



基勞発第0822001号

平成15年8月22日

横浜労災病院

■■■■■■■■■■ 殿

厚生労働省労働基準局

労災補償部長



業務上疾病に係る国内外の研究動向等に関する意見書の提出  
について（依頼）

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。日頃より労災補償行政の推進に格別のご高配を賜り感謝申し上げます。

さて、厚生労働省では、被災労働者の保護及び福祉の増進を目的に労災保険制度を実施しております。このうち、業務上疾病の範囲の見直し、認定基準の改廃等は、業務上疾病等に係る国内外の研究動向等を取りまとめた医学的知見に基づき充実に図っているところです。

そこで、今般、行政運営上の参考に資する目的で、国内外の研究動向等を早急に把握する必要がありますので、下記テーマに関する意見書の作成をご依頼申し上げます。

なお、詳細につきましては、別紙依頼要領のとおりでございますので、お引き受け下さいますようお願い申し上げます。

記

1 テーマ

業務による過重負荷と「ラクナ梗塞」発症との因果関係について

2 趣旨

近年、業務による過重負荷により「ラクナ梗塞」を発症したという労災請求事案が発生しているが、「ラクナ梗塞」の発症機序、病態、危険因子等について症例、医学文献の検討等を行い、業務や過重負荷との因果関係及び労災認定における考え方を取りまとめる。

## 業務上疾病に係る国内外の研究動向等に関する意見書 依頼要領

### 1 趣旨・目的

業務上疾病の範囲の拡大や認定基準の改廃等は、最新の医学的知見を把握した上で策定、又は見直しの必要性の検討を行うことが重要である。

このため、医学専門家から、業務上疾病に係る国内外の研究動向等に関する医学文献や動向・情報を意見書として作成いただき、今後の労災補償行政の運営に資することとする。

### 2 依頼先

原則として、医学専門家個人に依頼するものとする。

### 3 意見書に対する謝金

執筆謝金として取扱う。金額は、400字詰め原稿用紙1枚当たり4千円として意見書の頁数に応じて、支払うこととする。なお、1テーマにつき上限額は100万円とし、図表、添付文献等についても、意見書の頁数に含めることとする。

執筆謝金の支払いに当たっては、所要の源泉徴収を行うとともに、意見書の作成に当たり要した資料収集費、旅費、通信費、賃金等については、別途の支払いは行わないこととする。

なお、執筆は原則本要領に基づく依頼を引き受けた者が行うものとする。ただし、意見書の作成に当たり、共同執筆者を要する場合は、その者と共同で執筆できるものとする。この場合、意見書の提出に併せて共同執筆部分とその者の氏名、住所及び執筆謝金振込先金融機関を明らかにし（様式任意）、共同執筆者には、執筆した分量に応じた執筆謝金を、指定の銀行口座に支払うこととする。

### 4 意見書の著作権等

意見書の著作権は国に帰属する。なお、意見書は、必要に応じ、専門検討会等での活用、一般への公表等が行われることもある。

### 5 問い合わせ先（事務局）

厚生労働省労働基準局

労災補償部補償課職業病認定対策室

住所：東京都千代田区霞が関1-2-2

電話：03(5253)1111(内線5570、5571) FAX：03(3502)6488

# 業務による過重負荷と 「ラクナ梗塞」発症との 因果関係について

横浜労災病院

主 旨 ・ 目 的

近年、業務による過重負荷により「ラクナ梗塞」を発症したという労災請求事案が発生しているが、「ラクナ梗塞」の発症機序、病態、危険因子等について症例、医学的文献の検討等を行い、業務や過重負荷との因果関係及び労災認定における考え方について取りまとめを行う。

# ラクナ梗塞

[はじめに]

ラクナとは小空洞を意味し、19世紀中ごろから医学の中で用いられはじめた。脳深部の小軟化巣に対する病理学的用語である。

1965年にFisherが“pure motor hemiparesis”、“pure sensory stroke”、“ataxic hemiparesis”、“dysarthria clumsy hand syndrome”など、ラクナ梗塞の際に認められる特徴的症候を報告してから、その臨床的意義が広く認められるようになった。本来は病理所見に対して使用される用語であるにもかかわらず、病理学的根拠がなくても、その症候や画像診断でラクナ梗塞という用語が使用されるようになり、現在では、ラクナ梗塞による症候群は20以上あげられている。ラクナ梗塞といわれる中には、穿通枝最小動脈病変に限局した狭義のラクナ梗塞のみなら

ず、内頸動脈や中大脳動脈など主幹動脈の狭窄や閉塞病変に惹起された病態までもが混在し、穿通枝系梗塞、皮質下梗塞、分岐アテローム病などとの異同について混乱が生じている。

本稿では、いわゆるラクナ梗塞に関して文献的考察を試みる。

## [ ラクナの歴史 ]

「単一の深部穿通枝の梗塞による小梗塞」いわゆるラクナ梗塞のラクナ (lacune) とは、本来、小さな空洞を形成する病変としては、小梗塞・小出血の吸収の跡・血管腔 (Virchow-Robin 腔) 拡大の三つが指摘されていたが、1965 年 Fisher は論文 1) “Lacunes: Small, deep cerebral infarcts” のなかでラクナとは、「小梗塞 (ラクナ梗塞)」であると定義した。さらに、病理学的検討を行い、ラクナは、レンズ核、橋、視床、尾状核、内包、放線冠などの穿通枝領域に存在し、高血圧と深い関係があることを指摘した。

その後、Fisher は、ラクナの原因を穿通枝のより詳細な病理学的変化に求め、2 種類の高血圧性小血管病変を記載した。

- ① 一つは lipohyalinosis (脂肪硝子変性) と呼ばれる病変で、直径  $200\mu\text{m}$  以下の穿通枝末梢部に  $5\text{mm}$  以下の小型ラクナを形

成し、多発性のラクナ梗塞に関与するが、ラクナの径が小さいため、しばしば、無症候性である。

- ② もう一つの病変は、microatheroma(マイクロアテローマ)と呼ばれる直径200～850 $\mu$ mの穿通枝近位部または穿通枝開口部に近接して認められる病変で、10mm以上の比較的大型のラクナを形成し、症候性のラクナ梗塞(lacunar stroke:ラクナ発作)となりやすい。病変は主幹動脈のアテローム硬化に類似し、穿通枝の動脈硬化性変性により生ずると思われる。

## [ ラクナ の 神 經 症 候 ]

ラクナ 梗塞 の 臨 床 的 診 断 に 際 し て は 、  
Fisher に よ り 四 つ の 神 經 症 候 群 ( ラクナ 症 候  
群 ) が 提 唱 さ れ て い る 。

- ① pure motor hemiplegia (PMH)
- ② pure sensory stroke (PSS)
- ③ ataxic hemiparesis (AH)
- ④ dysarthria-clumsy hand syndrome  
(DCHS)

以 上 の 四 つ は 古 典 的 な ラクナ 症 候 群 と 呼 ば  
れ 、 後 に 、 Mohr ら に よ り

- ⑤ sensorimotor stroke (SMS)

が 追 加 さ れ 、 こ れ も 古 典 的 症 候 群 に 含 め る  
場 合 が あ る 。 SMS は 進 行 性 の 経 過 を と り 、  
giant(large)lacune を 呈 す る こ と が 多 く 、 こ  
れ は SMS の 一 部 は 狭 義 の ラクナ 梗塞 で あ る  
が 、 残 り の 多 く は 主 幹 動 脈 の 動 脈 硬 化 性 病 変  
に 起 因 す る 脳 梗塞 と さ れ て い る か ら で あ る 。

狭 義 の ラクナ 梗塞 で は 、 血 小 板 や 凝 固 線 溶

系機能には変化を与えないといわれている。

今日、CTやMRIの出現により、必ずしもラクナ症候群特有の症候の有無にかかわらず、画像上15mm以下のラクナを有するものはラクナ梗塞と呼ばれることが多い。

広義のラクナ症候群を表にしめす。(表—  
1)

## 〔ラクナの病態〕

従来、我が国では、ラクナ梗塞 = 穿通枝系梗塞とほぼ同義語として使用され、混乱を招いてきたが、1979年、亀山は、脳梗塞を、

① 皮質枝系梗塞

② 穿通枝系梗塞

に分類した。皮質枝とは、脳表面をめぐって還流する回旋枝のことであり、穿通枝とは、主幹動脈から直接細い枝として分枝し、脳実質内を穿通する傍正中動脈のことである。

## 「皮質下梗塞」

欧米でよく使用される、ラクナ梗塞の同義語（我が国では穿通枝系梗塞）である。

内頸動脈の強い狭窄に伴い、大脳深部に生じる *internal borderzone infarction* (IBI: 境界領域梗塞) は、基底動脈と表在動脈からのおのおのの穿通枝の境界部に生じる梗塞である。また、中大脳動脈が閉塞していても皮質吻合

が十分に発達している場合、*striatocapsular infarction*（線状体内包梗塞）と呼ばれる穿通枝領域に梗塞を認める場合があり、狭義のラクナ梗塞との鑑別が問題となる。この病変では、心原性および動脈原性塞栓により複数のレンズ核線状体動脈が閉塞され、より大きなラクナ梗塞が生じる。

#### 「分枝アテローム病」

狭義のラクナ梗塞と塞栓性機序によるラクナ梗塞のほかに、臨床病理学的概念から *Caplan*（1989年）は、ミクロアテロームや主幹動脈のアテローム硬化性病変で生じるラクナ梗塞を *branch atheromatous disease*—*BAD* と総称することを提案し、また、*BAD* は血栓性梗塞の性状を有するため抗血小板治療の対象疾患であることを強調した。*NINDS* の脳梗塞分類において、*BAD* はアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の中間位の病型である。

血管病変はアテローム硬化でありながら、

梗塞巣は穿通枝領域に限局し、臨床的にもラクナ症候群を呈することが多い。病変は大径穿通枝近位部の閉塞により生ずると考えられ、脳深部に小梗塞を形成する。

BADの発生机序に関して Fisher や Caplan, は次の3機序をあげている。

- ① luminal plaque が進展して穿通枝入口部に蓋をするような形で閉塞するもの。
- ② junctional plaque が穿通枝に伸びて結果的に閉塞するもの。
- ③ 穿通枝入口部に microatheroma ができて閉塞を起こすもの。

従来、ラクナ梗塞巣は最大径が 15mm 以下と定義されているが、BAD では MRI 画像上 15mm を越える大きなラクナ giant (large) lacune であることが多く、大脳基底核や半卵円中心において上下に細長く伸びた梗塞像を呈しやすい。レンズ核線状体動脈領域全体が梗塞に陥っている場合は、主幹動脈での強い狭窄や閉塞

が疑える。橋でのBADによる梗塞巣は、橋深部から橋底面に達し楔状を呈するのが特徴である。BADの典型例ではレンズ核線状体動脈外側枝に梗塞が生じ、放線冠領域に最大径を有する病巣となる。また、視床穿通動脈、前脈絡叢動脈、橋の傍正中動脈もBADの好発動脈である。

BADの穿通枝系梗塞では、急性期に症状が進展することが多く、血小板系および凝固系機能がともに亢進傾向にあり、抗血小板療法（症例により抗凝固療法）の適応となる。（図一1、図一2）

## 〔ラクナ梗塞の治療〕

症候性ラクナ梗塞およびBADとも、急性期の治療としては通常の脳梗塞の治療に準ずる。慢性期には、抗血小板薬（アスピリン、塩酸チクロピジンなど）の投与を行い、危険因子の発見、高血圧、糖尿病などのコントロールを十分に行う。

Fisherも記載しているように、ラクナ梗塞の硝子様変性と細動脈硬化等の血管変性が存在し、その原因として最も重要な意義が認められているのは高血圧である。このため、ラクナ梗塞の再発予防で、まず第一に行うべき治療は、血圧の適正なコントロールである。特に、抗血小板療法および抗凝固療法中は、出血の危険性が高まるため、血圧管理は重要である。また、症候上あるいは画像診断上ラクナ梗塞であっても、内頸動脈や脳内主幹動脈に粥状硬化が存在する場合、血圧の低下によ

って脳内血液還流圧が低下して神経症候  
が出現する場合もありうるので、個々の  
症例についての病態把握も重要である。

糖尿病が、脳梗塞の重要なリスクファク  
ターであることは、“Framingham  
study”で明らかにされたが、脳梗塞の  
病型ごとの、特にラクナ梗塞の発症には  
どの程度の意義を有しているか、詳細な  
検討はない。しかし、糖尿病では細小動  
脈変性がおこり、脳梗塞でも中小梗塞を  
経験することが多い。このため、従来  
の脳梗塞治療と同様、ラクナ梗塞  
においても糖尿病のコントロールは重要である。

脳梗塞の再発予防にはアスピリンとチク  
ロピジンに代表される抗血小板療法が広  
く行われており、その有用性も認められ  
ている。しかしながら、ラクナ梗塞の再  
発予防に対する効果に関する報告は少な  
い。1994年に厚生省研究班から出された

抗血小板薬によるラクナ梗塞の再発予防に関する報告では、ラクナ梗塞の再発予防に対する抗血小板薬の効果は認められず、現在では、抗血小板薬はラクナ梗塞の予防効果はほとんどないという考えもある。

さらに近年の画像診断技術の進歩により、MRIのT2強調画像（図—3）により、鋭敏な感度で微小出血の検出が可能になってきた。この方法で脳梗塞症例の微小出血の検出を行ってみると、微小血管変性のあるラクナ梗塞では微小出血が有意に多いこともわかってきた。MRIT2強調画像を検討した臨床研究で、抗血小板薬を内服しているラクナ梗塞例では、微小出血を合併している症例が有意に多いことも数施設から報告されており、ラクナ梗塞に対する抗血小板薬使用の問題点は再発予防の効果が少ないのみならず、安易な抗血小板療法はむしろ有害である可

能性もある。しかし、前述のようにラクナ梗塞にも種々の病態があり、微小あるいは分枝粥腫によるラクナ梗塞に対しては抗血小板療法の再発予防効果は十分に期待できる。ラクナ梗塞の病態ごとの抗血小板療法の評価は今後のきちんとした検討が必要であろう。

抗血小板療法の新しい知見として、シロスタゾールの脳梗塞再発予防効果がある。シロスタゾールは、type III phosphodiesterase 阻害作用により血小板内の cAMP を増加させて抗血小板作用を発揮し、閉塞性動脈硬化症に使用されている薬剤である。

APT によれば、アスピリンあるいはチクロピジンの脳梗塞再発リスク低下率は 20 ~ 30 % 程度であるのに対し、シロスタゾールを用いた長期再発予防試験の結果によれば、シロスタゾール投与群ではプラセボ投与群に

比べて41.7%の脳梗塞再発減少が認められた。さらに、脳梗塞病型別の検討では、従来抗血小板薬の再発予防効果は少ないと考えられていたラクナ梗塞においても、シロスタゾールはプラセボと比較して脳梗塞再発を43.4%減少させ、有意のラクナ梗塞再発予防効果が確認された。今後、脳梗塞への適応拡大およびその臨床硬化が期待される。

抗血小板療法以外にも抗凝固療法も有力である。トロンビンによる二次血栓の形成を抑える抗トロンビン薬（アルガトロバン）とヘパリンがこれにあたる。アルガトロバンにかんしては、選択的な抗トロンビン作用があり抗プラスミン作用がないため、線容活性を抑制することなく血液凝固を阻害し、血小板のトロンビン凝集も抑制する。ラクナ梗塞の急性期ではアテローム血栓性脳梗塞との鑑別は困難なことが多いため、発症48時間以内又は発症後も症状の進展が認められる症例で使用するのが効果的と考えられる。

この他頸動脈における閉塞性疾患（図一  
4）などには予防的な頸動脈内膜剥離術ある  
いは血管内手術なども最近では積極的に行わ  
れる。

## 〔ラクナ梗塞の予後〕

ラクナ梗塞の予後に関しては、88例のラクナ梗塞と103例の非ラクナ梗塞の患者の予後を比較検討した報告がある。この報告によれば、梗塞再発の頻度および生命予後は、非ラクナ梗塞群に比較してラクナ梗塞群が有意に良好であった。実際にラクナ梗塞は小梗塞が多いため、生命予後は良好である。しかし、脳梗塞発症後の進行性卒中を呈し、麻痺が悪化する例を European Stroke Scale の運動麻痺スコアをもとに検討すると、進行性脳梗塞の59.1%はラクナ梗塞であり、進行しなかった群ではラクナ梗塞は24.1%と有意に少ない。ラクナ梗塞は脳梗塞の他の病型に比較して、運動麻痺が悪化する例が多く、ラクナ梗塞の適切で有効な治療および再発予防は脳梗塞治療の重要課題の一つである。

## 〔動脈硬化予防の新しい展開〕

動脈硬化の基盤となる病態として、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの危険因子が集積するマルチプルリスクファクター症候群が重要であり、成因基盤として炎症の重要性を示すエビデンスが蓄積されてきている。とくに肥満（内臓脂肪蓄積）に伴い炎症性サイトカインの合成・分泌が生じ、マルチプルリスクファクターの集積や動脈硬化が惹起される。近年、ライフスタイルの欧米化に伴い、運動不足などによる栄養摂取の相対的過剰が生じ、肥満・耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧を有するものの増加が社会問題となっている。これらの動脈硬化の危険因子でもある徴候は、複数重なり合うことが多く、その際、心筋梗塞、脳卒中などの血管性病変や糖尿病の発症、脂肪のリスクが飛躍的に増加する。

動脈硬化の基盤となる病態の中で、生活習慣が強く影響する肥満、耐糖能異常、脂質代

謝異常、高血圧などの危険因子が集積した病態はとくに重要であり、我が国ではマルチリスクファクター症候群と呼ばれている。このマルチリスクファクターは今後ますます国民の健康上重大になると考えられる。こうした背景を受けて、2001年に循環器病の診断と治療に関するガイドライン、虚血性心疾患の一次予防ガイドライン、2002年に動脈硬化性疾患診断ガイドラインなど生活習慣病予防のためのガイドラインが相次いで発表されている。

動脈硬化の発症機序は、単なる脂質沈着ではなく、動脈硬化を炎症性疾患としてとらえる動きも最近は盛んである。今後、大規模で精密な検討が望まれる。

## [おわりに]

平成 13 年 12 月に厚生労働省より脳・心臓疾患の新しい認定基準が出された。

これによると「最近、生活習慣病とされるがん、心筋梗塞などの心疾患、脳梗塞などの脳血管疾患による死亡が増加しています。このうち脳や心臓の疾患を原因とするものは、国民の死亡者の 3 割を占めるにいたっております。これらの脳・心臓疾患は、この発症の基礎となる血管病変等が、おもに加齢、食生活、生活環境などの日常生活による諸要因や、遺伝等による要因により徐々に増悪して発症するものですが、仕事が主な原因で発症する場合もあります。」といている。さらに「これらは過労死とも呼ばれます。厚生労働省はこれまで脳、心臓疾患の労災認定に当たって主として発症 1 週間程度の期間における業務量、業務内容等を中心に業務の過重性を評価してきましたが、長期間にわたる疲労の蓄積についても、業務による明らかな過重負荷として

考慮することとし」となっています。

このように脳梗塞に対して行政も広い範囲からその成因を検討する時代に入ったわけであり、今後は今回の文献的検索の範囲をさらに広く行う必要がある。

## 文 献

- 1 . Fisher, C.M.: Lacunes: Small deep cerebral infarcts.  
Neurology (Minneapolis) 15:774-784, 1965
  
- 2 . Moody, D.M. et al.: Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: An anatomic study. AJNR 11:431-439, 1990
  
- 3 . Caplan, L.R.: Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept.  
Neurology 39:1246-1250, 1989
  
- 4 . Fisher, C.M.: Lacunar strokes and infarcts: A review.

Neurology 32:871-876, 1982

5. 高木 誠 ラクナ梗塞と穿通枝系脳梗塞  
— 概念と定義の整理。  
日本臨床 1993: 51 (増刊号): 84  
0-845.
6. Special report from the national  
institute of the neurological disorders  
and stroke. Classification of  
cerebrovascular disease III.  
Stroke 1990:21:637-676.
7. Fisher C.M. The arterisl lesions  
underlying lacunes.  
Acta Neuropathol 1969:12:1-5.
8. Kannel W.B. Mcgee D.I. Diabetes and  
cardiovascular disease. The  
Framingham study.

JAMA 1979:241:2035-8.

9. The Long-Term Intervention with  
Parastatin in Ischemic  
Disease (LIPID) Study Group.

Prevention of cardiovascular events  
and death with pravastatin in patients  
with coronary heart disease and broad  
range of initial cholesterol levels.

N. Engl. J. Med. 1998:339:1349-1357.

10. Antiplatelet Trialists' Collaboration.  
Collaborative overview of randomized  
trials of antiplatelet  
therapy-1: Prevention of  
death, myocardial infarction and  
stroke by prolonged antiplatelet  
therapy in various categories of  
patients.

BMJ 1994:308:81-106.

11. Yamaguchi T., Nishimaru K., Minematsu K. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases.

脈管学 1994;34;279-285.

12. Kato H. Izuyama M. Izuyama K. et al. Silent cerebral microbleeds on T2-weighted MRI: Correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoarailosis.

Stroke 2002;33:1536-40.

13. Gotoh F. Tohgi H. Hirai S. et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction.

J. Stroke

Cerebrovascu. Dis. 2000:9:147-57.

14. Landi G. Cella E. Boccardi E. et al.

Lacunar versus non-lacunar  
infarcts: Pathogenetic and prognostic  
differences.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry

1992:55:441-5.

15. Steinke W. Ley SC. Lacunar stroke is

the major cause of progressive motor  
deficits.

Stroke 2002:33:1510-6.

16. 上田進彦、安宅鈴香、池田仁、中村慎

—

「ラクナ梗塞と分枝アテローム病の病  
態と臨床」

Medical Practice, 2001:18:581-590.

17. 高橋弘明、東儀英夫、「ラクナ性脳梗塞」

Clin. Neurosc. 2003:21:45-46.

