

総 説

高齢化に伴う脳血管障害

永 廣 信 治

徳島大学脳神経外科学教室

Aging and Cerebrovascular Diseases

Shinji Nagahiro

Department of Neurological Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima

はじめに

脳血管障害による死亡率は、かつては日本人の死亡原因の1位を占めていたが、1970年頃をピークに減少に転じ、この30年で悪性新生物に1位の座を譲り、心疾患にも2位の座を許した。これは脳卒中急性期の治療や高血圧管理の進歩などにより、脳出血や脳梗塞による死亡率が減少したためと考えられている。しかし1995年1月から死亡診断書の記載方法が変わり、死因となった原疾患をできるだけ記載し心不全を書かないようになった影響か、1995年は心疾患を抜いて再び2位となっている。

脳血管障害は出血性(脳出血、くも膜下出血)と虚血性(一過性脳虚血発作、脳梗塞)に大別され、脳出血や脳梗塞の死亡率は減少しているものの、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の死亡率は、減少していないばかりか、むしろ増加している。この20年の顕微鏡下動脈瘤手術の進歩で数多くの破裂動脈瘤の患者が救命されているにもかかわらず、死亡率の減少として現れないのは、診断率の向上でくも膜下出血の総数そのものが増加していること、手術に至らず死亡する症例が多いこと、高齢者の増加で転帰不良のくも膜下出血がさらに増加していることなどが考えられる。

また脳虚血(脳梗塞)についても、高齢化社会の到来により、死亡には至らないが麻痺や痴呆などの機能障害のために寝たきりとなる患者や有意義な日常生活を送り得ない患者が増加することが予想され、これは福祉や医療財政上の面からも大きな社会問題となりつつある。

ここでは高齢化に伴う脳血管障害のうち、破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血と脳虚血について、最近の報告やトピックスに著者らのデータを加え、概説する。

1 高齢者のくも膜下出血、脳動脈瘤

1) 頻度、性別

くも膜下出血の頻度は加齢とともに高くなる。米国のデータでは、年間に人口10万人あたりのくも膜下出血の頻度は、若年成人では15人、70才以上の高齢者では78人と約5倍多い(Saccoら, 1984)。

性別は、一般にくも膜下出血は若干女性に多いが、高齢者ほど顕著になる。たとえば、男性1に対する女性の比率は、50才以下では1.4、60才代では2.9、70才代では4.6となる(Lanzinosら, 1996)。女性の平均寿命が長いことを考慮しても、この性差は顕著であり、動脈瘤の成因や破裂機序に内分泌ホルモンなどの影響が考えられる。

2) 臨床的特徴

高齢者くも膜下出血の臨床的特徴は、まず入院時すでに意識障害が強い重症例が多いことである。CTでみられるくも膜下腔の血腫の厚さも高齢者でより厚い。これは高齢者では脳萎縮があり、くも膜下腔が広いために破裂動脈瘤からの出血が止まりにくく、止血までに多量の血液がくも膜下腔に流れ込むことが考えられる。従って脳室内の血腫や水頭症の頻度も高齢者では高い。さらに再出血率も若年者に対して高いといわれている(Lanzinosら, 1996)。

高血圧や心疾患など他臓器合併症の頻度も、当然ながら高齢者では高い。従って手術のリスクも高くなり、手術後の合併症も多くなる。出血後に起こる脳血管攣縮は、血管撮影上の頻度は若年者と高齢者で変わらないと言われているが、症候性脳血管攣縮はやや高齢者に多くみられる。このようなことから、全体としての転帰は高齢者では若年者に比べ不良といわれている。自験例でも検討してみた。

3) 自験例 (75才以上のくも膜下出血症例) の治療成績

最近70才前後までは通常の手術適応で行う傾向にあるので、75才以上のくも膜下出血37例の治療成績について調べた。入院時の Hunt & Kosnic の grade が4以上 (中等度以上の強い意識障害) の11例は、手術適応から除外され、全例が死亡した。Grade 3以下 (意識障害が軽度かなし) の26例のうち15例に動脈瘤の直達手術が早期 (発症から2週間以内) に行われ、11例は保存的治療ないし待機手術の方針とされた (以前には早期直達手術の方針ではなかった)。年齢は手術群75 - 81才 (平均79才)、非手術群75 - 88才 (平均81才) で若干非手術群が高齢であったが有意差はなかった。入院時 grade の平均値も手術群2.07、非手術群2.72で有意差はなかった。転帰は手術群では13例 (86%) に良好であり、これは同時期の若年者の成績とほぼ同等であった。非手術群は再破裂 (7例) や全身合併症 (3例)、脳血管攣縮 (1例) のために全例死亡ないし高度障害となり、極めて不良の転帰をとった。

