

図2 脳梗塞の病型鑑別 (NINDS Stroke Data Bank)

USG: 超音波検査, MRA: MR angiography, AG: 脳血管造影 (文献5より引用)

ただし、古典的ラクナ症候群を呈する場合は画像上病変を認めないものもラクナ梗塞と診断している。ラクナ症候群とは Fisher により臨床病理学的検討から整理されたものであるが、このうち (1) pure motor hemiparesis (PMH), (2) pure sensory stroke (PSS), (3) ataxic hemiparesis (AH), (4) dysarthria-clumsy hand syndrome (DCHS), (5) sensorimotor stroke (SMS) の5型が古典的ラクナ症候群と呼ばれている。通常、PMH が50~60%でSMSが15~20%と両方でラクナ梗塞の大半を占める。

ラクナ梗塞では意識障害、失語・失行・失認や半側空間無視などの皮質症候、同名半盲や痙攣をきたすことは原則的にない。

#### b. アテローム血栓性脳梗塞

脳を灌流する頭蓋内・外の主幹動脈のアテローム硬化病変を原因とする脳梗塞である。急性期脳梗塞の30%前後を占めるが、食生活の欧米化とともにアテローム性動脈硬化の危険因子である糖尿病や高脂血症が増え、その頻度が増加しつつある。

発症機序としては血栓性、血行力学性、塞栓性がある。血栓性では、アテローム性のプラーク病変に血栓が形成され狭窄性病変が進展したり閉塞することにより、灌流領域の血流低下を来し梗塞発症に至る。また、血行力学性では、主幹動脈に

既存の高度狭窄や閉塞があり、血圧低下などの血行力学的負荷により側副血行路の血流が低下して発症する特徴的な境界領域梗塞を呈する。一方、塞栓性とは、プラーク性病変に形成された壁在血栓などが遊離して末梢部に塞栓をきたして (artery-to-artery embolism) 発症する場合をいう。遊離する栓子が血小板血栓を主体とする微小血栓の場合には、短時間のうちに溶解しやすいため臨床的にはTIAで終わる場合が多く、壊れた粥腫が栓子となる場合には容易には溶解されず梗塞をきたすことが多い。臨床症状の重症度や梗塞巣の大きさは、側副血行路の発達程度や発症機序により異なるため千差万別である。

本病型ではアテローム動脈硬化の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などを有し、虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などの合併症を持つことが多い。臨床経過としては、TIAを前駆症状とすることもあり、また神経症状が段階的に悪化することが多いのが特徴である。発症時の臨床症候は責任血管により異なるが、急性期には意識障害、皮質症状 (失語、失行、失認、半側空間無視など) や同名半盲などを伴うことが多く、ラクナ梗塞との鑑別上重要である。

CTやMRIでは皮質枝領域梗塞や分水嶺梗塞を示す場合が多い。分水嶺梗塞は皮質・皮質下を含み大脳の表層に生じる表層型と、深部白質に生じる深部型に分けられる。表層型は、さらに、前方型 (前・中大脳動脈境界部) と後方型 (中・後大脳動脈境界部) に分けられる。また、深部型には皮質枝と穿通枝間に生じる梗塞 (deep border zone infarction) と中大脳動脈終末部の梗塞 (terminal zone infarction) に分けられる。このような症例では、診断上主幹動脈の狭窄または閉塞性病変を確認することが重要であり、頸部超音波ドプラ・断層法 (duplex scan), MRアンギオグラフィ、経頭蓋超音波ドプラ (TCD) 法などにより非侵襲的に評価する。また、脳循環動態の詳細な評価にはSPECTが用いられ、特別な症例ではPETによる評価も有用である。血行再建術などを考慮する際には側副血行路の発達程度を把握する上でも脳血管造影を実施する必要があるが、脳血管造影は侵襲的診断法であり合併症の生じる可

表 2 脳梗塞急性期の病型別治療

| 処置・薬剤                      | ラクナ梗塞  | アテローム血栓性<br>脳梗塞                                      | 心原性脳塞栓症   |
|----------------------------|--|--|---|
| オザグレルナトリウム<br>[カタクロット]     | 発症早期に投与開始し、14日間使用可、80 mg/2時間を1日2回投与  |  | 禁忌  |
| アルガトロバン<br>[ノバスタン]         | 保険適応外  | 発症48時間以内開始、7日間使用可、2日間60 mg/日持続点滴、5日間10 mg/3時間を1日2回投与 | 禁忌  |
| ヘパリン<br>ワルファリン<br>[ワーファリン] | 進行型脳梗塞への適応：低用量ヘパリン（1万～1万5000 U/日持続点滴）、またはAPTTを前値の1.5～2倍に調節、頭頸部主幹動脈高度狭窄例で時にワルファリン使用 |  | 急性期再発予防：低用量ヘパリン（1万～1万5000 U/日）の持続点滴、途中でワルファリンに変更（INRは2.0～3.0に調節、高齢者NVAFはINR2.0前後） |
| エダラボン<br>[ラジカット]           | 発症24時間以内開始、14日間使用可、30 mg/30分を1日2回投与  |  |   |
| AT-III製剤                   | 適応なし（アンチトロンピンIII欠損症による脳梗塞を除く）<br>DIC合併例：AT-III 80%以下→AT-III製剤投与                    |  |   |
| アスピリン（チクロピジン）<br>[バナルジン]   | アテローム硬化性病変合併例  | 160～300 mg/日<br>(100～200 mg/日)                       | 適応外使用   |
| ウロキナーゼ（静注）                 | 発症後5日以内6万U/日を7日間   |  | 禁忌*   |
| [デキストラン 40]                | 時に使用（Ht高値時）<br>500 mL/5時間を1週間  | 血栓：血行力学性機序に良い<br>適応：500 mL/5時間を1週間                   | 使用せず（心臓・腎臓の負担、脳浮腫増強）  |
| 濃グリセリン<br>[グリセオール]         | 原則として必要なし  | 200 mL/1～2時間×2～3回                                    | 200 mL/1～2時間×2～4回<br>(脳浮腫著明時は4～6回)<br>心不全時には慎重投与                                  |
| D-マンニトール<br>[マンニゲン]        |  |  | 高度の脳浮腫、切迫脳ヘルニア  |
| シチコリン[ニコリン]                | 脳梗塞急性期意識障害：1000 mg/日を2週間   |  |   |
| ステロイド                      | 使用せず、合併症の危険（感染症、消化管出血、糖尿病）<br>ただし骨髄炎や膠原病などの血管炎による脳梗塞には使用                           |  |   |

