総説

労働者の生活習慣病と脳卒中の関連性及びその予防

半田伸夫

半田医院

Prevention of Stroke in the Control of Lifestyle-related Disease

Nobuo HANDA

Handa Medical Clinic

The main aims of public health care are the prevention of cardiovascular disease and management of malignant disease. For the prevention of cardiovascular disease, risk factor control such as treatment of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and cessation of tobacco smoking are important. In Japan, financial support for extra health care checks aimed at the prevention of cardiovascular disease was started in April 2001. Carotid and cardiac ultrasonography were nominated as second-line examinations in patients with high blood pressure, high blood lipid levels, high blood sugar, and obesity.

Carotid atherosclerosis is known to be a useful indicator of ischemic cerebrovascular disease and ischemic heart disease. Noninvasive ultrasonic examination is a standard method for assessment of carotid artery disease. In this paper, I explain the present consensus for evaluating carotid atherosclerosis by ultrasonography in line with the Japanese guidelines. If a patient is found to have obvious carotid atherosclerosis, it is necessary to conduct more intensive control of the risk factors. More severe control is needed for reduction of blood pressure and cholesterol, recovery of insulin resistance, and so on.

Key words : carotid artery disease, ultrasonography, atherosclerosis, risk factors, stroke

はじめに

労働衛生において、中心になるのは死亡原因の上位にある心血管病の予防と癌の早期発見早期治療であることはいうまでもない。特に心血管病の予防管理に関しては高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の管理指導が重要になる。我が国では心血管病の中でも脳卒中発症頻度も高く、虚血性心疾患以上にその予防に関心がもたれている。平成13年4月1日より、業務上の事由による脳・心臓疾患の発症（いわゆる過労死）の予防を目的として、労災保険制度において二次健康診断等給付が新たに実施されることとなった。その給付内容は、1）二次健康診断（脳血管及び心臓の状態に関する検査）と、2）その後に行われる保健指導（二次健康診断結果に基づく医師等による保健指導）の2つに大きく分けられる。対象となる労働者の範囲は、直近の一次健康診断で1）血圧140/90mmHg以上、2）血中脂質（総コレステロール220mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl以上、HDLコレステロール40mg/dl未満、3）血糖値（空腹時血糖110mg/dl以上、HbA1c 5.6%以上）4）肥満度（BMI $\geq$ 25）のいずれの項目も異常と判定された者である。この中での二次健康診断給付事業で労働者災害補

償保険制度とした脳および心臓疾患の発症予防の動脈硬化判定に心エコーと頸動脈エコー検査がとりあげられた¹⁶⁾。

本論文では生活習慣病の動脈硬化症への関与と、その指標としての頸動脈エコーの意義について、先般本学会のガイドライン作成委員会がまとめた「頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン（案）」を中心として解説する²²⁾。

労働者の生活習慣病

疾病発症後に治療を開始する一般医療に対して産業医学では労働者の疾病を未然に防ぐ予防医学に重点がおかれている。予防医学の対象も、かつては肺結核などの感染症であったが、死因原疾患の変遷に伴い癌の早期発見早期治療と脳心血管疾患の予防がその中心となった。脳心血管疾患の基礎疾患として高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、飲酒喫煙習慣などが多くの疫学研究により明らかとなってきた。これらのことから、現在の労働者の健康管理においては生活習慣病をどのように管理すればそれによる脳心血管疾患の発症を未然に防ぐことができるかに注目が集まっている。この分野の我が国の研究は目覚ましいものがあり、多くの業績がなされている。たとえば我が国での産業医学

Reprint request

半田伸夫：〒663-8173 西宮市甲子園三番町10-43 半田医院

Nobuo HANDA : Handa Medical Clinic, 3-Bancho 10-43, Nishinomiya, 663-8173, Japan

Fig. 1 Pathological and clinical process of atherosclerosis.