18. 緒方絢、「Clearance(washout)of emboli」

脳と循環 2001:6:101-104.

19. 中西範幸、「」

産業医学レビュー、2003:16:11

5-132.

20. 寺山靖夫「ラクナ梗塞の急性期治療」

Medicina, 2000:37:1124-1125.

21. 馬杉則彦「脳・心臓疾患の新認定基準

をめぐって」

2003.:32:3-22.

表1 ラクナ症候群

内包	純粋片麻痺 (pure motor hemiparesis) 構音障害・失調手症候群 (dysarthria-clumsy hand syndrome) 運動失語を伴う異型 PMH (modified PMH with "motor aphasia") 錯乱を伴う PMH (PMH with confusion) + 知覚運動型卒中 (視床内包性) [sensorimotor stroke (thalamocapsular)]
橋	純粋片麻痺 (pure motor hemiparesis) 失調性片麻痺 (ataxic hemiparesis) 構音障害・失調手症候群 (dysarthria-clumsy hand syndrome) 水平性注視麻痺を伴う PMH (PMH with horizontal gaze palsy) 反対側の外転神経麻痺を伴う PMH (PMH with crossed sixth-nerve palsy) ? 純粋構音障害 (pure dysarthria) + 外側橋・延髄症候群 (lateral pontomedullary syndrome)
視床	純粋知覚型卒中 (pure sensory stroke) 中脳・視床症候群 (mesencephalothalamic syndrome) 視床性痴呆 (thalamic dementia) + 知覚運動型卒中 (視床内包性) ヘミバリズム (hemiballism) 視床性急性ジストニー (acute dystonia of thalamic origin)
大脳脚	純粋片麻痺 (pure motor hemiparesis) 反対側の動眼神経麻痺を伴う PMH : Weber 症候群 (PMH with crossed third-nerve palsy)
中脳	中脳・視床症候群 小脳失調および反対側の動眼神経麻痺 : Claude 症候群 (cerebellar ataxia and crossed third-nerve palsy)
延髄	顔面を除く PMH (PMH sparing the face) 脳底動脈下部枝症候群 (lower basilar branch syndrome) 外側延髄症候群 (lateral medullary syndrome) + 外側橋・延髄症候群 ? 転びやすさを伴う一脚の筋力の低下 (weakness of one leg with ease of falling)

+ のついたものはその部位以外にもう一つの病巣が必要。別の部位で起こっても同じ症状が出現することがある。

(文献2)より)

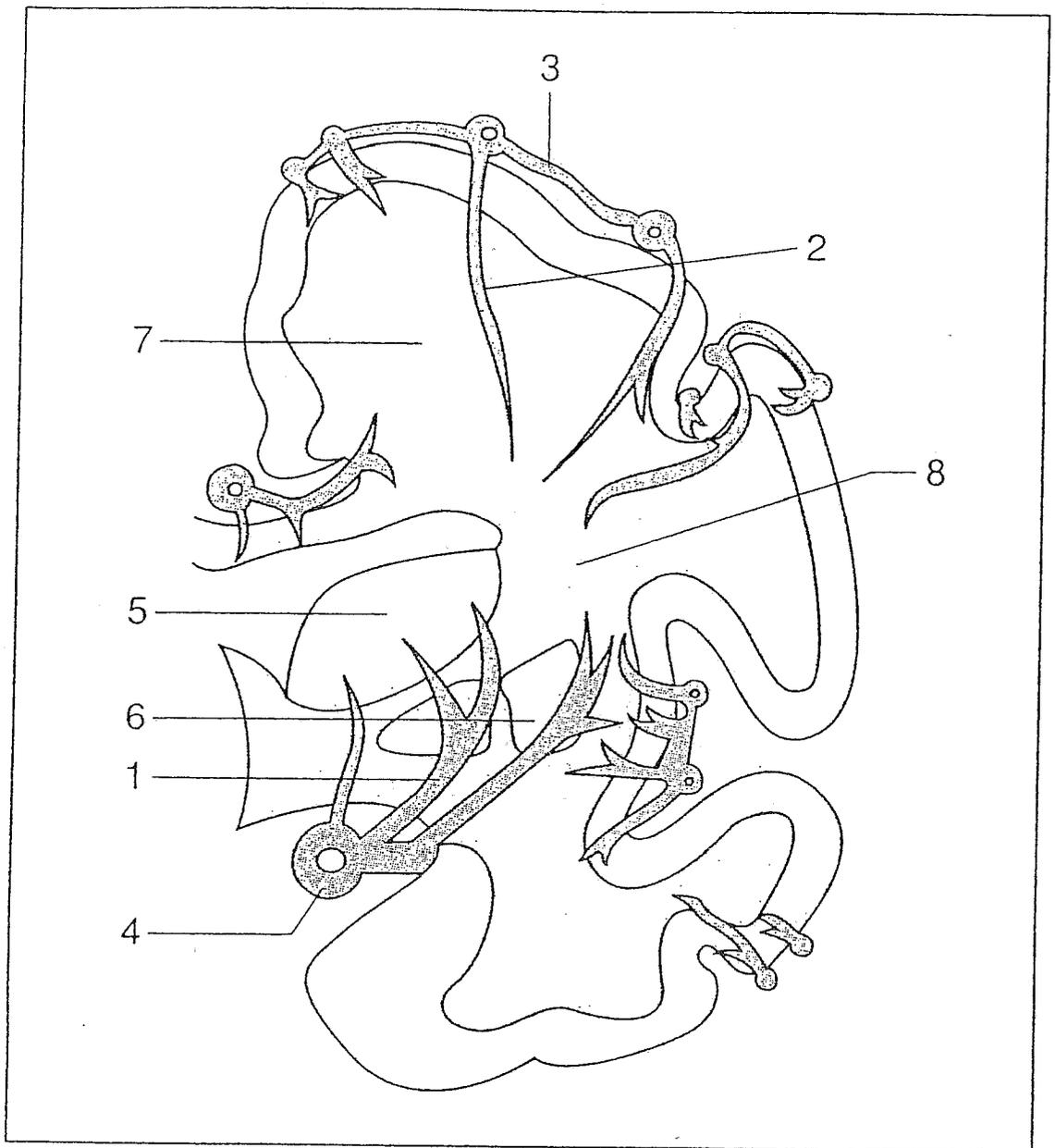


図1 大脳の血管支配の模式図(冠状断)

1：深部穿通枝，2：表在穿通枝(白質髓質枝)，3：回旋枝(皮質枝)，4：主幹動脈(中大脳動脈)，5：尾状核頭部，6：レンズ核，7：半卵円中心，8：深部穿通枝と表在穿通枝の境界領域

(高木 誠：日本臨牀 51(増刊号)：639, 1993 より，原

典は<sup>5)</sup>  
 ↑  
 5)

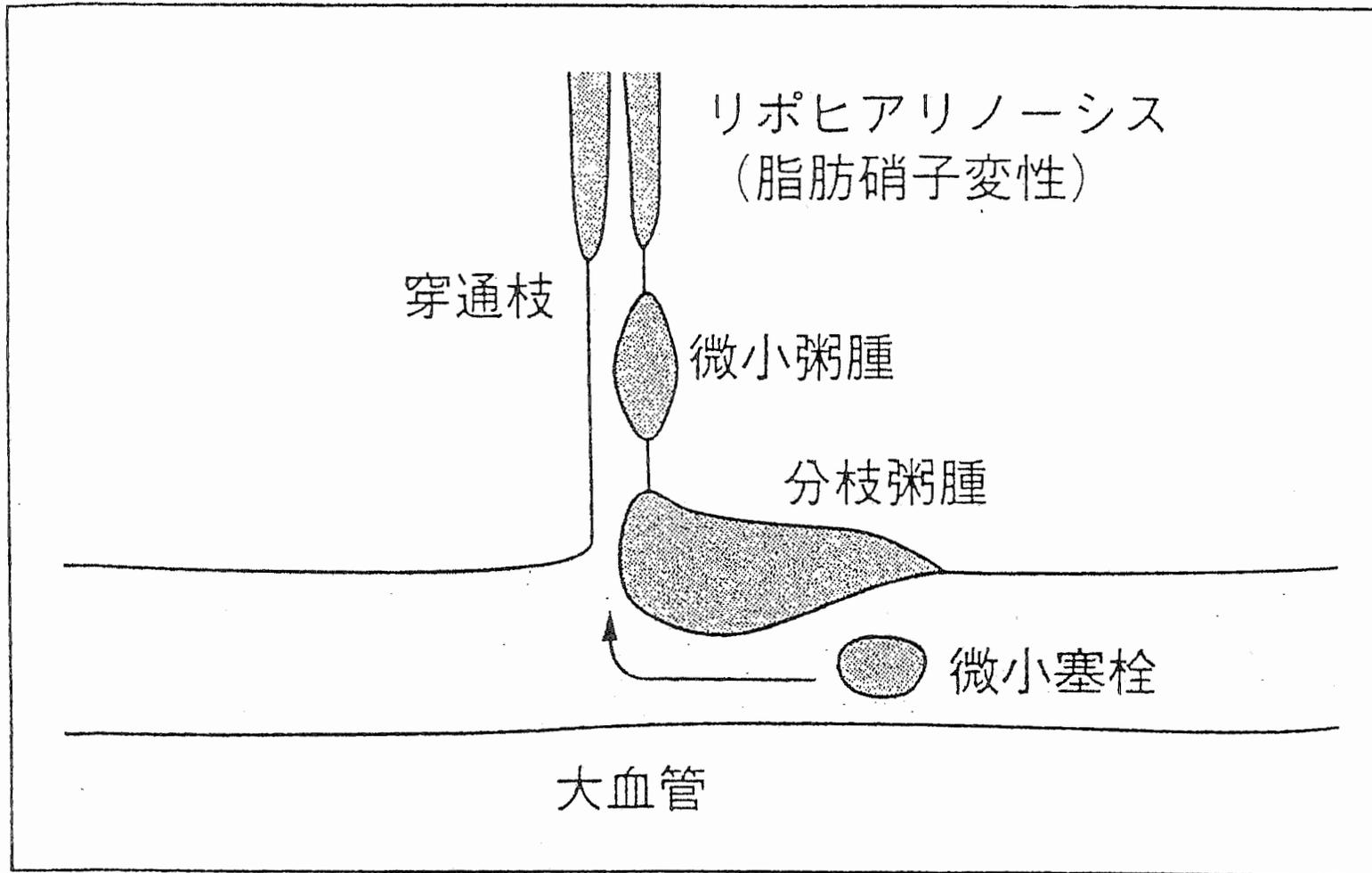


図2 ラクナ梗塞の発生機序  
 (文献5)より)

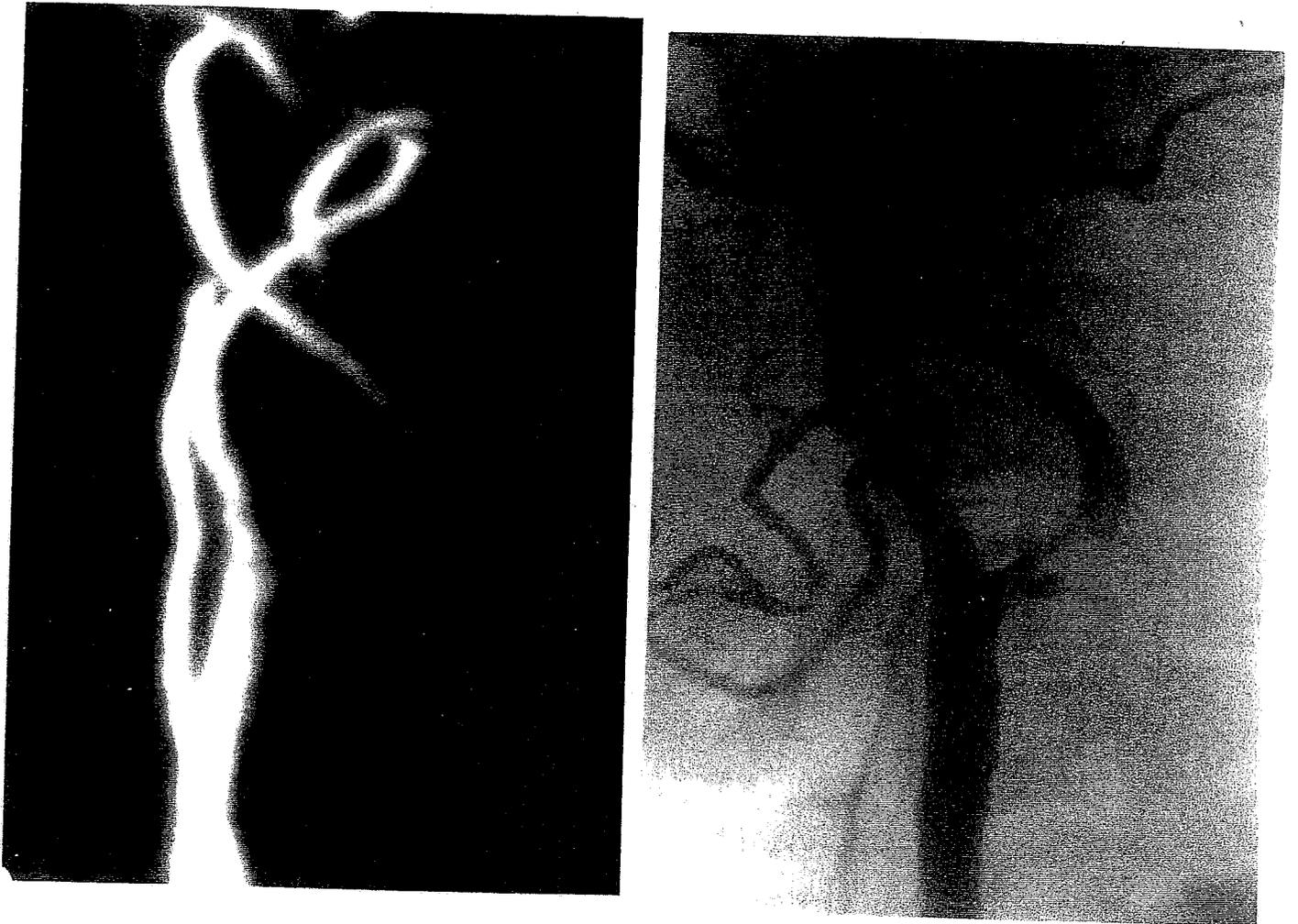


図 一 2

内頸動脈狭窄症

左側は M R A、右側は同じ部位の頸動脈  
造影撮影

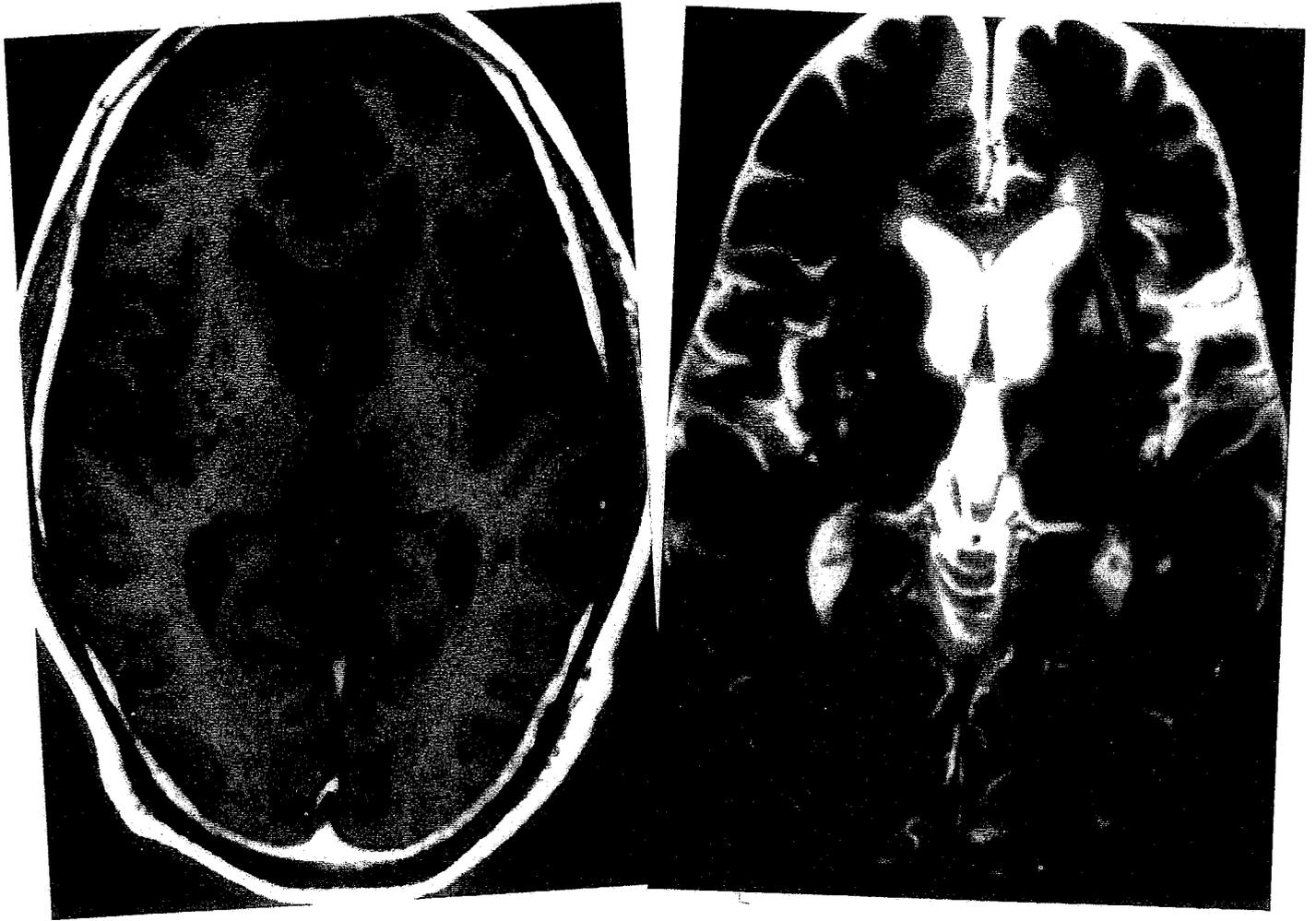


図 一 1

ラクナ梗塞の MRI 画像

(画像の中心近くの両側に数個の小円形として認められる)

左側は T1 強調、右側は T2 強調画像

## ラクナ梗塞と分枝アテローム病の病態と臨床

上田進彦・安宅鈴香・池田 仁・中村慎一\*

大阪市立総合医療センター神経内科・\*大阪市立十三市民病院神経内科/うえだのおひこ あたか・すずか いけだ・ひとし  
なかむら・しんいち

## はじめに ●

ラクナ梗塞といわれるなかには、穿通枝最小動脈病変に限局した狭義のラクナ梗塞のみならず、内頸動脈や中大脳動脈など主幹動脈の狭窄や閉塞病変に惹起された病態までもが混在し、穿通枝系梗塞、皮質下梗塞、分枝アテローム病 branch atheromatous disease (BAD) などとの異同について混乱が生じている。したがって本稿では、いわゆるラクナ梗塞に関して概説する。

## ラクナの歴史 ●

「単一の深部穿通枝の閉塞による小梗塞」いわゆるラクナ梗塞のラクナ (lacune) とは、本来、小さな空洞を意味する言葉である。このような小空洞を形成する病変としては、小梗塞・小出血の吸収の跡・血管周囲腔 (Virchow-Robin 腔) 拡大の三つが指摘されていたが、1965年、Fisher は、論文<sup>1)</sup> “Lacunes: Small, deep cerebral infarcts” のなかでラクナとは、小梗塞(ラクナ梗塞)であると定義した。病理学的検討を行い、ラクナは、レンズ核、橋、視床、尾状核、内包、放線冠などの穿通枝領域に存在し、高血圧と深い関係があることを指摘した。

## ラクナの血管病変 ●

その後、Fisher は、ラクナの原因を穿通枝のより詳細な病理学的変化に求め、2種類の高血圧性小血管病変を記載した。

① 一つは lipohyalinosis (脂肪硝子変性) と呼ばれる病変で、直径 200  $\mu\text{m}$  以下の穿通枝末梢部に 5 mm 以下の小型ラクナを形成し、多発性のラクナ梗塞に関与するが、ラクナの径が小さいため、しばしば無症候性である。

② もう一つの病変は、microatheroma (ミクロアテローム) と呼ばれる直径 200~850  $\mu\text{m}$  の穿

通枝近位部または穿通枝開口部に近接して認められる病変で、10 mm 以上の比較的大型のラクナを形成し、症候性のラクナ梗塞 (lacunar stroke: ラクナ発作) となりやすい。病変は主幹動脈のアテローム硬化に類似し、穿通枝の動脈硬化性変化により生ずると思われる。

## ラクナの神経症候(ラクナ症候群) ●

ラクナ梗塞の臨床的診断に際しては、Fisher により四つの神経症候群(ラクナ症候群)が提唱されている。

- ① pure motor hemiplegia (PMH)
- ② pure sensory stroke (PSS)
- ③ ataxic hemiparesis (AH)
- ④ dysarthria - clumsy hand syndrome (DCHS)

以上の四つは古典的ラクナ症候群と呼ばれ、後に、Mohr らにより

- ⑤ sensorimotor stroke (SMS)
- が追加され、これも古典的症候群に含める場合がある。

SMS は進行性の経過をとり、giant (large) lacune を呈することが多く、これは、SMS の一部は狭義のラクナ梗塞であるが、残りの多くは主幹動脈の動脈硬化性病変に起因する脳梗塞とされているからである。

狭義のラクナ梗塞では、血小板や凝固線溶系機能には変化を与えないといわれている。

今日、CT や MRI の出現により、必ずしもラクナ症候群特有の症候の有無にかかわらず、画像上 15 mm 以下のラクナを有するものはラクナ梗塞と呼ばれることが多い。