\* 超急性期血栓溶解療法：米国で発症3時間以内にt-PA（アルテプラゼ0.9 mg/kg投与）。わが国ではインフォームド・コンセントを得て、発症後3～6時間以内にウロキナーゼ動注やt-PA静注・動注を行う専門施設もある（保険適用なし）。t-PAは虚血性脳血管障害に対し、本邦未承認。INR：international normalized ratio, NVAF：nonvalvular atrial fibrillation  
(文献4より引用改変)

能性があるため適応を慎重に考慮すべきである。

### c. 心原性脳塞栓症

ほとんどは心腔内に形成された血栓が遊離して脳動脈に流入し閉塞するために生ずる脳梗塞であるが、心臓に右左シャントが存在する場合は静脈内血栓も塞栓源となりうる。脳塞栓症は脳梗塞全体の約20%を占め、塞栓源となる心疾患には各種のものがあるが、高齢者の増加とともに非弁膜症性心房細動の頻度が増加しつつある。脳動脈が栓子により突然閉塞されるため、側副血行路の発達する時間的余裕がなく、閉塞血管の灌流領域が急

速に重度の虚血に陥り、境界明瞭な比較的大きな梗塞巣を形成し脳浮腫も高度となる場合が多い。閉塞血管としては、血流量に比例して栓子が流入しやすい内頸動脈系、なかでも中大脳動脈の閉塞の頻度が非常に高い。閉塞好発部位は血管径が急に細くなる主幹動脈の分岐部直前や末梢脳動脈である。また、栓子の分裂や塞栓症の多発のため複数の栓子が異なる動脈に流入し多発性の脳梗塞病巣を形成することも少なくない。さらに、栓子の溶解、分裂、移動などにより数日以内に閉塞動脈の再開通現象が観察されることも多く

(70~90%)、このため梗塞巣内への出血(出血性梗塞)もまれならず見られる(約40%)。

診断上は、塞栓源となる心疾患を有する症例に、突発完成型の局所神経脱落症状で発症する特徴的な臨床経過を重視する。一般的に、程度の差はあるが意識障害を伴うことが多く、運動麻痺や感覚障害に加えて大脳皮質症候(失語、失行、失認など)を呈する重症例が多い。また、脳底動脈先端部の閉塞により生ずる、意識障害、記憶力障害や眼症候を呈する臨床症候群を paramedian thalamic syndrome または top of the basilar syndrome と称する。一方、発症時に広範な半球症状を呈する脳塞栓症例の一部(10%前後)には数時間から数日の内に急速に症候の改善を見る例があり、spectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。

CTやMRIでは閉塞脳動脈の灌流領域全域またはその一部に、皮質を含む辺縁の比較的明瞭な梗塞巣を見ることが多い。また、上述のごとく、出血性梗塞を呈することもある。心電図や胸部X線、経食道法を含めた心エコーなどにより塞栓源となる心疾患や心腔内血栓の有無を確認することが診断上必須である。また、要すればHolter心電図により不整脈の精査を実施し、アテローム血栓性脳梗塞や動脈性塞栓との鑑別のためには、頸部エコー検査やTCD検査、MRアンギオグラフィ、さらに必要に応じて脳血管造影などを実施する。また、再発の可能性を予測する上で、心腔内血栓の検索以外にTAT、Dダイマー、fragment F1+2などの凝固線溶系の分子マーカーの測定が有用であり、これらの値が高値を示す例では心腔内血栓を持つものが多く、再発の可能性も高い。

### ■ 治療の一般方針および処方例

脳梗塞の急性期治療は病期(超急性期か否か)、病型、重症度(意識障害、脳浮腫、ヘルニアの有無など)により対応が異なるが、実際の治療にあたってはこれらの病態診断を進めつつ、連続的に治療を進める必要がある。脳卒中発作の疑われる患者は原則として脳卒中学会認定専門医のいる設備の充実した施設(X線CTは必須)へ可及的速

やかに搬送し、的確な病型診断と他疾患との鑑別を行う必要がある。

また、脳梗塞臨床病型に応じた特殊治療の処方例については表2に提示する。なかでも、世界初の脳保護薬として臨床での使用が開始されたエダラポンは、発症24時間以内の急性期脳梗塞患者のすべてに投与可能な薬物として注目を集めている。また、脳梗塞の重症度の評価や治療効果の確認には上述のJSSを用いることが推奨される。一方、一部の施設では発症後3~6時間以内の超急性期にX線CTにより早期の脳虚血所見(脳溝の狭小化やレンズ核の不鮮明化など)を認めない例でウロキナーゼやt-PAを用いた血栓溶解療法も試みられているが、わが国では未承認の治療法であり、臨床試験による評価が急務である。また、一部の施設ではカテーテルを用いたインターベンションも実施されているが、なお未確立の治療法であり、適応の決定は慎重でなければならない。

### ■ 生活指導

慢性期における生活指導は後遺症のレベルにより異なるが、脳梗塞の病型別の再発予防対策が最も重要であり、原則的にはその原因となる高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動などの危険因子に対する生活指導と同様である。なお、高齢者が多いため、脱水をきたさないように注意することが肝要である。

### ● 文 献

- 1) Committee Established by the Director of the NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637, 1990
- 2) Suzuki K et al: Stroke incidence and case fatality in Finland and in Akita, Japan: a comparative study. *Neuroepidemiology* 13: 236, 1994
- 3) 山口武典: わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. *脳卒中* 23: 261, 2001
- 4) 後藤文男: 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール(急性期)の発表にあたって. *脳卒中* 19: 1, 1997
- 5) 松本昌泰: 脳梗塞. 実地医家のための糖尿病合併症診断・治療ハンドブック, 松岡健平ほか編, エルゼビア・ジャパン, 東京, 142頁, 2003

# 1. 脳出血の予防

## 推奨

1. 過度の食塩摂取、肥満、運動不足を解消し、バランスの取れた食事習慣を維持することが脳出血の予防に重要で、多量の飲酒を控えることが推奨される(グレードB)。
2. 脳出血の発症および再発予防として、高血圧症に対する降圧薬治療が強く推奨される(グレードA)。
3. 低総コレステロール血症を呈している症例には、栄養状態を改善し血清総コレステロール値を正常域に保つことが推奨される(グレードB)。
4. 定期的な運動は、脳出血の予防に有効である可能性がある(グレードC1)。

