

図 1 頭部 MRI  
(1999年8月入院時)

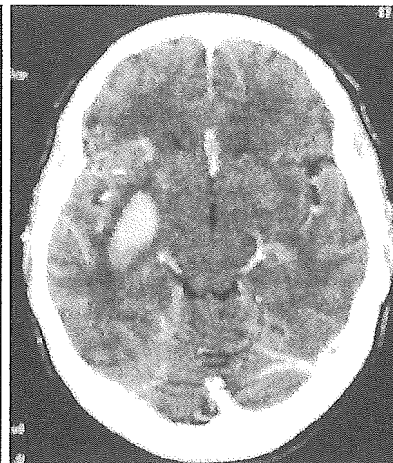


図 2 頭部 CT 所見  
(1999年8月入院時)

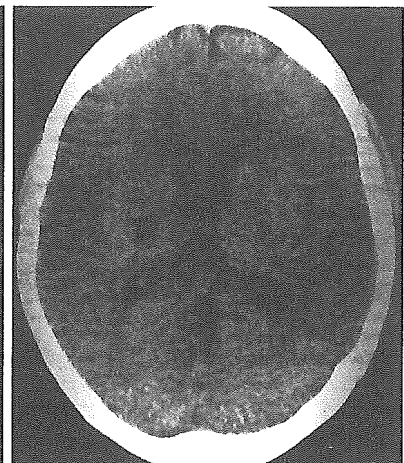


図 3 頭部 CT 所見  
(1998年5月7日)

なし。副腎 CT 所見：異常なし。

入院後経過：入院時より安静臥床のもとで降圧薬による降圧と脳浮腫に対してグリセロールの投与を行った。血腫は入院時の 12 mL から退院時（9月3日）には 3 mL まで縮小。右下肢の自覚的なしびれ感持続していたが、筋力は MMT 5-まで改善。日常生活にはまったく支障なく退院となる。

#### 考 察

図 3 に 1998 年 5 月 7 日に施行された本症例の頭部 CT 像を示す。右大脳基底核に直径 15 mm の小梗塞巣を認める。この所見を勘案すれば、本症例は陳旧性の小梗塞（ラクナ梗塞）巣を中心に生じた脳出血と考えられる。

ラクナ梗塞は生命予後が良好であるために、病理学的に穿通枝の閉塞機序を病理学的に確認する機会が少なく、発生機序に関しては議論が多い。しかし、穿通枝自体の血管病変（small vessel disease）がその原因とする説が以前から有力である。穿通枝自体の血管病変としては microatheroma（微小粥腫）とよばれるアテローム硬化性変化を主体とするものと、lipohyalinosis とよばれる高血圧性変化を主体とするものの 2 つがある。

microatheroma は主幹動脈から分岐した直後の穿通枝近位部に生じたアテローム硬化性変化をさす。これにより直径が 400~900  $\mu\text{m}$  の太い穿通枝が閉塞することになり、梗塞巣は 10~20 mm 程度の比較的大きい梗塞巣となる。症候性のラクナ梗塞の発生機序としてはもっとも頻度が高いとされている。ア

テローム部の血栓形成が閉塞の直接原因であるか否かに関しては議論が多いが、ラクナ梗塞急性期に血小板の活性化がみられたとして血栓の関与を示唆する報告もある<sup>1)</sup>。

lipohyalinosis は直径 200  $\mu\text{m}$  以下の穿通枝末梢にみられる血管病変で、動脈の内膜と中膜の壁構造が完全に消失し膠原繊維に置換され、一部には類線維素様物質（hyalinoid substance）の沈着を認める。lipohyalinosis の原因は高血圧によって生じた内皮細胞障害に起因する動脈壊死であるとされ、穿通枝末梢の動脈壊死を起こした部分が閉塞することによって 5 mm 以下の小型のラクナ梗塞を生ずる。臨床的には高血圧と強い相関があり、多くは無症候性であるとされている。またこの病態では血小板は活性化されていないという報告が多い。

さて、穿通枝の閉塞の原因となるアテローム硬化性病変には上述の microatheroma の他に穿通枝入口部を閉塞する主幹動脈のプラークがあることが Caplan<sup>2)</sup>により提唱されてきた。最近では超高磁場 MRI により穿通枝入口部に位置するプラークが画像としてとらえられるようになり、microatheroma によるラクナ梗塞との異同が再び脚光を浴びている。これは主幹動脈のアテローム硬化性病変が穿通枝閉塞の原因となっている点でラクナ梗塞とは異なるが、臨床的に両者を厳密に区別することは困難である。この病態は branch atheromatous disease (BAD) としてラクナ梗塞と区別されている。BAD ではときに複数の穿通枝が同時に起始部で閉塞することがあり、病巣は 10~30 mm と大型でアテローム血栓性脳

表 1 古典的ラクナ症候群

臨床病型	主な責任病巣	責任穿通枝	症候
Pure motor hemiplegia	対側の内包後脚から放線冠	中大脳動脈からの分枝	顔面を含む半身の筋力低下
Pure sensory stroke	対側の視床後腹側核	後大脳動脈からの分枝	顔面、上下肢を含む片側の自覚的な異常感覚
Ataxic hemiparesis	対側の橋底部、内包後脚、放線冠	脳底動脈からの分枝	一側上下肢の軽度の麻痺と同側の小脳性運動失調
Dysarthria-clumsy hand syndrome	対側の橋底部、内包、放線冠	脳底動脈からの分枝	構音障害と一側の手の拙劣症、顔面神経麻痺、舌偏位、嚥下障害
Sensorimotor stroke	対側の内包後脚、放線冠、視床後腹側核	中大脳動脈からの分枝 後大脳動脈からの分枝	顔面、上下肢の運動麻痺と知覚障害

梗塞と同様の病態であり、血栓の関与が考えられている。

その他、ラクナ梗塞の原因として頸動脈からの微小栓子 (artery to artery embolism) や心原性塞栓によって穿通枝が閉塞される可能性も指摘されているが、いずれも頻度は低いと考えられている。ラクナ梗塞の 10%程度といわれている<sup>3)</sup>。

さて、本症例に認められた陳旧性小梗塞巣の病態に関しては不明であるが、その病巣のサイズからは microatheroma によるラクナ梗塞のほかに、15年以上にわたる高血圧症の既往歴と血清総コレステロール、中性脂肪および LDL コレステロールの上昇などから主幹動脈のアテローム硬化性病変に基づく BAD, または心臓から大動脈弓部を含み内頸動脈系にいたる部位の、アテローム硬化性病変に基づく artery to artery 塞栓による機序も否定はできない。

症候学的にみて、ラクナ梗塞は症状が軽微であることが多く、発症当日に専門の医療機関を受診することは多くない。しかし表 1 に示す臨床症候を認める患者に対しては、ラクナ梗塞を疑って鑑別診断を行い、治療を考えていく必要がある。本症例はラクナ梗塞としては表 1 の Sensorimotor stroke に該当すると考えられる。実際に臨床症候からラクナ梗塞を疑うことはそれほど困難なことではないが、同様の症候が穿通枝領域の小出血、上述の BAD によるものや塞栓性機序によるものでも起こりうることに注意が必要である。したがってラクナ梗塞を疑った場合には、CT や MRI による出血の確認、MRA や 3D CT アンジオグラフィなどによる主幹動脈の硬化性病変の確認、心電図による不整脈の確認、心エコー (とくに経食道エコー) による心房内血栓の確認、頸部超音波検査による頸動脈病変の確認を行い、

脳出血、BAD や脳塞栓を鑑別する必要がある。

### アスピリンの投与量

一般に脳梗塞に対する抗血小板療法においては、アスピリンがもっとも基本的な薬剤である。わが国では、少量投与 (80~250 mg/日) が一般的であり、現在は製剤の関係から 81~100 mg/日の投与がほとんどである。

本症例は、退院後からアスピリン 500 mg の投与を開始され、その 1 年 3 ヶ月後に脳出血を発症したことになるが、ラクナ梗塞に対するアスピリンの再発予防効果に関してはいまだ結論が出ていない。しかし梗塞巣が 10~20 mm のサイズであればその原因として microatheroma が疑われ、アテローム硬化性病変に伴う血小板の活性化を考えに入れて治療する必要がある。またこの病変がアテローム血栓性機序による主幹動脈病変に起因するもの (BAD) である可能性も実際には否定できないことが多く、やはりアテローム血栓性脳梗塞に準じたアスピリンやチクロピジンなどによる抗血小板療法を試みることになる。