4) 手術適応と治療上の注意点

上記の結果から、高齢者の破裂脳動脈瘤は、たとえ75才以上であっても、手術前の生活が自立しており、他臓器合併症が軽度で、入院時の意識が良好な場合は手術適応と考えられる。80才以上でも、80代前半までは同様の結果が得られている。手術時期としては再出血率も高いので、早期手術が原則である。さらに、合併症予防のために早期離床をはかり、虚血に対して予備能が少ないので動脈の一時閉塞などを極力さけ、短時間にすませるなどの配慮が必要である。

しかしながら重症破裂例の予後はやはり極めて不良であり、また高齢者ほど重症破裂例が多いことなどを考慮すると、破裂後の治療には限界があり、今後は未破裂動脈瘤の発見と破裂前の予防的治療が望まれる。

5) 未破裂動脈瘤

未破裂動脈瘤では、手術中の動脈瘤破裂の危険が少なく、周囲に出血や癒着がないので、手術は出血した動脈瘤よりはるかに楽である。従って、安全な手術が可能であり、結果も総じて良好である。最近では、MRIやMR血管造影などを用いた脳ドックが普及してきており、未破裂動脈瘤の発見率が向上している。

脳動脈瘤の頻度は、母集団や検索法によって異なるが、成人剖検では2 - 9% (McCormic and Nofziger, 1965 ;

Stehbens, 1963)、最近の成人脳ドックの報告でも2 - 7%と報告されている (Nakagawa and Hashi, 1994)。従って、日本では50万から100万あるいはもっと多くの人々が脳動脈瘤を有していると思われる。これらの動脈瘤が破裂または増大することによって症状を呈するが、未破裂脳動脈瘤の年間出血率は1 - 2%といわれている (Janeら, 1985 ; Juvellaら, 1993 ; Wiebersら, 1987)。一般に未破裂動脈瘤の手術成績は良好であるが、脳梗塞を有する患者や高齢者、大きな椎骨脳底動脈瘤などでは危険性が高いことも指摘されており (Khannaら, 1996)、全く無症状の人すべてに対し開頭手術を行うのは少し無理がある。現在の所、動脈瘤の部位や年齢、合併症の有無に応じて、手術適応を考慮しているのが現状である。

開頭手術以外では血管内手術によるコイルなどを用いた脳動脈瘤塞栓術が臨床応用されるようになり、著者らも脳底動脈瘤など外科手術が困難と予想される症例に行っている。しかしまだ一部の症例であり、不十分な塞栓後の再発の問題も残されており、今後の発展が期待される。血管内手術や薬物療法などの非観血的治療法の開発、確立のためには、脳動脈瘤の発生、増大、破裂機序を解明する必要がある、動脈瘤の組織学的研究を行っているので、少し紹介する。

6) 動脈瘤壁の組織学的研究

脳動脈瘤壁では、早期から内弾性板が消失し、中膜平滑筋細胞が減少していることが知られている。脳動脈瘤壁は細胞外マトリックスの残る主成分であるコラーゲンによって支持され、このコラーゲンの役割が脳動脈瘤の増大や破裂に重要な因子となってくる。血管壁に存在するコラーゲンとしてはI, II, IV, V, VI型コラーゲンが知られており、手術で切除された動脈瘤壁と剖検で得られた脳血管 (コントロール) において、これらコラーゲンの分布と発現を免疫染色を用いて調べた。特にIII型コラーゲンについては、その遺伝子異常が脳動脈瘤の発生と関連するという報告もみられ (Dwyerら, 1983)、III型コラーゲン mRNA の発現についても *in situ hybridization* で調べた。

その結果、調べた動脈瘤のすべてで各コラーゲンの欠損は認められなかったものの、コラーゲンの分布がコントロールの血管とは異なっていた。中でもI, III型コラーゲンは、動脈瘤壁ではコントロールより免疫染色性は低下していたが、diffuseな分布を示した。コントロールにおけるIII型コラーゲンの免疫染色性は外膜で強く、*in situ*

hybridization による mRNA の発現も外膜にまばらにみられたが、動脈瘤壁では免疫染色性は低下しているものの、mRNA の発現はむしろ高まっていた (図 1)。動脈瘤壁において III 型コラーゲンの発現が高まっているのに、免疫染色性が低下している機序としては、増大する動脈瘤壁に対する修復機序がまだ不十分である可能性や collagenase などによって分解が亢進している可能性が考