広義のラクナ症候群を表 1<sup>2)</sup> に示す。

- 広義のラクナ症候群には、種々の症候が含まれる。
- 脳梗塞では、皮質枝系梗塞と穿通枝系梗塞に分類する方法がある。
- 欧米の皮質下梗塞は、ラクナ梗塞と同義語であり、穿通枝系梗塞に当たる。

表1 ラクナ症候群

内包	<p>純粋片麻痺 (pure motor hemiparesis)          構音障害・失調手症候群 (dysarthria-clumsy hand syndrome)          運動失語を伴う異型 PMH (modified PMH with "motor aphasia")          錯乱を伴う PMH (PMH with confusion)          + 知覚運動型卒中 (視床内包性) [sensorimotor stroke (thalamocapsular)]</p>
橋	<p>純粋片麻痺 (pure motor hemiparesis)          失調性片麻痺 (ataxic hemiparesis)          構音障害・失調手症候群 (dysarthria-clumsy hand syndrome)          水平性注視麻痺を伴う PMH (PMH with horizontal gaze palsy)          反対側の外転神経麻痺を伴う PMH (PMH with crossed sixth-nerve palsy)          ? 純粋構音障害 (pure dysarthria)          + 外側橋・延髄症候群 (lateral pontomedullary syndrome)</p>
視床	<p>純粋知覚型卒中 (pure sensory stroke)          中脳・視床症候群 (mesencephalothalamic syndrome)          視床性痴呆 (thalamic dementia)          + 知覚運動型卒中 (視床内包性)          ヘミバリズム (hemiballism)          視床性急性ジストニー (acute dystonia of thalamic origin)</p>
大脳脚	<p>純粋片麻痺 (pure motor hemiparesis)          反対側の動眼神経麻痺を伴う PMH : Weber 症候群 (PMH with crossed third-nerve palsy)</p>
中脳	<p>中脳・視床症候群          小脳失調および反対側の動眼神経麻痺 : Claude 症候群 (cerebellar ataxia and crossed third-nerve palsy)</p>
延髄	<p>顔面を除く PMH (PMH sparing the face)          脳底動脈下部枝症候群 (lower basilar branch syndrome)          外側延髄症候群 (lateral medullary syndrome)          + 外側橋・延髄症候群          ? 転びやすさを伴う一脚の筋力の低下 (weakness of one leg with ease of falling)</p>

+ のついたものはその部位以外にもう一つの病巣が必要。別の部位で起こっても同じ症状が出現することがある。

(文献2)より)

### 穿通枝系梗塞 ●

### 皮質下梗塞 ●

従来、わが国では、ラクナ梗塞=穿通枝系梗塞とほぼ同義語として使用され、混乱を招いてきたが、1979年、亀山は、脳梗塞を①皮質枝系梗塞と②穿通枝系梗塞に分類した。

欧米でよく使用される、ラクナ梗塞の同義語(わが国では穿通枝系梗塞)である。

①皮質枝とは、脳表面をめぐって灌流する回旋枝のこと(図1)<sup>3)</sup>、②穿通枝とは、主幹動脈から直接細い枝として分枝し、脳実質内を穿通する傍正中動脈のことである。

内頸動脈の強い狭窄に伴い、大脳深部に生じる internal borderzone infarction (IBI:境界領域梗塞)は、基底動脈と表在動脈からのおのおのの穿通枝の境界部に生じる梗塞である。また、中大脳動脈が閉塞していても皮質吻合が十分に発達している場合、striatocapsular infarction(線条体内

- 心原性および動脈原性塞栓によるラクナ梗塞は、複数で生じる。
- 分枝アテローム病(BAD)は、アテローム硬化性病変で生じるラクナ梗塞である。
- BAD は血栓性梗塞の性状を有するため、抗血小板治療の対象となる。

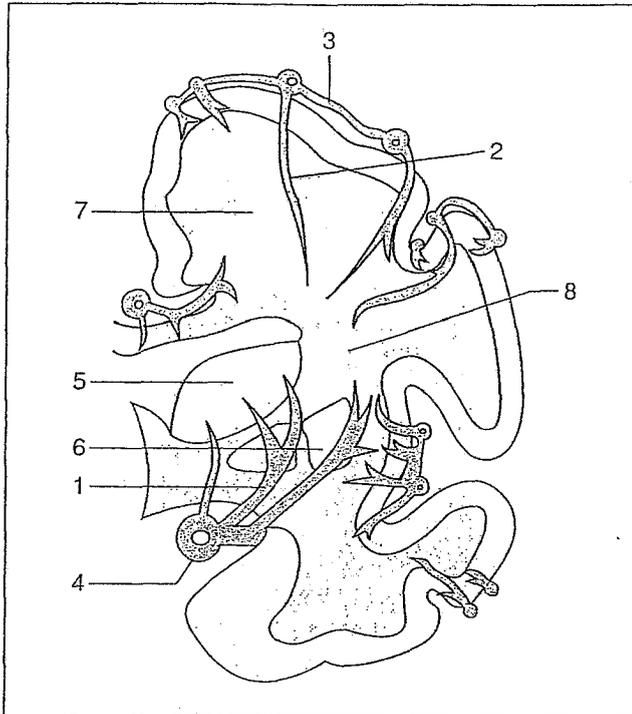


図1 大脳の血管支配の模式図(冠状断)

1: 深部穿通枝, 2: 表在穿通枝(白質髄質枝), 3: 回旋枝(皮質枝), 4: 主幹動脈(中大脳動脈), 5: 尾状核頭部, 6: レンズ核, 7: 半卵円中心, 8: 深部穿通枝と表在穿通枝の境界領域  
(高木 誠: 日本臨牀 51(増刊号): 639, 1993 より, 原典は<sup>3)</sup>)

包梗塞)と呼ばれる穿通枝領域に梗塞を認める場合があり、狭義のラクナ梗塞との鑑別が問題となる。この病変では、心原性および動脈原性塞栓により複数のレンズ核線条体動脈が閉塞され、より大きなラクナ梗塞が生じる。

#### 分枝アテローム病 ●

狭義のラクナ梗塞と塞栓性機序によるラクナ梗塞のほかに、臨床病理学的概念からCaplan<sup>4)</sup>(1989年)は、ミクロアテロームや主幹動脈のアテローム硬化性病変で生じるラクナ梗塞をbranch atheromatous diseaseと総称することを

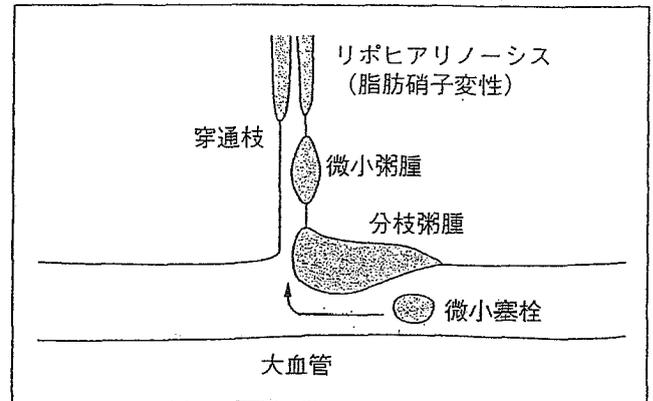


図2 ラクナ梗塞の発生機序  
(文献5)より)

提案し、また、BAD は血栓性梗塞の性状を有するため抗血小板治療の対象疾患であることを強調した。NINDSの脳梗塞分類において、BADはアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の中間位にある病型である。血管病変はアテローム硬化でありながら、梗塞巣は穿通枝領域に局限し、臨床的にもラクナ症候群を呈することが多い。病変は大径穿通枝近位部の閉塞により生ずると考えられ、脳深部に小梗塞を形成する。

BADの発生機序に関してFisherやCaplanらは、次の3機序(図2)<sup>5)</sup>をあげている。

- ① luminal plaqueが進展して穿通枝入口部に蓋をするような形で閉塞するもの
- ② junctional plaqueが穿通枝に伸びて結果的に閉塞するもの
- ③ 穿通枝入口部にmicroatheromaができて閉塞を起こすもの

従来、ラクナ梗塞巣は最大径が15 mm以下と定義されているが、BADではMRI画像上15 mmを越える大きなラクナgiant(large)lacuneであることが多く、大脳基底核や半卵円中心において上下に細長く伸びた梗塞像を呈しやすい。レンズ核線条体動脈領域全体が梗塞に陥っている場

- 橋における BAD の梗塞巣は、楔状を呈する。
- BAD の穿通枝系梗塞では、急性期に症状が進展しやすい。
- 慢性期の症候性ラクナ梗塞および BAD の治療は、抗血小板療法である。

合は、主幹動脈での強い狭窄や閉塞が疑える。橋での BAD による梗塞巣は、橋深部から橋底面に達し楔状を呈するのが特徴である。BAD の典型例ではレンズ核線条体動脈外側枝に梗塞が生じ、放線冠領域に最大径を有する病巣となる。また、視床穿通動脈、前脈絡叢動脈、橋の傍正中動脈も BAD の好発動脈である。

BAD の穿通枝系梗塞では、急性期に症状が進展することが多く、血小板系および凝固系機能がともに亢進傾向にあり、抗血小板療法(症例により抗凝固療法)の適応となる。

#### 治療 ●

症候性ラクナ梗塞および BAD とも、急性期の治療としては通常の脳梗塞の治療に準ずる。慢性期には、抗血小板薬(アスピリン、塩酸チクロピジンなど)の投与を行い、危険因子の発見、高血圧、糖尿病などのコントロールを十分に行う。

無症候性で狭義のラクナ梗塞に関しては、確立

された有用な治療法がないため、高血圧などの管理を十分に行い、脳動脈硬化性病変の進展増悪を防止することが望ましい。

最後に、御校閲を頂きました大阪大学医学部名誉教授柳原武彦先生に深謝申し上げます。



#### 文献

- 1) Fisher, C. M. : Lacunes : Small, deep cerebral infarcts. Neurology (Minneap) 15 : 774 - 784, 1965
- 2) 松本昌泰ほか：脳梗塞症(ラクナ梗塞症)。図説病態内科講座，第10巻，神経-1，金沢一郎編，メジカルレビュー社，東京，p.20-24，1994
- 3) Moody, D. M. et al. : Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency : An anatomic study. AJNR 11 : 431-439, 1990
- 4) Caplan, L. R. : Intracranial branch atheromatous disease : A neglected, understudied, and underused concept. Neurology 39 : 1246-1250, 1989
- 5) Fisher, C. M. : Lacunar strokes and infarcts : A review. Neurology 32 : 871-876, 1982

透析に必要なすべてを網羅した、透析室ですぐに役立つポケットマニュアル！

## 透析療法実践マニュアル

編集 多川 齊 三井記念病院 副院長  
杉本徳一郎 三井記念病院 内科・腎センター部長

ポケット判 380頁 2色刷 定価(本体 4,500円+税)

- 白衣のポケットに入るハンディーサイズで、ベッドサイドで直ちに利用できる大好評の実践マニュアル。
- 透析機器の扱い方、透析の開始から終了までの手順の実際、事故や副作用対策、薬物投与、手術、麻酔など透析に関するすべての知識を網羅。
- 透析に従事する医師をはじめ、コメディカルスタッフにも最適の1冊。



文光堂

# ラクナ性脳梗塞

高橋 弘明 東儀 英夫

## はじめに

ラクナとは小空洞を意味し、19世紀中頃から用いられた。脳深部の小軟化巣に対する病理学的用語である。1965年にFisherがpure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria clumsy hand syndromeなど、ラクナ梗塞の際に認められる特徴的症候を報告<sup>1)</sup>してから、その臨床的意義が広く認められるようになった。本来は病理所見に対して使用される用語であるにもかかわらず、病理学的根拠がなくとも、その症候や画像診断でラクナ梗塞という用語が使用されるようになり、現在では、ラクナ梗塞による症候群は20以上あげられている<sup>2)</sup>。本稿ではラクナ梗塞の病態にふれ、慢性期における最近の話題、特に再発予防に対する抗血小板療法について解説する。

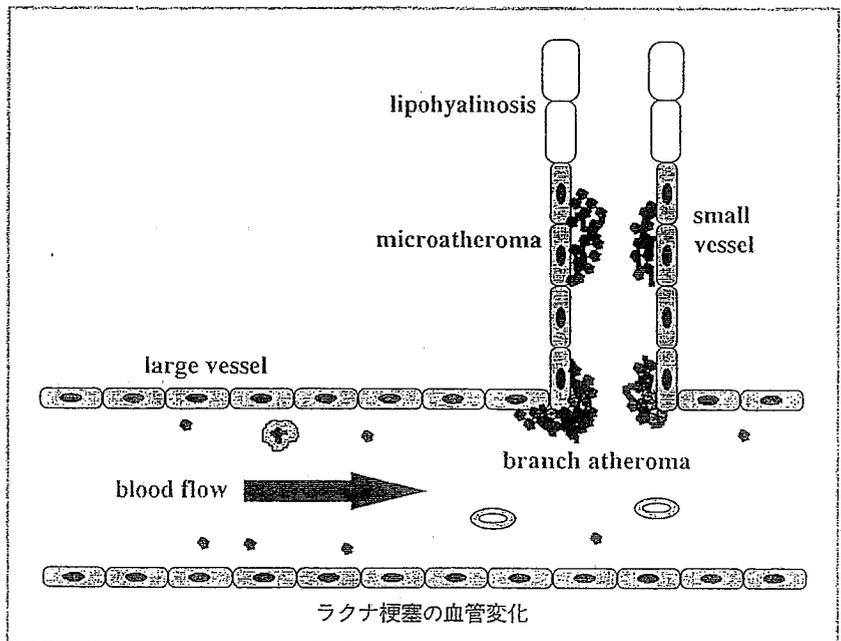
## ラクナ梗塞とは

ラクナ梗塞とは大脳深部白質や脳幹に見られる小梗塞で、中大脳動脈や脳底動脈のような脳内大血管から分岐する穿通枝動脈閉塞によって生じる径1.5 cm以下の梗塞とされている<sup>3)</sup>が、臨床的なラクナ梗塞の定義については、かならずしも一致していない。本邦では穿通枝梗塞と同義で使用されることがあり、欧米では皮質下梗塞と同義で使用されることがある<sup>3)</sup>。

1990年に合衆国で発表されたNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)によるclassification of cerebrovascular disease III<sup>4)</sup>では、ラクナとは、本来、病理学的用語であるが、現在は広く臨床分類としても使用されていると

解説している。要点をまとめると、ラクナ梗塞とは脳内主幹動脈から分岐する穿通枝動脈閉塞により生じる病巣で、大脳深部白質あるいは脳幹に出現する径約1.5 cm以下の小病巣を指し、症候としてはFisherが報告したpure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria clumsy hand syndromeを呈すると記載している。その病変出現の原因としては、血栓や塞栓によるものも含まれている。

ラクナ梗塞の血管変化には、直径200 μm以下の穿通枝末梢血管に出現し、高血圧との因果関係が高い硝子様変性lipohyalinosisと呼ばれる血管変性と、直径400~900 μmの穿通枝近位部に出現するアテローム硬化類似の微小粥腫microatheromaと呼ばれる2種類の病理的变化が存在する<sup>5)</sup>。更にその後、分枝粥腫branch atheromatous diseaseと呼ばれる病態の存在も報告<sup>6)</sup>された。この病態は、本来はアテローム硬化と同様の血栓が主幹動脈から穿通枝動脈へ



たかはし ひろあき 岩手県立中央病院/  
神経内科科長  
とうぎ ひでお 岩手医科大学教授/神経内科

0289-0585/03/ ¥500/論文/JCLS

の分岐部に形成され、穿通枝動脈の狭窄や閉塞が生じておこる小梗塞で、アテローム血栓性梗塞と同様の病態を有する病型でありながら、上記の NINDS(1990)のラクナ梗塞の定義に当てはまる梗塞である(図)。

ラクナ梗塞の再発予防を考える場合には、このように硝子様変性によって発症した病型と微小あるいは分枝粥腫等の血管変化によって発症した病態を分けて予防対策をたてることが必要である。

## ラクナ梗塞の再発予防

### 危険因子からみた再発予防

Fisher も記載している<sup>7)</sup>ように、ラクナ梗塞の硝子様変性と細動脈硬化等の血管変性が存在し、その原因として最も重要な意義が認められているのは高血圧である。このため、ラクナ梗塞の再発予防で、まず第一に行うべき治療は血圧の適正な管理であろう。特に、抗血小板療法および抗凝固療法中は、出血の危険性が高まるため、血圧管理は重要である。また、症候上あるいは画像診断上ラクナ梗塞であっても、内頸動脈や脳内基幹動脈に粥状硬化が存在する場合、血圧の低下によって脳内血液灌流圧が低下して神経症候が出現する場合もありうるため、個々の症例についての病態把握も重要である。

糖尿病が、脳梗塞の重要な risk factor であることは、Framingham 研究<sup>7)</sup>で明らかにされたが、脳梗塞の病型ごとの、特にラクナ梗塞の発症にはどの程度の意義を有しているか、詳細な検討はまだない。しかし、糖尿病では細小動脈変性がおこり、脳梗塞でも中小梗塞を経験することが多い。このため、従来の脳梗塞治療と同様、ラクナ梗塞においても糖尿病の管理は重要と考えられる。

高脂血症は皮質枝領域梗塞の危険因子として認められており、スタチンによる脳梗塞の予防効果も報告<sup>8)</sup>されているが、高脂血症とラクナ梗塞との因果関係も明らかではない。高脂血症が微小あるいは分枝粥腫の原因の1つであれば、危険因子としての意義は高くなると思われるが、今後の課題の1つである。

### 抗血小板薬による再発予防

脳梗塞の再発予防にはアスピリンとチクロピジンに代表される抗血小板療法が広く行われており、その有効性も認められている<sup>9)</sup>。本邦でも広く使用されているが、ラクナ梗塞の再発予防に対する再発予防効果には有効と考えられる報告は少ない。

1994年に厚生省研究班から出された抗血小板薬によるラクナ梗塞の再発予防に関する報告<sup>10)</sup>では、ラクナ梗塞の再発予防に対する抗血小板薬の効果は認められず、現在では、抗血小板薬はラクナ梗塞の予防効果はほとんどないという考えもある。

さらに近年の画像診断技術の進歩により、MRIのT<sub>2</sub>\*強調画像により、鋭敏な感度で微小出血の検出が可能になってきた。この方法で脳梗塞症例の微小出血の検出を行ってみると、微小血管変性のあるラクナ梗塞では微小出血が有意に多い<sup>11)</sup>こともわかってきた。MRI T<sub>2</sub>\*強調画像を検討した臨床研究で、抗血小板薬を内服しているラクナ梗塞例では、微小出血を合併している症例が有意に多いことも数施設から報告されてきており、ラクナ梗塞に対する抗血小板薬使用の問題点は再発予防効果が少ない可能性が指摘されるのみならず、安易な抗血小板療法はむしろ有害である可能性も示唆されてきている。しかし前述のように、ラクナ梗塞にも種々の病態があり、微小あるいは分枝粥腫によるラクナ梗塞に対しては抗血小板療法の再発予防効果は十分に期待できる可能性があり、ラクナ梗塞の病態ごとの抗血小板療法の評価が必要な時期にきているかもしれない。

また、ラクナ梗塞に対する抗血小板療法の新しい見も報告されてきている。その代表は、シロスタゾールの脳梗塞再発予防効果である。シロスタゾールは、type III phosphodiesterase 阻害作用により血小板内のcAMPを増加させて抗血小板作用を発揮し、現在、閉塞性動脈硬化症に使用されている薬剤である。

APT<sup>®</sup>によれば、アスピリンあるいはチクロピジンの脳梗塞再発リスク低下率は20~30%程度であるのに対し、シロスタゾールを用いた長期再発予防試験の結果<sup>12)</sup>によれば、シロスタゾール投与群ではプラセボ投与群に比して41.7%の脳梗塞再発減少が認められた。さらに、脳梗塞病型別の検討では、従来抗血小板薬の再発予防効果は少ないと考えられていたラクナ梗塞においても、シロスタゾールはプラセボと比較して脳梗塞再発を43.4%減少させ、有意のラクナ梗塞再発予防効果が確認された。今後、脳梗塞への適応拡大およびその臨床効果が期待される薬剤である。

## ラクナ梗塞の予後

ラクナ梗塞の予後に関しては、88例のラクナ梗塞と103例の非ラクナ梗塞患者の予後を比較検討した報告<sup>13)</sup>がある。この報告によれば、梗塞再発の頻度および生命予後は

非ラクナ梗塞群に比較してラクナ梗塞群が有意に良好であった。実際にラクナ梗塞は小梗塞が多いため、生命予後は良好である。しかし、脳梗塞発症後の進行性卒中を呈し、麻痺が悪化する例を European Stroke Scale の運動麻痺スコアをもとに検討すると、進行性脳梗塞の 59.1%はラク

ナ梗塞であり、進行しなかった群ではラクナ梗塞は 24.3%と有意 ( $P < 0.01$ ) に少ない<sup>14)</sup>。つまり、ラクナ梗塞は脳梗塞の他の病型に比較して、運動麻痺が悪化する例が多く、ラクナ梗塞の適切で有効な治療および再発予防は脳梗塞治療の重要課題のひとつである。

文 献

- 1) Fisher CM. Lacunes: Small deep cerebral infarcts. Neurology 1965; 15: 774-84.
- 2) Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. Neurology 1982; 3: 871-6.
- 3) 高木 誠. ラクナ梗塞と穿通枝系梗塞—概念と定義の整理. 日本臨牀 1993; 51(増刊号): 840-5.
- 4) Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Classification of cerebrovascular disease III. Stroke 1990; 21: 637-76.
- 5) Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuro-pathol 1969; 12: 1-5.
- 6) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept. Neurology 1989; 39: 1246-50.
- 7) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035-8.
- 8) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
- 9) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
- 10) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. 脈管学 1994; 34: 279-85.
- 11) Kato H, Izumiya M, Izumiya K, et al. Silent cerebral microbleeds on T<sub>2</sub>\*-weighted MRI: Correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. Stroke 2002; 33: 1536-40.
- 12) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2000; 9: 147-57.
- 13) Landi G, Cella E, Boccardi E, et al. Lacunar versus non-lacunar infarcts: Pathogenetic and prognostic differences. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 441-5.
- 14) Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. Stroke 2002; 33: 1510-6.