## ●エビデンス

脳出血は数十年前まで我が国の死因の主要な地位を占めていた。1960年代、1970年代に開始された40歳以上の一般本邦住民を対象としたコホート研究では、脳出血の発症率は年間千人あたり男性で2.8~3.1人(1960年代)、1.2~1.3人(1970年代)、女性では0.6~1.5人(1960年代)、0.6~0.7人(1970年代)と著明に減少している<sup>1,3)</sup>(Ⅱb)。また死亡率が著明に減少したことは前述の通りである。脳出血の発症の危険因子として幾つかのコホート研究で確立されているものは、年齢、性別を除けば、高血圧、過量飲酒、血清総コレステロール低値である。また抗血小板薬・抗凝固薬のみならず、その他の薬物(塩酸フェニルプロパノールアミンなど)(註1)による脳出血も知られる。このうち高血圧、飲酒習慣、血清総コレステロール値には生活習慣が強く関連するため、脳出血を予防する上で生活習慣改善を主とした予防(集団的アプローチ)、高血圧症などの危険因子となる疾病を是正し初発脳出血を予防する発症予防(高リスクアプローチ)、脳出血を一旦発症した患者における脳出血再発を予防する再発予防がある。以下、各要因ごとに脳出血への関与についてまとめる。

### 1. 高血圧症

高血圧に関しては、正常血圧者に比べ拡張期血圧が95mmHg以上の例では、脳出血の相対危険度が、40~59歳で9.0倍、60歳以上で3.4倍高まることが報告されている<sup>4)</sup>(Ⅱb)。久山町研究で、1961年から追跡調査が開始された集団と1974年から追跡調査が開始された集団を比較した検討では、追跡調査開始時には同等の高血圧を呈した群が、前者では数%程度しか降圧薬治療を受けなかったのに対し、後者では半数近くが降圧薬治療を受けた結果、血圧値が低下するとともに、脳出血発症率が激減した<sup>5)</sup>(Ⅱb)。降圧薬治療による介入試験の成績の中で脳出血にはっきり言及しているものにSHEP研究<sup>6)</sup>とPROGRESS研究<sup>7)</sup>がある。60歳以上の収縮期性高血圧4,736例を利尿薬、β遮断薬またはプラセボで4.5年間フォローしたSHEP研究で、脳出血の発症頻度が実薬治療群でほぼ半減しているが、発症数が少ないため有意ではなかった。しかし、脳卒中、一過性脳虚血発作を過去5年以内に発

症した7,121例を対象としたPROGRESS研究では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(ペリンドプリル)、および利尿薬(インダパミド)による実薬治療群で、プラセボ群に比し脳出血の発症頻度が50%低下した(Ib)。70~89歳の高齢者で軽症ないし中等症高血圧患者4,964例に対してアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタンの有効性を検討したSCOPE試験では、カンデサルタン投与群で非致死性脳卒中の発症が28%減少することが報告されているが、脳卒中の病型別にみた解析はされておらず、脳出血発症に対する有効性は未だ不明である。

## 2. 飲酒

飲酒と脳出血の関与については、randomized controlled trial(RCT)はないものの、本邦・海外のコホート研究、ケースコントロール研究で多量の飲酒が脳出血の危険因子になることが報告されている。The Honolulu Heart Programに登録された7,878例を12年間フォローした研究では、脳出血発症頻度は、飲酒量に比例して増大すること<sup>8)</sup>(IIb)、脳卒中入院621例と年齢、性別をマッチした573例を比較したケースコントロール研究では、1週間に400g以上飲酒する多量飲酒者では、非飲酒者に比し他の危険因子で補正しても約2倍脳卒中の発症頻度が高いこと<sup>9)</sup>(IIb)が判明している。初回脳出血を起こした331例と、社会経済的側面が同一であることまで考慮した対照331例を対比させたケースコントロール研究でも、男性では60g、女性では40g以上のアルコール摂取群において、脳出血のオッズ比は3.4(1.4~8.4)と大量飲酒者で脳出血例の頻度が高かった<sup>10)</sup>。本邦でも久山町研究では、男性ではアルコール摂取量とともに有意に脳出血発症率が増加すること、高血圧患者の多量飲酒者は、非飲酒者に比べ約3倍脳出血の発症率が高いことが報告されている<sup>11)</sup>(IIb)。40歳以上の四国在住民1,673例を対象としたコホート研究でも、多量飲酒者からの脳出血発症が有意に多いことが報告されている<sup>3)</sup>(IIb)。最近のメタアナリシスによれば、多量飲酒で脳出血のリスクが上がる(1日60g以上で2.18倍)<sup>12)</sup>(Ia)。

## 3. コレステロール

血清コレステロール値と脳出血の関連については、本邦、海外のコホート研究で血清コレステロール低値が脳出血の危険因子であることが報告されている。35~57歳の男性35万人を6年間および12年間フォローしたMRFIT研究<sup>13, 14)</sup>では、血清コレステロール値が160mg/dL未満の例では、それ以上の例に比べ2~3倍脳出血による死亡率が高く、また血清コレステロール低値は拡張期血圧90mmHg以上の例でのみ脳出血の危険度を高めていることが報告されている(IIb)。我が国の四国在住民1,673人<sup>3)</sup>、秋田農村住民1,814人<sup>15)</sup>、心血管合併症の既往のない40~69歳男性1,237人<sup>16)</sup>を対象としたコホート研究で、血清コレステロールの低値は脳出血の有意な危険因子であることが報告されている(IIb)。しかし、血清コレステロールを上昇させることにより脳出血を減じ得たという臨床成績はなく、血清コレステロール低値そのものが危険因子というより、血清コレステロール低値に反映される全身の不良な栄養状態が脳出血の危険因子と考えるほうが妥当と思われる。実際、虚血性心疾患の予防にコレステロール低下作用を有するスタチン系製剤による治療が有効であることが明らかとなっているが、スタチンによる治療でコレステロールが低下しても脳出血の危険性を高める根拠はない<sup>17, 18)</sup>(Ib)。

## 4. 運動

定期的な運動を行うことが、脳出血の危険性を減じることを示唆するコホート研究とケースコントロール研究の成績がある。米国のPhysician's Health Studyに参加した21,823人を11年間追跡調査したコホート研究では、脳出血が84人発症したが、週に2回以上精力的