Table 1. Risk factors for atherosclerosis

Risk Factors	
Biological	Age, Gender
Cardiovascular	Hypertension, Arrhythmia, Hemodynamic factor
Metabolic	DM, Hyperlipidemia, Hyperuricemia, Obese Homocystinemia
Hemostatic	VWF, protein C, S, anti-cardiolipin antibody syndrome
Habitués	Cigarette smoking, alcohol, drug
Others	Chlamydia infection, CRP

の代表的な研究である「脳卒中、心発作の疫学」では、収縮期血圧、拡張期血圧の上昇と脳卒中、心発作発症率の上昇が直線的な関係にあり、その程度は脳卒中の方がより著しいとの結果を世界に先駆けて報告している⁷⁾。また大阪成人病センターを中心に検討された秋田農村と大阪現業の従事者との比較研究では、大阪現業者にコレステロール高値が多く心発作が多いなどこれら生活習慣病の地域差や脳心事故の違いを浮き彫りにしている¹⁵⁾。

動脈硬化の進展と生活習慣病

脳心血管障害は血管の動脈硬化という病態を基本に発症する。現在までの研究により Fig.1 に示すように遺伝的素因にさまざまな促進因子が加わり、さらに時間的因子が加わり無症候性の状態を経て脳卒中、心発作という症候性疾患となる。動脈硬化の発症、進展は各種促進因子により促進される。これらの促進因子を危険因子とよんでいるが、現在までに明らかになっている因子は、高血圧、高脂血症、糖尿病の3大生活習慣病と肥満、さらに喫煙、飲酒などの嗜好品の過剰摂取があげられる。これらにはさらに多くの因子の関与が知られていて、生物学的因子、循環器系因子、代謝系因子、血液凝固系因子、嗜好品、その他などがあげられる。Table 1 にこれらをまとめた。

Fig. 2 Types of atherosclerotic disease.

ASO: atherosclerotic obstruction, DM: diabetes mellitus.

動脈硬化の発症進展に関しては現在は傷害—反応説 (Response to injury hypothesis) が知られている²⁸⁾。血流の変化や血圧などの物理的ストレスと血液中の様々な化学的ストレスにより血管内皮が傷害を受けるとバリアーとしての機能に破綻ができ、血管内に様々な物質の侵入がおこる。侵入の仕方は透過や浸入など多くあるが侵入した物質は血管内の細胞間隙や細胞内に取り込まれる。ここで取り込まれた物質の中で過酸化脂質や多くのラジカルは極めて細胞毒性が高いためスカベンジャー受容体を萌芽させたマクロファージに貪食される。マクロファージには組織球由来のものと平滑筋由来のものとがあるとされている。マクロファージに取り込まれた多くの物質は大半は処理されていく。またマクロファージの貪食が間に合わない場合一部の血管平滑筋などの傷害がおこる場合もある。この際には白血球などの炎症細胞の侵入もおこる。内皮が傷害をうけた血管内面では血小板の集積がおこり血栓化がおこる。赤血球や白血球をフィブリンネットで固めた複合血栓の上に新たな内皮が覆い修復されていく。この過程をくり返していく内に処理しきれないマクロファージ内の変性脂質や変性糖蛋白などが蓄積し徐々に動脈硬化性病変としての形態が出来上がっていく。経年的変化の中で血圧は物理的ストレスに、高脂血症や糖尿病は代謝、化学的ストレスに、喫煙習慣はそのまま化学的ストレスになり血管を障害していくと考えられている。この変化を病理学的には動脈硬化のうち粥状動脈硬化 (atherosclerosis) と呼ぶ。この変化は主として大動脈とその一次分枝の弾性型動脈と2次分枝前後の筋型動脈に認められる。それより末梢の動脈、特に細動脈の動脈硬化では血管壁に様々な物質の蓄積すべき血管壁を持たないため、血管壁の肥厚と栄養障害による類線維性壊死の変化が中心になる。この変化は通常細動脈硬化 (arteriosclerosis) と呼ばれ、高血圧による物理的ストレスの影響をもっと受け易い。これらの関与の仕方を Fig.2 に示す。Large vessel disease は粥状硬化がその主体で、虚血性心疾