アスピリンの至適用量についてはいまだ議論があるが、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) の解析結果からは、アスピリンの血管イベント抑止効果には J カーブ現象が認められ、75~150 mg がもっとも抑止効果が優れていて、75 mg 未満の低用量では有意な効果は認められないという結果が示されている<sup>4)</sup>。また、150 mg 以上の高用量による副作用としては消化器症状がもっとも多いことはよく知られているが、さらに脳内出血も明らかに増加する印象が強いが、議論のあるところである。アスピリン投与に伴う脳出血は少なく (0.2 イベント/1000

人・年),この発症率は一次・二次予防にかかわらず同率であるという報告もある<sup>5)</sup>一方,アスピリン投与により脳内出血のリスクは0.74から4.34に増加するという報告もある<sup>6)</sup>。さらに, microatheroma などの microangiopathy がアスピリン投与後の脳内出血に関与しているとする報告がある<sup>7)</sup>。これらのエビデンスからやはり高用量のアスピリンが脳梗塞後の脳内出血を引き起こす可能性が示唆され,本症例ではアテローム硬化性病変である microatheroma の破綻に基づく出血であり,発症には高用量のアスピリンが関与していた可能性は否定できないと考えら

れた。

#### 文献

- 1) 棚橋紀夫. 臨床医 1997 ; 23 : 35-9.
- 2) Caplan LR. Neurology 1989 ; 39 : 1246-50.
- 3) Fisher CM. Cerebrovasc Dis 1991 ; 1 : 311-20.
- 4) Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002 ; 324 : 71-86.
- 5) Gorelick PB, Weisman SM. Stroke 2005 ; 36 : 1801-7.
- 6) Ariesen MJ, Algra A, Koudstaal PJ, et al. Stroke 2004 ; 35 : 710-4.
- 7) Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Stroke 2003 ; 34 : 2459-62.

## 重症度評価の重要性と問題点

寺山 靖夫

### ポイント

- ▶ 脳卒中重症度とは一般的に患者の神経学的脱落症状を統合して得られる機能的な障害の程度を示し、脱落症状を評価し点数化したものを一般にストロークスケールと呼び、脳卒中重症度のものさしとして使用しているが、客観的で定量的なスケールは少ないのが現状である。
- ▶ 急性期の重症度評価は、個々の患者にみられる神経学的脱落症状の組み合わせから、奥に潜む病態の重大さ、回復の程度、増悪・再発の可能性などを読み取り、発症後も起こりうるさまざまな事態を検知し的確に対処するために重要である。
- ▶ t-PA などの抗血栓療法に伴う出血性梗塞の兆候、画像検査のタイミングをいち早く検知し、状況によっては他の治療への速やかな転換を図るためにベッドサイドでの重症度判定は重要である。

脳梗塞の超急性期治療の分野にわが国でもようやく t-PA (tissue plasminogen activator) が認可され、実際の脳卒中診療の現場でその薬効を実感すると同時に問題点が浮き彫りにされてきた。

実際に t-PA による治療を行うにあたり、まず問題になるのは、適応患者の選択である。これに関しては、すでに t-PA が広く使用されていた諸外国からさまざまな報告がある<sup>1,2)</sup>。患者選択の基準は t-PA による出血性合併症によって引き起こされる患者の不利益を可能な限り最小限にとどめることを目的として定められているが、なかでも、患者の同意、発症時間の推定、患者年齢、抛り所とする画像診断、重症度の判定などが重要な因子である。同意、発症時間、年齢および画像診断に関しては他項に譲るが、本稿では t-PA 時代の脳卒中の診断と治療において重症度判定が重要である理由と判定方法および問題点について解説する。

### 脳卒中重症度とは何か？

脳卒中重症度は一般的に integrated functional deficit、すなわち患者の神経学的脱落症状を統合して得られる機能的な障害の程度を示す。

脳卒中急性期においては、意識障害、失語、失認、半盲、麻痺などの症候を統合したものであり、慢性期においては、脳卒中発作によって障害される ADL (activity of daily living) や QOL (quality of life) などが重症度として表現される。

急性期の重症度は、個々の患者にみられる神経学的脱落症状の組み合わせから、奥に潜む病態の重大さ、回復の程度、増悪・再発の可能性などを読み取り、発症後も起こりうるさまざまな事態を検知して的確に対処するために非常に重要である。しかし、多彩な神経症状のどこに注目しどれを重視するかは脳卒中診療に精通した専門家の視点が必要である。神経学的脱落症状をエキスパートの注目度の高い順に重みをつけて合算し点数化したものを一般にストロークスケールと呼び、脳卒中重症度のものさしとして使用しているが、脳機能の特殊性から重み付けが難しく客観的で定量的なスケールは非常に少ないのが現状である<sup>3,4)</sup>。

てらやま やすお：岩手医科大学神経内科 ☎ 020-8505 盛岡市内丸 19-1

## t-PA 時代の脳卒中診断に 重症度評価が重要である理由

### 1. 患者の病状を客観的にモニターして治療効果を的確に判定し、病状の変化に速やかにかつ臨機応変に対応する必要がある

t-PA のみならず脳保護薬、血管内治療など脳卒中急性期の治療法が多様化し、脳卒中、特に脳梗塞が心筋梗塞とならんで真の神経学的緊急症と認識されるようになり、適切な治療の選択が患者の予後に今まで以上に大きな影響を与えるようになってきた。フォローアップや治療効果判定を目的として CT や MRI 検査を行うことも必要ではあるが、そのために病状が不安定な急性期の患者を頻繁に移動させることよりもベッドサイドでの病状の観察と客観的な臨床的な重症度評価が重要であることが再認識されつつある。

### 2. 出血性梗塞の兆候、画像検査のタイミングを検知する必要性

脳梗塞に対する t-PA による治療においては再開通に伴う出血性梗塞の危険性が常に伴い、その兆候をいち早く察知し的確な検査のタイミングと対策が重要である。急性期の病態は不安定で外界の影響を受けやすく画像検査を頻繁には行えない。ベッドサイドでの重症度評価によつて的確な画像検査のタイミングを知ることが可能になる。

### 3. 治療効果の客観的評価の必要性

急性期脳梗塞に対する evidence に根ざした治療を行うことの必要性から、従来からある治療薬の再評価や抗血栓薬や脳保護薬などに代表される新たな治験薬や先進的治療法の開発が進むことが今後も予想され、それらの evidence に基づいた評価・再評価が重要な課題となりつつある。そのためには、治験に組み入れる患者の客観的な選択基準を重症度によって明確にする必要があり、さらに客観的かつ定量的な治療効果を重症度によって比較・評価する必要がある。

## t-PA 時代に求められる ストロークスケールの条件と問題点

このように脳卒中患者の経過観察、予後予測、治療効果判定のうえで、患者の臨床症状、臨床的重症度、神経機能状態、ADL などの客観的な評価はきわめて重要であることに異論はない。前述の通り、脳卒中患者の客観的臨床評価、特に定量的重症度評価のためにストロークスケールが生み出され、最近の EBM (evidence based medicine) の趨勢とともにその需要が急速に高まっている。Scandinavian Stroke Scale<sup>5)</sup>、Canadian Stroke Scale<sup>6)</sup>、NIH Stroke Scale<sup>7)</sup> など、これまでに数多くのストロークスケールが開発されてきたが、定量性、客観性の点から見て、現在この要請に応えられるような理想的なスケールはほとんど存在しないといっても過言ではない<sup>8)</sup>。しかし、そのなかで日本脳卒中学会ストロークスケール委員会により作成された Japan Stroke Scale (JSS)<sup>9)</sup> は真の定量的重症度評価を目的として作成されたスケールであり NIH Stroke Scale などの比較においてもその有用性が実証されつつある<sup>10)</sup>。

