

## 総 説

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>2)5)6)</sup>、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)<sup>2)6)</sup>、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<sup>2)</sup>。

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140/90mmHgの降圧目標を達成し

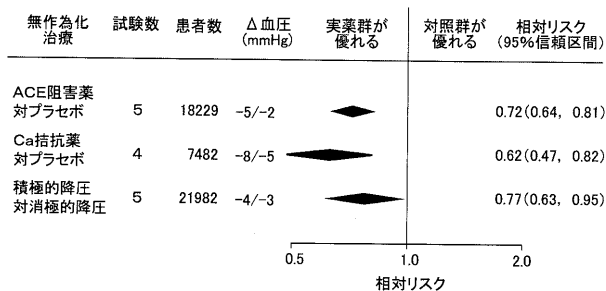


図1 実薬群と対照群の脳卒中発症率の比較<sup>6)</sup>

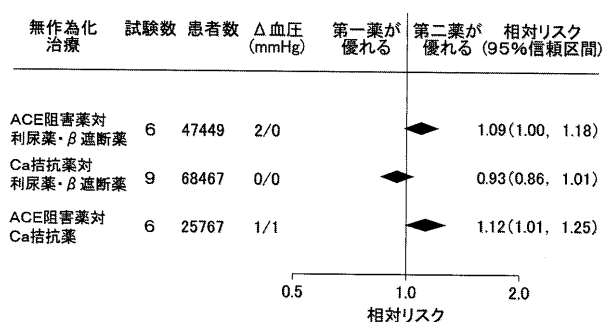


図2 異なった降圧薬間の脳卒中発症率の比較<sup>6)</sup>

ている患者は半分にも満たず<sup>7)</sup>、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<sup>8)</sup>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<sup>1)</sup>。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)<sup>6)</sup>、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)<sup>6)</sup>。

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)<sup>6)</sup>。

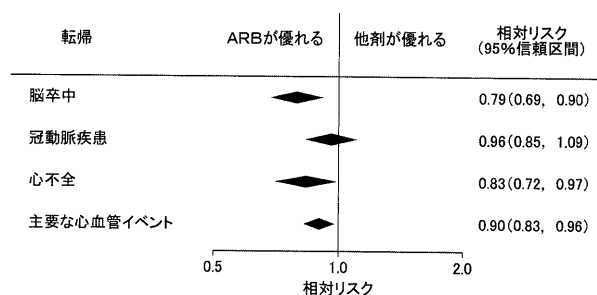


図3 アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB) と他の降圧薬の比較 (16,791例; 2,478イベント; 血圧差-3/-2mmHg)<sup>6)</sup>

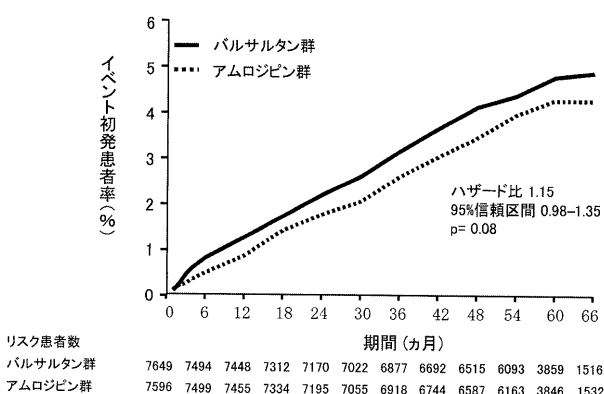


図4 VALUE試験におけるバルサルタン投与群とアムロジピン投与群の脳卒中発症率<sup>9)</sup>

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)<sup>9)</sup>。

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<sup>8)</sup>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<sup>10)~12)</sup>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<sup>13)</sup>。

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<sup>1)2)</sup>。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<sup>14)</sup>。高血圧治療ガイドライン 2004 年版<sup>3)</sup>では、米国で発表された 7th Report of Joint National Committee (JNC 7)<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>。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<sup>17)18)</sup>。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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>19)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>20)</sup>。

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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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<sup>21)22)</sup>。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<sup>22)23)</sup>。

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<sup>24)~27)</sup>。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<sup>1)</sup>。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かった<sup>28)</sup>。