いま臨床が面白い！最先端の医療情報を提供する内科系総合雑誌

**脳ドック** *Modern Physician* 定価 2,400円+税  
—その現状と管理の実際—

企画・編集/端 和夫 大好評バックナンバー21巻10号

●主要目次●

□ 脳ドックの始まりと現象 □ 脳ドックで用いる検査 □ 診断と  
発見頻度 □ 異常所見への対応 □ 経過観察と介入効果

\*お得な定期購読をお勧めします！ (23巻1号~23巻12号)

31,000円 (税込・送料サービス) 2400円×11冊+5500円×1冊

**豪華客船の診察室** —航海診療日誌— 商船三井船医 尾崎 修武/著

定価 1,800円+税

蒼茫たる大海原。見渡す限りの紺碧の海と大空に浮かぶ純白の雲。そして、遠ざかっていく白い航跡……。海のロマンを満喫するには豪華客船に乗ってクルーズに出掛けるに限る！全科にわたる24時間勤務の船医室。ようこそ豪華客船クルーズの診察室へ。

ISBN4-88002-456-2



株式会社新興医学出版社

東京都文京区本郷6-26-8

tel. 03(3816)2853 fax. 03(3816)2895

# 動脈硬化予防の新しい展開 ：マルチプルリスクファクター症候群と炎症

A new strategy for the prevention of arteriosclerosis  
: multiple risk factor syndrome and inflammation

中西 範 幸

〈要 約〉

動脈硬化の基盤となる病態として、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの危険因子が集積するマルチプルリスクファクター症候群が重要であり、成因基盤として炎症の重要性を示すエビデンスが蓄積されてきている。とくに肥満（内臓脂肪蓄積）に伴い炎症性サイトカインの合成・分泌が生じ、マルチプルリスクファクターの集積や動脈硬化が惹起される。本総説では炎症性疾患としてのマルチプルリスクファクター症候群の病態と予防対策について記した。

## 1. はじめに

近年、ライフスタイルの欧米化に伴い、運動不足などによる栄養摂取の相対的過剰が生じ、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧を有する者の増加が社会的問題となっている。これらの動脈硬化の危険因子でもある徴候は複数重なり合うことが多く、その際、心筋梗塞、脳卒中などの心血管病や糖尿病の発症、死亡のリスクが飛躍的に増加する<sup>14)</sup>。動脈硬化の基盤となる病態の中で、生活習慣が強く影響する肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの危険因子が集積した病態はとくに重要であり、わが国ではマルチプルリスクファクター症候群と呼ばれている。欧米においては、“beyond cholesterol”の概念で、マルチプルリスクファクター症候群であるmetabolic syndrome（代謝症候群）の重要性が認識され、2001年に改訂発表された米国成人高脂血症ガイドラインの米国コレステロール教育プログラム（NCEP）Adult Treatment Panel（ATPⅢ）においては本症候群の重要性が強調されている<sup>5)</sup>。わが国においても、2002年に動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版<sup>6)</sup>が発表され、その中で本症候群の重要性が取り上げられ、生活習慣の是正を中心に総摂取エネルギー制限と肥満の改善が一義的治療法として上げられている。

健康管理、とくに労働安全衛生法や老人保健法に基づく健康診断においては、心血管病のハイリスク者を選別する場合、肥満、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などの古典的危険因子

が用いられることが多い。これらの危険因子は、リスクが明らかに高い者、また低い者を選別する上で有効であるが、心血管病の多くはリスクの程度において中間層から発症している<sup>7)</sup>。このため、古典的危険因子以外にハイリスクの者を選別する因子の確立は同疾患の一次予防における最重要課題である。最近、動脈硬化、とくに粥状硬化の起始、進展、および破綻の機序と炎症反応との類似性が指摘され<sup>8)</sup>、マルチプルリスクファクター症候群においても炎症が重要な役割を果たしている可能性が報告されるようになってきている<sup>9,13)</sup>。そして、新しい動脈硬化の危険因子としてC反応性蛋白 (CRP) をはじめとする炎症性マーカーが注目されてきている。本稿では、炎症性疾患としてのマルチプルリスクファクター症候群の病態と予防戦略の方向性について概説する。

## 2. マルチプルリスクファクター症候群

マルチプルリスクファクター症候群の基盤としてインスリン抵抗性が想定されており、インスリン抵抗性では耐糖能異常のみならず、脂質代謝異常 (高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症)、高血圧などの動脈硬化の危険因子が誘導され、これらが1個体に集簇することはin vivo、in vitroの種々のレベルで証明されている。こうした肥満、インスリン抵抗性を基盤とし心血管病発症の温床となる病態は、syndrome X<sup>14)</sup>、Deadly quartet (死の四重奏)<sup>15)</sup>、内臓脂肪症候群<sup>16)</sup>、インスリン抵抗性症候群<sup>17)</sup>、代謝症候群<sup>5, 18)</sup>などの名称のもとにそれぞれ個別に発表されている。これらの構成要素は耐糖能異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧、肥満など多彩な要因を含み、それぞれが動脈硬化を促し、心血管病の発症に関与していると考えられている。本稿においては、本病態の特性とわが国ではマルチプルリスクファクター症候群の名称が使用されることが多いことから、本症候群をマルチプルリスクファクター症候群と称する。

インスリン抵抗性はマルチプルリスクファクター症候群の中で最も重要視すべき病態であり、高インスリン血症はこの結果として起こる。インスリン抵抗性の進展に影響する要因として、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、レプチン、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) などの脂肪細胞由来の生理活性物質、視床下部・下垂体・副腎系機能、加齢、CD36遺伝子異常を含む遺伝素因、環境要因、あるいは周産期の栄養障害など種々の要因が指摘されている (表1)<sup>19, 20)</sup>。現在、マルチプルリスクファクター症候群の最上流には内臓脂肪の蓄積と低レベルの炎症があり、インスリン抵抗性、2型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧などの種々の代謝異常の発現に関与している考えられている。

## 3. 炎症と動脈硬化

動脈硬化病変では血管壁への脂質沈着とともに、炎症反応の主役となる白血球の侵入がごく初期からみとめられる<sup>8)</sup>。白血球は内皮細胞に沈着すると白血球遊走因子 (ケモカイン) によ

表1 インスリン抵抗性と関連する要因

年齢	加齢に伴う有病率の増加：中年期の発病
遺伝素因 (CD36欠損症など)	
周産期の栄養失調	
食物摂取の変化	過食、摂取カロリーの増加 脂肪摂取割合の増加
身体活動の変化	活動量の低下
喫煙	
過度の飲酒	いくつかの病態とは関連 (耐糖能とは関連しない)
ストレス	
脂肪組織の生理学的変化	高レプチン血症 (レプチン抵抗性) アディポネクチンの減少 tumor necrosis factor- $\alpha$ レベルの変化 リポ蛋白リパーゼ活性の変化
血液凝固異常	plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の増加 組織PAI-1の減少 フィブリノゲン過剰症
性ホルモン相互作用	女性における男性ホルモンの増加 (テストステロンの増加) 男性における男性ホルモンの低下 デヒドロエピアンドロステロンの低下 女性における黄体化ホルモンの増加 動物モデルにおける性特異性
下垂体副腎機能の変化	高コルチソル血症、糖質コルチコイドの増加 糖質コルチコイド受容体機能障害 成長ホルモンの減少
肝機能の変化	肝性糖新生の増加 インスリンによる肝性糖新生抑制の低下 脂肪肝
腎症/尿細管障害	糸球体濾過率の増加、その後減少 微量アルブミン尿
神経障害	自律神経障害 (副交感神経の)
循環器疾患の高リスク	粥状硬化症 冠動脈疾患 脳卒中 $\gamma$ -GTP

文献19, 20) より著者改変

り遊走され、内膜へ侵入する。動脈硬化形成部位における単球の内膜への遊走には、主に monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が働いており、CXCケモカインはリンパ球を内膜へ遊走させる<sup>21)</sup>。血液由来の炎症細胞が内膜に侵入すると、局所の炎症反応が惹起され、マクロファージはスカベンジャー受容体を発現して、変成リポタンパク質を取り込み、泡沫細胞となる。MCP-1とともにmacrophage colony stimulating factor (M-CSF) が血液由来の単球から泡沫化マクロファージへの分化に寄与している<sup>22)</sup>。病変部位では活性化されたT細胞は、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) やCD40リガンドを産生し、マクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋を活性化する<sup>23)</sup>。炎症過程の進行に伴い、活性化リンパ球や血管壁細胞がペプチド性の

成長因子などの繊維化促進物質を放出し、平滑筋様細胞による病巣の構築と細胞外マトリックスの形成を促進して動脈硬化病変を形成する<sup>30)</sup>。

また、炎症は動脈硬化病変の初期形成、進行のみならず、動脈硬化症にみられる急性血栓症の併発にも重要な役割を果たしている<sup>24)</sup>。粥状硬化巣にみとめられる活性化マクロファージは、繊維性硬斑を補強するコラーゲンの分解に働くmatrix metalloproteinase (MMP)などを産生し、繊維層を脆弱化し、プラークを破裂させる。活性化T細胞が産生するIFN- $\gamma$ は、平滑筋細胞によるコラーゲン合成を阻害し、粥状硬化巣を強化するコラーゲンの新生を抑制する。マクロファージはまた、主要な凝血因子であるtissue factorを産生し、粥状硬化巣にみられる血栓形成の誘因となる。このように、動脈壁の炎症は血栓症の発現にも重要な関わりを有している。

心血管病変の炎症性指標として、インターロイキン-6 (IL-6)、TNF- $\alpha$ などのサイトカイン<sup>25)</sup>、CRP、白血球数、フィブリノーゲン、serum amyloid A (AAA)などの急性期のマーカーなどが報告されている<sup>25, 28-33)</sup>。炎症性マーカーの中でも、高感度法により測定されたCRPは血管炎症の鋭敏な指標であり、現在、臨床的に最も有用な指標と考えられている。また白血球数も健康診断を含む日常診療の場で広く用いられていることから、炎症性マーカーとして予防医学の実践で有用であると考えられる。CRPはIL-6によって直接誘導され、CRPの発現にはIL-6は必須であること、白血球数も炎症性サイトカイン、とくにIL-6により増加することから、上昇したCRP値と白血球数は炎症の存在を示すものと考えられる<sup>34-36)</sup>。

#### 4. 肥満（内臓脂肪蓄積）とインスリン抵抗性・炎症

脂肪細胞はエネルギー貯蔵組織であるのみならず、種々の生理活性物質を分泌する内分泌組織であることが、近年の研究で明らかにされており、こうした物質はアディポサイトカインと呼ばれている。代表的なものとして、TNF- $\alpha$ 、レプチン、PAI-1などが知られており、それぞれインスリン抵抗性、肥満、血栓形成に深く関与している。内臓脂肪の代表である腸間膜脂肪は皮下脂肪に比べて、脂肪の合成・分解の代謝活性が高く、増加した内臓脂肪から放出された多量の遊離脂肪酸 (FFA) は門脈を介して直接肝臓に流入する。FFAはインスリン受容体のリサイクリングを抑制し、肝細胞表面の受容体数を減少させることでインスリン結合能を低下させ、肝臓におけるインスリンクリアランスの低下をもたらす。続発する高インスリン血症が抹消でのインスリン受容体のダウンレギュレーションを引き起こし、インスリン抵抗性を惹起すると考えられている。また、細胞内に取り込まれたFFAの酸化過程で生じるacetyl CoAの増加は、抹消組織での糖の取り込みや解糖系酵素を阻害し、インスリン抵抗性の出現にも関与していると考えられる<sup>37)</sup>。

肥満と炎症性マーカーとの関係を見ると、CRPは健常な成人のみならず小児においてもBMIと正の相関を示し、過体重の者では正常体重の者に比べてCRPが高く<sup>31, 38-40)</sup>、TNF- $\alpha$ 、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体も過体重あるいは肥満の者は高値を示す<sup>41)</sup>。また、レプチンは脂肪組織特異的な

分泌蛋白で視床下部に作用し、強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらし、体脂肪量の調整に参与しているが、レプチンが高値を示すレプチン抵抗性の者ではインスリン、TNF- $\alpha$ 、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体が高いことが報告されている<sup>42)</sup>。さらに、レプチンはTNF- $\alpha$ 、IL-6の産生をアップレギュレーションするが、レプチン欠損マウス (ob/ob) とレプチン受容体欠損ラット (fa/fa) ではリポ多糖体への反応に伴うTNF- $\alpha$ 、IL-6の上昇はみられない<sup>43)</sup>。肥満に伴い肥大化した脂肪組織はレプチンのみならず、TNF- $\alpha$ 、IL-6を合成・分泌しており、肥満はTNF- $\alpha$ 、IL-6の増加に伴う恒常的な炎症状態を形成していると考えられる<sup>44)</sup>。肥満の改善が炎症に及ぼす効果については、Espositoら<sup>45)</sup>は、BMIが30以上の女性を対象とした無作為比較試験において検討している。その結果、集中的な栄養、運動の指導を行い、摂取カロリーの制限と運動を実施した群は一般指導群に比べて、BMI、ウエスト・ヒップ比の減少が大きく、IL-6、IL-18、CRPの低下、アディポネクチンの増加、インスリン抵抗性の改善をみとめることを報告している。これは、ライフスタイルの変容に伴う肥満の改善が炎症を抑制し、インスリン抵抗性を改善させる可能性を示すものである。

## 5. 炎症性サイトカインとインスリン分泌・肥満

IL-6は内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、動脈硬化の急性期反応を接続するメディエーターであり、マルチプルリスクファクター症候群にみられるIL-6の上昇は脂肪組織でのIL-6の合成・分泌の増加が関与している<sup>46)</sup>。一方、脂肪組織により合成・分泌されるTNF- $\alpha$ はグルコース輸送担体の一つであるglucose transporter-4 (GLUT-4)をダウンレギュレーションし、脂肪組織をはじめ肝臓、骨格筋などのインスリン標的組織のインスリン受容体キナーゼを障害するが、2型糖尿病患者と健常人に対するIL-6の注入はGLUT-4の発現を抑制しない<sup>47)</sup>。さらに、肥満に伴うインスリン抵抗性モデル動物に可溶性TNF- $\alpha$ 受容体を用いて血中のTNF- $\alpha$ を中和すると骨格筋のインスリン抵抗性が軽減すること、ヒト肥満患者の生検脂肪組織と骨格筋ではTNF- $\alpha$ の合成・分泌が増加し、その発現量が肥満度と相関することが報告されている<sup>48)</sup>。TNF- $\alpha$ はIL-6の合成・分泌を発現し、レプチンと密接な関連を示すことから<sup>42,49)</sup>、インスリン抵抗性はTNF- $\alpha$ が最も重要な役割を担っていると考えられる<sup>50)</sup>。

神経伝達物質のセロトニン、ドパミン、神経ペプチドYは脳におけるアセチルコリン遊離に働き、炎症性サイトカインの合成・分泌に影響を及ぼす。アセチルコリンはin vivo、in vitroのいずれいにおいても炎症性サイトカインのTNF系、IL-1、IL-6、IL-18の生成を抑制するが、抗炎症性サイトカインのIL-10の生成は抑制しない<sup>44,51)</sup>。アセチルコリンは内皮細胞からのnitric oxide (NO)の生成・遊離を増加させる働きを有しており<sup>52)</sup>、神経伝達物質のNOは摂食抑制の役割を持っている。セロトニン、ドパミン、神経ペプチドYは脳でのNO合成を調整しており、TNFはノルエピネフリンの代謝と視床下部でのセロトニン、ドパミンの濃度に影響を及ぼす<sup>53)</sup>。このように、各種のサイトカイン、レプチン、アセチルコリンを含む神経伝達物質、NO、ニュー

ーロン機能、摂食との間には密接な相互作用があり、肥満にみられる低レベルの炎症は脳、とくに視床下部における炎症性サイトカインの上昇の影響を受けている<sup>49)</sup>。視床下部における炎症性サイトカインの上昇は、血糖レベルを感知し、膵臓からのインスリン分泌を制御するニューロン障害と満腹中枢と体内脂肪組織量の感知に働くニューロン障害を引き起こし、摂食の制御を失わせて、肥満を形成すると考えられる<sup>54)</sup>。

## 6. マルチプルリスクファクター症候群と炎症性マーカー

炎症性マーカーとマルチプルリスクファクター症候群の基盤となるインスリン抵抗性/高インスリン血症との間に密接な正の関連がみられることは、多くのin vivo、in vitroでの研究から証明されている。CRPと白血球数はいずれもインスリン抵抗性と正の関係を示し<sup>55-60)</sup>、2型糖尿病の発症を予知し得ることが報告されている<sup>61-63)</sup>。そして、マルチプルリスクファクター症候群の個々の因子と炎症性マーカーとの関連については、CRPと白血球数はウエスト・ヒップ比、血圧、トリグリセライド、HDLコレステロール、フィブリノーゲン、血糖、HbA<sub>1c</sub>、インスリンなどとの相関が報告されている<sup>64-68)</sup>。

マルチプルリスクファクター症候群の因子集積と炎症性マーカーとの関連についても、最近相次いで報告されるようになってきた。Pickupらは<sup>9)</sup>、35～64歳の2型糖尿病患者において、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、虚血性心疾患、肥満の因子の内、4つ以上を保有する者は1つ以下の危険因子を保有する者に比べてCRPが高値を示すことを報告している。40～69歳の非糖尿病患者を対象としたInsulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)<sup>10)</sup>では、脂質代謝異常、上半身肥満、インスリン抵抗性、高血圧の因子集積とCRPとの関連を検討し、集積因子数が増加するに伴いCRPが高値を示すことを報告している。Frohlichら<sup>11)</sup>は、18～89歳の成人を対象として、BMI、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、高尿酸血症、高血圧の因子集積とCRPとの関連を検討し、IRASと同様に集積因子数が増加するに伴いCRPが高くなることを報告している。20歳以上の成人を対象としたThird National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)において、Fordら<sup>12)</sup>はNCEPのATP III<sup>5)</sup>に基づく危険因子(内臓肥満型肥満、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、高血糖)とCRPとの関連を検討している。その結果、集積因子数が増加するに伴い、高CRPの割合は高くなり、危険因子を保有しない群を1.0とする5つを保有する群の年齢調整オッズ比は6.79であったと報告している。同様の成績は、45歳以上の女性を対象としたWomen's Health Study (WHS)においてもみとめられている<sup>13)</sup>。また多嚢胞性卵巣症候群の女性はマルチプルリスクファクター症候群を合併する者が多いことが知られているが、Kellyら<sup>69)</sup>は健常な女性に比べて多嚢胞性卵巣症候群の女性のCRPが高値であることを報告している。

白血球数とマルチプルリスクファクター症候群との関連を検討した成績をみると、Nakanishiら<sup>68)</sup>は23～59歳の男子を対象としてBMI、高血圧、高コレステロール血症、低HDLコレステロ

ール血症、高トリグリセライド血症、高血糖、高尿酸血症の因子集積と白血球数との関連を検討し、集積因子数が増加するに伴い、白血球数は高値を示し、年齢、喫煙、飲酒を調整した白血球数は危険因子を保有しない群に比べて5つ以上保有する群は $1.40 \times 10^3/\text{dl}$ 高いことを報告している。NHANES III<sup>12)</sup>においても同様の成績が得られており、危険因子を保有しない群に比べて5つの危険因子を保有する群では $1.0 \times 10^3/\text{dl}$ 高値を示すことが報告されている。

## 7. 心血管病と炎症性マーカー

粥状硬化の成因として、LDLコレステロールは重要な危険因子であり、欧米のみならず、わが国においても動脈硬化性疾患ガイドラインの焦点として位置付けられている<sup>5,6)</sup>。しかし、粥状硬化は脂質代謝異常のない場合にもみとめられ、心血管病の多くはLDLコレステロールの正常域の者から発症している<sup>7)</sup>。炎症は心血管病全般、動脈硬化病変のごく初期にも寄与しており、動脈硬化を単なる脂質沈着としての病変ではなく、血管炎症としての病変として理解することが重要である。様々な大規模臨床試験は、CRP、白血球数の基礎値（急性期を除く、安定期に測った値）が、将来の心血管病の発症の有無を予測し得る可能性を示しており、心筋梗塞<sup>13, 25, 28-31, 70-73)</sup>、脳卒中<sup>13, 25, 28, 72-74)</sup>、突然死<sup>75)</sup>、末梢性動脈疾患<sup>76)</sup>との関連が報告されている。

表2 ベースラインのCRP値、マルチプルリスクファクター候群の有無別にみた心血管病発症の相対危険度

	心血管病			
	全コホート (n=14,719)	LDL <160mg/dl (n=12,453)	LDL <130mg/dl (n=8,500)	冠動脈疾患 全コホート (n=14,719)
CRP<0.3mg/dl、マルチプルリスクファクター候群(-)	1.0	1.0	1.0	1.0
CRP>0.3mg/dl、マルチプルリスクファクター候群(-)	1.5 (1.0-2.2)	1.3 (0.8-2.2)	1.2 (0.6-2.3)	1.6 (0.9-2.7)
CRP<0.3mg/dl、マルチプルリスクファクター候群(+)	2.3 (1.6-3.3)	2.2 (1.4-3.5)	2.5 (1.4-4.4)	3.1 (2.0-4.9)
CRP>0.3mg/dl、マルチプルリスクファクター候群(+)	4.0 (3.0-5.4)	4.4 (3.1-6.3)	4.4 (2.8-7.1)	5.5 (3.8-8.0)