患やアテローム血栓性脳梗塞がその代表である。一方 small vessel disease は細動脈硬化が中心で腎硬化症や高血圧性脳内出血、ラクナ型脳梗塞がその代表となる。四肢の血管の動脈硬化である動脈硬化性閉塞症は両者をあわせ持った性格を持つと考えられる。

各種生活習慣病について

a) 高血圧

高血圧が心血管に与える影響の実証と、血圧降下療法による介入をすることでそれを回避できることの証明は戦後の医学研究の大きな成果である。多くの研究の結果から収縮期血圧が 140mmHg をこえると、それ以下の場合に比べて脳卒中や心疾患の頻度が増えることが示されている。これを受けて第 7 次米合同委員会勧告では 140/90 未満を正常血圧と決めた。国際高血圧学会と世界保険機構もほぼ同様の基準となりこれを受けて我が国の高血圧治療ガイドラインでも 140/90 未満を正常血圧、収縮期血圧で 140 から 160 を軽症高血圧、160 から 180 を中等症、180 以上を重症と定義した。高血圧の心血管疾患に与える影響は直線的で 10mmHg 上昇する毎に 1.3 から 1.5 倍危険度が増加すると言われている²¹⁾。

b) 高脂血症

この十数年間の動脈研究は脂質代謝が動脈硬化へ与える影響の解明を中心になされたと言っても過言では無い。特に欧米コーカシアンを中心とした疫学研究にて虚血性心疾患の危険因子として大きく取り上げられてきた。その後我が国の開発による強力なコレステロール低下作用のあるスタチン系薬剤により、多くの介入試験が行われ、脂質特にコレステロールを低下させることにより虚血性心疾患死亡を著しく低下させることが明らかとなった。このことは動脈硬化組織に多く認められる変性脂質が高脂血症からマクロファージなどの貪食細胞に取り込まれたものであることと一致するため、脂質代謝異常が動脈硬化の中心的役割を果たすものであることが示唆されている。その後の研究ではスタチン系薬剤の治療で脳梗塞死亡を低下させる結果が相次いで発表され、脂質代謝が動脈硬化に与える影響が総ての血管に及ぶ可能性と、スタチン系薬剤の抗動脈硬化作用が脂質代謝を介するだけでは無い可能性の両面が検討されて現在にいたっている^{2, 27)}。

脂質代謝の中で最も動脈硬化の関与が高いのは総コレステロールであり、その中で LDL-コレステロールが動脈硬化促進作用が最も強いと考えられている。また HDL-コレステロールは抗動脈硬化作用を有することも分かっており、これらから総コレステロール 220mg/dl 未満、LDL コレステロール 150mg/dl 未満、HDL コレステロール 40mg/dl 以上を正常範囲とするのが最も一般的な世界的基準となっている。ただし脂質の動脈硬化への関与には人種差が存在し、

Fig. 3 Delta plaque score with several risk factors.

HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, DM: diabetes mellitus, IHD: ischemic heart disease.

Solid column represents patients with each risk factor. Clear column represents those without each risk factor.

*: $p < 0.05$

日本人では米国白人ほどは動脈硬化に対する脂質の関与が強くなく、他の危険因子が無い場合は総コレステロールが 240mg/dl 以上を危険域とする案がなされている²⁰⁾。