最近、脳卒中の危険因子を有する NVAF 患者を対

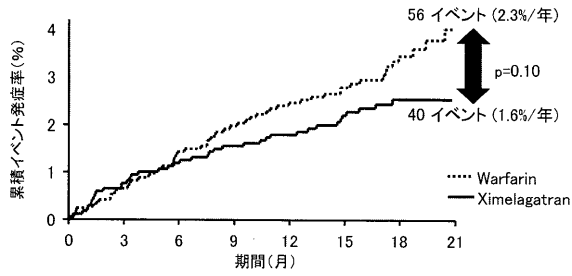


図5 SPORTIF III の成績<sup>29)</sup>

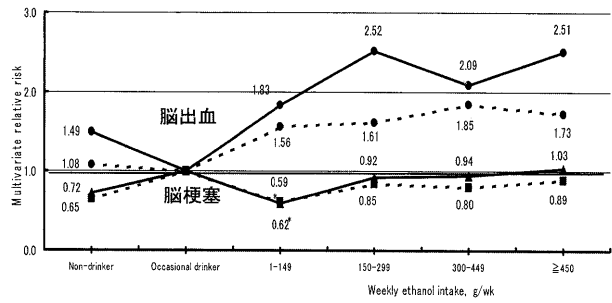


図7 アルコール摂取量と脳出血・脳梗塞のリスク (JPHC 研究)<sup>36)</sup>  
 一：ベースラインの飲酒，--：最近の飲酒。

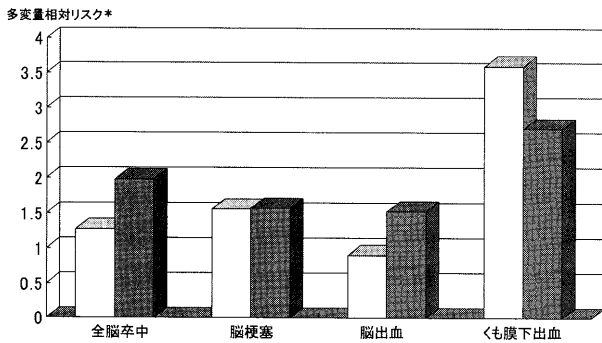


図6 喫煙の脳卒中リスク (JPHC 研究)<sup>34)</sup>  
 □：男性，■：女性，\*：非喫煙者のリスクを1としたときの多変量相対リスク。

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)<sup>29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>31)32)</sup>、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<sup>29)</sup>。Framingham Study<sup>33)</sup>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<sup>34)</sup>。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<sup>34)</sup>。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)<sup>35)</sup>。

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<sup>36)</sup>。

## 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<sup>1)</sup>。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)<sup>37)</sup>。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<sup>38)</sup>。

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)<sup>37)</sup>。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<sup>38)</sup>。

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 Study<sup>39)</sup>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 Study<sup>40)</sup>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<sup>41)</sup>。

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<sup>42)</sup>。

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<sup>43)</sup>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<sup>44)</sup>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<sup>45)</sup>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<sup>46)</sup>。

Health Professional Follow-Up Study<sup>47)</sup>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 Study<sup>48)</sup>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、閉経の状態で補正した多変量解析では BMI が 27kg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 未満の女性と比べて 27~28.9kg/m<sup>2</sup> の BMI で 1.75 (95%CI 1.17~2.59)、29~31.9kg/m<sup>2</sup>

の BMI で 1.90 (95%CI 1.28~2.82), 32kg/m<sup>2</sup> 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<sup>49)</sup>。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 Program<sup>50)</sup> 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/m<sup>2</sup>) と比較して上 3 分位の平均 BMI (26.6kg/m<sup>2</sup>) 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<sup>51)</sup>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ろう。

メタボリックシンドロームは, かつてはマルチプ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, 最近では英語をそのままカタカナ表記したメタボリッ

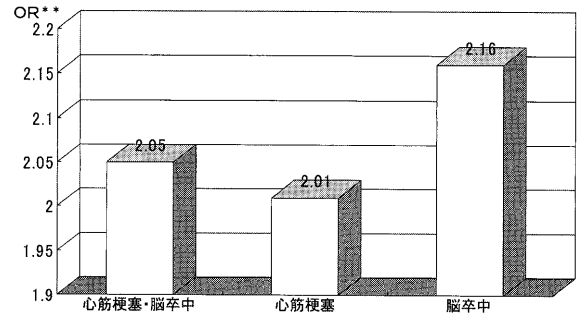


図 8 メタボリックシンドロームの心筋梗塞・脳卒中リスク (NHANES III\*)<sup>52)</sup>

\* : 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)<sup>52)</sup>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)<sup>53)</sup>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<sup>54)</sup>。

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)<sup>55)</sup>.

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 nonvalvular 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) **Djouss 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) **Treelsen 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