えられた。VI 型コラーゲンも正常では外膜に存在するのみであったが、動脈瘤壁では外膜のみならず全層を補うように染色された。このように動脈瘤壁における各種コラーゲンは、動脈瘤壁を補強するように up - regulation が起こっているが、何らかの機序で十分補い得ない場合に動脈瘤は破裂ないし増大すると考えられた。

次に動脈瘤壁の平滑筋細胞の性質を α - 平滑筋アクチ

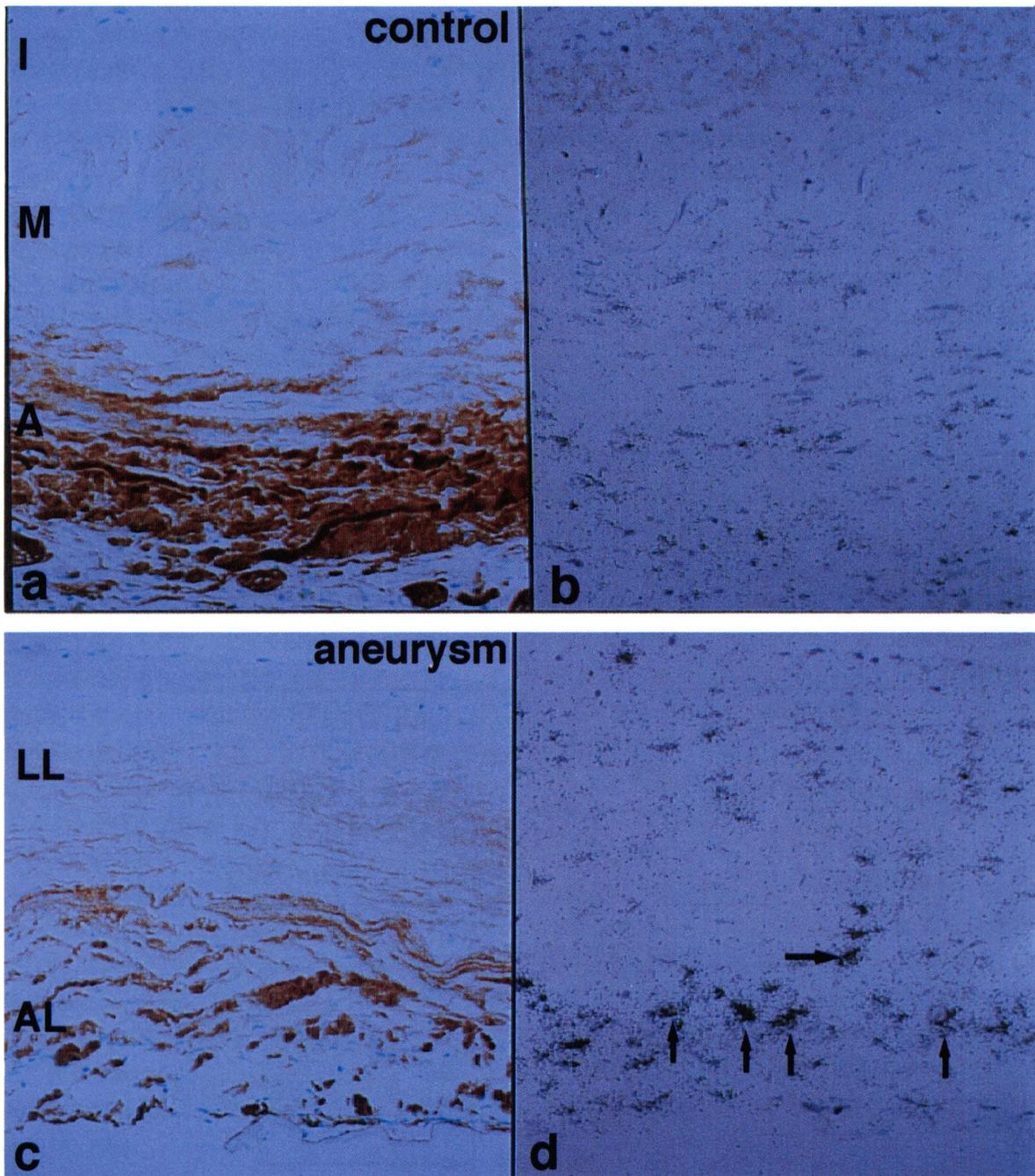


図 1 : コントロールの血管 (a,b) と動脈瘤壁 (c,d) における III 型コラーゲンの免疫染色 (a, c) と in situ hybridization (b, d)。I=intima, M=media, A=adventitia, LL=luminal layer, AL=abluminal layer III 型コラーゲンの免疫染色性はコントロールでは外膜に強くみられ、動脈瘤壁ではやや弱い (c)。しかし mRNA の発現はコントロールよりも高まっている (d, 矢印)。