c) 糖尿病

糖尿病が動脈硬化を進展させることは数多くの研究から明らかである。脳血管障害も糖尿病のマクロアングิโอパチーのひとつとして数えられる。糖尿病が動脈硬化に関与するメカニズムはミクロアングิโอパチーとマクロアングิโอパチーの 2 つに分けて考えられている。糖尿病単独での問題と、高血圧、高脂血症などの他の生活習慣病との合併ではその意味合いが異なることが知られている。一つにはインスリン抵抗性が生じることにより、血中インスリン過剰状態となりインスリン自体がもつ細胞増殖増進作用が血管壁肥厚に悪影響を与える可能性が示唆されている。また高血糖が続く場合は AGE など糖代謝産物による血管傷害などが生じると考えられる。さらに糖尿病の血管への傷害は他の生活習慣病と合併することによりいわゆる動脈硬化の進展を加速させる²³⁾。われわれが行った OSACA 研究においても動脈硬化の進展をきたす因子の中で既存の脳血管障害の有無と糖尿病の有無が有意な危険因子として浮かび上がっていた (Fig.3)¹¹⁾。

頸動脈エコー検査による動脈硬化の評価とその意義

頸部血管超音波検査（一般的には頸部エコーと呼ばれるが、内容的には頸動脈エコー検査を指す。）は、血管超音波検査の一つで、主に頸動脈硬化を調べる検査法である。血管超音波検査（血管エコー検査）は断層画像をとることができるため、血管壁内の状態、血管表面の状態、血管内腔の状態を見ることができ、動脈硬化を視覚的にとらえ診

Table 2. Severity grade of carotid atherosclerosis

	Mild to moderate	High-grade
%stenosis		
diameter reduction(%)		
ECST	≥ 30	≥ 60 (ACAS) ≥ 70 (ECST)
NASCET	≥ 30	≥ 70
Area reduction(%)	≥ 30	≥ 90
Tandem lesion	absent	present
Ultrasonography		
max-IMT	≥ 1.1	≥ 3.1
Plaque score	≥ 1.1	≥ 10.1
Echo character		
Surface character	Ulcer(-)	Ulcer(+)
Echogenesity		Hypochoic

断することが可能な方法である。動脈の超音波検査が有効な部位は頸部頸動脈、椎骨動脈、のほか表在血管と胸腹部大動脈の一部である。このうち頸動脈病変は1) 評価が容易、2) 動脈硬化性疾患のうち脳血管障害と直接的に関係する、3) 冠動脈疾患と関係が深いこと、などから欧米を中心として動脈硬化診断として汎用されている。我が国においても頸動脈病変の頻度は近年増加しつつあるため注目を集めていた^{10,18)}。実際には高血圧の臓器障害の診断(WHO, 1998)では血管エコー検査(頸動脈、大腿動脈)が採用され、我が国でも生活習慣病対策の一環として高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満を有する人やその前段階と考えられる人に対して労災保険における二次健康診断給付事業が平成13年4月1日より発足した。この中で労働者災害補償保険制度とした脳および心臓疾患の発症予防の動脈硬化判定に頸動脈エコー検査がとりあげられた¹⁶⁾。これらのことをふまえ2002年に日本脳神経超音波学会では循環器病研究委託費班会議である動脈硬化症のスクリーニング法に関する研究班と共同で頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案)をまとめ報告した²²⁾。

頸動脈エコーによる動脈硬化性頸動脈疾患評価のガイドライン(案)の内容について²²⁾

今回のガイドライン作成にあたっては日本脳神経超音波学会と循環器病研究委託費による動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班の2つの組織の合同作業で行った。頸動脈エコー検査にも多くの側面があるため、このガイドラインでは検査方法の標準化と動脈硬化の指標として測定する項目を整理し、その中で必須計測項目を決めている。まず検査方法では、頸動脈の短軸像で総頸動脈起始部から内頸、外頸分岐部、さらに内頸動脈を走査し病変を確認する。その後前斜位、側面、後斜位の3つの長軸像を撮る。この際に必ず内頸動脈をきっちり病出するようにする。つぎに血管内血流が淀み無く流れているかをドプラ検査で確認する。その後総頸動脈、頸動脈洞、内頸動脈の血管壁に注目し各部分の内膜中膜複合体厚(IMT)を計測する。この計測ではIMTの最も厚い部分を計測値とする。総頸動