マルチプルリスクファクター候群症候群：

- ①トリグリセライド $\geq 150\text{mg/dl}$ 、②HDLコレステロール $< 50\text{mg/dl}$ 、③血圧 $\geq 135/85\text{mmHg}$ 、  
④肥満（ウエスト周囲径 $> 88\text{cm}$ ）、⑤糖代謝異常（空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$ ）の内、3つ以上の危険因子の合併。

心血管病の発症255人、冠動脈疾患のみの発症163人。

( ) 内、95%CI。

文献13)より著者改変。

Ridkerら<sup>13)</sup>は、WHSにおいてホルモン補充療法を受けていない14,719人の女性を対象として、ATP III<sup>5)</sup>に基づく危険因子とCRPの基礎値を元に8年間追跡し、心筋梗塞、虚血性脳卒中の発症、冠動脈再灌流療法の施行、心血管病死を調査している。それによると、年齢調整の心血管病発症率は高CRP ( $> 0.3\text{mg/dl}$ ) 群が5.9/千人年であり、低CRP ( $< 0.3\text{mg/dl}$ ) 群の3.4/千人年よりも高率であり、その発症率は危険因子を3つ以上合併するマルチプルリスクファクター候群、3つ未満のマルチプルリスクファクター非症候群とそれぞれ同率であることを報告

している。そして、CRP値とマルチプルリスクファクター症候群の有無により4群に分けて心血管病の発症をみると、低CRP・マルチプルリスクファクター症候群（－）を1.0とする高CRP・マルチプルリスクファクター症候群（－）、低CRP・マルチプルリスクファクター症候群（＋）、高CRP・マルチプルリスクファクター症候群（＋）の相対危険度はそれぞれ1.5、2.3、4.0であり、同様の傾向はLDLコレステロールが正常を示す130mg/dl未満の者でも、冠動脈疾患の発症においてもみとめられている（表2）。以上の成績は、CRPはマルチプルリスクファクター症候群において心血管病発症の重要な予測因子となることを示すものである。また、Ridkerら<sup>72)</sup>はWHSにおいて27,939人の女性を対象として心血管病の発症を調査している。その結果、CRPとLDLコレステロールの間の相関は低い、いずれもが8年間における心血管病発症と強い関連をみとめている。年齢、喫煙、糖尿病の有無、血圧、ホルモン補充療法の有無を調整した心血管病発症の相対危険度はCRP分布の5分割域の低い順から1.0、1.4、1.6、2.0、2.3、LDLコレステロールでは分布の5分割域の低い順から1.0、0.9、1.1、1.3、1.5であり、同様の結果は、各心血管病においても、またホルモン補充療法の有無に関わらず、みとめられている（表3）。受診者動作特性（ROC）曲線下の面積をみると、上記の要因を含む予測モデルではCRP、LDLコレステロールのいずれもが0.81であるが、尤度 $\chi^2$ 値はCRPの方が大きく、心血管病の発症をより正確に判別できるとしている。そして、心血管病の77%はLDLコレステロールが160mg/dl未満で発症しており、130mg/dl未満での発症も46%を占めていること、CRPとLDLコレステロールの測定は別々のハイリスク群を特定し、両者を用いたスクリーニングは単一のスクリーニングよりもより良好な予後の情報を提供すること、CRPとLDLコレステロールの比較ではCRPの方がLDLコレステロールよりもより強力な心血管病の予測因子となることを報告している。Curbら<sup>74)</sup>は、日系人男子を対象とした20年間に及ぶ追跡調査を行い、CRPと虚血性脳血管障害との関連について検討している。その結果、CRPが高値（上位4分の1）を示す

表3 ベースラインのCRP、LDLコレステロールのレベル別にみた心血管病発症の相対危険度

	CRP (mg/dl)					P for trend	ROC曲線下の面積
	≤0.049	>0.049-0.108	>0.108-0.209	>0.209-0.419	>0.419		
粗相対危険度 (95%CI)	1.0	1.8 (1.1-2.7)	2.3 (1.5-3.4)	3.2 (2.2-4.8)	4.5 (3.1-6.6)	<0.001	0.64
年齢調整相対危険度 (95%CI)	1.0	1.5 (1.0-2.4)	1.8 (1.2-2.8)	2.5 (1.7-3.7)	3.6 (2.5-5.2)	<0.001	0.74
多変量調整相対危険度 (95%CI)*	1.0	1.4 (0.9-2.2)	1.6 (1.1-2.4)	2.0 (1.3-3.0)	2.3 (1.6-3.4)	<0.001	0.81
	LDLコレステロール (mg/dl)					P for trend	ROC曲線下の面積
	≤97.6	>97.6-115.4	>115.4-132.2	>132.2-153.9	>153.9		
粗相対危険度 (95%CI)	1.0	1.0 (0.8-1.4)	1.3 (1.0-1.8)	1.8 (1.4-2.4)	2.2 (1.7-2.9)	<0.001	0.60
年齢調整相対危険度 (95%CI)	1.0	0.9 (0.7-1.3)	1.1 (0.9-1.5)	1.5 (1.1-1.9)	1.7 (1.3-2.2)	<0.001	0.73
多変量調整相対危険度 (95%CI)*	1.0	0.9 (0.7-1.2)	1.1 (0.8-1.4)	1.3 (1.0-1.7)	1.5 (1.1-2.0)	<0.001	0.81

\*年齢、喫煙、糖尿病の有無、血圧、ホルモン補充療法の有無を調整。  
文献72)より著者改変。

男性は、低値（下位4分の1）の男性に比べて10～15年の虚血性脳血管障害の発症率が3.8倍高率であること、また若年層、および高血圧や糖尿病などの他の危険因子が低リスクの者ではCRPは脳卒中リスクの指標として最も有効であることを報告している。

## 8. 炎症予防と心血管病

アスピリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）、HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）などの薬剤は抗炎症作用を有し、心血管病の発症を予防する可能性が報告されている。アスピリンはthromboxaneA<sub>2</sub>の合成をブロックする強力な抗血小板物質の薬剤であり<sup>77)</sup>、抗血栓作用により心血管病のリスクを低下させる<sup>28, 78)</sup>。またアスピリンの抗炎症作用もin vivo、in vitroにおいてみとめられている。M-CSFとIL-1 $\beta$ によるマクロファージと単球の活性・増殖はシクロオキシゲナーゼを活性化し、活性・増殖した血管細胞によりM-CSFはさらに産生され、IL-6とともに血中へと入っていく<sup>79, 80)</sup>。アスピリンはシクロオキシゲナーゼによる細胞の活性・増殖を抑制し、シクロオキシゲナーゼをアセチル化することにより、サイトカインの血中への放出を減少させる<sup>81)</sup>。さらに、アスピリンは抗増殖性サイトカインのtransforming growth factor  $\beta$ の血中濃度を増加させることにより、血管細胞によるM-CSFとIL-6の産生をダウンレギュレーションする<sup>82)</sup>。アスピリンによる血小板の機能抑制がM-CSFとIL-6を減少させている可能性も考えられ、アスピリンがM-CSFやIL-6などのサイトカインとともにCRPを減少させることが報告されている<sup>77, 83)</sup>。Physicians' Health Studyにおいて、Ridkerら<sup>28)</sup>はアスピリンの炎症に伴う心血管病発症の予防効果を明らかにするためランダム化二重盲験比較試験を実施している。その結果、CRPの基礎値が高い群ほどアスピリン投与の効果は大きく、CRPの基礎値の上位4分の1の群ではアスピリン投与群の方が有意に心筋梗塞の発症率が低いことを示しており、アスピリンの抗炎症効果によりもたらされたと考えられている<sup>84)</sup>。

ACE阻害剤は降圧効果の他に、抗炎症作用を示す可能性が指摘されている。Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 試験において、55歳以上で心血管病あるいは糖尿病の既往と古典的危険因子を少なくとも1つ有するハイリスク患者を対象としてACE阻害剤（ramipril）の心血管病の発症、死亡に及ぼす影響が検討されている<sup>85)</sup>。それによると、ACE阻害剤の治療は血圧の低下をもたらさなかったが、心筋梗塞、脳卒中の発症、および心血管病による死亡をいずれも顕著に減少させたことが報告されている。アンジオテンシンIIは血管平滑筋細胞におけるIL-6、MCP-1の活性を高め、血管壁細胞の炎症機能を促進させ<sup>86, 87)</sup>、実験的に動脈硬化が引き起こされたウサギへのACE阻害剤の投与はサイトカインのレベルとnuclear factor  $\kappa$  B (NF- $\kappa$ B)の活性化指標を減少させる<sup>88, 89)</sup>。アンジオテンシンIIはまた、PAI-1の発現を高め、線溶系に影響を及ぼし<sup>90)</sup>、レニンアンジオテンシン系の活性化は、血管細胞からのO<sub>2</sub>の産生を刺激する<sup>91)</sup>。このようにACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体遮断薬によるアンジオテンシンIIの抑制は、抗炎症作用として機能していた可能性が考えられている。

スタチン系薬剤の効能として最も知られているのは、肝臓でのコレステロール合成の抑制であるが、スタチン系薬剤はプラスミノゲン活性化因子の発現を高め、PAI-1の発現を抑制することから、血栓形成と安定化に関連する血管壁機能を高める<sup>92)</sup>。またスタチン系薬剤は、平滑筋細胞の増殖と内皮細胞機能への効果に加えて、粥状硬化巣のマクロファージの浸潤、内膜の炎症を抑え、in vivo、in vitroの実験で、tissue factor、MMPの産生を抑制することが報告されている<sup>93-96)</sup>。スタチン系薬剤を用いたマウスの実験では、スタチン系薬剤の投与により血管内皮NO合成が活性化され、脳血流量の改善と梗塞巣の減少がみられるが、NO合成欠損マウスではスタチン系薬剤を投与しても脳血流量の増加、あるいは梗塞巣の減少がみられない<sup>97)</sup>。スタチン系薬剤が血管内皮のNO合成を活性化し、NF- $\kappa$ Bの阻害因子の産生を高めることから<sup>98,99)</sup>、スタチン系薬剤の投与による抗炎症作用が働き、血栓予防がin vivoで十分に作用している可能性が考えられる。

Ridkerら<sup>100,101)</sup>はCholesterol and Recurrent Events (CARE) 試験において心血管病に対するスタチン系薬剤の抗炎症効果を検討し、CRP、AAAのいずれにおいても高値群ほど、pravastin投与に基づく心血管病の発生率の軽減効果が大きいことを報告している。さらに、同試験では、pravastinによるCRPの低下はLDLコレステロールの低下と独立しており、スタチン系薬剤による抗炎症効果が心血管病の発生を軽減させた可能性を示している。また、Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) では、対象をlovastatin投与群とプラセボ群に分け、各々、CRP値とLDLコレステロール値によって4群に分け、冠動脈疾患の発症を比較検討している<sup>102)</sup>。高LDLコレステロール ( $\geq 149.1$ mg/dl) 群のみならず、低LDLコレステロール ( $< 149.1$ mg/dl) 群においても、lovastatin投与群の方がプラセボ群に比べて、初回急性冠動脈疾患発症率の有意な減少をみとめている。また、プラセボ群の低LDLコレステロール・高CRP ( $\geq 0.3$ mg/dl) 群の冠動脈疾患発症率は高LDLコレステロール群の発症率と同様に高率を示し、低LDLコレステロール・低CRP ( $< 0.3$ mg/dl) 群においてはlovastatinの有効性をみとめていない。これらの成績は、スタチン系薬剤は高LDLコレステロール血症を有しない者であっても、高CRPの者に対しては、冠動脈疾患の発症リスクを減少させる有効な予防薬となる可能性を示している。

Blakeら<sup>103)</sup>は、AFCAPS/TexCAPS試験での成績を元に、決定分析モデルを用いて高LDLコレステロール血症をみとめないが、高CRPを示す者に対するスタチン系薬剤の投与が平均余命に及ぼす影響を検討している。それによると、スタチン系薬剤の投与群では非投与群に比べて男で6.6ヶ月、女で6.4ヶ月平均余命が長く、高LDLコレステロールの者をスタチン系薬剤で治療した(男6.7ヶ月、女6.6ヶ月)のと同様の寿命の延長が期待できるとしている。また費用効果分析を用いて、全員にCRPのスクリーニングを実施し、CRPが高値を示す者に対してはスタチン系薬剤の投与を行った場合の費用効果比を検討し、58歳をモデルとする冠動脈再灌流療法などの治療を含む費用効果比は、1QALY (質で調整された生存年数) 当たり男で40,100 \$、女で

87,300 \$と報告している<sup>104)</sup>。米国におけるマンモグラフィを用いた乳がん検診（50～69歳の女性を対象）、便潜血検査にS状結腸鏡検査（5年毎）（50歳男子）を用いた大腸がん検診の費用効果比はそれぞれ1QALY当たり55,000 \$、55,100 \$であり、男ではCRPのスクリーニングと高CRPの者に対するスタチン系薬剤の投与の方が費用効率が良いことが示されている。またAFCAPS/TexCAPS試験における対象者の90%にアスピリンの投薬を行った場合の費用効果比は、1QALY当たり男で69,100 \$、女で127,700 \$と予測しており、アスピリンの投薬に比べてCRPのスクリーニングと高CRPの者に対するスタチン系薬剤投与の費用効果比は良いとしている。

## 9. マルチプルリスクファクター症候群の管理

マルチプルリスクファクター症候群は過栄養、運動不足といった現代社会の生み出した重大な疾病要因を基盤としており、今後ますます国民の健康上重大な問題になると考えられる。こうした背景を受けて、2001年に循環器病の診断と治療に関するガイドライン（1999-2000年度合同研究報告）虚血性心疾患の一次予防ガイドライン<sup>105)</sup>、2002年に動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版<sup>9)</sup>など生活習慣病予防のためのガイドラインが相次いで発表されている。合同研究報告の中では、日本人における冠動脈疾患の危険因子の関与について、高脂血症、高血圧、糖尿病、家族歴、体重、喫煙、精神保健について米国医療政策研究局によるグレーディングを元に検証し、日本人の虚血性心疾患の一次予防のために日本人が遵守すべき生活習慣、危険因子への対応、予防的治療法、について提言が行われている。しかし、合同研究報告が述べているように日本人に関するエビデンスは、欧米に比べて質、量とも少なく、日本人のための日本人によるエビデンスの充実が急務である。一方、米国においては、1990年代に入り、虚血性心疾患二次予防のガイドラインが確立され<sup>106)</sup>、再発予防が可能であること、さらにスタチン系薬剤などによる臨床試験から、一次予防の有効性が報告され<sup>102, 107)</sup>、虚血性心疾患の一次予防も臨床的に可能であるという考えがしだいに広く認識されるようになってきた。このような背景から、1997年米国心臓病学会によって一次予防の臨床的アプローチを促進することを目的とし、心血管病（虚血性心疾患、大動脈瘤、抹消動脈疾患、および脳卒中）の一次予防ガイドラインが出された<sup>108)</sup>。2002年には1997年以降に得られた予防知見が反映され、2002Updateとして発表されている<sup>109)</sup>。2002Updateでは米国民に関するエビデンスを元に発表されたものではあるが、マルチプルリスクファクター症候群を重視して、マルチプルリスクスコアを用いたグローバルリスク評価が採用されており、日本人にも参考になると考える。

## 10. 終わりに

動脈硬化の発症機序は、単なる脂質沈着ではなく、動脈硬化を炎症性疾患としてとらえ、初期病変形成から進行、血栓合併症、破綻の全経過に炎症が関わっていることが示されてきた。

マルチプルリスクファクター症候群の基盤としても炎症が想定されるようになり、低レベルの炎症が肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧などの種々の代謝異常の発現に関与していることが明らかになってきた。大規模臨床試験から、CRPや白血球数が心血管病、とくに冠動脈疾患の発症を予知し得る指標となりうることも示されている。CRPや白血球数が高値の者では耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの危険因子を集積する者が多いことから、これらの炎症性マーカーの測定が集団の中から予防的介入をより必要とする個人の選択するために有用であると考えられる。

一般集団を対象とする予防医学の実践でのCRPの導入については、現時点では、CRPの上昇による心血管病発症の相対危険度は示されているものの、絶対危険度についての報告が少ないこと、LDLコレステロールなどの他の古典的危険因子に比べてCRPの個人内再現性に問題があること、CRPの低下による心血管病の発症予防の可能性がスタチン系薬剤などを用いてin vivoや冠動脈疾患の再発予防で報告されているが、未だ確立されていないこと、さらに動脈硬化との関連を検討するためのCRPは日常診療で一般的なcut-off値の約1/100を検出する精度が必要であり、このため高感度測定法を用いた分析が求められること、などにより、一般集団におけるスクリーニング検査としては推奨されていない<sup>110, 111)</sup>。しかし、CRPは半減期が長く、測定時期による誤差は少ないこと、保存凍結血清でも高感度CRPの測定が可能なことから、今後、循環疾患をはじめとする臨床疫学調査に取り入れられていくと考える。一方、白血球数は心血管病変の炎症指標としての鋭敏度、心血管病発症の予測価はCRPよりも劣るが、喫煙の重要なバイオロジックマーカーであること、マルチプルリスクファクター症候群とも密接な関連を有していることを考えると、炎症性マーカーとして活用すべきである。今後は、炎症性マーカーを心血管病の危険因子としてのみならず、心血管病変の治療指標としての活用も検討されるであろう。そして、炎症刺激を含めてマルチプルリスクファクター症候群の発現の引き金となる根幹を明らかにすることが、新たな動脈硬化予防の方策を確立する上で重要であると考えられる。

#### 〈文 献〉

- 1) Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev.* 1998;20:157-72.
- 2) Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1070-7.
- 3) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.
- 4) Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, et al. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol.* 1998;148:958-66.
- 5) 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. 2001;285:2486-97 (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/dskref.htm>).

- 6) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版，日本動脈硬化学会，1-55，2002。  
(<http://jas.umin.ac.jp/guideline.html>)
- 7) Braunwald E. Shattuck lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med. 1997;337:1360-9.
- 8) Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-26.
- 9) Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. Diabetologia. 1997;40:1286-92.
- 10) Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation. 2000;102:42-7.
- 11) Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. Diabetes Care. 2000;23:1835-9.
- 12) Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis. 2003;168:351-8.
- 13) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107:391-7.
- 14) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
- 15) Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med. 1989;149:1514-20.
- 16) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism. 1987;36:54-9.
- 17) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991;14:173-94.
- 18) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, Diabet. Med. 1998;15:539-553.
- 19) Hansen BC. The metabolic syndrome X. Ann N Y Acad Sci. 1999;892:1-24.
- 20) Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? Exp Biol Med. 2002;227:989-97.
- 21) Mach F, Sauty A, Iarossi AS, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. J Clin Invest. 1999;104:1041-50.
- 22) Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. Am J Pathol. 1997;150:1687-99.
- 23) Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established

- atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:7458-63.
- 24) Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103:1718-20.
  - 25) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
  - 26) Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-72.
  - 27) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-53.
  - 28) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
  - 29) Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199-204.
  - 30) Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1121-7.
  - 31) Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
  - 32) Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:499-503.
  - 33) Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.
  - 34) Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15:74-80.
  - 35) Szalai AJ, van Ginkel FW, Dalrymple SA, et al. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. *J Immunol*. 1998;160:5294-9.
  - 36) Sim E. Humoral factors. IRL Press, Oxford, 1993.
  - 37) Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1996;19:394-5.
  - 38) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-5.
  - 39) Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, et al. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr*. 2001;138:486-92.
  - 40) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107:E13.
  - 41) Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Serum concentrations of TNF- $\alpha$  and soluble TNF- $\alpha$  receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1392-5.
  - 42) Chu NF, Spiegelman D, Rifai N, et al. Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men. *Int J Obes*

Relat Metab Disord. 2000;24:1085-92.

- 43) Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998;12:57-65.
- 44) Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17:953-66.
- 45) Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1799-804.
- 46) Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4196-200.
- 47) Steensberg A, Fischer CP, Sacchetti M, et al. Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans. *J Physiol*. 2003;548:631-8.
- 48) Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF  $\alpha$  by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97:1111-6.
- 49) Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3408-13.
- 50) Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF- $\alpha$ -induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107:119-25.
- 51) Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:458-62.
- 52) Xu Z, Tong C, Eisenach JC. Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. *Anesthesiology*. 1996;85:107-11.
- 53) Cho L, Tsunoda M, Sharma RP. Effects of endotoxin and tumor necrosis factor- $\alpha$  on regional brain neurotransmitters in mice. *Nat Toxins*. 1999;7:187-95.
- 54) Venters HD, Dantzer R, Kelley KW. A new concept in neurodegeneration: TNF- $\alpha$  is a silencer of survival signals. *Trends Neurosci*. 2000;23:175-80.
- 55) Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, et al. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1416-20.
- 56) Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
- 57) McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002;106:2908-12.
- 58) Facchini F, Hollenbeck CB, Chen YN, et al. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J Intern Med*. 1992;232:267-72.
- 59) Targher G, Seidell JC, Tonoli M, et al. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med*. 1996;239:435-41.
- 60) Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:455-61.
- 61) Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus

- in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study) : a cohort study. *Lancet*. 1999;353:1649-52.
- 62) Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51:1596-600.
- 63) Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, et al. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or Type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia*. 2002;45:42-8.
- 64) Danesh J, Muir J, Wong YK, et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:954-9.
- 65) Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:1183-90.
- 66) Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, et al. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 1992;136:525-537.
- 67) Targher G, Seidell JC, Tonoli M, et al. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med*. 1996;239:435-441.
- 68) Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. White blood cell count and clustered features of metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Occup Med*. 2002;52:213-8.
- 69) Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2453-5.
- 70) Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96:1102-8.
- 71) Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*. 1993;125:855-63. 2000;20:1052-6.
- 72) Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
- 73) Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA*. 1992;267:1253-6.
- 74) Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation*. 2003;107:2016-20.
- 75) Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105:2595-9.
- 76) Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481-5.
- 77) Tohgi H, Konno S, Tamura K, et al. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke*. 1992;23:1400-3.
- 78) Tschöepe D, Schultheiss HP, Kolarov P, et al. Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation*. 1993;88:37-42.
- 79) Roth P, Stanley ER. The biology of CSF-1 and its receptor. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1992;181:141-67.