さらに、t-PA 時代における脳梗塞診療においては重症度の客観的評価は重要であり、ストロークスケールに課される必要条件として下記のもの挙げられる。

### 1. 客観的であること、定量的であること、そして医師のみならずコメディカルでも迅速に行えて検者間のばらつきが少ないこと

AHA guideline でもわが国での protocol でも t-PA は発症後 3 時間以内の使用が推奨されている (the faster, the better) が、重症度評価のための神経学的検査に手間取ることが実際には比較的多い<sup>11)</sup>。わが国では t-PA 使用の際に NIHSS による重症度チェックを 15 分ごとに行うことを推奨しているが、実際には NIHSS 評価に要する時間はかなりなもので、脳卒中学会ストロークスケール委員会によるパイロットスタディでは NIHSS による評価時間は平均 10.5 分を要することが示されている。これに対して、JSS による

	検査に要する時間(分)	inter-rater reliability**	尺度の種類
NIHSS	10.5±3.6* (11.4±4.2)	$\kappa=0.49$	順序尺度
JSS	3.6±2.5* (3.3±3.1)	$\kappa=0.78$	比例尺度

\*35人の脳卒中診療医による。( )内は35人の看護師による測定。

\*\*35人の診療医と看護師による信頼度

1. reliability (信頼性) inter-rater reliability intra-rater reliability
2. validity (妥当性)
3. responsiveness, sensitiveness (反応性, 感受性)
4. quantitiveness (定量性) proportional scale (比例尺度) weights (重み付け)

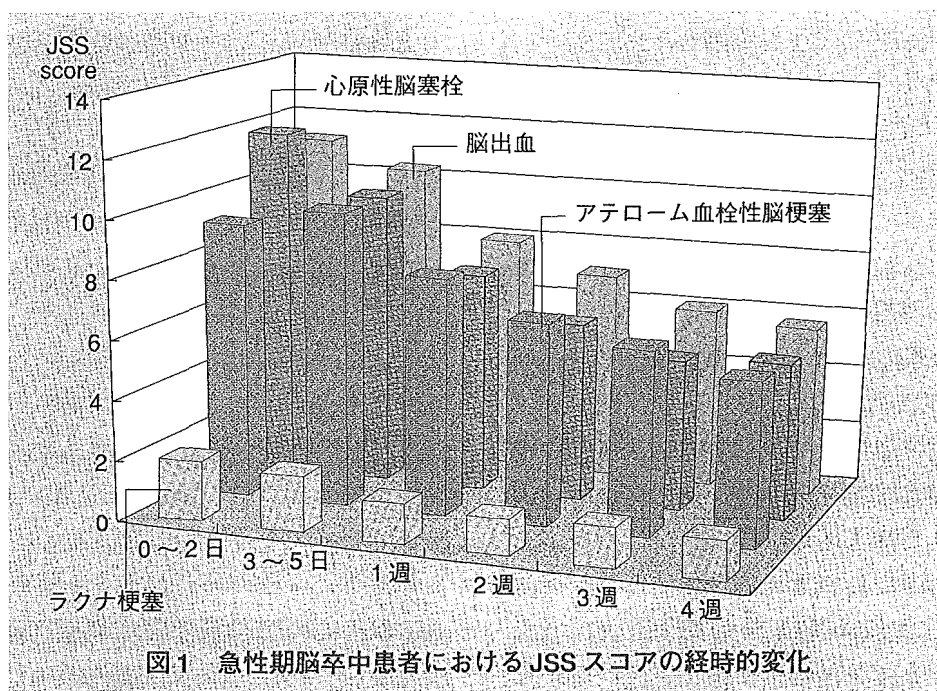


図1 急性期脳卒中患者におけるJSSスコアの経時的変化

評価は平均3.6分でありJSSの優位性が示されている。さらに異なった職種による重症度判定においてもJSSはNIHSSに比較して一致度が高い(表1)。

## 2. 時々刻々と変化する重症度の検出が可能であること

詳細は他著<sup>12)</sup>に譲るがストロークスケールの必須条件(表2)の一つとして、感受性または反応性(sensitivity or responsiveness)が重要であるが、これは治療の経過中に起こりうる微妙な臨床症状の変化をスケールが検知しうるかどうかを意味する。図1は脳卒中患者100例について急性期JSSによる重症度スコアの経時的変化を観察し

た結果である。脳出血および心原性脳塞栓患者においては発症時のスコアがもっとも高く、その後すぐに低下している。これに対しアテローム血栓性脳梗塞の患者ではスコアのピークは発症後3~5日にあり、その後低下している。これは、脳出血および脳塞栓は発症時から重症であり脳血栓は発症後数日以内に悪化するという、われわれが実際の患者を診察してもつ印象そのものを映し出している。これに対しNIHSSに代表される過去のストロークスケールにおいてはこのような急性期の時間的な変化を捉えることは容易ではない。特に、症状の変化に応じて治療の臨機応変な変更が必要とされるt-PA治療においては

NIHSS の感受性(反応性)には問題が残る。

### 3. 予後予測を客観的に行えること

脳卒中の長期予後を発症時の重症度から推測することには方法論的に議論があるが、発症3カ月程度の予後予測を行うことには異論はない。そのためにも発症時の重症度を客観的かつ定量的に評価し、入院日数や入院費用などの定量的数値と比較検討することは重要であり、そのためにも重症度には定量性が求められる。

JSS による重症度評価では、実際に小数点以下2桁の数値の加算をしなければならない煩雑さなどは問題として残されてはいるが、客観的定量性と医師、看護師、コメディカルの誰もが簡便にかつ速やかに行える利点を考えれば、やはり実際のt-PA治療には必要不可欠な重症度判定法である。

●おわりに t-PA は日本で最初に開発された薬剤であり、われわれはその有用性と問題点を客観的にかつ明確にする義務がある。その努力が次の新しい脳梗塞急性期治療薬の開発につながるものとする。客観的・定量的重症度診断はそのためにも重要であり、今後さらにその重要性が高まって行くものと思われる。

#### 文献

- 1) Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W: Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke; present status. *Stroke* 34: 575-583, 2003
- 2) Mitsias PD, et al: Multiparametric iterative self-organizing MR imaging data analysis technique for assessment of tissue viability in acute cerebral ischemia. *AJNR* 25: 1499-1508, 2005
- 3) 寺山靖夫: 脳卒中急性期の診断・治療の新展開 急性期脳卒中の重症度診断と予後—Stroke scale. *Medicina* 32: 2248-2252, 1995
- 4) 後藤文男: 脳虚血の臨床をめぐるトピックス Stroke scale. *Clinical Neuroscience* 17: 533-541, 1999
- 5) Scandinavian Stroke Study Group: Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke; Background and study protocol. *Stroke* 16: 885-890, 1985
- 6) Cote R, et al: The Canadian Neurological Scale; A preliminary study in acute stroke. *Stroke* 17: 731-737, 1986
- 7) Brott T, et al: Measurements of acute cerebral infarction; A clinical examination scale. *Stroke* 20: 864-870, 1989
- 8) 寺山靖夫: 脳血管障害治療の評価—stroke scale. *Annual Review 神経* 1995, pp 124-133, 中外医学社, 1995
- 9) Gotoh F, Terayama Y, Amano T: Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale Japan Stroke Scale. *Stroke* 32: 1800-1807, 2001
- 10) 寺山靖夫: 日本脳卒中スケール(Japan Stroke Scale)の目的と意義, 小林祥泰(編): 脳卒中データバンク 2005, 中山書店, 2005
- 11) Spranger M, et al: Acute ischaemic stroke; Revascularizing therapy. *Stroke Council of the American Heart Association. J Neurol S* 245: 567-572, 1998
- 12) 寺山靖夫: 脳血管障害クリニカルプラクティス 脳卒中重症度スケール(急性期). *日医雑誌* 126: 39-42, 2001

## ストレスと脳卒中発症・再発予防

寺山靖夫\*

### 要 旨

- 1) 現状では、ストレスの本質を明確に定義し標準化して論ずることは困難であるが、ストレスと脳卒中発症の関係を論ずることは、ストレスによってもたらされるさまざまな心血管系の変化を論ずることになる。
- 2) 心理的ストレスが脳血管系に及ぼす影響に関してはさまざまな報告があるが、これが脳卒中発症の危険因子となる可能性がある。
- 3) したがって、心理的ストレスの解除は脳卒中発症の予防にもなりうるが、必ずしも容易なことではない。

### はじめに

脳卒中専門医にとって脳卒中発症の危険因子として論じられる「ストレス」といえば、脳虚血に伴う oxidative stress であろう。しかし、世の中では「ストレス」といえば「心理的ストレス」であり、これは喫煙や高血圧よりもポピュラーな脳卒中発症の危険因子として認識されている。ここで私に与えられている課題は、この心理的ストレスと脳卒中発症の関係を論ずることであろう。