脈、頸動脈洞、内頸動脈のプラークを含むIMTのなかで最も厚いものをmax-IMTとし、動脈硬化の代表値とする。部分的に盛り上がったプラークがある場合はプラーク厚がmax-IMTとなる。Max-IMT ≥ 1.1 mmを異常肥厚とする。参考としてmean-IMTやプラークスコアも計測しておくこと重症度をさめる場合に有用である¹⁰⁾。

狭窄率を求める場合は遠位の内頸動脈に対する径狭窄率(NASCET法)¹⁹⁾、狭窄部分での径狭窄率(ECST法)³¹⁾があるが、超音波法では短軸像での面積狭窄率を必ず計測する。面積狭窄率では90%狭窄が径狭窄率の70%狭窄に相当する。狭窄率は径狭窄率で70%を超える場合が高度狭窄と考えられていて、脳卒中の危険度が高い。

プラークの超音波性状は表面性状と内部性状により評価し、さらに内部性状はエコー輝度とその分布によって評価する。ただし小病変の超音波性状の意義はまだ確立していない。大きな病変で表面が2.0mm以上陥凹している潰瘍性病変と内部性状が低エコー輝度の病変はそれらが無い場合に比べて危険度が高い病変と考えられている。こららを元に考えられる頸動脈病変の重症度評価をTable 2に示す。

頸動脈病変と脳血管障害

脳血管障害発症のマーカーとしての意義

脳血管障害の発症率や再発率の報告をまとめると、軽症脳梗塞やTIAで70%以上の頸動脈狭窄を有する人の脳梗塞発症率は抗血小板薬の治療を行っても年間8から14%と極めて高い再発率を示す^{8,29)}。未治療の場合では年間20%をこえる再発率を示す報告もある。無症候の例でも、高度狭窄の症例では年間6.4%の発症率である⁴⁾。これは疫学研究の報告から得られる一般住民の脳血管障害発症率に比較して5倍から十数倍と著しく高い。ちなみに我が国の代表的な久山町研究の結果では全脳卒中の発症率はかつては年間1.5%、脳梗塞0.7%(人口1000人につき10.5人、脳梗塞で7.0人)であったが、近年では0.5%/y、脳梗塞0.3%(1000人対4.7人、3.1人)となっている(Table 3)⁸⁾。さらに一般の症候性の脳梗塞の再発率は2-14%と言われているので、頸動脈病変例はこの中でも高リスクと考えられる。脳梗塞の病型では、頸動脈狭窄に代表されるアテローム血栓性脳梗塞の再発率が最も高く、Framingham研究では男性8.4%、女性4.6%、ラクナ梗塞の再発率はYamaguchiらによると年間4.3%であった。秋田県脳卒中発症登録事業によると脳梗塞全体の再発率は年間2.6%であった。また、脳ドックに発見される無症候性脳梗塞に代表される脳虚血性病変のうち、最も多く認められる無症候ラクナ病変例からの有症候の発症率は2.7%と報告されている。これらのことから脳梗塞のリスクとしての高度頸動脈狭窄の重要性が理解されると思われる(Table 3)¹⁷⁾。

頸動脈病変と冠動脈疾患

50%以上の頸動脈狭窄の人の冠動脈疾患罹患率は50か

ら 70%といわれている。超音波で評価した早期の動脈硬化であっても、病変が進行する毎に 1.36 倍新規の心筋梗塞のリスクが上昇するとの報告がなされている。内頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT) が 1.8mm より厚く、かつ総頸動脈の IMT が 1.18mm より厚い場合は冠動脈疾患のリスクが実に 3.6 倍上昇する²⁴⁾。

