの推奨がなされている。

7. 肥満

脳卒中治療ガイドライン 2004 では脳卒中の確立された危険因子として取り上げなかった。しかし、肥満は近年の食生活の欧米化により日本でも大きな問題となっており、脳卒中の危険因子としても重要性を増していることからガイドライン改定の際には触れざるを得ないであろう。

肥満は加齢とともに増加し、高血圧、糖尿病、高脂血症に関連するので、これらの危険因子を介して脳卒中のリスクを高めていると考えられるが、最近、肥満はアディポサイトカインを介して直接的に動脈硬化や血栓形成を促進することも明らかにされた⁴⁶⁾。

Health Professional Follow-Up Study⁴⁷⁾によれば、心血管疾患や脳卒中の既往がない 40~75 歳の男性の医療従事者 28,643 名を 5 年間追跡調査し、年齢で補正した脳卒中の RR をクインタイル (5 分位) 間で比較したところ、最低 5 分位と比較した最高 5 分位の RR は body mass index (BMI) では 1.29 (95%CI 0.73~2.27) であったが、ウエスト・ヒップ比では 2.33 (95%CI 1.25~4.37) であった。これらの結果は、男性では内臓脂肪型肥満が BMI よりも脳卒中の予知因子になることを示唆している。

一方、Nurses' Health Study⁴⁸⁾によれば、冠動脈疾患・脳卒中・癌に罹患したことの無い 33~53 歳の女性看護師 116,759 名を 16 年間追跡調査したところ、年齢、喫煙、閉経後ホルモン剤の使用、閉経の状態を補正した多変量解析では BMI が 27kg/m² 以上の女性は虚血性脳卒中のリスクが有意に増加し、RR は 21kg/m² 未満の女性と比べて 27~28.9kg/m² の BMI で 1.75 (95%CI 1.17~2.59)、29~31.9kg/m²

のBMIで1.90 (95%CI 1.28~2.82), 32kg/m²以上のBMIで2.37(95%CI 1.60~3.50)であった。また, BMIで補正した多変量解析では, 調査開始までの18年間で増加した体重は虚血性脳卒中のリスクに相関しており, 体重減少か5kg未満の体重増加と比較したRRは11~19.9kgの増加で1.69 (95%CI 1.26~2.29), 20kg以上の増加で2.52 (95%CI 1.80~3.52)であった。これらの成績は女性では肥満と体重増加のいずれもが虚血性脳卒中の重要な危険因子であることを示唆している。

日本人の成績としては, 久山町研究においてBMIは脳梗塞全体では明らかな危険因子とはなっていないが, 性別・病型別サブ解析では女性のラクナ梗塞の発症には独立した危険因子となっていたことが報告されている⁴⁹⁾。また, 55~68歳の非喫煙日系米国人男性1,163名においてBMIと血栓塞栓性脳卒中の関係を検討したHonolulu Heart Program⁵⁰⁾の成績によれば, 22年間の追跡調査の結果, 脳卒中の発症率はBMIの増加とともに増加した。下, 中, 上3分位のBMIにおける血栓塞栓性脳卒中のリスクは1,000例中各々28.7, 40.7, 55.4であり, 上3分位では下3分位の2倍高かった。年齢および収縮期血圧と血糖を含む残りの交絡因子を調節すると, 下3分位のBMI (20.3kg/m²)と比較して上3分位の平均BMI (26.6kg/m²)は2.1 (95%CI 1.1~4.1)であった。

AHAのStroke Councilによる虚血性脳卒中の一次予防のためのガイドライン⁵¹⁾では, 是正しうる可能性のある危険因子の一つとして肥満が挙げられている。治療によるリスクの低減効果はまだプロスペクティブなランダム化比較試験により示されていないが, 男性では腹部内臓型肥満, 女性では肥満と体重増加が脳卒中の独立した危険因子であることが示唆されており, 肥満者の減量は脳卒中につながる合併症の増加を防ぐためにも推奨されるとしている。

8. メタボリックシンドローム

近年, メタボリックシンドロームは心血管疾患の危険因子として大きな注目を集めており, 脳卒中の危険因子としても重視されるようになってきていることから, 次回の脳卒中治療ガイドラインでは何らかの形で触れることになる。