さて、心理的ストレスと脳卒中発症の関連は医学的には未解決の問題で、ストレスそのものが強い発症危険因子とする報告<sup>1~4)</sup>から、まったく関係がないとする報告までさまざまである。本稿では、心理的ストレスが生体に与える影響を文献的に検討したうえで、これが脳卒中発症の危険因子となりうるか、またそうであれば予防可能な因子か否かについて解説してみる。

### ストレスとは

「ストレス」という言葉は、元来工学系の分野で用いられ、「外力により物体に生ずるゆがみ」を意味する用語であったが、これを医学の領域に導入したのはストレス学説で有名な Selye である<sup>5)</sup>。医学的、生物学的な「ストレス」とは、「さまざまな外的刺激が加わった場合に生ずる生体内のゆがみ」と定義され、その反応(ストレス反応)はどのような刺激に対しても同じに生ずる非特異的な反応であるとされている<sup>6,7)</sup>。

ストレス反応を惹起させる外的刺激(ストレッサー)としては、生物の生活環境のすべてが含まれる(表1)。このうち心理的ストレス以外は、客観的な評価や定量が可能であり十分に研究されているが、実体がなく定量化が不可能で標準化が困難な心理的ストレスが今日、「ストレス」として一般的になっている。

\*TERAYAMA Yasuo 岩手医科大学医学部神経内科学講座〔〒020-8505 盛岡市内丸19-1〕



表1 ストレス反応を惹起させる外的刺激  
(ストレッサー)

物理的刺激：寒冷，高温，熱傷，放射線，騒音など  
 科学的刺激：酸素，飢餓，薬物，過食など  
 生物的刺激：細菌，花粉など  
 心理的刺激：配偶者の死，離婚，試験，恐怖，怒りなど

## ストレスによる身体の反応

心理的ストレスの医学的に確立された定義はないが，そのような外的刺激が存在することが確からしいことは日常生活のさまざまな場面から推測される。心理的ストレスというものが存在すると仮定したうえで，それによって惹起される身体の反応としてこれまでに知られているものを表2に示す。要約すると，五感を通して大脳皮質に伝えられた刺激は海馬を経て大脳辺縁系に伝達され，不安，恐怖，怒り，悲しみ，喜びなどの情動興奮を引き起こす。この興奮が視床下部に伝えられることによって自律神経，内分泌，免疫のシステムにさまざまな反応を引き起こす。

さて，心理的ストレスが脳卒中発症に影響を与えるとするならば，その機序として想定されるのは表2のうち，主に自律神経系の反応によるものである。「怒り」や「悲しみ」，さらには「生命の危機」など，何らかの心理的な負荷を感じた個体は，副腎皮質からアドレナリンが，交感神経末端からはノルアドレナリンが血中に放出されて，高血圧，心拍数の増加，大血管拡張，末梢血管収縮および血小板凝集能亢進を引き起こすことが知られている。これらの反応は，本来緊急時の生体の合目的な反応であるが，すでに動脈硬化による血管内皮障害を有する人間にとっては血栓形成性あるいは血管破壊性に作用して，脳卒中を惹起することは想像に難くない。

したがって，動脈硬化を惹起する生活習慣病のコントロールが，やはり脳卒中発症予防の重要な因子である。心理的ストレスの強い個体ほど喫煙，飲酒および食習慣において脳卒中の危険因子を有する頻度が高く，これが脳卒中を発症しやすくしているという報告がある<sup>8,9)</sup>。このような集団では頸動脈の動脈硬化性変化が強く，高血圧を有

表2 心理的ストレスにより惹起される神経系の反応

中枢神経系  
 c-fos, c-jun の発現と伝達物質の生成  
 ノルアドレナリン，ドパミン，セロトニンの産生  
 自律神経系  
 ACTH, ACTH 放出ホルモン，アルギニンバソプレシンの産生・放出  
 副 腎  
 アドレナリン，ノルアドレナリンの産生

表3 心理的ストレスの評価スケール

The serial Color-Word Test (CWT)  
 Stroop test  
 The cold pressor test  
 Raven's matrices  
 Mirror-image tracing  
 Anticipation of exercise

する黒人においては，心理的ストレスを減らすことで動脈硬化が改善したという報告もある<sup>10)</sup>。これらの事実を認めるならば，心理的ストレスは生活習慣病に次ぐ脳卒中発症の潜在的な危険因子であり，修正可能な危険因子でもあるといえる。

## ストレスの評価

心理的ストレスの脳卒中発症に及ぼす影響を研究するうえで障害となる大きな原因は，上述の通りストレスそのものを測定，定量することが困難なことである。

しかし，心理的ストレスを定量化しようとする試みは以前より行われてきた。また，心理的ストレスの評価方法に関する文献は数多くあり，表3にはこれまでに報告された主な評価方法を示すが，いずれにせよ定量化のできない主観的な尺度である。

中年男性 7495 人の脳卒中発症を調査した Göteborg スタディ (Sweden) では，心理的ストレスを精神的な緊張と不安と定義し，それらを強度の点から五段階に分けて評価している<sup>1)</sup>。最近では，ストレスの強度と頻度を自己採点し，それをストレスの重症度評価とする半定量的な self-reported stress 評価がよく利用されている。しかし，心理的ストレスを評価する試みに対し，研究室レベルで

の心理テストと日常生活で経験する実際の心理的ストレスとの間に、どれほどの関連があるかを疑問視する意見もある<sup>11)</sup>。

ストレスの強度を表す生物学的マーカーを求めている研究も行われている。Truelsen らによれば、apoptosis と細胞死に拮抗する gene である Bcl- protooncogene の発現がストレスを与えられたマウスにおいて減少していることから、ストレス強度の生物学的指標になる可能性があることを報告している<sup>12,13)</sup>。さらに、臨床的なストレスマーカーとして唾液中のクロモグラニン A (CgA) が注目されている<sup>14)</sup>。この物質は副腎髄質クロム親和性細胞や交感神経ニューロンから分泌される主要な蛋白質の一種であるが、心理的ストレス時に唾液中 CgA は速やかに上昇し、運動負荷などの肉体的ストレス時には増加しない。高感度の心理的ストレス指標として注目されている。

心理的ストレスの標準化にはさまざまな問題があるが、ストレスと脳卒中発症の関連を求めた大規模研究は数多く行われ、心理的ストレスと脳卒中発症の間には重大な関連があることが明らかになってきている。

前述の Göteborg スタディによれば、ストレスが強い人間はストレスのない人間に比べ、脳卒中の発症のリスクが2倍高いと報告している。

238 人の高血圧症患者を約 10 年間 follow up した Sweden での研究では、43 人が脳卒中を発症し、発症にはストレスに対する適応性 (ストレス反応性) が強くかかわると報告している<sup>15)</sup>。このストレス反応性は個々に異なり、反応性の強弱により脳卒中の発症に影響すると推論しているが、Everson らはこれを脳卒中の“新たな危険因子”として提唱している<sup>16)</sup>。2303 人の Finland の中年男性を 11 年間 follow up したこの研究では、自転車エルゴメーター検査直前の血圧上昇の程度と心理的ストレスの間に相関を見だし、これをストレスの強度を表す指標とした。血圧上昇の程度が大きく教育レベルの低い人間は、教育レベルが高く血圧上昇の少ない人間に比べ約 3 倍も脳卒中を発症していたという。

これらは中年男性をもとにした調査報告であるが、ストレスの負荷による脳卒中発症のリスクに

男女差はないとする報告がある<sup>13)</sup>。

---

## ストレスと血圧

---

上述の通り、精神的な緊張と不安にさらされる環境では、血圧はそうでない環境に比し高値であり、血圧の変動が脳卒中の発症に大きく影響することは確からしい<sup>17~20)</sup>。それでは、心理的ストレスにより惹起された高血圧がどのように脳卒中発症に関与するのか。この問いに対しては、以下に示すような報告がある。

### 1. ストレスと血管内皮障害

持続する心理的ストレスが高血圧を惹起させヒト血管内皮の一過性の機能障害を引き起こすという報告があり<sup>21)</sup>、内皮の機能障害によって NO の減少、血管収縮、白血球粘着、血小板凝集の亢進が生じ、動脈硬化をさらに増悪させることが動物実験によって確かめられている<sup>22,23)</sup>。

### 2. ストレスと頸動脈病変

心理的ストレスによる高血圧と内皮障害が続くと、頸動脈の内膜肥厚が惹起されこれが閉塞性脳卒中に関連があり<sup>24)</sup>、持続するストレスと頸動脈病変の進行の間に密接な関連があるとする報告がある<sup>25~28)</sup>。

---

## 終わりに—ストレスは脳卒中発症・再発の危険因子か?—

---

以上のように、心理的ストレスの本質を明確に定義し標準化して論ずることは現状では容易ではないが、心理的ストレスが脳血管系に及ぼす影響に関してはさまざまな傍証と報告があり、やはり心理的ストレスが脳卒中発症の危険因子となる可能性がある。したがって、心理的ストレスの解除は脳卒中発症の予防にもなりうるが、心理的ストレスに対する反応と耐性は個々によって異なり、必ずしも容易なことではないと考えられる。心理的ストレスの多い現代において、この問題は早急に解決されなければならないが、そのためには心理的ストレスの実体の解明とそれを客観的に評価する標準化された尺度を見いだすことが重要である。

..... 文 献 .....