頸動脈病変の観察からどのようなことがわかるか

動脈硬化の進展退縮を頸動脈で観察することで、血管壁の経年変化を生体にてとらえることができるようになってきた。多くの報告をまとめると、IMT の経年変化はおおむね 0.01 から 0.03mm/年 肥厚することとなる。またこの経年肥厚はスタチン系薬剤や、インシュリン感受性改善薬などで改善することが報告されている。しかしながらその後の研究では動脈硬化の進展には個体差があり、IMT の経年肥厚がそのまま動脈硬化の進展とは言えないことも分かっている。つまり病的なプラークの変化は単純な肥厚とは異なると考えられる。我々は OSACA study の中で頸動脈病変が経年的に増悪することを指摘したが、そのサブ解析では 3 mm 以下の病変はほぼ経年的に増大するが、それ以上の大きさの病変では急速に増大する場合や縮小する例などが散見されていた。このことはプラークの変化はダイナミックであり、一部ははがれて縮んだり、破綻をおこし急速に増大したりする可能性があるものと思われる^{11,13)}。

冠動脈の病変の進展において Fuster らはプラークの破綻と内容物の血管内への排出がイベントの発現機序であり、動脈硬化の進展が一定の速度では無く、イベントを生じるためには動脈硬化の病変の性状が関与することを指摘し、冠動脈イベントを起こすこれらの病態を急性冠症候群と命名した^{5,6)}。この中で不安定プラークの存在を推測したが、これに呼応する形で頸動脈の大きな低輝度プラークが病変発症の独立した危険因子となることを CHS study group が発表し頸動脈においても急性頸動脈症候群の存在が示唆されている²⁵⁾。

次に頸動脈の病変を観察することで、動脈硬化は同じ頸動脈でも総頸動脈と頸動脈洞から内頸動脈とは異なることが分かった。特に頸動脈洞から内頸動脈にかけては血行力学的な因子の関与で病理学的検討から指摘されている低ずり応力部分でのプラークが大きくなり易いことが分かり、この場所の病変はアテローム血栓性脳梗塞でもっとも高頻度に見られた。また頸動脈の各部位で動脈硬化の危険因子が少しずつ異なることを我々は指摘している^{12,14)}。

また動脈硬化の進展に対する感染や炎症の関与が古くから指摘されていたが、スタチン系薬剤の介入試験のサブ解析から高感度 CRP と動脈硬化の関係が明らかになるにつれこの問題が再び浮き上がりつつあった²⁷⁾。Hashimoto らは頸動脈エコーで頸動脈硬化を評価しベースラインの動脈硬化に關与する因子と、進展に關与する因子を調べた。その

Table 3. Prevalence of Brain Infarction

	Annual rate%
Hisayama population (all stroke)	1.5*, 0.5**
Hisayama population (infarction)	0.7*, 0.3**
Asymptomatic brain infarction (Kobayashi)	2.7
Symptomatic brain infarction (Akita)	2.6-5.0
Lacunar infarction (Yamaguchi)	4.3
Atherothrombotic brain infarction (Framingham study)	8.4
Asymptomatic carotid stenosis (high-grade) (ACAS)	6.4
Symptomatic carotid stenosis (moderate-grade) (NASCET)	11.1
Symptomatic carotid stenosis (high-grade) (NASCET)	7.9-13.8
Symptomatic carotid stenosis (high-grade) no medication	20.0

Hisayama study: the first prospective group (1961-69),

**the third prospective group (1988-96)

結果動脈硬化の進展に關与する因子は性別 (男) と高感度 CRP のみであり、病変の進展には炎症性因子が關与していることを明らかにした⁹⁾。これらの報告から動脈硬化の進展と血管障害イベントの発症には古典的な危険因子の關与だけで総てを説明することは難しく、まだまだ未知の因子の關与が隠れていることを思わせる。