- 80) Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*. 1997;96:3042-7.
- 81) de Gaetano G, Cerletti C, Dejana E, et al. Pharmacology of platelet inhibition in humans: implications of the salicylate-aspirin interaction. *Circulation*. 1985;72:1185-93.
- 82) Redondo S, Santos-Gallego CG, Ganado P, et al. Acetylsalicylic acid inhibits cell proliferation by involving transforming growth factor-beta. *Circulation*. 2003;107:626-9.
- 83) Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100:793-8.
- 84) Vane JR. Antiinflammatory drugs and the many mediators of inflammation. *Int J Tissue React*. 1987;9:1-14.
- 85) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
- 86) Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor- $\kappa$  B transcription factors. *Circ Res*. 1999;84:695-703.
- 87) Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, et al, Medford RM. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1998;83:952-9.
- 88) Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- $\kappa$  B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation*. 1997;95:1532-41.
- 89) Hernandez-Presa MA, Bustos C, Ortego M, et al. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- $\kappa$  B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1998;153:1825-37.
- 90) Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med*. 2000;45:419-29.
- 91) Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, et al. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ Res*. 1999;85:23-8.
- 92) Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:556-62.
- 93) Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:993-9.
- 94) Shiomi M, Ito T. Effect of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol*. 1999;126:961-8.
- 95) Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA Reductase Inhibitor, Cerivastatin, Suppresses Growth of Macrophages Expressing Matrix Metalloproteinases and Tissue Factor In Vivo and In Vitro. *Circulation*. 2001;103:276-283.
- 96) Colli S, Eligini S, Lalli M, et al. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:265-72.
- 97) Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA

- reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8880-5.
- 98) De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96:60-8.
- 99) Thurberg BL, Collins T. The nuclear factor- $\kappa$  B/inhibitor of  $\kappa$  B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:387-96.
- 100) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98:839-44.
- 101) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100:230-5.
- 102) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
- 103) Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:49-55.
- 104) Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia. *Am J Med*. 2003;114:485-94.
- 105) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（1999-2000年度合同研究班）：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *Jpn Circ J*. 2001;65 (Suppl V) :999-1065.
- 106) Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1997;95:1683-5.
- 107) Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- 108) Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 1997;95:2329-31.
- 109) 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*. 2002;106:388-91.
- 110) Koenig W. C-Reactive protein and cardiovascular risk: has the time come for screening the general population? *Clin Chem*. 2001;47:9-10.
- 111) Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2002;162:867-9.

# ラクナ梗塞の急性期治療

寺山 靖夫

- ラクナ梗塞急性期の診断は臨床経過、臨床症候に加えてCT scan と diffusion MRI による画像診断が有用である。
- ラクナ梗塞の成因は深部穿通枝自体の血管病変であり、microatheroma と呼ばれるアテローム硬化性変化によるもの、lipohyalinosis と呼ばれる高血圧性変化によるものと塞栓性機序によるものがある。急性期の治療方針は病型別に検討することが重要である。
- ラクナ梗塞に類似の症候を呈する branch atheromatous disease は主幹動脈の plaque に起因するアテローム硬化性病変によるものであり、発症には血栓が関与している。
- ラクナ梗塞急性期の薬物治療は発症後も症状が進行性である症例に行い、その中心は抗血小板療法と抗凝固療法である。

## ラクナ梗塞の定義と診断基準

ラクナ (lacuna) とは小さな空洞 (cavity) を意味するラテン語であり、病理学的には深部穿通枝領域の直径 15 mm 以下の小梗塞巣をさす。1990 年の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) による脳血管障害の分類第 III 版<sup>1)</sup> と 1995 年の Donnan らによる分類<sup>2)</sup> に従えば、ラクナ梗塞は「単一の深部穿通枝の閉塞による小梗塞」と定義され、①臨床的には Fisher が記載した古典的ラクナ症候群を呈し、②CT また

は MRI による画像検査にて深部穿通枝領域に臨床症候に見合う最大径 15 mm 未満の小梗塞を認める場合にのみ診断される。単に画像上穿通枝領域の小梗塞を認めただけではラクナ梗塞とはいえない。Fisher による古典的ラクナ症候群<sup>3,4)</sup> とは表 1 に示す臨床病型をさし、また、ここでいう深部穿通枝とは表 2 に示す穿通動脈系をさす。

## ラクナ梗塞の発症機序

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

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

機会が少なく、ラクナ梗塞の発生の機序に関しては議論が多い。しかし、現在では主幹動脈のアテローム硬化性病変による穿通枝閉塞により生ずるのではなく穿通枝自体の血管病変(small vessel disease)によるものとする説が有力である。穿通枝自体の血管病変には *microatheroma* (微小粥腫) と呼ばれるアテローム硬化性変化を主体とするものと *lipohyalinosis* と呼ばれる高血圧性変化を主体とするものの2つがある。

### 1. *Microatheroma* (微小粥腫)

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 $\mu$ 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最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>5)</sup>。

### 2. *Lipohyalinosis*

直径 200 $\mu$ 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線維に置換され、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。臨床的に多くは無症候性であるとされている。

### 3. *Branch atheromatous disease*

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* のほかに穿通枝入口部を閉塞する主幹動脈の *plaque* があることは *Caplan*<sup>6)</sup> により提唱されてきた。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。臨床的に両者を厳密に区別することは困難であるが、これは *branch atheromatous disease* としてラクナ梗塞とは区別されている。ラクナ梗塞とは異なり、時

表2 ラクナ梗塞をきたす主な穿通枝

穿通枝	主幹動脈
レンズ核線条体動脈 ( <i>lenticulo-striate artery</i> : LSA) または外側線条体動脈 ( <i>lateral LSA</i> )	中大脳動脈
内側線条体動脈 ( <i>medial LSA</i> )	前大脳動脈
前脈絡叢動脈 ( <i>anterior choroidal artery</i> )	内頸動脈
視床膝状体動脈 ( <i>thalamo-geniculate artery</i> ) および視床穿通動脈 ( <i>thalamo-perforating artery</i> )	後大脳動脈
傍正中橋動脈 ( <i>paramedian pontine artery</i> )	脳底動脈

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 と大型で病型としてはアテローム血栓性脳梗塞と同様の病態であり血栓の関与が考えられている。

### 4. 塞栓性機序

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>4)</sup>。

## ラクナ梗塞の診断上の留意点

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い鑑別診断を行っていく必要がある。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 *branch atheromatous disease* 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 scan による出血の確認、MRA や 3D CT angiography 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 (特に経食道心エコー) 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、*branch atheromatous disease* や脳塞栓を鑑別する必要

表3 ラクナ梗塞急性期の治療

治療法	薬品名	適応	使用法
抗血小板療法	オザグレナトリウム (キサノン®, カタクロット®)	発症5日以内. 神経症状(特に運動麻痺)の進行が認められる症例.	80 ml(4A)を生食またはグリセオール 200 mlに溶解し, 2時間かけて1日 2回12時間ごとに点滴静注. 症状を 観察しながら7~14日間投与.
抗凝固療法	アルガトロバン (スロンノン®, ノバスタン®)	発症48時間以内または症状 の進行が認められる症例.	最初の2日間: 1日60 mg(6A)を24 時間かけて持続点滴静注. その後の5日間: 1回10 mg(1A)を3 時間かけて1日2回朝, 夕点滴静注.
	ワーファリン®	心房細動合併症例. 心原性塞栓が成因として考え られる症例. 凝固系分子 marker が高値を 示す症例.	急性期の抗凝固療法に続き, 再発予防の 目的で亜急性期から使用する. INRで1.5~2.5, TTで20%前後を目 標にコントロール
血液希釈療法	低分子デキストラン (低分子デキストランL®250ml)	症例の進行が認められる症例 脱水や血液凝縮が発症の誘因 となった可能性のある症例	1日2回2~3時間かけて点滴静注(約 5日間). 循環器系への負荷, 肝・腎障 害に注意.
抗浮腫療法	10%グリセロール+5%フラ クトース加食塩水 (グリセオール®200 ml)	症状の進行が認められる症例 脳浮腫の増悪が認められる症 例	1日1~2回約2時間かけて点滴静注. 循環器系への負荷, 腎への負荷, 利尿効 果による脱水, 高Na血症などに注意.

がある。画像診断の上ではCT scanまたはMRI画像上で大脳基底核, 内包, 放線冠または橋底部に直径15 mm以下の小梗塞巣を認めた場合に陳旧性のラクナ梗塞を考えるが, 急性期の画像診断にはやはりCT scanとdiffusion MRIが必要である。

臨床症候とそれに見合う部位に最大径15 mm以下の梗塞を認め, ラクナ梗塞と診断しても同時に皮質枝の境界領域の梗塞(watershed or borderzone infarction), 側脳室周辺の小梗塞(皮質枝と穿通枝の境界領域: 白質髄質枝)や皮質枝梗塞などを認める場合は成因としてアテローム血栓性脳梗塞や心原性塞栓症の可能性が考えられるので鑑別のために上記の諸検査を行わなければならない。

### ラクナ梗塞の急性期治療

ラクナ梗塞は症状が軽微なため, 急性期に専門病院を受診する機会はあまり多くないが, 急性期ラクナ梗塞を疑った場合, 入院の上で治療と鑑別診断のための諸検査を行うべきである。

入院後24時間の間に症状の進行がなければ, 安

静度を上げて積極的なりハビリテーションを行う。嚥下障害の評価を行い, 嚥下障害がなければ食事は経口摂取させる。Water balanceをチェックしつつ, 脱水や血液濃縮状態にある場合は, 循環器系の評価を行った上で十分な補液を行う。入院後も症状の進行を認める場合はベッド上安静の上で以下に示す薬物治療を開始する。

ラクナ梗塞の危険因子に関する数多くの研究によると, ラクナ梗塞患者の29%に糖尿病を, 75%に高血圧症を認めるとい<sup>7)</sup>。したがって血糖値と血圧のモニターは重要である。血圧はauto-regulationの範囲を逸脱するような高血圧(収縮期血圧>180 mmHg)に対してはnitroprusside(Nitopro®)やnicardipine(Perdipine®)などを静注して降圧を行う。

### 薬物療法(表3)

上述した通りラクナ梗塞は成因の違いから病態や予後が異なる可能性があり, 急性期の治療方針は病型別に検討していく必要がある。ラクナ梗塞の一つの原因であるmicroatheromaの成因には血小板機能の活性化による血栓の関与の可能性が

あること、ラクナ梗塞と類似する症候を呈する branch atheromatous disease はアテローム血栓性脳梗塞と同様の病態であり、血栓の関与が考えられていること、さらにラクナ梗塞の発症には塞栓性機序の可能性もあることからラクナ梗塞の急性期の薬物療法は抗血小板療法と抗凝固療法が中心となる。しかし lipohyalinosis に起因するラクナ梗塞に対する治療に関してはいまだ確立されたものがないのが現状である。

### 1) 抗血小板療法

Randomized controlled trial(RCT)により脳梗塞急性期に有効性が検証されている抗血小板薬はオザグレルナトリウムとアスピリンのみである。

オザグレルナトリウムはトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 合成酵素の選択的阻害薬である。血小板凝集抑制作用と血管収縮抑制作用を有し、わが国では急性期脳血栓症に対する治療薬として承認されているが、欧米では承認されていない。RCTの結果から運動麻痺を有するラクナ梗塞に有効性が高いとされているが、branch atheromatous disease の症例の約半数では投与後も症状の進行が認められたとする報告がある。血小板活性化による血小板主体の血栓(一次血栓)に対して効果があるとされている。オザグレルナトリウムを投与後も、症状が進行する症例に対して二次血栓の形成を抑える目的でヘパリンを追加投与する場合もあるが、evidence に乏しい。

アスピリンの脳梗塞再発抑制効果は International Stroke Trial(IST)により確認されたが、ラクナ梗塞に対する有効性に関しては今のところ evidence はない。

### 2) 抗凝固療法

トロンビンによる二次血栓の形成を抑える抗トロンビン薬(アルガトロバン)とヘパリンがこれにあたる。アルガトロバンに関しては選択的な抗トロンビン作用があり抗プラスミン作用がないため、線溶活性を抑制することなく血液凝固を阻害し、血小板のトロンビン凝集も抑制する。ラクナ梗塞の急性期ではアテローム血栓性脳梗塞との鑑

別は困難であることが多いため、発症 48 時間以内または発症後も症状の進展が認められる症例で使用するのが効果的と考えられている。

### 3) 線溶療法

米国では発症 3 時間以内のすべての脳梗塞に対して t-PA (tissue plasminogen activator) 静注が認可されているが、わが国ではいまだ脳梗塞への使用は認められていない。ラクナ梗塞に対する効果は現在のところ不明である。

### 4) ワーファリン®による抗凝固療法

心房細動合併症例や心原性塞栓がその成因として考えられる場合、凝固系分子 marker が高値を示す症例などでは急性期の抗凝固療法に続き、再発予防の目的で亜急性期からワーファリン®の投与を行う。

### 5) 血液希釈療法

発症の誘因として脱水や血液凝縮が疑われる症例に試みられることがある。循環器系への負荷や肝・腎障害に注意しつつ低分子デキストランを点滴静注する。保険適用はない。

### 6) 抗浮腫薬

ラクナ梗塞の脳浮腫は軽度のことが多く、抗浮腫薬の使用には議論があるが、症状が進行性で脳浮腫の増悪が疑われる症例ではグリセロールなどの点滴静注を行う。

### 文献

- 1) NINDS : Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21 : 637-676, 1990
- 2) Donnan GA, Norrving B, Bamford JM, et al : Classification of subcortical infarcts. Donnan GA, Norrving B, Bamford JM, et al(eds) : Lacunar and other Subcortical infarctions, pp233-237, Oxford Univ Press, Oxford, 1995
- 3) Fisher CM : Lacunar strokes and infarcts ; A review. Neurology 32 : 871-876, 1982
- 4) Fisher CM : Lacunar infarcts ; A review. Cerebrovasc Dis 1 : 311-320, 1991
- 5) 棚橋紀夫 : ラクナ梗塞. 臨床医 23 : 35-39, 1997
- 6) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease ; A neglected, understudied, and underused concept. Neurology 39 : 1246-1250, 1989
- 7) Hanaway J, Young RR : Localization of the pyramidal tract in the internal capsule of man. J Neurol Sci 34 : 63, 1997



特集 I

脳・心臓疾患の新認定基準をめぐって

馬杉 則彦



●ばすぎ のりひこ 横浜労災病院副院長  
 昭和40年東京大学医学部卒業後、東京大学病院脳神経外科教室入局。昭和49年関東労災病院脳神経外科部長、昭和58年東京大学医学部医学博士、昭和59年関東労災病院副院長、平成3年横浜労災病院副院長、平成10年海外勤務健康管理センター所長（兼任）、現在に至る。日本脳神経外科学会評議員。日本医科器械学会理事長。日本手術医学会理事。日本職業・災害医学会理事。日本医療福祉設備学会副会長。日本産業衛生学会。日本脳神経財団理事。著書に「いい脳、わるい脳」（廣済堂）、「スポーツ外傷と障害」（文光堂）、「脳外科疾患と看護」（医歯薬出版）、「ME 器機要覧」（真興交易）、「ME 器機保守管理マニュアル」（南江堂）など多数。

労働者の災害補償法というのは昔からありました。戦後すぐの昭和22年ぐらいにいろいろな法律ができて、労働基準法というものができました。そこでいろいろな規定が作られました。しかし、突発的なことでない限りはぜんぜん労災の対象になりませんでした。それにだんだんだんだんいろいろなことが加えられて、今回のテーマである脳血管障害・虚血性心疾患が対象とされる職場のいわゆる生活習慣病というものが、労災に組み入れられた経緯を、すこし複雑ですが簡単に説明したいと思います。

## [労災医という仕事]

少し私事の話させていただきます。  
私が労災病院に来たのは昭和49年からです  
から、もうずいぶん長くなります。32年間  
労災病院に勤務しています。

日本の医学教育の中で一番の欠点は、医  
学のことだけは教えるけれども、法律のこ  
とはぜんぜん教えません。労災の「ろ」の  
字も教えないということです。

昭和49年のことでした。川崎にある川崎  
南労働基準監督署へとにかく何でもいいか  
ら行ってくださいと言われて行ったのです  
が、私は脳外科医ですから、何か脳の疾患  
の認定でもするのかと思って行ったわけ  
です。そうしたら、驚いたことに整形外科  
の疾患ばかりでした。当時は、労災の扱う  
ものというのはほとんどがケガですから、  
その中でいちばん多いのがやはり骨折だと  
かの整形外科の領域です。

そういうところ行ってある種の経験しか  
ない私が、労災医になって、このような話  
をするなどということは考えもつきません  
でした。

労働省（現厚生労働省）には労災医とい  
う役目があるのですが、最初は神奈川県  
の地方労災医になりました。福岡にも地方  
労災医の先生方いっぱいいらっしゃると思  
います。そうこうしているうちに、もう15、  
6年前から、今度は中央労災医という本省  
で労災に関係あることを助言する中央労災  
医をやるようになってしまいました。

## [[私病] という概念]

私が労災医になった昭和50年当時は、労  
災医の先生の90%以上は、整形外科の先生  
でした。それが、やっとな頭のケガも入っ  
てきたというので脳外科医が加えられまし  
た。内科系の医師はほとんどいませんでし  
た。

塵肺（じんばい）や珪肺（けいはい）な  
ど、そういう方面の医師はいましたが、ご  
く特殊です。その後、だんだん労災の扱う  
ものが変わってきまして、ついに労災の対  
象とする疾病が、脳血管疾患や虚血性心疾  
患などに広がってきました。これはもう普  
通の病気です。

私は脳外科で、いろんところで外国の  
人たちと付き合いがありますが、外国には  
私病を国が補償するという制度はありませ  
ん。

ただし保険はあります。ですからアメリ  
カのエグゼクティブたちは、心臓や脳で倒  
れたときのために自分で保険に入るわけ  
です。わが国の労災保険というのは保険社  
を国がやっているようなものです。国が事  
業主から金を集めて、それを治療や補償に  
使っているのです。外国のドクターたちと  
話すと、ぜんぜんディスカッションになり  
ません。「クモ膜下出血で死んだ。君のと  
ころだったらどう」と聞くと「そんなのは  
自分の病気だろう」というような概念でし  
た。

わが国の労災制度というのは非常に古

く、最初は炭鉱などで始まりました。その関係もあり、福岡県に私たちの労災の組織が五つあります。門司労災があります。それから九州労災、北九州にもう一つせき損センター、飯塚市には筑豊労災、大牟田に大牟田労災があります。五つも一つの県にあるというのは福岡県だけなのですが、重工業地帯であると同時に、炭鉱がいっぱいあったということからできたのです。

#### [認定基準について]

労働者の災害補償法というのは昔からあったのですが、戦後すぐの昭和22年ぐらいにいろいろな法律が成立された中に労働基準法もできました。そこで、いろいろな規定を作ったのですが、そのときもよほど突発的なことでない限りは脳血管疾患や虚血性心疾患労災の対象にはなりませんでした。

その後、それにだんだん広げられて、脳血管障害・虚血性心疾患などいわゆる生活習慣病というものが、労災に組み入れられるようになりました。最初にその経緯を、すこしややこしいですけれども、簡単に説明したいと思います。

私病である脳血管障害や虚血性心疾患も、何らかの形で労災補償の中に取り入れようになったのは、昭和36年、1961年の頃です。認定基準はいろいろなところで変遷があるのですが、そのときに業務の過重性（表-1）を見ますと、昭和36年に

たときは、「過重な業務に就労したことによる精神的・肉体的負担が発症前に認められること」とあります。

表-1 認定基準の変遷 I（業務過重性）

昭和36年（1961） 過重な業務に就労したことによる精神的・肉体的負担が発症前に認められること
昭和62年（1987） 業務による明らかな過重負荷を発症前に受けたこと
平成7年（1995） 業務による明らかな過重負荷を発症前に受けたこと

発症前というのは、その日の業務の負担というものを認めましょうということで始まったのです。ところが、1987年、昭和62年に、「業務による明らかな過重負荷を発症前に受けた」という表現になり初めて過重負荷という言葉・概念が出てきます。この表現の解釈は非常に難しく、何が過重負荷かよく分かりません。今から考えれば、このときすでにストレスといった、そういうふうな何か普段のことに加えて負担が掛かったことというようなことで、過重負担という言葉が出てきたと思いますけれども、このときに初めてこの言葉が出てきました。これが今日につながっています。平成7年、1995年になりますと、これもまた同じですけれども、このとき踏襲して、もうすこしほかの要素が出てきます。

#### [出来事]

昭和36年には「業務に関連する突発的出来事が発症前に認められること」とありま



す（表-2）。この当時よくあったのは、徹夜で仕事をして、その翌日、大声を出した途端にクモ膜下出血になってしまった。このような事例がありますけれども、そういうふう突発的な出来事が認められたということです。

<p><b>表-2 認定基準の変遷 II (出来事)</b></p> <p>昭和36年(1961) 業務に関連する突発的な出来事が発症前に認められること</p> <p>昭和62年(1987) 発症状態を時間的及び場所的に明確にし得る異常な出来事(業務に関連する出来事に限る)に遭遇したこと</p> <p>平成7年(1995) 発症状態を時間的及び場所的に明確にし得る異常な出来事(業務に関連する出来事に限る)に遭遇したこと</p>
---

この後、昭和62年になりますと「発症状態を時間的および場所的に明確にし得る異常な出来事」となりました。これは、「突発的な出来事」から「明確にし得る異常な出来事」ということで、すこし突発的な出来事の解釈が広がりました。

[期間]

昭和36年には、考慮する期間は、発症直前および発症当日まででした(表-3参照)。1日、せいぜい24時間ぐらいのことです。62年に初めて発症直前から前日、そして「1週間以内に」ということができてしまいました。さらに平成7年になりますと、「1週間より前の業務も含めて」となります。