- 1) Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, et al : Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* **21** : 223-229, 1990
- 2) Kleinman Y, Korn-Lubetzki I, Eliashiv S, et al : High frequency of hemorrhagic strokes in Jerusalem during the Persian Gulf War. *Neurology* **42** (Abstract) : 2225-2226, 1992
- 3) House A, Dennis M, Mogridge L, et al : Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **53** : 1024-1028, 1990
- 4) Adler R, MacRitchie K, Engel GL : Psychologic processes and ischemic stroke (occlusive cerebrovascular disease). *Psychosomat Med* **33** : 1-29, 1971
- 5) Selye H : History of the stress concept. *Handbook of Stress*, Goldberger L, Breznitz S (eds), Free Press, New York, 1993, pp 7-21
- 6) 石川俊男 : ストレスの概念. ストレス診療ハンドブック第2版, 河野友信, 吾郷晋浩, 石川俊男, 他編, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003, pp 2-5
- 7) 松田頌史 : ストレスの生理. ストレス診療ハンドブック第2版, 河野友信, 吾郷晋浩, 石川俊男, 他編, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003, pp 6-13
- 8) Kattapong VJ, Eaton OM, Becker TM : Stroke risk factor knowledge in university students. *J Am Coll Health* **44** : 236-238, 1996
- 9) Sug YS, Heller RF, Levi C, et al : Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* **32** : 1926-1930, 2001
- 10) Castillo-Richmond A, Schneider RH, Alexander CN, et al : Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* **31** : 568-573, 2000
- 11) Pickering T, Gerin W : Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension : a critical view. *Ann Behav Med* **12** : 3-16, 1990
- 12) DeVries AC, Joh HD, Bernard O, et al : Social stress exacerbates stroke outcome by suppressing Bcl-2 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 11824-11828, 2001
- 13) Truelsen T, Nielsen N, Boysen G, et al : Self-reported stress and risk of stroke. *Stroke* **34** : 856-862, 2003
- 14) Takiyyuddin MA, Parmer RJ, Kailasam MT, et al : Chromogranin A in human hypertension—Influence of heredity—. *Hypertension* **26** : 213-220, 1995
- 15) Andre-Petersson L, Engstrom G, Hagberg B, et al : Adaptive behavior in stressful situations and stroke incidence in hypertensive men : results from prospective cohort study “men born in 1914” in Malmo, Sweden. *Stroke* **32** : 1712-1720, 2001
- 16) Everson SA, Lynch JW, Kaplan GA, et al : Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. *Stroke* **32** : 1263-1270, 2001
- 17) Menkes MS, Matthews KA, Kranz DS, et al : Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension* **14** : 524-530, 1989
- 18) Carroll D, Davey Smith G, Sheffield D, et al : Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure data from the Whitchall II study. *Br Med J* **310** : 771-776, 1995
- 19) Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, et al : Anticipatory blood pressure response to exercise predicts future high blood pressure in middle-aged men. *Hypertension* **27** : 1059-1064, 1996
- 20) Matthews KA, Woodall KL, Allen MT, et al : Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension* **22** : 479-485, 1993
- 21) Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al : Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* **102** : 2473-2478, 2000
- 22) Strawn W, Bondjers G, Kaplan J, et al : Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* **68** : 1270-1279, 1991
- 23) Williams JK, Kaplan JR, Manuck SB : Effects of psychosocial stress on endothelium-mediated dilatation of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* **92** : 1819-1823, 1993
- 24) Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al : Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* **58** : 113-121, 1996
- 25) Iso H, Jacobs DR Jr, Goldman L : Accuracy of death certificate diagnosis of intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke : the Minnesota Heart Study. *Am J Epidemiol* **132** : 993-998, 1990
- 26) Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, et al : Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens* **15** : 49-55, 1997
- 27) Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA, et al : Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men : findings from the Kupio Ischemic Heart Disease Study. *Circulation* **96** : 3842-3848, 1997
- 28) Lynch JW, Everson SA, Kaplan GA, et al : Low socioeconomic status potentiates the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis. *Am J Public Health* **88** : 389-394, 1998

## 第27回東北脳血管障害懇話会

## 脳血管障害発症の生気象学的解析

岩手医科大学 神経内科学講座

寺山靖夫

## Abstract

The correlation between the occurrence of the cerebrovascular disorders and the meteorologic factors was studied by application of the discriminant analysis.

The present study was accomplished on 235 patients with cerebrovascular disorders (83 hypertensive cerebral hemorrhages, 153 cerebral infarctions) who are admitted to the Yaeyama prefectural hospital during 3 years from January 1982 to December 1984.

Regarding the occurrence of hypertensive cerebral hemorrhage, the present study revealed the significant correlation between the occurrence and 5 meteorologic factors including the difference between atmospheric pressure at the time of attack and the yearly mean atmospheric pressure, the difference between air temperature at the time of attack and the yearly mean air temperature, the difference between humidity at the day of attack and the yearly mean humidity, the difference of maximum air temperature between the previous day and the day of attack, and the difference of minimum air temperature between the previous day and the day of attack.

Regarding the cerebral infarction, the present study showed the significant correlation between the onset of the disease and the air temperature.

Key words : Biometeorology, Stroke incidence, Seasonal variation

## はじめに

脳卒中が脳血管の器質的病変に起因することはいうまでもないが、その発病に際してはいわゆるリスクファクターである高血圧症・高脂血症・糖尿病などや遺伝素因などに代表される長期的因子と環境条件などのように比較的短期間に作用する引き金的因子とが作用していると考えられる。

従来、脳卒中に対する臨床的、病理学的研究やリスクファクターに関する疫学的な研究は数多く行われ脳卒中発症のメカニズムは徐々に明らかに

されつつある。これに対し、脳卒中準備状態にある個体が脳卒中を発症するにいたる引き金的因子としての気象因子の存在は古くから誰もが認めているにもかかわらず、その関係を科学的に論じたものはごく少数<sup>1)</sup>に限られ、詳細な検討もなされていないのが現状である。

疾病と気象因子との関連を求める学問分野として古くから生気象学 Biometeorology<sup>2)</sup>という分野がある。脳卒中の生気象学的解析を困難にしてきた理由は表1に示すようにさまざまであるが、現代科学の発展とともにこれらの困難を克服する

表1 生気象学的解析における問題点

- 1) 時々刻々と変化する気象因子の追跡が容易でない。
- 2) 観察地域の全発症例の追跡が困難である。
- 3) 気象因子どうしの相関が強く parameter の選択が困難である。
- 4) 脳血管障害の発症危険因子として、気象の影響の大きさを定量的に表現することができない。
- 5) 診断精度の問題。

ことは可能になりつつある。

ここでは、脳卒中と発症の環境因子としての気象因子との関連性という古くて新しい問題について生気象学的観点から述べてみる。

### 高血圧性脳出血の生気象学的解析

気象条件の生体に及ぼす影響はさまざまで、そのメカニズムも多様であるが、現在ではその内部要因として自律神経系と内分泌系の変化とそれらの結果としての末梢血管の収縮、中枢神経系への影響が考えられている。高血圧と気象との関連に関する研究は古くから行われており<sup>3)</sup>、自律神経系の強い関与が指摘されている<sup>4)</sup>。特に脳出血発症に関係のある気象刺激としては、寒冷、気圧の下降、湿潤が指摘されている<sup>5)</sup>。Caplan<sup>6)</sup>によればなかでも気温が脳出血発症に大きく関与すると