に運動を行う人では、運動しない人に比べ脳出血の発症頻度は約半分であった<sup>19)</sup> (IIb)。またオーストラリアで、331例の脳内出血例と年齢、性別を一致させたコントロール331例を比較検討したケースコントロール研究では、定期的な運動は脳出血の危険度を約50%低下させていることが報告されている<sup>20)</sup> (III)。しかしどちらの研究結果でも、血圧、コレステロールなど他の危険因子で補正すると運動の脳出血に対する寄与は有意ではなくなる。

#### 5. 食事習慣

食事習慣と脳出血との関連については、50歳から69歳の喫煙男性29,246例を6年間追跡した研究で、βカロチンの摂取は脳出血の危険性を62%増大させていた<sup>21)</sup> (Ib)。Framingham研究では心血管疾患を有さない男性832人を20年間追跡し、1日3種類の果物や野菜を取るごとに脳出血の危険性が51%減少することが示された<sup>22)</sup> (IIb)。

#### 6. ホルモン補充療法

閉経後女性におけるホルモン補充療法が脳出血の頻度を上げるかどうかについての検討では、70,553例の女性を約20年経過観察したNurse's Health Studyの成績が存在する。エストロゲン0.625mg/日以上の使用により全脳卒中発症率は約1.5倍増加したが、脳出血における差は明らかでなかった<sup>23)</sup> (IIb)。

#### 7. 遺伝子多型

脳出血と遺伝子多型との関連では、アミロイドアンギオパチーを基盤として高齢者に発症する脳葉型出血とApoE遺伝子多型との関連が調べられている。米国Greater Cincinnati地域住民約125万人を対象とした調査では、1年間に183例の脳出血が発症し、そのうち約4割が脳葉型出血であった<sup>24)</sup> (IIb)。1997年から前向き調査を施行し、脳出血連続188症例(うち脳葉型67例)と366例のコントロールを比較したケースコントロール研究では、脳葉型出血にアルコール、脳卒中既往、脳卒中家族歴とならんでApoEε2、またはε4アレルの存在が独立して関与していた<sup>25)</sup> (IIb)。さらに脳葉型出血患者71例を2年間前向きに追跡調査した結果では、脳出血再発の危険要因として、脳出血の既往とともにApoEε2またはε4アレルの存在が寄与していることが明らかになった<sup>26)</sup> (IIb)。

脳出血の既往を有する患者の脳卒中の再発に関しては、約半数が脳出血だが、残り半数が脳梗塞であり、その頻度はともに年間2～3%であることが本邦から報告されている<sup>27, 28)</sup> (III)。脳出血の再発予防を考える上では、脳出血のみならず、脳梗塞発症の危険性も同等に高いことを念頭において管理すべきである。

註1：平成12年、大規模疫学調査の結果、医療用医薬品として総合感冒薬に含有される塩酸フェニルプロパノールアミン(PPA)を女性が食欲抑制薬として服用すると、出血性脳卒中の発生が有意に高いとの結果が得られた。その後、脳出血などの副作用例4例を含めて、一般用医薬品で5例、医療用医薬品で2例の副作用例が発生した。その多くが、用法・用量の範囲を超えた服用、または禁忌とされる高血圧症例への使用などの不適正使用例であった(いずれも回復または軽快)。これを受けて厚生労働省は、より安全と考えられる塩酸プソイドエフェドリンまたは硫酸プソイドエフェドリンを含有する医薬品等への速やかな切替え、などの指示を通達している(以上、2003年8月8日付け厚生労働省報道発表資料を改変)。

## 引用文献

- 1) Komachi Y, Tanaka H, Shimamoto T, Handa K, Iida M, Isomura K, et al. A collaborative study of stroke incidence in Japan : 1975-1979. *Stroke* 1984 ; 15 : 28-36
- 2) Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Wada J, Kawano H, Kato I, et al. Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama : incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. *Stroke* 1988 ; 19 : 48-52
- 3) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982 ; 13 : 62-73
- 4) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujii I, Wada J, et al. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community : results from a long-term prospective study. *J Hypertens* 1988 ; 6 : 991-997
- 5) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Toshiro Y, Kato I, et al. Prevalence and long-term prognosis of mild hypertensives and hypertensives in a Japanese community, Hisayama. *J Hypertens* 1988 ; 6 : 981-989
- 6) Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke : the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000 ; 284 : 465-471
- 7) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041
- 8) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986 ; 255 : 2311-2314
- 9) Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Alcohol consumption-a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991 ; 90 : 489-497
- 10) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology* 1999 ; 10 : 307-312
- 11) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995 ; 3 : 368-372
- 12) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588
- 13) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 904-910
- 14) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992 Jul ; 152 : 1490-1500
- 15) Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980 ; 9 : 722-740
- 16) 小西正光, 飯田稔, 内藤義彦, 他. 地域・職域別にみた血清総コレステロール値の動向と循環器疾患との関連 - 望ましい血清総コレステロール値について -. *動脈硬化* 1987 ; 15 : 1115-1123
- 17) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of stroke events with pravastatin : the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001 ; 103 : 387-392
- 18) White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, et al. Pravastatin

- therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 317-326
- 19) Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999 ; 30 : 1-6
  - 20) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Reduced risk of intracerebral hemorrhage with dynamic recreational exercise but not with heavy work activity. *Stroke* 2002 ; 33 : 559-564
  - 21) Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Controlled trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 230-235
  - 22) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995 ; 273 : 1113-1117
  - 23) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 933-941
  - 24) Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993 ; 24 : 49-51
  - 25) Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage : preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002 ; 33 : 1190-1196
  - 26) O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 240-245
  - 27) 橋本洋一郎, 森安秀樹, 宮下孟士, 他. 高血圧性脳出血の再発に関する検討. *脳卒中* 1992 ; 14 : 172-178
  - 28) 富山誠彦, 渡引康公, 長田乾, 他. 脳卒中再発例の検討. *脳卒中* 1992 ; 14 : 115-121

## 脳卒中診療の最近の進歩

広島大学医学部附属病院脳神経内科 郡山達男, 松岡直輝  
 広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学 松本昌泰