メタボリックシンドロームは, かつてはマルチブルリスクファクター症候群, インスリン抵抗性症候群, シンドローム X, 死の四重奏とも呼ばれたが, 最近英語をそのままカタカナ表記したメタボリッ

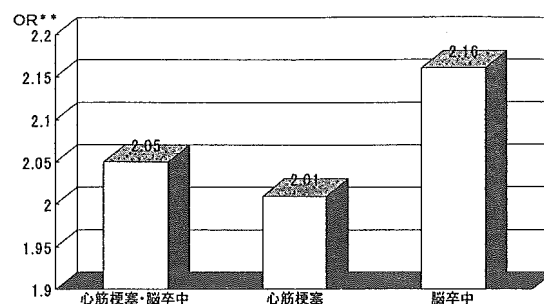


図8 メタボリックシンドロームの心筋梗塞・脳卒中リスク (NHANES III*)⁵²⁾

* : The Third National Health and Nutrition Examination Survey, ** : 横断相関のオッズ比。

クシンドロームという用語に統一された。本症候群は肥満によるインスリン抵抗性を基盤として糖尿病, 高血圧, 高脂血症を引き起こす病態であり, それぞれの危険因子が軽度であっても, これらの危険因子が重なり合うことにより心血管リスクが著しく高まることが問題となっている。

我が国では動脈硬化学会, 糖尿病学会, 肥満学会, 高血圧学会, 循環器学会の5学会に腎臓病学会, 血栓止血学会も加わって診断基準策定委員会が組織された。メタボリックシンドロームは今後脳卒中の危険因子としても注目されることは間違いなく, ガイドライン改定時には最新のエビデンスを積極的に取り込む必要があると考えている。

現時点で存在するメタボリックシンドロームの診断基準として, 世界保健機関 (WHO)⁵²⁾は2型糖尿病, 耐糖能異常, 空腹時高血糖, インスリン抵抗性のいずれかと腹部内臓肥満, 高中性脂肪血症, 低HDL血症, 高血圧, 微量アルブミン尿のうち2つ以上満たすこととしており, 米国国立コレステロール教育プログラム・成人治療パネルIII (NCEP-ATP III)⁵³⁾は腹部内臓肥満, 高中性脂肪血症, 低HDL血症, 高血圧, 空腹時高血糖のうち3つ以上満たすこととしている。

最近発表された日本の診断基準は, ウエスト周径が男性85cm以上, 女性90cm以上と定義される内臓脂肪 (腹腔内脂肪) 蓄積を必須項目とし, 高中性脂肪血症 ($\geq 150\text{mg/dl}$) かつ/または低HDL血症 ($< 40\text{mg/dl}$), 高血圧 (収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$), 空腹時高血糖 ($\geq 110\text{mg/dl}$) のうち2項目以上満たすこととしている⁵⁴⁾。

米国の第3回 National Health and Nutrition Ex-

amination Survey (NHANES III) によれば, メタボリックシンドロームは年齢, 性, 人種, 喫煙を調節したモデルの多変量解析において心筋梗塞 (オッズ比の 95% 信頼区間 1.53~2.64) のみならず脳卒中 (同 1.48~3.16) とも有意に相関していた (図 8)⁵⁵⁾.

メタボリックシンドロームに対する治療ガイドラインは介入試験のエビデンスがないので確立されていないが, 肥満を中心とした, 症候群を構成する各危険因子の食事療法と薬物療法による管理が脳卒中予防のために推奨される。