図1-1 沖縄県石垣市(東経124.2°、北緯25.4°)  
気候帯: 亜熱帯気候

されているが、必ずしも寒冷であるとは限らないと述べている。しかし、これらの検討はいずれも診断精度に問題がある上に、単一因子個々の解析にとどまり、総合的に気象条件を把握するにはいらないところに難がある。発症に関わる多因子を多変量解析等の高度な解析法を用いて解析することが必要となる。

ここで、著者が過去に行った調査を紹介する。表1に示した解析上の問題点を解決できる地域として、沖縄県石垣市に注目した。日本最南端に位置し、亜熱帯気候に属するこの地域は毎年台風の発生地域にあたり、そのため気象観測網が縦横に張り巡らされ時々刻々の気象データの収集が可能であるばかりでなく、医療機関が1病院(県立八重山病院)に限られているため、地域内発症患者全例の観察、調査が可能であるという特徴を有している。また、おのおのの気象因子どうしの相関が低く、互いに独立の変化をすることが確認されており、これらを parameter として用いた場合に統計解析を行う上で最適であると考えられた(図1)。

調査は1982年から1984年の3年間に発症、入院し臨床所見とCTスキャンによって診断された高血圧性脳出血82例を対象として行った。冷暖房な

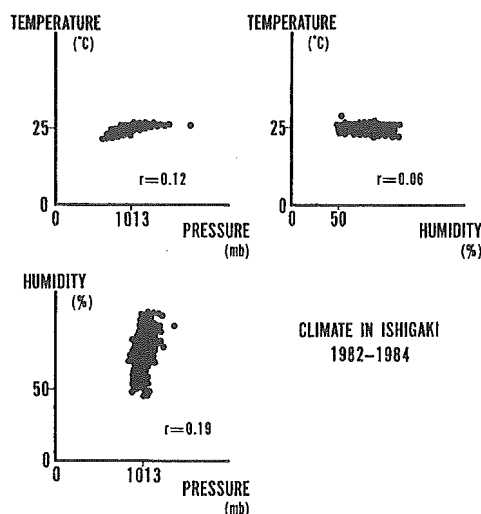


図1-2: 沖縄県石垣市における気象因子の特徴

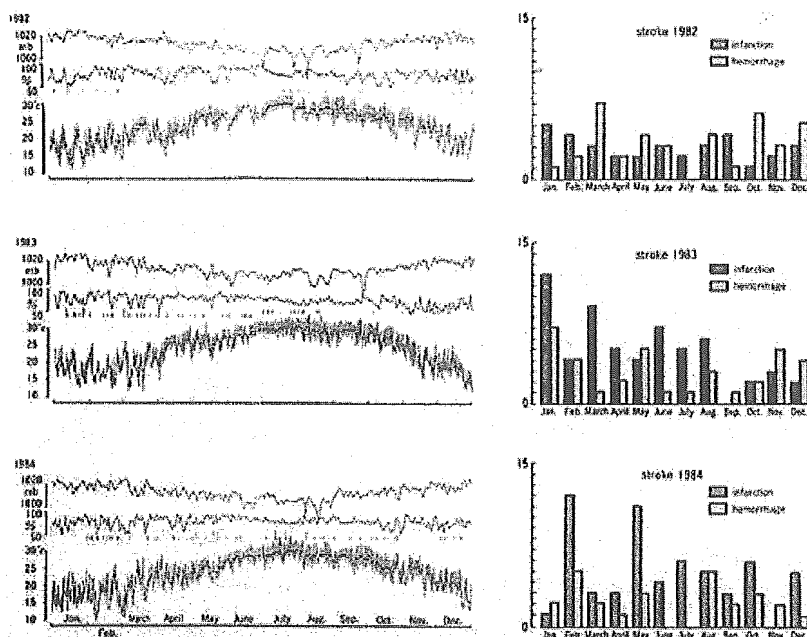


図2 沖縄県石垣市における脳卒中の発症(3年間)

どのいわゆる「人工気象」の影響が考えられた症例は除外した。調査にあたった3年間の同地域は年に3～4回の台風による突発的な変化を除けば平均気温23.8℃、平均湿度78.7%の比較的季節的变化の少ない気候であった。しかし、このように穏やかで変化の少ない気候ではあるが、患者発症数の分布は各年でかなり異なっていた(図2)。統計解析には発症時、発症前日および過去3年間の平均気温、最高気温、最低気温、相対湿度、海面平均気圧からなる16の変量を用い、高血圧性脳出血発症日と非発症日の2群間にわけて解析を行った。

その結果、脳出血発症日の気象の特徴は、

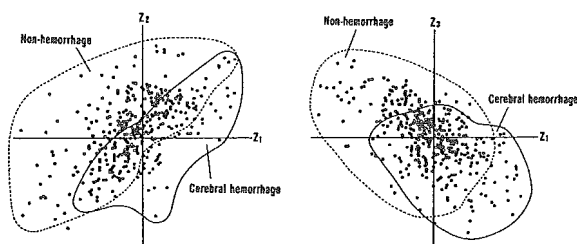


図3 高血圧性脳出血と気象因子主成分分析

a) 気温：ほぼ平年並みか、または前日より最低気温が低下。

b) 湿度：特徴はない。

c) 気圧：前日より高気圧。

という結果を得た。すなわち「晴天の日がつづき、前日より寒い日」が高血圧性脳出血発症日の特徴であることになる。

図3は調査を行った3年間の主成分分析の結果である。詳細は他著<sup>7)</sup>に譲るとして結論は、明らかに発症日と非発症日には気象因子の上で有意な差異があることである。

このことは判別分析によっても明らかで、毎日の気象因子を用いてこの地域における高血圧性脳出血発症の危険日を高い確率で予測することが可能であることが明らかにされた。これは同時に至適な気象条件(人工気象)を設定することにより脳出血の発症を予防することが可能であることを示している。

### 脳梗塞の生気象学的解析

高血圧を有する脳梗塞の発症に関しては図4に示すように平均気温の低い時期に多発する傾向と周期性が認められた。この結果を支持する報告は多くあり<sup>8-10)</sup>、そのメカニズムに関してもいくつかの検討がなされている。一方、高血圧性脳出血とは対照的に発症日と非発症日の気象因子の間には有意な差を見いだすことはできず発症危険日を判別することも不可能であった。

### まとめ

脳出血発症例の90%は高血圧性脳出血であるという事実、またその発症に際して寒冷が引き金に

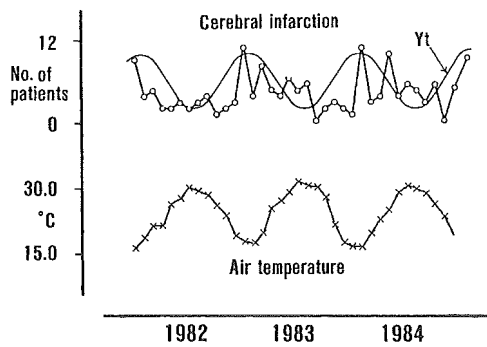


図4-1 脳卒中発症の季節変動(脳梗塞)

$$Yt = \mu + \beta_1 \sin(2\pi t/12) + \beta_2 \cos(2\pi t/12)$$

	Parameter			
	$\mu$	$\beta_1$	$\beta_2$	$R^2(\%)$
脳梗塞	12.7	2.3*	-9.1*	41.2*
脳梗塞 HBP(+)	19.8	4.2*	-8.8*	42.3*
脳梗塞 HBP(-)	10.8	2.1	-6.9*	30.6*
高血圧性脳出血	6.8	2.9	-0.2	2.2

\*:  $p < 0.05$

図4-2 脳卒中発症の季節変動(脳梗塞)