ンと中間径フィラメントであるデスミンの抗体を用いて調べた(図2)。コントロールの血管では、 α -平滑筋アクチンの免疫染色性は中膜の収縮型平滑筋および内膜に遊走した合成型平滑筋ともに陽性であったが、デスミンは収縮型平滑筋のみ陽性で、合成型平滑筋では陰性であった。一方、動脈瘤壁の平滑筋細胞は α -平滑筋アクチンは陽性であったが、デスミンは陰性であった。つま

り、動脈瘤壁の平滑筋細胞は収縮型から合成型に形質が変化しているものと思われた。

動脈瘤壁におけるコラーゲンの発現上昇や、分布の変化ならびに平滑筋細胞が動脈硬化の肥厚内膜と同様に収縮型から合成型に変化していることなどは、血行力学ストレスなどの攻撃因子に対する動脈瘤壁の防御反応と考えられる。図3のシェーマに示すように、防御反応であ

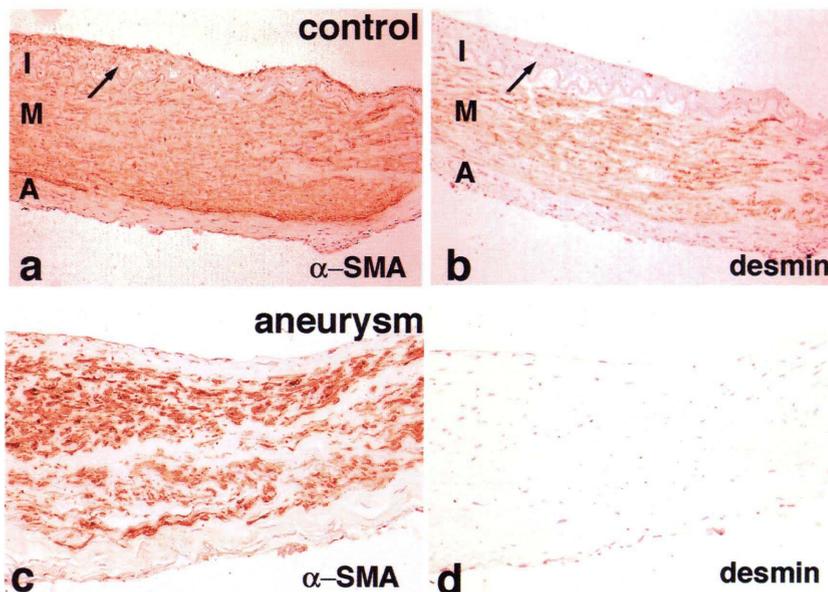


図2：コントロールの血管(a,b)と動脈瘤壁(c,d)における α -平滑筋アクチン(α -SMA)とデスミンの免疫染色。I=intima, M=media, A=adventitia, LL=luminal layer, AL=abluminal layer コントロールの中膜平滑筋は α -平滑筋アクチン、デスミンともに陽性だが、内膜に増殖した平滑筋は α -平滑筋アクチン陽性(a, 矢印)、デスミン陰性(b, 矢印)である。動脈瘤壁の平滑筋も α -平滑筋アクチン陽性(c)でデスミン陰性(d)である。