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/日本脳神経外科学会 (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, (篠原幸人ほか編), 協和企画, 東京 (2004)
- 2) 内山真一郎: 脳梗塞の危険因子—最近の話題と新展開—. 臨床神経 42: 1064-1068, 2002
- 3) MacMahon H, Peto R, Cutler J et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990
- 4) 藤島正敏: 日本人の脳血管障害. 日内会誌 85: 1407-1418, 1996
- 5) Staessen JA, Wang Ji-G, Thijs L et al: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305-1315, 2001
- 6) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362: 1527-1535, 2003
- 7) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG et al: Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 36: 594-599, 2000
- 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン 2004 年版. 日本高血圧学会, 東京 (2004)
- 9) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al for the VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363: 2022-2031, 2004
- 10) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease; The Framingham Study. *JAMA* 241: 2035-2038, 1979
- 11) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW et al: Diabetes and the risk of stroke; The Honolulu Heart Program. *JAMA* 257: 949-952, 1987
- 12) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM et al: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41: 202-208, 1992
- 13) 大村隆夫, 上田一雄, 清原 裕: 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
- 14) 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
- 15) Chobanian AV, Black HR, Cushman WC et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003
- 16) Kothari V, Stevens RJ, Adler AI 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
- 17) The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology 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 on behalf of the European Diabetes Epidemiology 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) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320: 904-910, 1989
- 20) Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group: Blood pressure, cholesterol, and stroke in Eastern Asia. *Lancet* 352: 1801-1807, 1998
- 21) Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM et al: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157: 1305-1310, 1997
- 22) 内山真一郎: 脳卒中の二次予防. Annual Review 神経 (後藤文男, 高倉公朋, 木下真男ほか編), pp115-127, 中外医学社, 東京 (2000)
- 23) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH: Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 128: 89-95, 1998
- 24) Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke; the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-988, 1991
- 25) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98: 476-484, 1995
- 26) Levy S, Maarek M, Coumel P et al on behalf of the College of French Cardiologists: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. *Circulation* 99: 3028-3035, 1999
- 27) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of pa-

- tients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practical Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Circulation* **104**: 2118-2150, 2001
- 28) 内山真一郎, 堀 正二, 中村好一: 我が国における抗血栓療法の実況に関する全国調査—日本心臓財団・抗血栓療法研究班—. *血栓止血誌* **14**: 458, 2003 (抄)
 - 29) **Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators**: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* **362**: 1691-1698, 2003
 - 30) **SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators**: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* **293**: 690-698, 2005
 - 31) **Abott RD, Reed DM, Yano K**: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* **315**: 717-720, 1986
 - 32) **Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al**: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* **259**: 1025-1029, 1988
 - 33) **Shinton R, Beevers G**: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* **298**: 789-794, 1989
 - 34) **Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH et al**: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* **274**: 155-160, 1995
 - 35) **Mannami T, Iso H, Baba S et al for Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group**: Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women; The JPHC Cohort I. *Stroke* **35**: 1248-1253, 2004
 - 36) **Asplund K**: Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* **45**: 383-394, 2003
 - 37) **Iso H, Baba S, Mannami T et al**: Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* **35**: 1124-1129, 2004
 - 38) **Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al**: Alcohol consumption and risk of stroke; a meta-analysis. *JAMA* **289**: 579-588, 2003
 - 39) **Djousse L, Ellison RC, Beiser A et al**: Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke* **33**: 907-912, 2002
 - 40) **Gronbaek G, Deis A, Sorensen TI et al**: Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Br Med J* **310**: 1165-1169, 1995
 - 41) **Trelsen T, Gronbaek M, Schnohr P et al**: Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* **29**: 2467-2472, 1998
 - 42) 内山真一郎: アルコールと脳卒中 (特集 脳・神経系とアルコール). *Brain Med* **16**: 205-212, 2004
 - 43) **Wolf PA, Clagett P, Easton D et al**: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. *Stroke* **30**: 1991-1994, 1999
 - 44) **Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al**: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* **106**: 388-391, 2002
 - 45) **Leys D et al for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee**: Prevention. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc Dis* **17** (Suppl 2): 15-29, 2004
 - 46) 内山真一郎: 肥満と脳虚血—肥満を背景としうる関連疾患とその治療. *内科* **92**: 267-272, 2003
 - 47) **Walker SP, Walker EB, Ascherio A et al**: Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* **144**: 1143-1150, 1996
 - 48) **Rexrode KM, Henneken CH, Willett WC et al**: A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* **277**: 1539-1545, 1997
 - 49) **Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I et al**: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population. Hisayama Study. *Stroke* **31**: 2616-2622, 2000
 - 50) **Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS et al**: Body mass index and thromboembolic stroke in non-smoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke* **25**: 2370-2376, 1994
 - 51) **Goldstein LB, Adams RA, Becker A et al**: A statement of Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* **103**: 163-182, 2001
 - 52) **Alberi KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation**: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part I; Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**: 539-553, 1998
 - 53) **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults**: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285**: 2486-2497, 2001
 - 54) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドローム診断基準. *日内会誌* **94**: 188-203, 2005
 - 55) **Ninomiya J, L'Italien G, Criqui MH et al**: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* **109**: 42-46, 2004