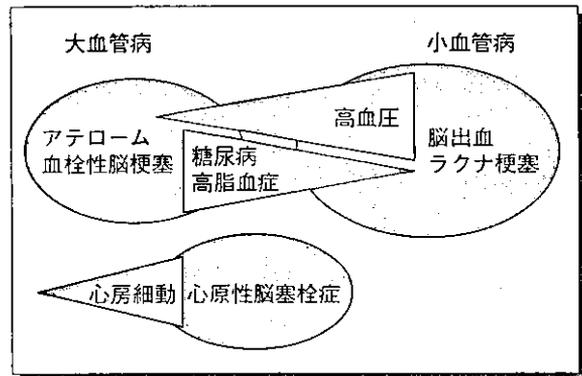
### はじめに

脳卒中はわが国における三大死因の1つであり、単一臓器の致死疾患としては第一位の疾患である。脳血管障害は寝たきりの約40%、痴呆の約50%の原因といわれており、要介護者の原因疾患の第一位であり、重大な身体・社会活動の阻害因子となっている。また医療費も第二位を占める疾患であり、社会にも深刻な影響を与えている。したがって脳卒中の予防は重要な課題である。欧米においては各種脳卒中の治療ガイドラインが次々に作成されてきたが、わが国にはこれまで確立されたガイドラインがなかった。この度、脳卒中合同ガイドライン委員会により脳卒中治療ガイドライン2004が完成した<sup>1)</sup>。このガイドラインはエビデンス重視で記載され、脳卒中診療に携わる医療関係者の幅広い利用が期待される。本稿においては脳卒中診療における最近の進歩を紙面の関係からテーマを絞って概説する。

### わが国の脳血管障害の最近の動向

近年、脳卒中の死亡率は高血圧の治療と栄養摂取の改善などにより低下傾向にある。ところが、年齢調整の発症率は不変あるいは増加の兆しがあり、社会の高齢化の急速な進行に伴い、有病率や受療率は年々増加している。脳卒中の発症率のさらなる低下がみられない理由は、高血圧治療による発症抑制を相殺する糖尿病などの代謝異常の増加によると考えられている。病型別の死亡率では、従来、脳卒中死亡の大半を占めていた脳出血は着実に減少し、これに対して脳梗塞の死亡率は逆に

図1 脳卒中の臨床病型と危険因子



(文献70より引用)

増加し、ついに脳出血を追い越し、その後は多少減少を示している。最近のわが国の脳梗塞の臨床病型はラクナ梗塞が36.3%と減少し、アテローム血栓性脳梗塞が31.1%と増加している<sup>2)</sup>。心原性脳塞栓症は20.4%であり、高齢化に伴い徐々に増加することが予測される。このように日本人の脳卒中の臨床病型が、脳出血やラクナ梗塞といった小血管病 (small vessel disease) からアテローム血栓性脳梗塞といった大血管病 (large vessel disease) に変わりつつあるので、脳卒中の臨床病型の変化を考慮した脳卒中の予防や治療の対応が必要と思われる (図1)。

### 脳卒中の危険因子

脳卒中の管理不可能な危険因子には年齢、性、人種、遺伝素因などがある。これに対して、是正可能な危険因子には、高血圧<sup>3, 4)</sup>、糖尿病<sup>5)</sup>、高脂血症<sup>6)</sup>、非弁膜症性心房細動<sup>7)</sup>、喫煙、アルコールの多飲などが確認されている (表1)<sup>8)</sup>。比較的

表1 虚血性脳卒中中の管理可能な危険因子

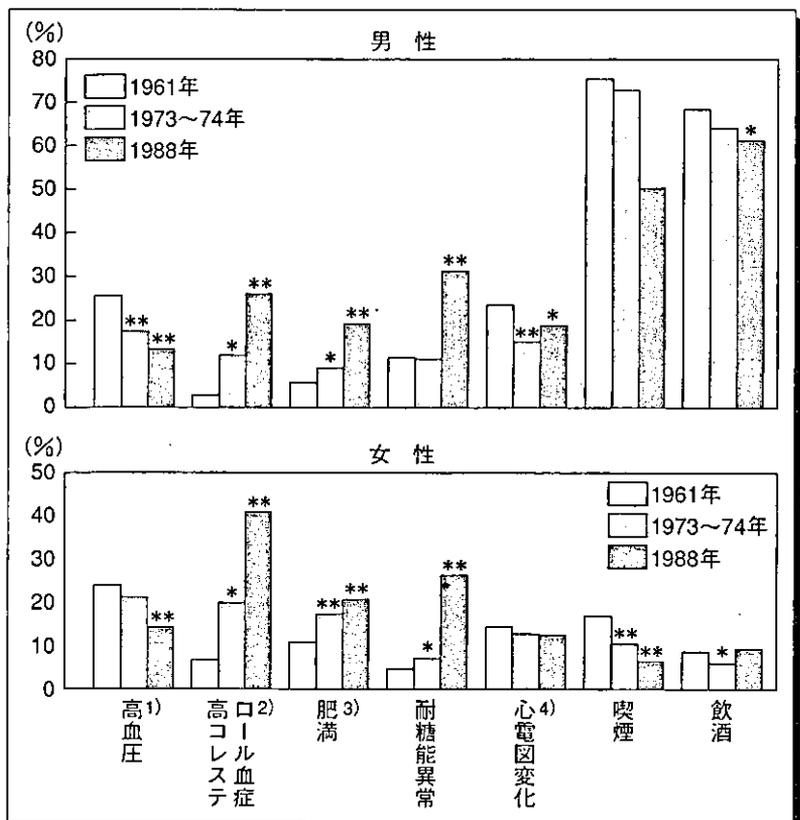
| 危険因子                   | 有病率 (%) | 相対危険率                  |
|------------------------|---------|------------------------|
| 高血圧                    | 25~40   | 3~5                    |
| 高コレステロール血症 (>240mg/dL) | 6~40    | 1.8~2.6                |
| 喫煙                     | 25      | 1.5                    |
| 運動不足                   | 25      | 2.7                    |
| 肥満                     | 18      | 1.8~2.4                |
| 無症候性頸動脈狭窄 (>50%)       | 2~8     | 2                      |
| 飲酒 (>5杯/日)             | 2~5     | 1.6                    |
| 心房細動                   | 1       | 5 (非弁膜症性)<br>17 (弁膜症性) |

危険因子の有病率の高い順に記載

(文献8より引用)

図2 危険因子の時代的推移

1) 収縮期血圧 $\geq$ 160mmHgまたは拡張期血圧 $\geq$ 95mmHg, 2) コレステロール値 $\geq$ 220mg/dL, 3) BMI $\geq$ 25.4kg/m<sup>2</sup>, 4) ミネソタコードIII-1またはIV-1, 2, 3  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs 1961年



(文献11より一部改変引用)