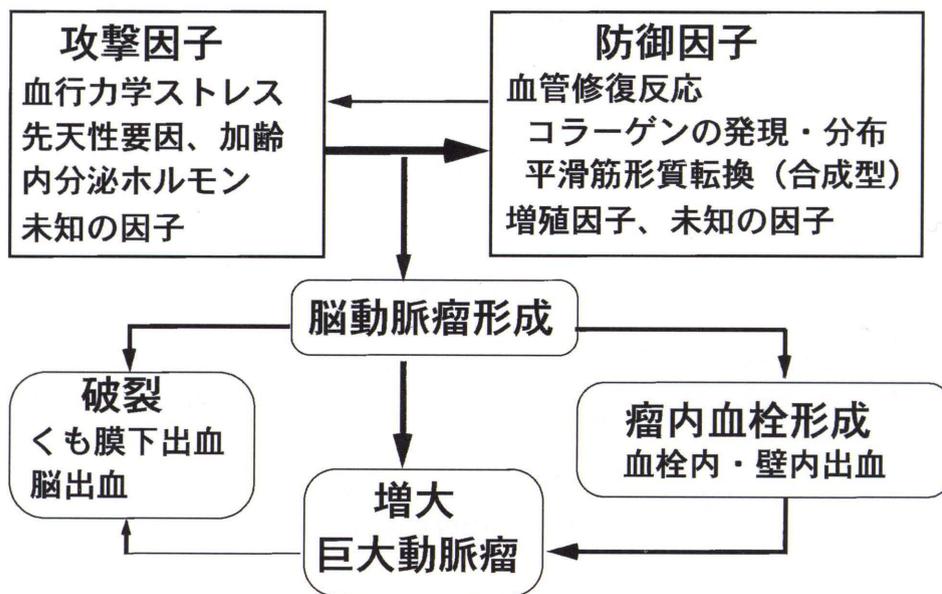


図3：動脈瘤の成因，増大，破裂機序のシェーマ

る修復機序が不十分か、攻撃因子がこれらの防御因子を上回る時に、動脈瘤は増大ないし破裂へ進むと思われる。今後は、未知の攻撃因子や防御因子を発見し、攻撃因子を抑え、防御因子を高める方法の開発が、非手術療法としての動脈瘤の増大、破裂を防ぐ道ではないかと考えている。

2 老化と脳虚血

老化に伴う虚血性脳血管障害について、老化と脳梗塞の危険因子、高齢者の脳梗塞の特徴、老化に伴う脳と脳血管の変化などについて述べ、脳虚血の病態と治療の展望についても言及する。

1) 老化と脳梗塞の危険因子

脳梗塞の危険因子としては高血圧、糖尿病、高脂血症、心臓疾患、血小板凝集系の異常、ヘマトクリット高値などが上げられるが、加齢とともにこれらの危険因子も変化する。

高血圧者では正常血圧者に比較し、脳梗塞の発症率が2-4倍高いことが、米国の Framingham study で示されている (Kannel ら, 1970)。一方、血圧は収縮期および拡張期血圧ともに、加齢とともに上昇する。また糖尿病の存在も脳梗塞の重要な危険因子であり、非糖尿病の患者に比較し、3-5倍脳梗塞発症の危険率が高いことが示されている (Kannel ら, 1979)。糖尿病の有病率も年齢とともに上昇するので、血圧や耐糖能異常の面からも、加齢による脳梗塞の発症率上昇が予想される。

高脂血症は虚血性心疾患の強力な危険因子であり、同時に脳梗塞の危険因子とも考えられている。特に LDL (low density lipoprotein) コレステロールが上昇すると、後述するような機序で動脈硬化が促進されるので、特に頸部の総頸動脈分岐部の動脈硬化性病変が惹起されやすくなる。また High density lipoprotein (HDL) は、コレステロールを組織から肝臓へ転送する際に重要な物質であり、HDL コレステロールの低下は脳梗塞の危険因子となる。Heiss ら (1980) は、LDL コレステロールや中性脂肪は年齢とともに増加し、HDL コレステロールは加齢との関係は認めないとしている。従って、年齢とともに動脈硬化は進み、脳虚血の危険性も増すことが考えられる。

心疾患、特に心房細動などの不整脈の存在は、心臓由来の血栓が脳動脈に詰まり、いわゆる脳塞栓を惹起するので、重要な危険因子となる。年齢の関係は、心房細動

の出現率が50代では人口の0.5%に対し、80代では8.8%と加齢とともに増加し、それによる脳卒中もそれぞれ1.5%から23.5%と著明に増加することが報告されている (Wolf ら, 1991)。

血小板凝集能も脳梗塞の発症に重要な危険因子であり、加齢により血小板凝集能は亢進する (Johnson ら, 1975)。またヘマトクリットの高値は血液粘度上昇や血小板機能亢進をもたらし、脳血流障害ひいては脳梗塞発症の引き金となる。Tohgi ら (1978) は、60才以上の高齢者で、ヘマトクリットが46%を超える場合に脳梗塞の発症頻度が高いことを報告している。しかし、一般には加齢によりヘマトクリット値は減少するといわれている (大原ら, 1994)。

2) 高齢者の脳梗塞の特徴

加齢に伴う危険因子の変化から考えても、脳梗塞の発症は加齢により増加すると考えられる。特に、脳梗塞のなかでも脳塞栓の頻度が増加するといわれている (藤島ら, 1993)。

また高齢者の脳梗塞の予後は、若年者に比べ不良であり、死亡例や自立困難な症例が多くなる。これは高齢者が種々の全身合併症を有していることに加え、同程度の脳虚血負荷でも高齢者と若年者では梗塞の程度や大きさが異なることも考えられる。実際にラットの実験モデルでは高齢ほど梗塞巣が大きくなることが示されている (Davis, 1995)。その機序については明らかではないが、老化に伴う脳や脳血管の変化が何らかの影響を及ぼしている可能性がある。