特集

脳卒中医療の変貌

脳卒中は神経疾患か 循環器疾患か*

—その位置づけ, 重要性の現状と今後—

内山 真一郎**

Key Words : stroke, neurological disease, cardiac disease, atherothrombosis, atrial fibrillation

はじめに

「脳卒中は神経疾患か循環器疾患か」という問いかけには、「神経疾患でもあり、循環器疾患でもある」と答えざるを得ない。いずれにせよ、脳卒中は日本人の国民病といわれているほど多く、さらに現在も患者数は増え続け、その診療には膨大な医療費が費やされており、国民医療の中でも最優先課題のひとつとして取り組むべき疾患であるといえる。

本稿では、神経疾患としての脳卒中と循環器疾患としての脳卒中という観点から私見を述べたあと、著者らの行った「わが国における抗血栓療法の実況に関する全国実態調査」¹⁾の成績の一部を紹介しながら、現状の問題点と今後の展望を述べてみたい。

神経疾患としての脳卒中

脳卒中は脳血管の障害に起因して急激に神経症状が生じる疾患と定義されるので、脳組織を障害するという病態生理学的な観点からも、中枢神経症状を呈するという症候学的な観点からも、脳卒中は神経疾患であるといえる。実際、

総合病院の神経内科で扱う、もっとも頻度の高い神経疾患は脳卒中である。しかし一方では、日本の大学病院の神経内科の多くはいまだに脳卒中患者を診療せず、脳外科、循環器内科、一般内科にまかせきりという現状があることも事実である。また、脳外科医は内科的知識が不足し、循環器科医や一般内科医は神経学的知識が不足しがちであり、脳卒中のような多岐の分野にわたる疾患のトータルマネジメントを行うには不十分であるといわざるをえないのが現状である。

このような脳卒中診療体制の不備を打破するため、日本脳卒中学会は脳卒中認定専門医制度を発足させた。昨年までにすでに1,000名以上の指導的な立場にある脳卒中診療医が一定の基準により脳卒中専門医として認定されたが、本年度からは脳卒中専門医試験が行われ、受験資格を有する第一線の若手医師が合格すれば脳卒中専門医として認定されてゆくことになる。

脳卒中専門医の受験資格は、神経学会、脳神経外科学会、リハビリテーション医学会、救急医療医学会、内科学会、外科学会、小児学会、小児神経学会、放射線学会、核医学会、老年医学会の専門医資格を有し、現在脳卒中診療に関与している医師であり、専門医としては基本領域の上の二階もしくは三階部分に相当し、脳卒

* Is stroke neurological disease or cardiac disease? Present status and future perspective in the concept and importance.

** Shin-ichiro UCHIYAMA, M.D.: 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕; Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-8666, JAPAN