昭和36年に、アクシデントではない私病

<p><b>表-3 認定基準の変遷 III (期間)</b></p> <p>昭和36年(1961) 発症直前及び発病当日に過激な業務に就労したこと</p> <p>昭和62年(1987) 発症直前から前日までに過重な業務に就労したこと発症直前から1週間以内に過重な業務に継続して就労したこと発症前1週間より前の業務については付加的要因として考慮</p> <p>平成7年(1995) 発症直前から前日までに過重な業務に就労したこと発症直前から1週間以内に過重な業務に継続して就労したこと発症前1週間より前の業務も含めて総合的に判断</p>
---

をここで採り入れてしまいました。そうすると、当然の帰結として、それから徐々にエスカレートします。「ではどうして発症直前あるいは当日のことだけを議論するのですか。では3日前のことは影響がないのでしょうか」という問題がいろいろ出てきて、1週間になってしまいました。そうしたら今度は、1週間でどうしていいのですか。では2週間前の出来事はどうなのでしょう。では3週間は、と当然そうやって行きます。そういうふうになって、ここで初めて平成7年(1995年)に、発症前1週間より前の業務も含めて総合的に判断しようということになりました。

[過重性の評価]

「過重負荷」という文言は、昭和62年に初めて出ましたけれども、当時は「業務量、業務内容、作業環境等を総合して判断」とあります(表-4参照)。初めてここで業務量が出てきました。これは、昔から超過勤務



表-4 認定基準の変遷 IV (過重性の評価)

昭和36年 (1961)

なし

昭和62年 (1987)

業務量、業務内容、作業環境等を総合して判断

平成7年 (1995)

業務量、業務内容、作業環境等を総合して判断するのに加え、日常業務と質的に著しく異なる業務に従事した場合は、専門医による過重性の評価の判断を重視比較対象とする同僚労働者の年齢、経験等を考慮継続的な心理的負荷(ストレス)によって発症したとする事案については本省において医学的事項を検討

が何時間あるかどうかなどといったことがありますから、超過勤務などの時間で解決できるいちばん簡単な指標が業務量です。

業務内容というのはなかなか難しく、どんな仕事をしていたかが発症に関与したかということです。それから作業環境。ここで初めて作業環境という言葉が出てきました。ここで、産業医学的な発想が行政に採り入れられました。

平成7年になりますと、ずいぶんいろいろと変わってきました。「総合して判断」に加え「日常業務と質的に著しく異なる業務」というような文言が出てきましたし、それから、「比較対照とする同僚労働者の年齢、経験等」などというところまで広がりました。

もっと大事なことは平成7年に、心理的負荷、ストレスがやっこのような問題で出てきたわけです。今から7年前のことです。

新しい平成7年の通達が出てからのいろいろな判例を見てみると、非常に興味深いものがあります。

[判例]

表-5をもとに紹介してみましよう。1列目は大型バスの運転手さんの視床出血です。視床出血というのは脳出血のいちばん多い場所です。地方裁判所の段階で業務上とされました。これは新しい通達が出た後です。

[既往症と労災補償]

51歳の男性で、大型バスの運転手です。

発症時の状況は1989年の2月20日、非常に寒い時期です(表-6参照)。7時10分、朝早いときに出社して、7時50分に出発してすぐ運転中に左手がしびれ入院しました。CTスキャンなどをやって、右視床出血と診断されたという事例です。1989年の2月

3日、18日前、これは2週間以上前です。これは、いちばん新しいものであっても7日前までみましようというのができていたころの話です。この視点から見ると、7日前はこれだけの長

表-5 判例 (平成8年以後)

番号	年齢	職業	疾患名	裁判所	判決	原疾患
1	51歳	大型バス運転手	視床出血	地裁	業務上	高血圧症
2	51歳	タクシー運転手	心筋梗塞	地裁	業務外	高血圧症
3	47歳	印刷工	急性心不全	地裁	業務上	糖尿病
				高裁	業務上	糖尿病
4	46歳	銀行員	クモ膜下出血 (脳動脈瘤破裂)	地裁	業務外	高血圧症
				高裁	業務外	高血圧症

表-6 第1例 51歳 男 大型バス運転手 業務上

発症時の状況

1989,2,20 7:10 出庫

7:50 運転中左手シビレ入院

右視床出血と診断

業務 1989,2,3 (18日前) エンジントラブルにより  
長時間寒冷暴露

2,14 (7日前) ~2,16 (5日前) 長距離運転

2,17 (4日前) ~2,18 (3日前) 長距離運転

既往歴 1985 高血圧症指摘

1987,9 多発性脳梗塞、高血圧症と診断

以後降圧剤服用

争点 視床出血への高血圧症の関与

距離運転をしました。そして、4日前にもまた長距離運転をしました。2週間以上前に、エンジントラブルにより長時間寒冷暴露がありました。国側は、先程の通達のもとに1週間前までしかみないということで、これは否定したのです。つまり、これは関係していないという見解です。既往歴を見ますと、1985年、4年前に高血圧症を指摘され、2年ぐらい前には多発性脳梗塞と高血圧症、以降降圧剤を飲んでいました。この場合、視床出血への高血圧症の関与というものがどういうふうになるかというのが争点になりました

第2例は、51歳の男子でタクシー運転手です(表-7参照)。

これは91年の12月23日、これもまた寒い時期ですけれども、6時に、タクシーに乗車しました。7時30分、1時間半後に胸痛を起こしまして入院しました。9時12分に亡くなってしまいました。心電図から急性心筋梗塞と診断されました。

本例は突発的な出来事が発症前3日前の

表-7 第2例 51歳 男 タクシー運転手 業務外

発症時の状況

1991,12,23 6:00 乗車

7:30 胸痛入院

9:12 死亡臨床経過ECG所見より

急性心筋梗塞と診断

業務 1991,12,20 (3日前) 交通事故

12,21~22 (前日) 50時間の休息

既往歴 1987 高血圧症 (178/108) 以後降圧剤

服用開始

6月に2回程度の受診定期的に服薬せず

発症10日前から全く服薬せず

争点 タクシーの交替性勤務 疲労の蓄積

高血圧症の関与及び治療態度

事例です。交通事故がありましたが、軽度のものであったようです。これはトラブルの一つであったかもしれません。しかし前日に50時間の休息を取っていました。既往歴を見ますと、4年ぐらい前に高血圧症になり、178の108ぐらいです。以降降圧剤を服用しては、6カ月に2回程度の受診で、定期的には薬を飲んでいました。仕事があまりに忙しくて、自分はきちんと治療に行きたいのに行けない場合、これは治療機会の喪失で、治療者側のほうに責任があるということになっています。

ただし、判断はなかなか難しいです。本人にいくら言っても行かない人もいて、それを仕事のせいにする人もいます。たばこをやめなさいといくら言ってもやめないような場合など、みな同じようなことですが、このケースでは発症10日前からまったく服薬していませんでした。ですからこれは業務外になりましたが、争点としては、交替制勤務の問題です。人間の生理として、交

替性勤務というのは疲労の蓄積につながるだろうということです。高血圧症の関与および治療態度、これなどもいろいろな争点になりました。これが出てきたのは、労働者側本人は「忙しくて行かれなかった」という主張。また、国側のほうとしては「そういうものではなくて、本人が勝手に行かなかった」という点が争点になったわけです。

第3例は、46歳の印刷工です。1989年9月の昼過ぎに、倒れているところを発見されました(表-8参照)。印刷工で、産業医がきちんといて、死亡を確認して、しかも行政解剖を行って、冠動脈硬化症による虚血性心不全と検案されました。業務を見ても、この場合には3か月前から交替制勤務で、10日に1日ぐらいの割合で36時間中実働26時間というような拘束があったということです。それから、既往症に糖尿病と高血圧症がありました。糖尿病のコントロールというところがこのときの裁判では問題になったのです。

一審では、糖尿病は良好にコントロール

表-8 第3例 46歳 男 印刷工 業務上	
発症時の状況	1989,9,19 13:50 倒れている処を発見 産業医により死亡確認 行政解剖により冠動脈硬化症による虚血性心不全と検案
業務	1989,6 (3月前) 交替性勤務10日に1日拘束 36時間中実働26時間
既往症	1982糖尿病 1985高血圧症
争点	糖尿病のコントロール 一審:糖尿病は良好にコントロール 二審:コントロール不十分 (喫煙・飲酒も含めて業務によるもの)

されていたとされました。ところが高裁のほうにいきましたところ、コントロールは不十分で、喫煙、飲酒も含めて業務によるものだという事です。地方裁判所と高等裁判所で判断が違いました。

一審のほうでは、「私病の生活習慣病たる糖尿病がきちんとコントロールされていた」「きちんと治療されていた」というふうな判断でした。ところが高等裁判所の判断になりますと、治療機会の喪失ということになって、「飲酒や何かも含めて、これは、仕事のために糖尿病がどんどん悪くなってこういう結果になった」という判断になったのです。

最後の例は46歳の男性で銀行員です(表-9参照)。

1982年、これも冬の間ですけれども、朝7時ごろ、冷気中で排便後、突然頭痛がしました。これは家での出来事ですけれども、朝ですから頭痛のあと自宅で療養していました。この人が、年を越えて1月6日4時

表-9 第4例 46歳 男 銀行員 業務外	
発症時の状況	1982,12,30 7:00 冷気中で排便後突然頭痛 自宅療養 1983,1,6 4:00 意識消失入院クモ膜下出血と診断 1,9 11:19 死亡
業務	1982,5 (7月前) 旅行代理店へ出向 (総務の仕事従来と変わらず) 12,11~12 休日 12,26 休日
既往症	1973 (10年前) 高血圧指摘 1977 (6年前) 高血圧症肥満 →塩分制限減量、禁煙をすすめられる 食生活の改善認められず 毎日晚酌喫煙続ける
争点	1981 降圧剤服用開始 高血圧症 (業務が有る程度の過重を与えていても、 原疾患の影響のほうが大きい)

に意識消失をして、入院をしてくも膜下出血と診断され、3日後に死亡したケースです。

業務を見てもみますと、これは12月30日の発症ですけれども、7か月前に旅行代理店へ出向、銀行員が旅行代理店へ出向したわけです。ところがいろいろ調べてみると、相互の仕事で、従来の銀行員時代とそんなには変わらなかったようです。この場合12月30日の発症ですが、11日から12日にきちんと休日もありましたし、4日前の26日にやはり休日がありました。そういう業務の状況でした。既往歴を見ますと、1973年、もう10年前から高血圧を指摘されて、6年前には高血圧症肥満とあります。ようするに太っていて、塩分制限とか減量とか禁煙を勧められていたけれども、食生活の改善も認められず、毎日晚酌をするし喫煙を続けました。1年ぐらい前からは降圧剤の服用を開始しています。

この場合、どのようなところが争点になったかということ、「高血圧症、業務がある程度の過重負荷を与えていても、原因疾患の影響のほうが大きい。本来持っている高血圧症が大きな原因」ということで業務外になりました。

#### [医学経験則と社会通念]

こうして見てきますと、判決は業務上になったり業務外になったりします。今までの基準をもとに国側は、ある判断をするわ

けですけれども、裁判所ではかならずしも国の意見を認めてくれないのです。

このように裁判所の判決と国すなわち労働省（現厚生労働省）が決めた基準とで、少しずつズレが出てきました。

結局世の中の風潮が、働きすぎによってもともと私病であったものが悪くなっていくという考えに傾き、社会通念になり、これが裁判官の判断にも大きな影響を与えているといえましょう。

#### [最高裁判所の判例]

ここで、今回の新認定基準ができるもとなった平成12年7月17日の最高裁の判例を二つ紹介します。ひとつは先に紹介した大型バスの例です。これは、労働省側は、これまでの認定基準に合わせれば、「いろいろな雪の中での修理は18日前であり、2週間以上もたっているのだからあまり影響はないであろう。確かに長距離の運転手であっても、それはバスの運転手にとって日常業務と変わりがない、というような主張をしていたら、地方裁判所で負けて、高裁で負けて、それで最終的に最高裁までいってしまったのです。

最高裁の判決要旨には「被災労働者は基礎疾病である高血圧症があり、多発性脳梗塞を生じたように血管の脆弱化が進んでいたが、治療により日常業務に支障が生じない程度に血圧上昇がコントロールされていた」とあります。ここがいちばん大事など

ころです。新しい認定には、これが全部盛り込まれてしまったのです。

これまで一般の労働者として扱っていたものでも、国側は病気持ちの人は除外していたのです。ところが、最近はそのような人は周りにいっぱいいます。糖尿病を持っていても働いている人もいれば、高血圧の人もいるだろうし、いわゆる生活習慣病を持っていても薬を飲みきちんとしている人は普通の労働者と同じように仕事ができるのではないのでしょうか。ここで初めて最高裁にもこういう概念が出てきたのです。今までの労働省（現厚生労働省）の概念は、表現はよくないのですが、病気持ちは病気持ちということです。本来は、これは本人が悪いのではないかということだったのですが、ここで初めて最高裁がこういう見解をとったのです。

とにかく大事な点は、きちんとした労務ができるような状態にあったということです。「1月31日から2月4日までの、平湯へのスキーバス運行について、2月3日に発生したエンジントラブルに伴う厳寒の中の作業の中で、寒冷に曝露されていたことにより」という部分を非常に重く取り上げてしまったのです。18日前の出来事です。それで「51歳で基礎疾患を有する被災労働者の血圧は、そうとうに上昇したものと推測できる」それから「また宿舎の暖房設備が十分でなく、夜寒くて目を覚ますほどである」ということで、判決では、「そしてこの平湯における長時間にわたる著しい寒

冷曝露により、急激かつ持続的な血圧上昇が繰り返された。この急激かつ持続的な血圧上昇に伴い、血管壁の脆弱化が進行し、脳出血発症をより高めた」というのが裁判所の判断なのです。

ところがわれわれ専門の脳外科医から見まして、ほんとうにこうなのかどうかは分からないのです。見てきたようなことが書いてあるのだけれども、本当なのかというようにところもあります。しかし、社会通念で言えばこうなってしまうのでしょうか。

こういうすべての病気というのは、心臓も脳も同じですけれども、ようするに加齢とともに血管がだんだんだんだん弱くなっていきます。

動脈硬化というのは、動脈が硬くなってしまふ現象ですが、いちばん簡単に調べるには、脈をみる血管をさわる方法があります。手首の血管を触ると、太っている人はあまりよく分からないけれども、やせている人はゴリゴリ触れます。この血管がだんだんゴリゴリになる……。こういうのを動脈硬化と言います。これは加齢現象です。硬くもろくなってしまいますから必然的に弾けてしまう、破けてしまうと、あるいは詰まってしまい、脳血管障害になるというふうに考えれば良いと思います。

判決中の専門用語で「脳小動脈瘤」というのがあります。今まで脳出血というものは、脳の中の細い血管が、だんだんだんだん破れやすくなって、それが破綻するというふうに考えられていました。

最近の学説では、小さい動脈瘤即ち微小脳動脈瘤ができていて、それがどうも破裂するらしいという説が、剖検所見などを見ていると、だんだん正しいと思われるようになりました。

そういう意味で言えば、クモ膜下出血の一番の大きな原因である脳動脈瘤も、こういう脳出血も、原因はどうやら似たようなものではないかと思えます。そうすると、こういう疾患に関与するものは、動脈硬化がその最大の原因となります

裁判所の言い分は仕事が動脈硬化を、どんどん強めてしまい、血管をだんだん弱くしてしまって、それがいつか駄目になったのでしようということなのです。

その次の例は、クモ膜下出血の症例です。

会社の支店長の専用運転手をやっていた。被災労働者の業務の内容対応です。「支店長車の運転という性質からして、精神的緊張を伴うものである。支店長の業務に合わせて行われる不規則なものである。早朝から深夜におよぶ場合があって、拘束時間が極めて長いことである」と裁判所は判断しました。基礎疾患があります。

その結果、本件においては、被災労働者が発症前に従事した業務による過重な精神的、身体的負荷が被災労働者の基礎疾患を、その自然の経過を超えて増悪させ、発症に至ったものとみるのが相当であり、その間に相当な因果関係」があるとししました。

労働省というのは行政です。裁判所というのは司法の府です。要するに行政と司法

の判断に「ズレ」が生じてしまったのです。

これではよくないということで、急きよわれわれが集められまして、1年のうちに結論を出しました。

新しい通達が出たのは平成13年の12月12日です。

その意味では、昭和36年に始まっている改定されてきましたが、平成7年にできた通達はもう忘れてしまっているのです。この文書を読みますと、「平成7年2月1日付け基発第38号（以下「38号通達」という。）及び平成」で最後に「なお、本通達の施行に伴い、38号通達及び30号通達は廃止する」とあるのです。つまり、前のことはもう関係ありませんということです。

#### [新認定基準]

以下新しい認定基準を新しいパンフレットで見てください（表-10参照）。「はじめに」の箇所です。「最近、生活習慣病とされるがん、心筋梗塞などの心疾患、脳梗塞などの脳血管疾患による死亡が増加しています。このうち脳や心臓の疾患を原因とするものは、国民の死亡者の3割を占めるに至っております。これらの脳、心臓疾患は、この発症の基礎となる血管病変等が、おもに加齢、食生活、生活環境などの日常生活による諸要因や、遺伝等による要因により徐々に増悪して発症するものですが、仕事が主な原因で発症する場合があります」というふうに言っています。「これらは過労

表-10

●はじめに●

最近、生活習慣病とされる「がん」、心筋梗塞などの「心疾患」、脳梗塞などの「脳血管疾患」による死亡が増加しています。このうち、脳や心臓の疾患を原因とするものは、国民の死亡者の3割を占めるに至っています。これらの脳・心臓疾患は、その発症の基礎となる血管病変等が、主に加齢、食生活、生活環境などの日常生活による諸要因や遺伝等による要因により徐々に増悪して発症するものですが、仕事が主な原因で発症する場合があります。これらは「過労死」とも呼ばれます。厚生労働省は、これまで脳・心臓疾患の労災認定に当たって、主として発症前1週間程度の期間における業務量、業務内容等を中心に業務の過重性を評価してきましたが、平成13年12月、長期間にわたる疲労の蓄積についても業務による明らかな過重負荷として考慮することとし、「脳血管疾患及び虚血性心疾患等（負傷に起因するものを除く。）の認定基準」（以下「脳・心臓疾患の認定基準」といいます。）を改正しました。このパンフレットは、改正した脳・心臓疾患の認定基準の概要と、「過労死」がどのように労災認定されるのかについて、わかりやすくまとめたものです。

（脳・心臓疾患の労災認定より引用）

死とも呼ばれます。厚生労働省はこれまで脳、心臓疾患の労災認定に当たって主として発症前1週間程度の期間における業務量、業務内容等を中心に業務の過重性を評価してきましたが、平成13年12月、長期間にわたる疲労の蓄積についても業務による明らかな過重負荷として考慮することとし」となっています。こういう改正をしたわけです。

ここで、一つ「過労死」という言葉が出てきました。今まで国は「いわゆる過労死」としてきましたが、ここではっきり「過労死」という言葉を認知したわけです。これは今アメリカの辞典にも「過労死」として出ています。また何も説明しなくても、ヨ

ーロッパの人も「過労死」といったらすぐに分かります。それぐらい有名になってしまいました。先程から言っています国民感情とか最高裁の判断の中には、この「過労死」という言葉が非常に大きな原因というか力になっています。

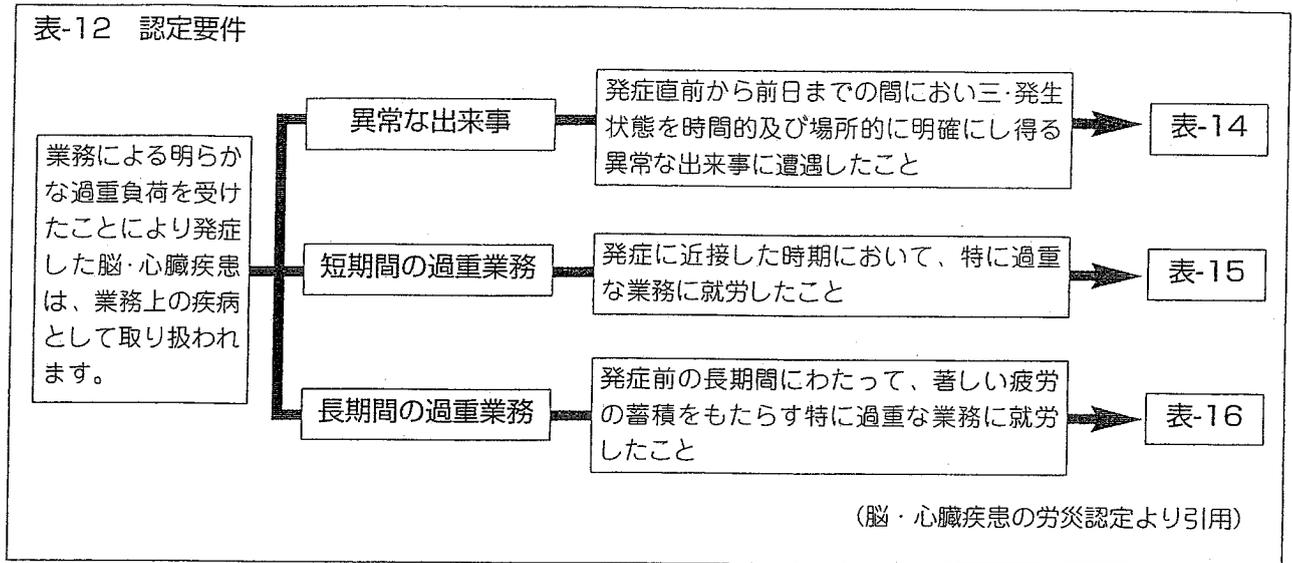
前述の「基本的な考え方」はこれと同じことです（表-11参照）。復習しておきますと、対象疾病という、これはもう日ごろ扱う病気と少しも変わりません。「脳内出血（脳出血）、クモ膜下出血、脳梗塞、高血圧性脳症」それから虚血性心疾患のところでは「心筋梗塞、狭心症、心停止、解離性大動脈瘤」などです。これはすべて本当の私病です。このような病気は対象となる、ということになってしまったのです。つまり労災の中に、こういう私的な病気が入ってきたということです。