新しい危険因子として、抗リン脂質抗体、高ホモシステイン血症などがあげられている。近年、動脈硬化の発症や進展に、炎症が重要な役割を果たしていることが明らかになった<sup>9)</sup>。高感度C-reactive protein (CRP)で測定される生体の低レベル炎症反応は、他の危険因子とは独立して心筋梗塞や脳卒中といった血管イベントの発症予測因子であることが報告されている<sup>10)</sup>。

### 脳卒中危険因子の時代的推移

久山町研究<sup>11)</sup>によると、60歳以上の老年者の高血圧(160/95mmHg以上)の頻度は男女ともに時代とともに低下し、一方、代謝異常は段階的に上昇している(図2)。なかでも高脂血症の増加が顕著で、耐糖能異常も増加している。男性の飲酒、喫煙の頻度もなお高く、これらはいずれも脳卒中の危険因子である。これらの結果から、わが国の

脳卒中の予防には高血圧の管理のさらなる徹底と、高脂血症、糖尿病といった代謝異常および飲酒、喫煙などの生活習慣の是正が重要と考えられる。

## 画像診断の進歩

### ◆コンピューター断層撮影 (computed tomography ; CT)

脳卒中診断の進歩は、画像診断技術の進歩によるところが大きい。コンピューター断層撮影 (computed tomography ; CT) は脳血管診療の第一選択の検査法に位置づけられる。最近、画像解像度が上昇し、脳梗塞超急性期において中大脳動脈 (middle cerebral artery ; MCA) 閉塞を示唆する hyperdense MCA sign<sup>12)</sup> や脳実質の初期虚血変化 (early CT sign)<sup>13)</sup> がみられることが報告され、血栓溶解療法の適応や予後を、ある程度推定できるようになってきた。

3次元CT血管造影 (3D-CTA) は造影剤の急速注入と高速撮像により頭頸部血管の3次元画像が得られる。3D-CTAでは頸動脈や主幹動脈の狭窄・閉塞、脳動脈瘤、脳動静脈奇形が明瞭に描出できる。3D-CTAは造影剤の静脈投与を必要とするが、空間分解能に優れ、かつ3次元の血管画像を提供する。また血管撮影とは異なり動脈壁の石灰化の情報も得ることができる特徴がある。

### ◆核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging ; MRI)

従来のMRIであるT1強調画像 (T1-weighted image ; T1WI)、T2強調画像 (T2-weighted image ; T2WI) およびFLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 画像では発症6時間以内の虚血性脳血管障害の病巣検出は困難である。MRI技術の進歩により、拡散強調画像 (diffusion-weighted image ; DWI) や灌流強調画像 (perfusion-weighted image ; PWI) が臨床応用され、脳梗塞超急性期診療に不可欠な検査法になっている。

DWIは生体組織中の水分子の拡散運動を画像

化したものであり、脳梗塞急性期ではみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient ; ADC) が低値となり、DWIでは高信号を示す。DWIでは、梗塞巣はT2WIでは信号変化がみられない発症後数十分の超急性期から高信号に描出される。また、DWIでは新鮮梗塞巣のみが高信号として描出されるために、陈旧性梗塞巣が混在する場合には、新鮮梗塞巣との鑑別に有用である。

PWIはガドリニウムなどのMRI造影剤を急速静注して撮像することにより、平均循環時間 (mean transit time ; MTT) や相対的脳血液量 (relative cerebral blood volume ; rCBV) を画像化することが可能である。急性期脳血管障害の脳循環動態の評価は、これまでsingle photon emission CT (SPECT) が中心であったが、最近PWIによる評価が可能となっている。

脳梗塞超急性期において、DWIとPWIとを併用することにより、DWIでみられる組織傷害領域とPWIでみられる灌流障害領域の両者を評価することができる。この両者の所見の合致しない領域はdiffusion-perfusion mismatchとよばれ、回復の可能性の残されたischemic penumbra領域に相当すると解釈され<sup>14)</sup>、血栓溶解療法を含めた超急性期治療の対象となりうる領域であると考えられている。

T2\* (T2-star) 強調画像では、ヘモグロビン分解産物を鋭敏に検出し、出血性梗塞の判別に役立つ。また、T2\*強調画像で低信号を呈する無症候性の微小出血は小血管病の存在を示し、症候性脳出血と関連することが報告されており<sup>15)</sup>、脳梗塞後の抗血小板療法や抗凝固療法の際に注意すべき所見と考えられる。

## 神経超音波検査

神経超音波検査は頭蓋内外の血管病変を非侵襲的にかつリアルタイムに評価することが可能であり、脳の画像診断法や血栓溶解療法の進歩により大きく変貌しつつある急性期脳卒中診療においてCTやMRIと同様に必須の臨床検査となっている<sup>16)</sup>。

超音波検査法による頸動脈評価は中心周波数が5MHz以上のリニア型プローブを有する超音波検査機器を用いて、血管径、血管壁厚、血管壁病変性状、血流動態の評価を行うのが一般的である<sup>17)</sup>が、目的に応じて主な評価項目が異なってくる。

#### ◆急性期脳梗塞における超音波検査

神経超音波検査は、急性期脳梗塞患者においては脳主幹動脈の狭窄・閉塞性病変の有無の検索に用いられる。Bモードにカラードプラやパワードプラを組み合わせることで、従来のBモードのみでは血管内腔と区別がしばしば困難であったエコー輝度の低い病変の明瞭な描出が可能になった。本検査による脳梗塞発症機序の診断により、迅速な治療開始が可能となる場合も少なくない。

#### ◆慢性期脳梗塞における超音波検査

慢性期脳梗塞患者において動脈硬化度の指標として心血管疾患のリスク評価の目的で用いる場合には、血管の内膜中膜厚 (intima-media thickness ; IMT) やプラークの詳細な評価が重要となる。IMTの肥厚は、年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連づけられている<sup>18)</sup>。頸動脈エコーによる心血管疾患のリスク評価法として、最も有用性が証明されているのがIMTの計測である。近年、欧米で実施された縦断的大規模疫学研究により、IMTの肥厚度が他の古典的危険因子と独立して、将来の脳卒中などの血管イベントの発症率を有意に増加させることが証明された<sup>19)</sup>。ところが、IMTの計測方法の不統一が各研究結果の比較を困難にしていることから、本邦において超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインが作成された意義はきわめて大きい<sup>17)</sup>。また、頸動脈のIMTは、心血管疾患を対象とした、特にアテローム硬化に関連が深い脂質代謝への介入試験において必須の評価項目となりつつあり、高脂血症治療薬投与によるIMTの縮小あるいは進展抑制が報告されている<sup>20)</sup>。