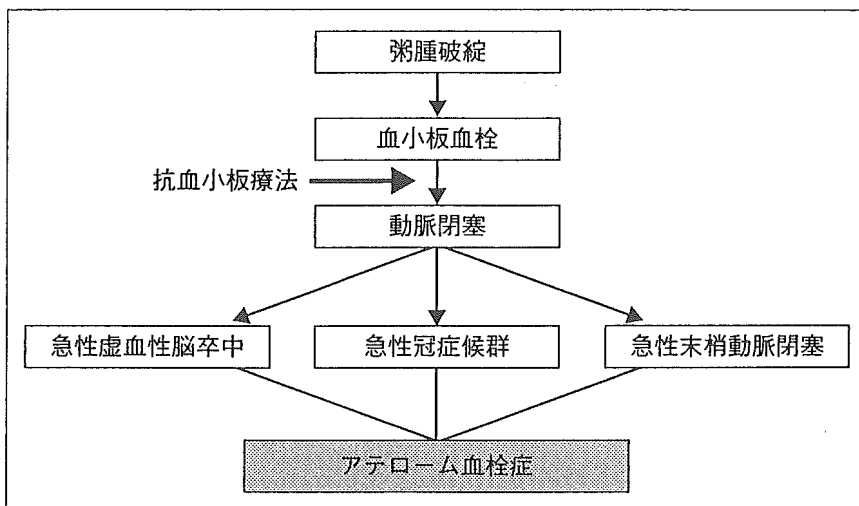


図1 アテローム血栓症と抗血小板療法のコンセプト

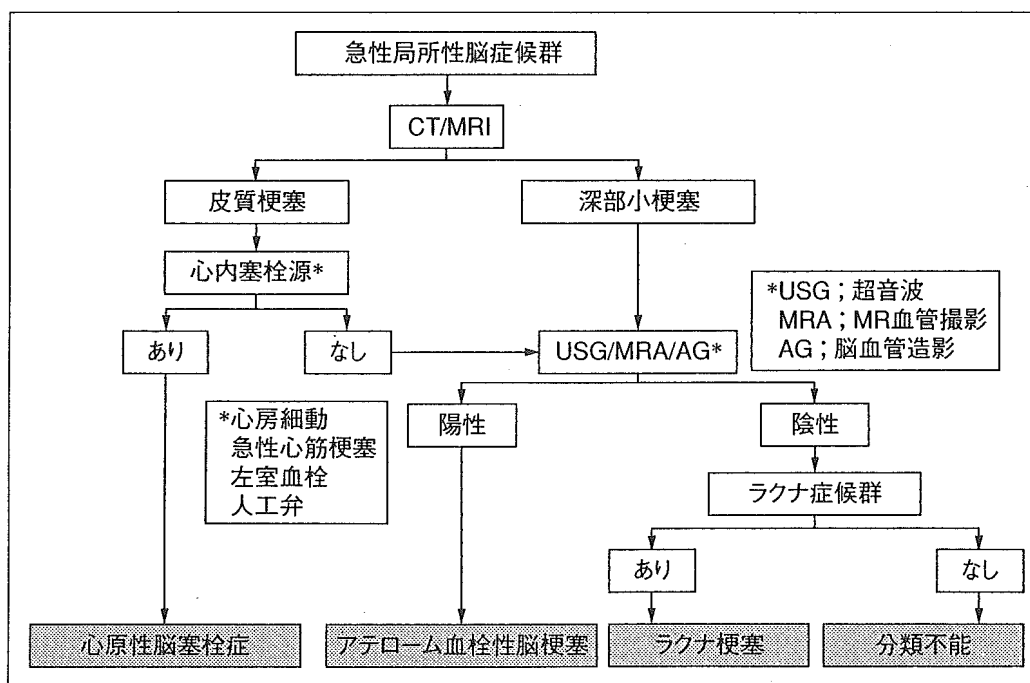


図2 急性虚血性脳卒中の分類²⁾

NINDS脳卒中データベースによる脳卒中診断のアルゴリズム

中の病態，疫学，診断，治療，予防に関する臨床的知識が要求されている。脳卒中専門医の誕生により，脳卒中診療レベルの向上と標準化が期待される。

循環器疾患としての脳卒中

脳卒中は脳血管の障害に起因して生じる急性疾患であり，心臓に起源がある血管障害のひとつであるという観点からみれば循環器疾患であるともいえる。血管はトータルすれば人間の最

大の臓器であり，心臓から血管に送り出される血液の3分の1は脳に供給されている。近年，脳梗塞は心筋梗塞，閉塞性動脈硬化症とともにアテローム血栓症と総称されるようになり，これらの疾患は粥腫破綻を契機に形成された血小板主体の血栓による血管閉塞という発生機序を共有している(図1)。また，これらアテローム血栓症の危険因子は，影響を及ぼす程度の差はあれ，高血圧，糖尿病，高脂血症，喫煙，肥満，さらにはこれらの重畳したメタボリックシンド