頸動脈病変の観察は日常臨床にどのように還元されるか

頸動脈狭窄の診療指針

頸動脈病変の診療指針は、脳梗塞の症状を有する症例かどうか、狭窄率が高度であるかどうか、病変性状が高リスクであるかどうかを判定して決定する。Table 4, Fig.4 に診療指針を一覧表とフローチャートにまとめた。無症候の軽度から中程度の病変例では原則的には生活習慣の是正と、生活習慣病の管理のみで可能である。一般的に高血圧の管理による脳卒中全体のリスク回避は 4 年間で 28% (7%/y)、脳梗塞単独で 24% (6%/y) といわれている²⁶⁾。高脂血症治療の内 HMG-CoA 還元酵素阻害薬では 5 年間で 25% (5%/y) のリスク回避が認められている²⁾。これらの場合の経過観察は 1 年から半年後でよい。ちなみに本論文ではリスク回避の比較がしやすいように単純にリスク回避率を経過観察年で除して年間リスク回避率を求めてみた。無症候の高度狭窄では抗血小板薬の投与を行う。この場合のリスク回避の結論はでていないが、Antithrombotic Trialsists' Collaboration の報告では脳卒中既往者の脳卒中再発を抗血小板薬が 22%/2 年 (11%/y) 低下させることから、頸動脈病変がある場合に対してはより効果的であるので、おそらく 25%/2 年 (12.5%/y) 以上の効果があるものと思われる¹⁾。

これらの結果から見ると有症候性高度頸動脈病変例での頸動脈血栓内膜剥離術 (CEA) によるリスク回避率が極めて高いことがわかる。このため手術適応を的確に選びだすことが必要となる。今回求めた年間リスク回避率の計算からすると有効性の順位は 1) 有症候性高度狭窄例の CEA

Table 4 Clinical strategy for carotid stenosis

	treatment	Risk reduction	Ann. Risk reduction
Asymptomatic			
Mild to moderate	Antihypertensive medication	24%/4y.	6%
	Antihyperlipidemic medication	25%/5y.	5%
	Antihyperglycemic medication		
High grade over 60% by ECST	Antiplatelet agents	25%/2y.	12.5%
	CEA*	53%/5y.	10.6%
Symptomatic			
Mild to moderate	Antiplatelet agents with basic therapy for hypertension, hyperlipidemia, DM	25%/2y.	12.5%
High grade 50 to 60% by NASCET	Basic antiplatelet agents		
	CEA		
(hypoechoic, ulcer)	Antiplatelet, statins	22 - 30%/4y.	5.5%
	CEA,		
over 70% by NASCET (80% by ECST, 90% by area)	CEA**	62%/2y.	31.5%

CEA: carotid endarterectomy

* limited for the operation in the center with a complication rate in 3% or less.

** limited for the operation in the center with a complication rate in 6% or less

Fig. 4 Flow chart for clinical management of carotid atherosclerosis.

31.5%, 2) 抗血小板薬 12.5%, 3) 無症候性高度狭窄例の CEA, 10.5%, 4) 高血圧治療 6%, 5) スタチン系薬剤による高脂血症治療 5% の順になる。次にこれらの治

療をすすめた上での再評価であるが、これは Fig.4 に示すごとく、病変のない例 6 ヶ月から 1 年後、軽度の病変では 3 ヶ月から 6 ヶ月後、中程度病変では 3 ヶ月後、高度病変では 1 ヶ月から 3 ヶ月後の follow up でよいと思われる。

おわりに

我が国の労働者の生活習慣病はいずれも脳卒中との関係が深い。これらを管理することでの脳卒中中の回避率は年間 5 から 6 % 前後である。生活習慣病から動脈硬化性疾患である脳卒中や、心筋梗塞が発症する際には血管の動脈硬化が水面下で進行していき、無症候性動脈硬化症の時期を経て発症する。この動脈硬化の発症進展のメカニズムには未解決の部分も多く、未知の危険因子の存在も多い。今後は既知の危険因子の管理を強化することと、未知未解決の部分の研究とその影響を除去した場合の効果について多くの期待がよせられている。