なっている可能性があること、高血圧を有する脳梗塞例の発症に寒冷との強い相関を認めたことは寒冷時の脳卒中発症に高血圧が何らかの影響をおよぼしていることは疑いのない事実であると考えられる。平均気温にして $0.3 \sim 1.0^\circ\text{C}$ 程度の気温の下降でも高血圧が誘発されることが示されており<sup>11, 12)</sup>、その背景のメカニズムとして自律神経系の関与が推測されている<sup>4)</sup>。高血圧が動脈硬化のある血管に直接的にどのように関与して脳梗塞を発症させるのかに関しては、推論の域を出ずいまだ未知の課題であるが、寒冷にて血小板数、赤血球および血液粘度が亢進し、catecholamine 分泌が高まる一方、凝固因子、antithrombin III および plasma cholesterol 値が寒冷にて減少して線溶系が亢進する事実<sup>13)</sup>は脳梗塞の発症と高血圧、寒冷との関連を強く示唆していると思われる。さらに循環血液量、血清 amine および脂肪酸代

謝等の季節変動が報告されており<sup>14)</sup>、血清 cortisol 値の季節変動が脳血管発症のリスクファクターである可能性もある。また、血管作動性ホルモンである melatonin や serotonin が日照時間の影響を受けて季節変動する事実も報告されている<sup>15)</sup>。

脳卒中の発症に際しおそらく気象因子と同様に周期性に変動するこれらの事象がすべて関与して生体内の自律神経系、内分泌系、循環器系および線溶系に影響をおよぼしているものと考えられる。現在脂質下降薬、血小板凝集抑制薬、降圧薬として使用されている statin 系薬剤、cilostazol, ARB 製剤などはこれらの事象に強く関与することが考えられ、脳卒中発症の季節変動の観点からこれらの薬効をとらえてみることも非常に興味のあることである。

近年、生活環境の変化により脳卒中発症の季節変動が失われていく可能性があるがこのような生気象学的解析方法を用いて脳卒中発症を解析することが発症予防に大いに貢献し、新しい発見がもたらされる可能性がある。

## References

- 1) Ohno Y: Biometeorologic studies on cerebrovascular diseases. I-III., Jap. circulation J 33: 1285, 1969.
- 2) 菊池正一: 気象医学の方法と応用. 日医会誌, 88:919, 1982.
- 3) Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, et al: Seasonal variation in arterial blood pressure. Brit Med J 285: 919, 1982.
- 4) Brezowsky H: Uber die pathogene Belastung durch Wetter vorgange. Med. Klin 55:2235, 1960.
- 5) 大沢雄二郎: 気象病とその関与する気象因子. 日医新報, 3135: 127, 1984.

- 6) Caplan LR, Neely S, Gorelick P: Cold related intracerebral hemorrhage. *Arch. Neurol* 41:227, 1984.
- 7) 寺山靖夫：脳血管発症の生気象学的解析. *脳卒中* 11:572-580, 1989.
- 8) Bokonjic R, Zec N: Stroke and the weather. A quantitative statistical study. *J Neurol Sci* 6:483-491, 1968.
- 9) Bull GM, Morton J: Seasonal and short-term relationships of temperature with death from myocardial and cerebral infarction. *Age and Ageing* 4: 19-31, 1975.
- 10) Sobel E, Zhang Z, Alter M, et al: Stroke in the Lehigh Valley: Seasonal variation in incidence rates. *Stroke* 18: 38-42, 1987.
- 11) Takahashi E, Sasaki N, Takeda J, et al: The geographic distribution of cerebral hemorrhage and hypertension in Japan. *Human Biology* 29: 139-166, 1957.
- 12) Brennann PJ, Greenberg G, Miall WE, et al: Seasonal variation in arterial blood pressure. *Brit Med J* 285: 919-923, 1982.
- 13) Bull GM, Brozovic M, Chakrabarti R, et al: Relationship of air temperature to various chemical, haematological, and haemostatic variables. *J Clin Pathol* 32: 16-20, 1979.
- 14) Doyle JT, Klinch SH, Brown DF, et al: Seasonal variations in serum cholesterol concentration. *J Chronic Dis* 18: 657-664, 1965.
- 15) Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OFX: Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction? *Science* 227: 714-720, 1985.



## 国民健康・栄養調査における血液精度管理のための経年的モニタリングシステムの構築

○中村 雅一、佐藤 真一、嶋本 喬

大阪府立健康科学センター

【目的】「国民健康・栄養調査における各種指標の設定及び精度の向上に関する研究（吉池班）」で、日本医師会の臨床検査精度管理調査と CDC/CRMLN の国際脂質標準化プログラムをベースに、経年的モニタリングシステムを構築することを試みた。

【方法】国民健康・栄養調査の血液化学検査は、SRL（東京都八王子市）が受託分析してきた。研究の対象期間は、平成 11 年度臨床検査精度管理調査から平成 16 年度までの 6 年間とし、対象項目は総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ブドウ糖の 10 項目。

正確度は、臨床検査精度管理調査の参加施設が採用した測定法別の集計結果を基に、反復切断補正法による平均値と SRL の測定値の両者から複数試料の平均%バイアスとして計算した。精密度は、国民健康・栄養調査の検体が SRL で測定された時期の内部精度管理血清の成績を基に、1 日当たり 1 個の測定値 ( $n=1$ ) を 20 日間無作為に抽出して、変動係数を計算した。総合誤差は、脂質標準化で適用される計算式(総合誤差=%バイアスの絶対値+1.96 x 20 日間の変動係数)を用いた。経年変化データの 95%信頼区間幅は、SRL が単独の分析施設であることから、国際的な互換性をも考慮して、米国の CAP (College of American Pathologists) における評価基準の許容限界の 50%と設定した。この結果、総合誤差の信頼区間幅は、総コレステロールが 5% (標準化では 9%)、HDL コレステロールは 15% (標準化では 13%)、中性脂肪は 12.5%、尿素窒素は 4.5%、尿酸は 8.5%、クレアチニンは 7.5%、AST (GOT) と ALT (GPT) は共に 10%、 $\gamma$ -GTP は 7.5%、ブドウ糖は 5%となる。

【結果と考察】6 年間の平均総合誤差は、総コレステロールが 2.6% (標準化では 1.5%)、HDL コレステロールが 4.1% (標準化では 3.9%)、中性脂肪が 5.0%、尿素窒素が 3.0%、尿酸が 2.3%、クレアチニンが 3.2%、AST (GOT) が 2.5%、ALT (GPT) が 2.6%、 $\gamma$ -GTP が 1.7%、ブドウ糖が 1.6%であった。

(1) 脂質標準化では 2 項目とも国際判定基準を満たした。  
(2) 臨床検査精度管理調査では脂質 2 項目を含む全項目の総合誤差は設定された信頼区間幅を満たした。  
以上より、前記条件で経年変化データを追跡できると考えられた。但し、尿素窒素では、平成 14 年度の総合誤差のみが 5.1%と許容限界の 4.5%を 0.6%超えており、今後の経過観察を要する。

## LS12

## HDL/LDL 標準化の現状と課題

中村 雅一

大阪府立健康科学センターU.S.CRMLN 脂質基準分析室

HDL と LDL の直接法は、世界に先駆けてわが国で開発された。現在、7社の製品が存在する。直接法は特徴的な測定原理を基に、前処理不要の完全自動化日常臨床検査法として登場した。検体と試薬を混合・反応させ、約10分後には臨床的に使用可能な正確性を持った測定値が得られる。健康な検体を対象とした場合、米国のNCEPを背景とするCDC/CRMLNの脂質標準化プログラムが求める判定基準を満たし標準化出来る。標準化プログラムと試薬メーカーの標準化状況については、CDCのWebsite (<http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.htm>)に詳しい。一昔前は、HDLの測定では沈殿法による分離が不可避であり、LDLでは超遠心が不可欠であった。用手法から見れば、直接法は画期的である。最も難関とされたLDLで見れば、米国のリポ蛋白測定に関するNCEPワーキンググループの座長のBachorikは、1995年のClinical Chemistryの特別報告の中で、"New methods for LDL-cholesterol measurement should be developed. Such methods should be capable of quantifying LDL-cholesterol directly"と記述する。LDLの測定は、米国の国民病とも言える心筋梗塞の制圧のためにも緊急の課題であったことを如実に物語る。HDLの直接法の開発の可能性について、杉内等がCCに論文を発表してから今年で丁度10年が経過し、同様にLDLでは7年が経過した。このことから、試薬の可能性と応用に至るこれまでの過程は、直接法の第1ステー