表-11 対象疾病

- |         |                  |
|---------|------------------|
| 脳血管疾患   | ●脳内出血（脳出血）       |
|         | ●くも膜下出血          |
|         | ●脳梗塞             |
|         | ●高血圧性脳症          |
| 虚血性心疾患等 | ●心筋梗塞            |
|         | ●狭心症             |
|         | ●心停止（心臓性突然死を含む。） |
|         | ●解離性大動脈瘤         |

（脳・心臓疾患の労災認定より引用）

「認定要件」について見てみます（表-12参照）。「過重負荷」という言葉がたくさん出てきます。過重負荷という言葉は、どうも私自身もよく分からないのです。あま



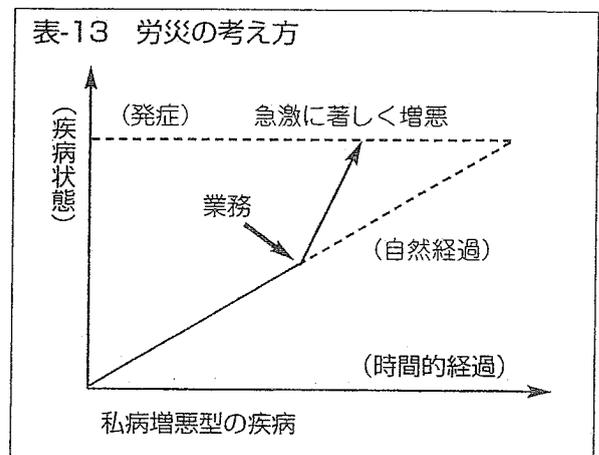
りよく分からないかもしれないけれども、そういうものだと思って、認定要件を見ますと、業務による明らかな過重負荷を受けたことにより発症した脳・心臓疾患は、業務上の疾病として取り扱われます、ということなんです。

そこに3本の柱として「異常な出来事」それから「短時間の過重業務」「長期間の過重業務」と出てきています。今までの経緯をみれば分かるように、この出来事の判断をする範囲がどんどん広がってしまいました。

**[過重負荷]**

「医学経験則に照らして、脳・心臓疾患の発症の基礎となる血管病変等を」ここが大事なのです。「過重負荷」とは「自然経過を超えて著しく増悪させ得ることが客観的に認められる負荷」を言います。一つの病気を見た場合、人間が年をとるにしたが

って少しずつは進行します。これを自然経過と言います。要するに人間だれしも病気が一つ始まります。動脈硬化は、グラフでこういう線を描いていきます(表-13参照)。だんだん悪くなるか、少しずつ悪くなるか分かりませんが、こういう自然経過、ナチュラル・ヒストリーというコースがあるわけです。その自然経過を仕事というものが、著しく勾配を変えてしまいます。普通だったら80歳ぐらいまで生きている可能性がある人が、ここで何かの病気になって死ぬかもしれません。仕事というものが、ある時期からうんと悪くしてしまうのです。高血



圧にしる、糖尿病にしる、いろいろな生活習慣病を仕事が悪くするということ、その原因になるものがあるとすれば、それが過重負荷である、という意味なのです。

ですから過重負荷という言葉は、すこしややこしいけれども、仕事がそういう「私病」を悪くしてしまったというふうに理解してください。

「発症の基礎となる血管病変と、もともと本人が持っている動脈硬化等による血管病変、または」とあります。動脈硬化がほとんどいろいろなことの原因で、それによるしいと思います。

「異常な出来事」

続いて「異常な出来事」について見てみ

ます(表-14参照)。

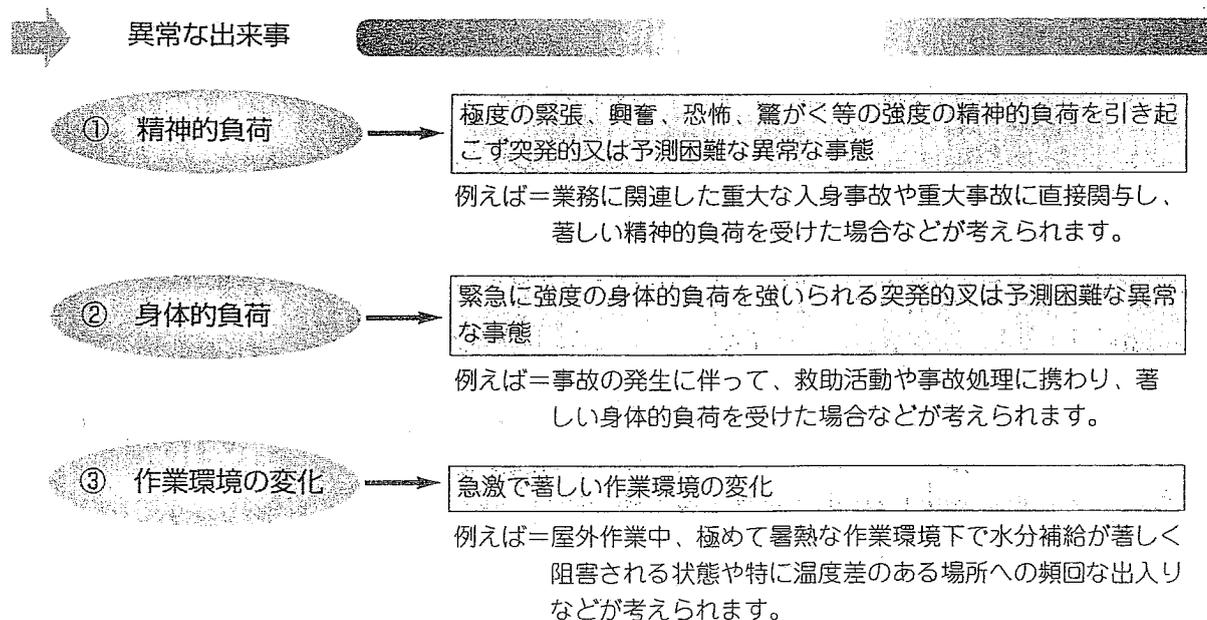
昔はほんとうにだれが見ても分かるような出来事しか注目されませんでした。しかし、異常な出来事の最初に「精神的負荷」という部分があります。「極度の緊張、興奮、恐怖、驚がく等の強度の精神的負荷を引き起こす突発的又は予測困難な異常な事態たとえば業務に関連した重大な人身事故や、重大事故に直接関与し、著しい精神的負荷を受けた場合など」が考えられます。

その次に、身体的負荷、「緊急に強度の身体的負荷を強いられる突発的又は予測困難な異常な事態」とあります。

事故の発生に伴って救助活動や事故処理に携わり、著しい身体的負荷を受けた場合などが考えられます。たとえば、阪神大震災などのときにもそういうことがいっぱい

表-14 認定要件1 「異常な出来事」

「発症直前から前日までの間において、発生状態を時間的及び場所的に明確にし得る異常な出来事に遭遇したこと」とは?



(脳・心臓疾患の労災認定より引用)

あったと思われます。救助活動をするわけですから、消防署の人などもそういったことがいっぱいあるだろうし、警官などにもいっぱいあると思います。

## [作業環境の変化]

ここでもう1つ、「作業環境の変化」という問題があります。

「著しい作業環境の変化。屋外作業中、極めて暑熱な」といった問題です。ようするに、暑い作業環境下で水分補給が著しく阻害される状態や、とくに温度差のある場所への頻繁な出入りが考えられます。事業所がどういうところにあるかはわかりませんが、夏などに冷凍室へ出入りするといった場合です。普通の部屋から冷凍室へ出入りを何度も繰り返しているうちにクモ膜下出血になった例がありました。それから船内作業をしまして、下のほうで何か工事をしていて、40何度もあって、水分をぜんぜん取らないために脳梗塞になった人。この場合は非常に分かりやすい例ですが、そこまでいかなくても作業環境が変化すればそれも考慮に入れましょうというわけです。

判断の基準としては過重負荷の判断として、「通常の業務遂行過程において」ということです。なかなか難しい言葉ですけども「遭遇することがまれな事故又は災害等で、その程度が甚大であったか、気温の上昇又は低下等の作業環境の変化が急激で

著しいものであったか等について検討し」とあります。用語というのは「著しい」とか「急激で」と言われても、どれが著しいのか、何が急激なのかすごく判断が難しいのです。今われわれが思っているのは、一般的に考えて、これは急激だろう、著しい変化だと思ったらそれはそれで今はいいと思います。

## [評価期間の問題]

次に、認定要件、短期間の過重業務の問題です（表-15参照）。

評価期間の問題は、何時間労働と決められていたら、その時間内にやっているものだったら、「日常業務に、それに比較してとくに過重な身体的、精神的負荷を生じさせた」と客観的に認められる」とあります。つまり客観的に認められるのです。これは主観的に認めても駄目なのです。

過重負荷の有無の判断として、これはすこし新しい考え方です。「とくに過重な業務に就労したと認められるか否かについては、業務量、業務内容、作業環境等を具体



的な負荷要因を考慮し、同僚労働者又は同種労働者（以下「同僚等」と言います。）にとっても、とくに過重な身体的、精神的負荷と認められるか否かというか」です。

要するに、同じようにやっている人たちと比較してということですが、ここが一番大事なのです。「同僚等」というのは、今までの考えた方とすこし変わってき

ています。脳・心臓疾患を発症した労働者と、同程度の年齢、経験等を有する健康な状態にある者のほか、基礎疾患を有していたとしても日常生活を支障なく遂行できる者を言います。高血圧症がある人で降圧剤を飲んでいる人でもいい、糖尿病があつてインシュリンを使っている人でもいいのです。要するに、その人が治療をきちんとし

表-15 認定要件2 『短期間の過重業務』

「発症に近接した時期において、特に過重な業務に就労したこと」とは？

➡ **特に過重な業務**

日常業務（通常の所定労働時間内の所定業務内容をいいます。）に比較して特に過重な身体的、精神的負荷を生じさせたと客観的に認められる仕事をいいます。

➡ **評価期間**

発症前おおむね1週間

➡ **過重負荷の有無の判断**

特に過重な業務に就労したと認められるか否かについては、業務量、業務内容、作業環境等具体的な負荷要因を考慮し、同僚労働者又は同種労働者（以下「同僚等」といいます。）にとっても、特に過重な身体的、精神的負荷と認められるか否かという観点から、客観的かつ総合的に判断します。

同僚等→脳・心臓疾患を発症した労働者と同程度の年齢、経験等を有する健康な状態にある者のほか、基礎疾患を有していたとしても日常業務を支障なく遂行できる者をいいます。

-----【業務と発症との時間的関連性】-----

業務と発症との時間的関連性を考慮して、

- ① 発症直前から前日までの間の業務が特に過重であるか否か
- ② 発症直前から前日までの間の業務が特に過重であると認められない場合であっても、発症前おおむね1週間以内に過重な業務が継続している場合には、業務と発症との関連性があると考えられるので、この間の業務が特に過重であるか否かを判断します。

-----【具体的な負荷要因】-----

- a：労働時間
- b：不規則な勤務
- c：拘束時間の長い勤務
- d：出張の多い業務
- e：交替制勤務・深夜勤務
- f：作業環境（温度環境・騒音・時差）
- g：精神的緊張を伴う業務

（脳・心臓疾患の労災認定より引用）

ている場合には、普通の同等の労働者と同じことができるはずだというふうに考えられれば、この人が、たとえ何かなっても、やはり日常業務を逸脱したものとして今度は判断されるでしょう。これはいちばん新しいところです。

**[負荷要因としての労働時間]**

具体的な負荷要因として、こういふときに判断するものとして「労働時間」があります。超勤がどれくらいあるかということ は分かりやすいです。

「不規則な勤務」「拘束時間の長い勤務」  
「出張の多い業務」「交替制勤務・深夜勤務」

「作業環境」「温度環境」「騒音」「時差」「精神的緊張を伴う業務」等、負荷の程度を評価する視点は表-16を参照。

ここで見ますと、やはり交替制勤務とかは、どうしても世の中一般常識から考えても、普通の日勤業務に比べて大変でしょうというのが通念です。それからここに拘束時間の長い勤務があります。これは、昔は拘束時間が長くてもその間にのんびり、用語で言いますと「手待ち時間」です。ですから守衛をやっていて、何もすることがなくて、昼の部屋でひっくり返ってテレビを見ていました。そうすると昔はそういうのは、そのようなものはストレスではないではないか、眠っているのと同じだという概

表-16 認定要件3 【長時間の過重業務】

**➡ 過重負荷の有無の判断**

著しい疲労の蓄積をもたらす特に過重な業務に就労したと認められるか否かについては、業務量、業務内容、作業環境等具体的な負荷要因を考慮し、同僚等にとっても、特に過重な身体的、精神的負荷と認められるか否かという観点から、客観的かつ総合的に判断します。業務の過重性の具体的な評価に当たっては、疲労の蓄積の観点から、労働時間のほか、①不規則な勤務、②拘束時間の長い勤務、③出張の多い業務、④交替制勤務・深夜勤務、⑤作業環境（温度環境・騒音・時差）、⑥精神的緊張を伴う業務の負荷要因について十分検討することとなっています。

**【労働時間の評価の目安】**

疲労の蓄積をもたらす最も重要な要因と考えられる労働時間に着目すると、その時間が長いほど業務の過重性が増すところであり、具体的には、発症日を起点とした1か月単位の連続した期間をみて、

- ①発症前1か月間ないし6か月間にわたって、1か月当たりおおむね45時間を超える時間外労働が認められない場合は、業務と発症との関連性が弱いと評価できること
- ②おおむね45時間を超えて時間外労働時間が長くなるほど、業務と発症の関連性が徐々に強まると評価できること
- ③発症前1か月間におおむね100時間又は発症前2か月間ないし6か月間にわたって、1か月当たりおおむね80時間を超える時間外労働が認められる場合は、業務と発症との関連性が強いと評価できることを踏まえて判断します。

注) 1 ①の場合の「発症前1か月間ないし6か月間」は、発症前1か月間、発症前2か月間、発症前3か月間、発症前4か月間、発症前5か月間、発症前6か月間のすべての期間をいいます。  
2. ③の場合の「発症前2か月間ないし6か月間」は、発症前2か月間、発症前3か月間、発症前4か月間、発症前5か月間、発症前6か月間のいずれかの期間をいいます。

(脳・心臓疾患の労災認定より引用)

念でしたけれども、拘束時間というのは、これからはどんな形でも判断しようということになりました。

先に環境のことに触れましたが、深夜勤務や出張などがどうしても必要な職業があるわけです。営業を担当している人などは、しょっちゅう出張している人などもいるかもしれません。

自己管理のきちんとした人が出張した場合は問題はないと思います。でも、あまりに出張が多くて、自分の健康管理がなかなか行き届かないようなところがあれば、やはり出張も問題になるでしょう。そういう点では、最終的な結論としては、結局自己管理がきちんとしてできるようになるかどうか、それを業務がどれぐらいいいじているか、障害しているか、その辺のところの兼ね合いですから、本人の主体性がかならず出てくることは事実です。

### 【疲労の蓄積】

「疲労の蓄積」というところを見ますと、「恒常的な長時間労働等の負荷が長期間にわたって作用した場合には、『疲労の蓄積』が生じ、これが血管病変等とその自然経過を超えて著しく増悪させ、その結果脳・心臓疾患を発症させることがあります。」このことから、「発症との関連性において、業務の過重性を評価するに当たっては、発症前の一定期間の就労実態等を考慮し、発症時における疲労の蓄積がどの程度であっ

たか」という点から判断します。

この「疲労の蓄積」というのは難しいです。疲労計というのがあるって、今日は5ぐらいの疲労です。夜勤が続いたから今度は10になりましたとか、そういうことは実際には、計ることはできません。体の指標を見て、採血をし、その中のいろいろな成分をみればある程度は分かるかもしれませんが、日常に疲労度を判定するのは難しいことです。客観的にといわれましても、主観的な要素が強くなります。そこでもうすこし定量化しようではないかというので、厚生労働省から、疲労の蓄積についての基準をつくる作業が始まっているようです。

労働時間の評価の目安、これが、われわれが認定基準を作るときにいちばん問題になった点です。人間の体温などというのは測れば出るのです。それから血圧も測れば分かります。測って分からないものが困るのです。つまり、判断の基準になる時間というのをきちんと言わない限りは、いろいろ問題になります。

疲労の蓄積の評価が難しい以上、労働時間だけが客観的な目安になります。労働時間の評価の目安は「疲労の蓄積をもたらす最も重要な要因と考えられる労働時間に着目すると、その時間が長いほど、業務の過重性が増すところであり、具体的には、発症日を起点とした1か月単位の連続した期間を見て、発症前1か月ないし6か月間にわたって、1か月当たりおおむね45時間を



表-17 精神的緊張を伴う業務

	具体的業務	負荷の程度を評価する視点	
日常的に精神的緊張を伴う業務	常に自分あるいは他人の生命、財産が脅かされる危険性を有する業務	危険性の度合、業務量（労働時間、労働密度）、就労期間、経験、適応能力、会社の支援、予想される被害の程度等	
	危険回避責任がある業務		
	人命や人の一生を左右しかねない重大な判断や処置が求められる業務		
	極めて危険な物質を取り扱う業務		
	会社に多大な損失をもたらし得るような重大な責任のある業務		
	過大なノルマがある業務	ノルマの内容、困難性・強制制、ペナルティの有無等	業務量（労働時間、労働密度）、就労期間、経験、適応能力、会社の支援等
	決められた時間（納期等）どおりに遂行しなければならないような困難な業務	阻害要因の大きさ、達成の困難性、ペナルティの有無、納期等の変更の可能性等	
	顧客との大きなトラブルや複雑な労使紛争の処理等を担当する業務	顧客の位置付け、損害の程度、労使紛争の解決の困難性等	
	周囲の理解や支援のない状況下での困難な業務	業務の困難度、社内での立場等	
	複雑困難な新規事業、会社の建て直しを担当する業務	プロジェクト内での立場、実行の困難性等	

発症に近接した時期における精神的緊張を伴う業務に関連する出来事	出来事	負荷の程度を評価する視点
	労働災害で大きな怪我や病気をした。	被災の程度、後遺障害の有無、社会復帰の困難性等
	重大な事故や災害の発生に直接関与した。	事故の大きさ、加害の程度等
	悲惨な事故や災害の体験（目撃）をした。	事故や被害の程度、恐怖感、異常性の程度等
	重大な事故（事件）について責任を問われた。	事故（事件）の内容、責任の度合、社会的反響の程度、ペナルティの有無等
	仕事上の大きなミスをした。	失敗の程度・重大性、損害等の程度、ペナルティの有無等
	ノルマが達成できなかった。	ノルマの内容、達成の困難性、強制制、達成率の程度、ペナルティの有無等
	異動（転勤、配置転換、出向等）があった。	業務内容・身分等の変化、異動理由、不利益の程度等
	上司、顧客等との大きなトラブルがあった。	トラブル発生時の状況、程度等

超える時間外労働が認められない場合には」云々とあります。逆を言えば45時間を超えると疲労の蓄積と認められますということです。「おおむね45時間を超えて時間外労働時間が長くなるほど、業務と発症との関連性が徐々に強まると評価できること」と、と明確に言い切っています。

今までの認定基準は、1週間以内をだいたいの目安にして、それ以前のことは何らかの参考にしてくださいというぐらいだったのです。

ところが今度初めて期間を限定しました。6カ月ぐらいまで見なくてはなりません。業務内容を見るのに、時間が一番客観的ですから、タイムカードを今みんな押していると思いますし、もちろんサービス残業も入ります。

#### [時間評価の具体的な数字]

そのようなことを含めて、1カ月ないし6カ月にわたって、45時間と近いところは100時間、こういうふうにもう決めたのですから、考えようによっては難しいことで分からないで補償しないよりは、一生懸命働いているのであれば、業務上にして補償を出してあげたほうがいいのではないかというのが今回の通達のすべての基本です。

#### [メンタルヘルスの問題]

今非常にメンタルヘルスというのが問題

になっていますけれども、なかなか難しい評価の仕方です。「日常的に精神的緊張を伴う業務」に具体的に挙げられています(表-17)。「つねに自分あるいは他人の生命、財産が脅かされる危険性を有する業務」「危険回避責任がある業務」「人命や人の一生を左右しかねない重大な判断や処置が求められる業務」「きわめて危険な物質を取り扱う業務」「会社に多大な損失をもたらし得るような重大な責任のある業務」「過大なノルマがある業務」「決められた時間(納期等)どおりに遂行しなければならないような困難な業務」「顧客との大きなトラブルや複雑な労使紛争の処理等を担当する業務」「周囲の理解や支援のない状況下での困難な業務」「複雑困難な新規事業、会社の建て直しを担当する業務」——こういうふうに今度は具体的にいろいろ挙げられますので、いろいろなことを扱うときに、一つ一つがやはり精神的な緊張を伴うものなのだという判断の根拠にはなると思います。

それから「発症に近接した時期における精神的緊張を伴う業務に関連する出来事」。

これはそんなに難しいことではないのですけれども、今まで見られなかったような、「重大な事故(事件)について責任を問われた」というものもあります。それから「仕事上の大きなミスをした」「ノルマが達成できなかった」「異動(転勤、配置転換、出向等)があった」「上司、顧客等との大きなトラブルがあった」なども挙げられて

います。

【おわりに】

これまでこういうことにはほとんど触れたこともなかったのですけれども、行政全体が世の中に合わせて、最高裁の判断があるとすれば、国民感情から離反したようなことではいけないという厚生労働省の考え

が、これに集約されているというふうに理解をしてください。ですからあまり難しいことは考えないで、今まで関係ないと思っていたことでも、単純にあの人はほんとうに働いていたのに気の毒だと思ったことが今は「業務上」になったというふうに理解していただければ、あまり難しい理屈がなくてもお分かりいただけるのではないかと思います。