IMTの日本人における正常上限値は1.0mmと考えられており、1.1mm以上のIMTは限局性隆起の有無を問わずプラークと定義される<sup>17)</sup>。動脈硬化

の進行した状態では、分岐部を含む左右頸動脈でプラーク厚を総計したプラークスコアを算出し、動脈硬化進行度の半定量的指標として用いる<sup>21)</sup>。さらに超音波検査においてはプラークの厚みのみならず形態学的変化も観察できることが特徴の1つである。頸動脈硬化の比較的に進行した状態においては、プラークの定量的あるいは性状の評価が将来の心血管イベントの予測に有用である。心血管イベントの高リスク群を対象としたOSACA study (Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis) では、プラークスコアが将来の虚血性脳血管障害発症の予知因子であることが示されている<sup>22)</sup>。また、頸動脈の低輝度プラークや潰瘍の存在が脳卒中の発症を予測するとの報告があり<sup>23)</sup>、プラークの厚みのみでなくその性状の評価が重要とされている。

## 急性期脳卒中の診療

### ◆抗血栓療法

近年の画像診断技術の進歩により超急性期の虚血性脳血管障害の診断が可能になり、脳組織が不可逆的変化をきたす前に適切な治療を開始することの重要性が認識されてきた。抗血栓療法には、閉塞血管を再開通させる血栓溶解療法と血栓の進展を阻止する抗血小板療法や抗凝固療法がある。脳梗塞急性期においては、虚血中心部 (ischemic core) の周辺領域はischemic penumbraとよばれ、適切な治療により回復の可能性がある。

### 血栓溶解療法

血栓溶解療法は脳血管閉塞部位における血栓を溶解し血流を再開させることにより、脳梗塞の病態における最も根本的な治療法である。しかし、組織の壊死が起こり梗塞が完成してからの血流再開は重篤な出血をきたす危険があるので、脳虚血による組織障害が可逆的である発症数時間以内の超急性期にのみ行われるべきである。国際的には発症3時間以内の脳梗塞において、組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator ; t-PA) による血栓溶解療法の有用性が

確認され<sup>24)</sup>、実際の臨床に普及しつつある。ごく最近、わが国で行われた発症3時間以内の脳梗塞に対するt-PA静注療法の臨床試験(J-ACT)の成績が発表され、その結果は欧米における成績に匹敵するもので、わが国においても認可が現実的なものになった。

#### 抗血小板療法

アスピリン：脳梗塞急性期には血小板の活性化がみられる。脳梗塞急性期の抗血小板療法は血小板の活性化を抑制することにより、脳梗塞急性期の症状の増悪や早期の再発の予防あるいは機能予後を改善する効果が期待される。発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対するアスピリンの効果を検討する2つの大規模な臨床試験のメタアナリシス<sup>25)</sup>において、アスピリン160~300mg/日の経口投与が虚血性脳卒中の再発を抑制し、長期予後も改善することが示された。このことから、発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対して、アスピリンに対する禁忌がない限り、160~300mg/日のアスピリンの投与が推奨されている。

トロンボキササンA2合成酵素阻害薬(オザグレルナトリウム)：本邦で開発されたオザグレルナトリウムは、トロンボキササンA2合成酵素を阻害することで抗血小板作用を発揮する。オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の心原性脳塞栓症を除く脳血栓症患者、特にラクナ梗塞の運動麻痺に対して有効とされている。

#### 抗凝固療法

急性期虚血性脳卒中に対して抗凝固療法は従来から広く行われているが、その目的は、血栓溶解の促進、血栓形成の進展の抑制、動脈塞栓の再発予防、臥床や麻痺による静脈血栓塞栓症の予防である。

トロンピン阻害薬(アルガトロバン)：トロンピン活性部位に特異的に結合し、その作用を直接阻害することで抗凝固作用を示す。わが国において発症48時間以内の脳血栓症に対する有効性が確認され、心原性脳塞栓症を除く直径1.5cm以上の脳梗塞にその使用が勧められている。

ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド：ヘパ

リンは血漿中のアンチトロンピンⅢと複合体を形成し、その複合体がトロンピンや凝固第Ⅹ因子を阻害することで抗凝固作用を示す。ヘパリンは、進行性脳卒中や心原性脳塞栓症を中心に世界中で広く用いられてきたが、現在まで脳梗塞の治療薬としての有効性に関し確固たるエビデンスは得られていない。したがってわが国のガイドラインにおいても、脳梗塞の急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することは、考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとされている。

#### ◆脳保護療法

エグラボンは、虚血下で細胞内で発生し細胞障害を引き起こす主要因子であるフリーラジカルを消去する世界で最初の脳保護薬である。エグラボンの静脈内投与は、わが国の臨床試験において、脳梗塞急性期(発症72時間以内)患者の予後改善に有効性が示され<sup>26)</sup>、層別解析でより有効性が高かった発症24時間以内の脳梗塞患者の治療法として本邦で使用が認可されている。