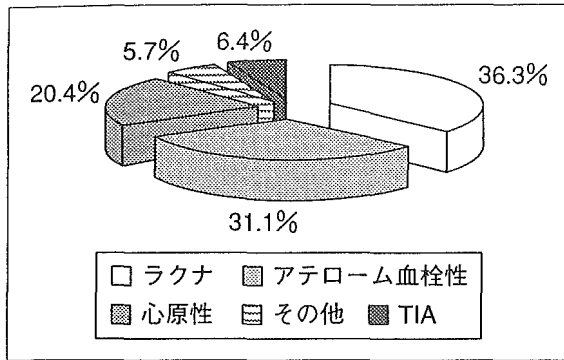


図3 発症後1週間以内に入院した脳梗塞患者の病型別頻度³⁾

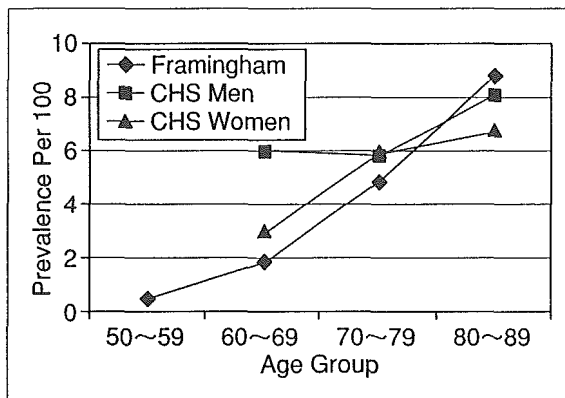


図4 加齢による心房細動の発生頻度の増加⁴⁾

ロームであることも共通している。

脳梗塞は今や脳卒中中の4分の3を占めるほど増加したが、臨床カテゴリーによりアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症の3大病型に分類される(図2)²⁾。アテローム血栓性脳梗塞は心筋梗塞と同じ大血管病であり、発生機序や危険因子は酷似している。近年、糖尿病や高脂血症の増加により、アテローム血栓性脳梗塞は日本人でも欧米人と同様に脳梗塞の最大の病型になりつつある(図3)³⁾。

心原性脳塞栓症も増加しており、かつては脳梗塞の15%または6分の1といわれたが、今では脳梗塞の20~30%を占めるようになった(図3)³⁾。心原性脳塞栓症が増加した最大の要因は、高齢者の増加による心房細動患者の増加である(図4)⁴⁾。心原性脳塞栓症の原因の3分の2は心房細動であり、この比率は現在も増加し続けている。心原性脳塞栓症の増加には診断技術の進歩も貢献している。経食道心エコーの普及により新たな心疾患が次々と報告されるようになった(表1および表2)⁵⁾。このような疾病構造の変化と医療

表1 TOAST分類における高リスクの心内塞栓源⁵⁾

1. 機械弁置換
2. 心房細動を伴った僧帽弁狭窄症
3. 心房細胞(孤立性心房細動以外)
4. 左房・左心耳血栓
5. 洞不全症候群
6. 急性心筋梗塞(< 4週間)
7. 左室血栓
8. 拡張型心筋症
9. 左室壁アキネジア
10. 左房粘液腫
11. 感染性心内膜炎

表2 TOAST分類における中等度リスクの心内塞栓源⁵⁾

1. 僧帽弁逸脱
2. 僧帽弁輪石灰化
3. 心房細動を伴わない僧帽弁狭窄症
4. 左房乱流(もやもやエコー)
5. 心房中隔瘤
6. 卵円孔開存
7. 心房粗動
8. 孤立性心房細動
9. 生体弁
10. 非細菌性血栓性心内膜炎
11. うっ血性心不全
12. 左室壁機能不全
13. 心筋梗塞(> 4週間, < 6か月)

技術の向上は、われわれに脳と心臓の密接な関係をますます強調する結果をもたらした。

今後、脳卒中の研究には循環器科医との共同研究が必要であり、循環器科医自身も循環器疾患としての脳卒中に興味をもち始めているのは世界的なトレンドであるように思われる。

アテローム血栓症

2002年の世界保健機関(WHO)の報告によれば、世界の死因の28%を心筋梗塞と脳梗塞を含むアテローム血栓症が占め、感染症の19%、癌の12%を上回り、圧倒的に首位の座を占めている(図5)⁶⁾。このように、アテローム血栓症は世界の死因の3割近くを占めるもっとも重要な疾患であり、今後も高齢者と生活習慣病の増加により増え続けるであろうと予測されている。心臓と脳という臓器の特異性に由来する相違はあるにせよ、動脈硬化から血栓形成に至るプロセスは共通であり、予防や治療の対策には共通の戦略が必要である(図1)。