3) 老化に伴う脳の変化

老化に伴う脳の変化を形態と生化学的な面から述べる。

形態学的には、老化とともに神経細胞数の減少と神経細胞突起の減退がおこるので、脳は萎縮し、脳室拡大がおこってくる。このようなマクロ的な変化は最近のCTやMRIなどの画像検査の普及により、明瞭に観察することができる。ミクロ的な神経細胞数の減少には部位特異性がみられ、大脳皮質上前頭回、脳幹黒質、青斑核など系統発生的に新しい領域の細胞減少が顕著であるとされている (平井ら, 1977)。生理的な老化現象によって神経細胞が脱落していく上に、虚血などの侵襲が加われれば、さらに神経細胞障害が加速されると思われる。

生化学的には、老化とともに蛋白の合成や分解機能は減退し、ミトコンドリアの機能低下や活性酸素の増加が

生じる(中村, 1996)。また神経伝達物質(アセチルコリン, ドパミン, セロトニンなど)や神経栄養因子などは低下し, 前脳基底部の神経成長因子受容体陽性細胞も減少する(佐藤・堀田, 1996)。活性酸素の増加は虚血時の細胞障害を増悪させ, 神経伝達物質や神経栄養因子などの低下は脳虚血後の修復を障害する方向に働き, 結果的に同じ虚血負荷でも, 高齢者では障害が強く出る可能性がある。

4) 老化に伴う脳血管の変化

ヒトは血管とともに老いるともいわれ, 臓器を栄養する血管の老化は, 特に脳や心臓においては生命や機能に直接関わる問題である。なかでも動脈硬化が重要であり, 頭蓋内動脈のみならず, 最近では日本でも食習慣の欧米化により冠動脈や下肢動脈など全身の動脈硬化性病変に加え, 頸部頸動脈分岐部の動脈硬化性狭窄病変が多く発見されるようになってきた。

動脈硬化の発生機序は不明の点も多いが, 加齢や高脂血症を基盤とし, 血管内皮細胞機能障害による血管透過性の亢進, 血小板・マクロファージの血管壁への接着と侵入および遊走因子や増殖因子の放出, 平滑筋細胞の内膜への遊走・増殖と膠原繊維の増生および脂質の沈着などの過程が, 動脈硬化の発生や進展に重要であると言われている(Ross, 1993)。内膜肥厚は血管内腔の狭小化や血栓形成をもたらす, 脳血流障害や末梢動脈(頸部頸

動脈の場合, 病変部から頭蓋内動脈へ)の塞栓の原因となる。

5) 脳虚血の病態

年齢の問題から少し離れるが, 脳虚血の病態について述べる。

脳血管の閉塞により脳血流が障害され, 再開通されないと, その血管支配領域の神経やグリア細胞はエネルギー代謝障害で急激な死に陥り, いわゆる完全な脳梗塞となる。一方, 血流が再開されると, 虚血の時間によっては不完全な脳梗塞ないし一部の神経細胞のみ障害される選択的神経細胞死がおこる。海馬のCA1細胞や線条体の一部の神経細胞などが選択的にそして遅れて(虚血・再開通から数日後に)障害され, これは遅発性神経細胞死として知られている。なぜ遅れて障害されるのか, またなぜ海馬CA1や線条体の一部の細胞が選択的に障害されるのかについては不明であり, この分野の研究が精力的におこなわれている(桐野, 1994)。著者らも, 実験動物モデルを用いて調べてきた。

虚血, 再開通後のグルタミン酸などの興奮性アミノ酸放出に伴う細胞内カルシウムイオンの上昇が, 神経細胞死の引き金になっていることは一般に認められているが, その後のカルシウム依存性酵素の動態と遅発性神経細胞死への関与についてはよく知られていなかったので, カルシウム/カルモデュリン依存性蛋白質リン酸化酵素