ジと呼べるのではないだろうか。

リポ蛋白異常のある病的検体を対象とした場合、直接法は測定上の各種の制限を抱える。乖離に関する多くの問題提起がなされた。各社各様に測定原理が異なる上に、一体どのような反応メカニズムで乖離が発生するのか、それが臨床的にどのようなインパクトを与えるのかなどについて、学術的な考察が系統的にされた形跡は殆どない。直接法に関わる多くの未知の問題点は、未だ十分に明らかにされていない。直接法は、より深い解明を求める第2ステージに差し掛かったと理解する。試薬メーカー各社は、測定上の制約や特質などについて、現在、どこまで明らかになっているのか、どこがまだ明らかでないのかということに関して継続的に情報提供を果たすことが求められる。その責任を果たせるのは、試薬の組成・濃度・反応形態・製造方法を熟知している試薬メーカーのみであろう。この課題を解決する一手段として、櫻林等は日米欧による標準化会議の開催をAACC学会と並行して開くことを企画した。第1回目は2004年のロサンゼルス学会で、第2回目は今年のオーランド学会で開かれ、大きな反響と成果が得られた。会議を通じて、日本のみならず、世界のいろいろな意見や考え方に接することによって、試薬メーカーが更に高品質の試薬の創出と改良に向かう契機になれば、企画者の一人として幸いである。

# Oral Beraprost Sodium as a Prostaglandin I<sub>2</sub> Analogue for Vascular Events in Patients with Peripheral Arterial Disease : Meta-Analysis of Two Placebo-Controlled Randomized Trials

Hideki ORIGASA\*<sup>1</sup>, Yasuo IKEDA\*<sup>2</sup>,  
Kazuyuki SHIMADA\*<sup>3</sup>, Hiroshi SHIGEMATSU\*<sup>4</sup>

## <Abstract>

**Objective** : To evaluate the effect of beraprost sodium (beraprost) on the vascular events occurring in patients with peripheral arterial disease (PAD) in a meta-analysis of placebo-controlled, randomized trials.

**Design** : Meta-analysis

**Methods** : Among the clinical trials of beraprost in patients with intermittent claudication associated with PAD, placebo-controlled, randomized trials with vascular events as outcome measures were selected. Two trials met the criteria, each of which was a comparative trial of beraprost (40 µg t.i.d.) and placebo (t.i.d.), with a six-month follow-up period.

**Results** : With both trials combined, the analysis included 594 patients in the beraprost group and 590 in the placebo group. The risk ratio was 0.608 (95%CI : 0.41 to 0.90, p=0.012), demonstrating the efficacy of beraprost on all vascular events. The risk ratio for lower limb deterioration was 0.598 (95% CI : 0.34 to 1.06, p=0.079), which was similar to that for all vascular events. A statistically insignificant but similar result was also obtained for cardio/cerebrovascular events with a risk ratio of 0.619 (95%CI : 0.36 to 1.07, p=0.085). Heterogeneity between the two studies was not found for any of the events.

**Conclusion** : The results demonstrated the efficacy of beraprost on the vascular events in patients with PAD. The potential benefit of beraprost on vascular events will require evaluation in a larger prospective investigation.

**Key words** : prostacyclin, beraprost sodium, meta-analysis, intermittent claudication, vascular event

## Introduction

Beraprost sodium (beraprost) is an orally active prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) analogue, with antiplatelet<sup>1)</sup>, and vasodilating properties<sup>2)</sup> and

improvement of endothelial function<sup>3)</sup>. Beraprost was launched in the Japanese market in 1992 and is currently marketed in 3 Asian countries to treat ischemic symptoms in chronic arterial occlusion and primary pulmonary

\*<sup>1</sup> Division of Biostatistics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan

\*<sup>2</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan

\*<sup>3</sup> Department of Cardiology, Jichi Medical School, Japan

\*<sup>4</sup> Department of Surgery, Faculty of Medicine, the University of Tokyo, Japan

**Address for correspondence** : Hideki ORIGASA, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

hypertension.

Ilprost is also known to be a PGI<sub>2</sub> analogue. It is administered intravascularly (iv) and is targeted for more severe (Fontane stages III and IV) patients. The efficacy of ilprost has also been demonstrated by a meta-analysis<sup>9)</sup>. Therefore, this study is limited to the efficacy of beraprost for more mild (Fontane stages II) patients.

Although PGI<sub>2</sub> analogues were expected to be clinically applied in various ways due to their physiological activities<sup>5,6)</sup>, there are only a few reported placebo-controlled double-blind trials with PAD as the target disease to demonstrate efficacy in the treatment of arteriosclerotic disease<sup>7)</sup>. Likewise, all reported trials of beraprost have only targeted PAD among arteriosclerotic diseases.

For beraprost, there have been four reported placebo-controlled, randomized, double-blind trials in patients with intermittent claudication (IC) due to PAD<sup>8-11)</sup>. Of these four, two phase 3 trials<sup>10,11)</sup> had claudication and cardiovascular events as outcome measures. A BERCI-2 trial<sup>10)</sup> conducted in France and Italy demonstrated a significant improvement in claudication, while a study conducted in the United States<sup>11)</sup> showed no statistically significant difference. Noteworthy was that the drug's tendency to improve cardiovascular events was observed in both studies; however, a statistically significant difference was absent, which indicates that beraprost has not been fully proved to be effective for cardio/cerebrovascular events including myocardial infarction, cardiovascular death, and stroke as endpoints.

A meta-analysis of the two phase 3 trials was performed to evaluate the effect of beraprost on vascular events in more than 1,000 patients. The present meta-analysis not only assesses the value of beraprost in reducing vascular events but also provides important information for conducting clinical trials with cardio/cerebrovascular events as a primary outcome measure.

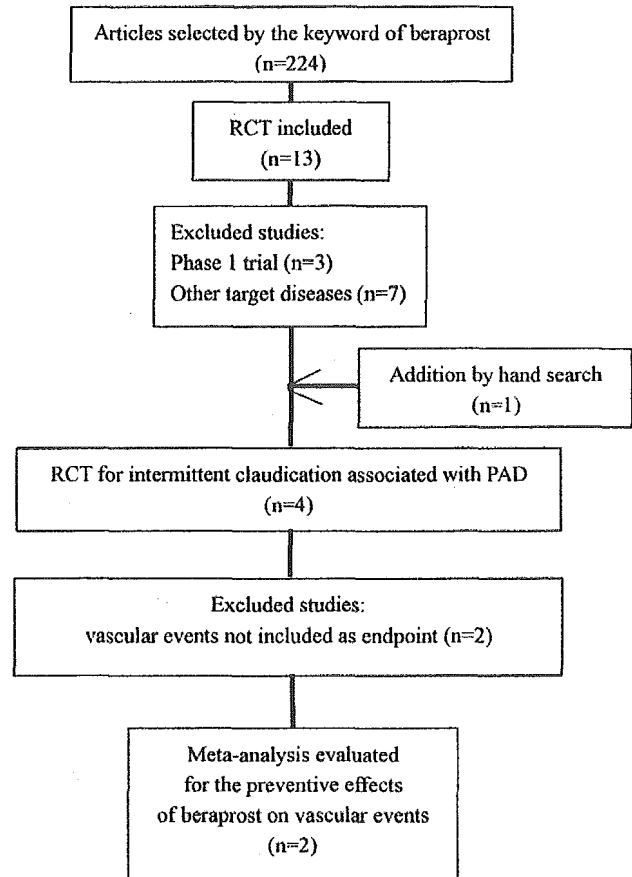


Fig. 1 Literature search process (1966-2003)

## Methods

### 1. Trial selection

As shown in Figure 1, for the time period of 1966 to 2003, a total of 224 articles were retrieved by the Medline database using the keyword "beraprost". Limiting the search to the publication type of randomized controlled trial resulted in 13 articles. Among these 13 articles, 3 articles (Phase I trial) and 7 articles (other target diseases) were excluded as being unrelated to our study purpose. The remaining 3 articles<sup>8,10,11)</sup> were thus regarded as candidates for evaluation. In addition, a single study<sup>9)</sup> was selected by a hand-search method. Since two of the studies<sup>8,9)</sup> did not deal with the endpoint of vascular events, the remaining two studies<sup>10,11)</sup> were evaluated for the preventive effect of beraprost on vascular events. Of these two studies, one was the BERCI-2 trial<sup>10)</sup> involving