頸動脈エコーにて頸動脈の動脈硬化を評価し、頸動脈病変がある場合には動脈硬化が必ず存在している状態であるため、抗血栓療法を始める良い契機になるものと思われる。動脈硬化研究の面においても、既知の危険因子を持たない例での頸動脈硬化を調べていくことで様々なことが解明されていくことと思われる。また高度の頸動脈病変は脳梗塞発症の直接的な指標であり、原因であるので頸動脈病変を除去する血栓内膜除去術を考慮する必要がある。ただこの際には周術期リスクが有症候例では 6 %、無症候例では 3 % 以下の施設でしか手術をすすめられない。なぜなら頸動脈血栓内膜除去術は予防的手術であり、また十分な修練を有する手術であるからである。

今後の動脈硬化の臨床と研究が頸動脈硬化を評価するこ

とでさらなる飛躍を遂げることを期待したい。

文 献

- 1) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002
- 2) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J, for the PPP investigators: Reduction of stroke events with pravastatin-The prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 103: 387-392, 2001
- 3) European Carotid Surgery Trialists collaborative group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243, 1991
- 4) Executive Committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995
- 5) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326: 242-250, 1992
- 6) Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ: Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 353 (suppl 2) SII5-SII9, 1999
- 7) 福田安平：脳卒中・心発作の疫学。労働医学研究会，東京 pp435, 1978
- 8) 藤島正敏：脳卒中の疫学—最近の動向—。Current therapy 19: 514-518, 2001
- 9) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matusmoto M, Hori M: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001
- 10) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kimura K, Kamada T, Yoneda S: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21: 1567-1572, 1990
- 11) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T, for the OSACA study group: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* 26: 1781, 1995
- 12) Handa N, Omura E, Okazaki Y, Yuasa Y, Itoh T, Takagi T, Sekine O, Fujitani M, Furukado M, Sugitani Y: Characteristics of carotid atherosclerosis in various types of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 9: (Supple) 337-338, 2000
- 13) 半田伸夫，岡崎 裕，伊藤泰司，湯浅義人，杉谷義憲：頸動脈超音波検査による頸動脈プラークの組織性状診断と脳梗塞発症との関係。Neurosonology 13: 170-174, 2000
- 14) 半田伸夫，伊藤泰司，角田 亘，高橋大介，寺崎泰和，南浦史子，高木敬文：頸動脈狭窄病変の臨床診断：超音波法の有用性。脈管学 42:785-789, 2002
- 15) Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, Chikayama Y, Takahashi H. Geographic and occupational comparisons of risk factors in cardiovascular diseases in Japan. *Jpn Circ J.* 35(2): 189-207, 1971
- 16) 厚生労働省の二次健診通達（基発第 233 号）厚生労働省の労災保険給付の手引き，2001
- 17) 小林祥泰監修，田中耕太郎，中川原譲二，橋本洋一郎編集：脳卒中ナビゲーター，メディカルレビュー，東京，2002，pp389
- 18) Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A: Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation in cardiovascular risk factors in general population of a Japanese city. The Suita study, *Stroke* 28: 518-525, 1997
- 19) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 325: 445-453, 1991
- 20) 日本動脈硬化学会編 動脈硬化疾患診療ガイドライン 2002 年版，日本動脈硬化学会，2002
- 21) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2000 年版 日本高血圧学会 東京 pp125, 2000
- 22) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会，動脈硬化疾患のスクリーニング法に関する研究班共編：頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン（案）Neurosonology 15: 20-33, 2002
- 23) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2002, pp54 文光社，東京，2000
- 24) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. for the cardiovascular Health Study Group: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *New Engl J Med* 340: 14-22, 1999
- 25) Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C, for the Cardiovascular Health Study: Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 208: 649-654, 1998
- 26) PROGRESS collaborative group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001
- 27) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of

- C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 100 (3): 230-235, 1999
- 28) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809, 1993
- 29) Wolf PA, Pat Clagett CG, Easton D Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, Sacco RL, Whisnant JP: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999