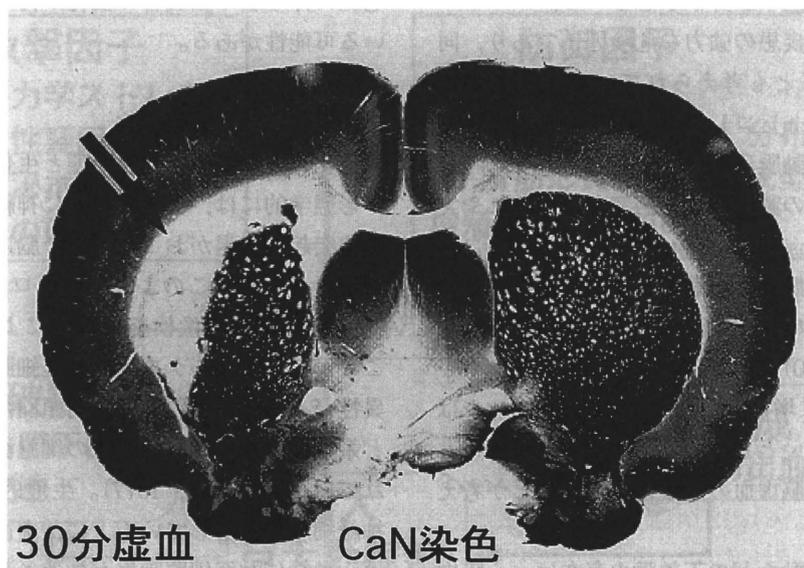


図4: ラット脳の冠状断切片のカルシニューリン免疫染色。右中大脳動脈の30分虚血, 再開通後1週間目で, 虚血側線条体の背外側の免疫染色性が消失している(矢印)。

(カイネースⅡ)や脱リン酸化酵素(カルシニューリン)の動態について免疫染色と酵素活性の測定を行った(Moriokaら, 1992)。その結果, 虚血再開通直後からカイネースⅡは低下するもカルシニューリンは神経細胞死がおこる前まで保たれていることが明らかとなった。短時間虚血, 再開通後に細胞内カルシウム情報伝達系が脱リン酸化反応優位になることが, 神経細胞死の原因となるのではないかと, という仮説を提唱した。

またナイロン塞栓子によるラットの一過性中大脳動脈閉塞モデルを用いて検討した(Gotoら, 1993; Nagahiroら, 1994)。短時間(30分)の虚血・再開通後, 線条体背外側部では, カルシニューリンが豊富な中型有棘神経細胞のみ脱落し(図4), 同じ線条体に存在する介在神経細胞やコリン作働性神経細胞は生き残った(Gotoら, 1993)。海馬CA1もカルシニューリンが豊富であり, カルシニューリンが豊富な神経細胞が虚血に対して選択的脆弱性を示すという興味ある結果が得られた。

しかしカルシニューリンによって, どのような機序で神経細胞死にまでいたるのかは不明であり, NO合成酵素の活性化などの機序を想定して, 現在カルシニューリン拮抗剤などの影響を検討している。また老化に伴い, このようなリン酸化, 脱リン酸化酵素の動態がどのようなものかよく知られていない。

6) 脳虚血の治療

脳虚血の治療法としては, 血栓や塞栓による血管閉塞や脳虚血発作を予防するための薬物治療として抗血小板療法や抗凝固療法, 外科的治療としては頸部頸動脈狭窄病変に対する内膜剥離術(CEA)や血行力学的脳虚血発作に対する外頸動脈-内頸動脈バイパス手術などが行われている。しかし塞栓などによる急性動脈閉塞では, 血管内手術や線溶療法が試みられているが, まだめざましい効果を上げていないのが現状である。ひとつの原因は再開通までに時間を要し, 再開通が得られたとしても脳梗塞や神経細胞死が生じてしまうという問題があり, それを防ぐためには強力な脳保護療法や新しい薬剤の開発が必要である。

低体温療法やバルビタールなどの脳保護作用はよく知られ, 既に臨床に応用されている。他の脳保護薬の可能性としては, 前述した脳虚血の病態を考慮し, MK801などのグルタミン酸放出の拮抗薬, 興奮性アミノ酸の阻害剤やfree radical scavenger, 栄養因子, またカルシニューリンの拮抗薬としては免疫抑制剤のFK506などがあげ

られるが, 本当に効果があるか否かは, さらに今後の検討が必要である。

最後に, 高齢者の虚血性脳血管障害の治療にあたっては, 当然のことではあるが, 全身の臓器も老化しており, 肺炎や肝臓, 腎臓障害などの合併症が生じやすいことを念頭に置いた配慮が必要である。

3 まとめ

高齡化に伴う脳血管障害のうち, 特に脳動脈瘤と脳虚血について, 著者らの研究成果なども紹介しながら述べた。どちらも高齢者ほど発症しやすく, その予後は若年者に比較し不良である。今後のアプローチとしては, さらに基礎的研究をすすめ, 脳動脈瘤の成因や増大・破裂機序を解明し脳動脈瘤の非観血的治療法を確立すること, 脳虚血の病態を明らかにし真に有効な治療法を開発することなどが必要である。また臨床的研究として疫学的調査やデータバンク登録事業などを推進し, 各疾患の自然歴や危険因子を明らかにし, 多施設での共同研究や病院間の密接な連携, prospective studyなどの遂行などによって, 高齡化社会におけるquality of lifeを考慮にいれた脳血管障害の予防と治療法を確立していくことが重要である。

文 献

- 1 Davis, M., Mendelow, A.D., Perry, R.F., Chambers, I.R. and James, O.F.W. (1995): Experimental stroke and neuroprotection in the aging rat brain. *Stroke*, 26, 1072-1078
- 2 Dwyer, G.N., Barlett, J.R., Nicolls, A.C., Narcisi, P. and Pope, F.M. (1983): Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. A clinical and biochemical study. *J. Neurosurg.*, 59, 16-20
- 3 藤島正敏・朔 義亮・井林雪郎・佐渡島省三 (1993): 老年者の脳血管障害. *日老医誌*, 30, 1005-1010
- 4 Goto, S., Nagahiro, S., Korematsu, K. and Ushio, Y. (1993): Striatonigral involvement following transient focal cerebral ischemia in the rats: an immunohistochemical study on a reversible ischemia model. *Acta Neuropathol.*, 85, 515-520
- 5 Heiss, G., Tamir, I., Davis, C.E., et al. (1980): Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American Populations: the lipid research

- clinics program prevalence study. *Circulation*, 61, 302-315
- 6 平井俊策・森松光紀・村松睦 他 (1977): 黒質の老化に関する研究, 特に Marinesco 小体について. *日老医誌*, 14, 6-13
 - 7 Jane, J.A., Kassel, N.F. and Torner, J.C. (1985): Surgical prognosis of unruptured aneurysms and arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.*, 62, 321-323
 - 8 Johnson, M., Ramey, E. and Ramwell, P.W. (1975): Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature*, 253, 355-357
 - 9 Juvela, S., Porras, M. and Heiskanen, O. (1993): Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J. Neurosurg.*, 79, 174-182
 - 10 Kannel, W.B., Wolf, P.A., Werter, J. and McNamara, P.M. (1970): Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. *JAMA*, 214, 301-310
 - 11 Kannel, W.M. and McGee, D.L. (1979): Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, 241, 2035-2038
 - 12 Khanna, R.K., Malik, G.M. and Qureshi, N. (1996): Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. *J. Neurosurg.*, 84, 49-54
 - 13 桐野高明 (1994): 虚血性神経細胞死の最近の考え方, 脳虚血 Update (田村 晃・早川 徹・桐野高明・小暮久也 編), 文進堂書店, 1-13
 - 14 Lanzino, G., Kassel, N.F., Germanson, T.P., et al. (1996): Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J. Neurosurg.*, 85, 410-418
 - 15 McCormick, W.F. and Nofziger, J.D. (1965): Saccular intracranial aneurysms. An autopsy study. *J. Neurosurg.*, 22, 155-159
 - 16 Morioka, M., Fukunaga, K., Yasugawa, S., Nagahiro, S., Ushio, Y. and Miyamoto, E. (1992): Regional and temporal alterations in Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II and calcineurin in the hippocampus of rat brain after transient forebrain ischemia. *J. Neurochem.*, 58, 1798-1809
 - 17 Nagahiro, S., Goto, S., Korematsu, K., Sumi, M., Takahashi, M. and Ushio, Y. (1994): Disruption of the blood-cerebrospinal fluid barrier by transient cerebral ischemia. *Brain Res.*, 633, 305-311
 - 18 Nakagawa, T. and Hashi, K. (1994): The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J. Neurosurg.*, 80, 217-223
 - 19 中村重信 (1996): 生化学的側面から, 老化と神経疾患. *Clinical Neuroscience*, 5, 504-508
 - 20 大原行雄・桜田恵右・宮崎保・杉村 巖 (1994): 老年者の末梢血における血液学的検査成績の経年変化に関する研究. *日老医誌*, 31, 548-553
 - 21 Ross, R. (1993): The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 801-809
 - 22 Sacco, R.L., Wolf, P.A., Bharucha, N.E., et al. (1984): Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology*, 34, 847-854
 - 23 佐藤昭夫・堀田晴美 (1996): 生理学的側面から, 老化と神経疾患. *Clinical Neuroscience*, 5, 497-503
 - 24 Stehbens, W.E. (1963): Aneurysms and anatomical variations of cerebral arteries. *Arch. Path.*, 75, 45-64
 - 25 Tohgi, H., Yamanouchi, H., Murakami, M. and Kameyama, M. (1978): Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke*, 9, 369-374
 - 26 Wiebers, D.O., Whisnatt J.P. and Sundt, T.F. (1987): The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J. Neurosurg.*, 66, 23-29
 - 27 Wolf, P.A., D'Agostino, B.B., Belanger, A.J. and Kannel, W.B. (1991): Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 22, 312-318