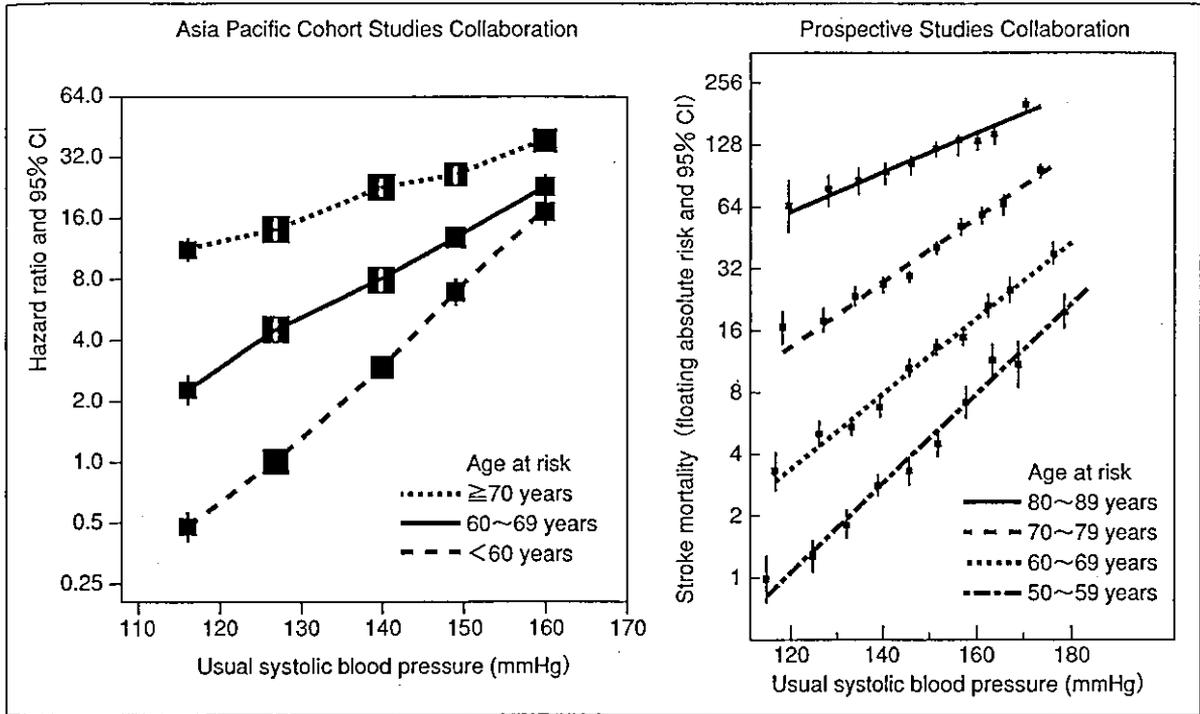
#### ◆脳卒中専門病棟(Stroke Unit ; SU)

脳卒中の急性期治療からリハビリテーションまで、専門医療スタッフが組織的に計画性をもって行う脳卒中専用の治療病棟である脳卒中専門病棟(stroke unit ; SU)で治療することにより、くも膜下出血例、ラクナ梗塞例、深昏睡例および発症前の日常生活動作(ADL)が不良な例を除く脳卒中急性期症例は、死亡率の減少、在院期間の短縮、自宅退院率の増加、長期的な日常生活動作と生活の質(QOL)の改善を図ることができるとされている<sup>27)</sup>。このことから米国におけるBrain Attackキャンペーンのように、一般臨床家と市民に対する啓発活動および救急搬送体制やStroke Unitの整備などが本邦においても重要と思われる。

#### ◆脳卒中急性期の血压管理

急性期脳卒中患者では発症時の1~2週間に血压が上昇することが多いが、降圧薬の投与なしに数日で自然に低下する。このために原則として積極的な降圧療法は行わない。急性期脳卒中に対する血压の管理については意見が一致していない。したがって脳卒中治療において、急性期の高血压に

図3 年代別の血圧値と脳卒中死亡率との関連



(文献34より引用)

際しては、病型診断をしたうえで慎重に行うべきであるとされている<sup>28)</sup>。著しく血圧が高い場合には脳卒中急性期であっても降圧治療を行うが、どの血圧レベルから降圧治療を開始するかについては正確な成績がないのが現状である。脳出血の超急性期では、血腫の増大や再出血を避ける意味で、収縮期血圧は160~180mmHgを目標に治療前値の80%程度までの降圧を図ることが望ましい。脳梗塞では、発症後1~2日経過しても血圧220/120mmHg以上あるいは平均血圧130mmHg以上のいずれかを満たす場合や大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全・腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される<sup>29)</sup>。さらに、発症3~6時間以内にt-PA (tissue plasminogen activator) やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施される場合には、出血性脳梗塞を避けるために、より厳格な血圧コントロール(180/105mmHg以下)が必要とされている<sup>29)</sup>。降圧レベルは病型によって異なるが、脳梗塞では前値の85~90%を、脳出血では前値の80%を目標に降圧する<sup>30)</sup>。

最近報告されたACCESS研究<sup>31)</sup>では、脳梗塞発

症後72時間以内から1週間のアンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタンによる降圧治療の有無が、その後の心血管イベントの発症を大きく左右するとの結果が示されており、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方も、今後大きく変貌する可能性がある。

## 慢性期脳卒中の診療

### ◆降圧療法

疫学研究における血圧値と脳卒中発症率との関係

高血圧は脳出血と脳梗塞に共通の最大の危険因子であり<sup>3, 32)</sup>、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高くなる<sup>33)</sup>。血管疾患の既往のない成人を対象とした前向き観察研究のメタアナリシス<sup>34)</sup>によると、脳卒中死亡率と血圧値との間には50歳代から80歳代までのすべての年齢において、収縮期血圧115mmHg以上あるいは拡張期血圧75mmHg以上において強い関連がみられる(図3)。40歳代から60歳代においては収縮期血圧の差が20mmHgごとに、または拡張期血圧の差がおよそ10mmHgごと

に、脳卒中致死率が2倍以上異なる。これらの年齢別の関係は性別に関係なく、また脳出血と脳梗塞においても、さらに欧米人とアジア人においても同様に認められた。

介入試験における血圧値と脳卒中発症率との関係

脳卒中の発症が降圧療法により抑制できることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている。17臨床試験のメタアナリシス<sup>35)</sup>の結果、プラセボ群あるいは無治療群を対照とし、βブロッカーおよび/または利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、ならびにCa拮抗薬を用いた降圧療法は、脳卒中の相対リスクをそれぞれ35%、28%、および39%と明瞭に低下させることが示されている。最近報告されたLIFE試験<sup>36)</sup>やSCOPE試験<sup>37)</sup>においては、アンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬に有意な脳卒中発症抑制効果が示されており、AⅡ受容体拮抗薬の脳卒中抑制効果についてもエビデンスが集積されつつある。

7メタアナリシスの回帰分析の結果から、収縮期血圧の降下度と脳卒中の相対リスクの低下度との間に関連があることが示唆された<sup>34)</sup>。この結果から収縮期血圧が10mmHg低下すると脳卒中の相対リスクが31%低下することが示された。このように降圧療法の脳卒中発症の抑制作用については疫学的研究の結果<sup>34, 38)</sup>から期待される効果が臨床試験において実証されている。

異なるクラスの降圧薬間の比較を行った臨床試験のメタアナリシス<sup>35)</sup>の報告では、平均の血圧降下の差は多くの臨床試験では1mmHg未満であった。これらの異なる薬剤間での脳卒中の相対リスクの差異はわずかであり、βブロッカーおよび/または利尿薬とACE阻害薬との比較の相対リスクの差異は9%、βブロッカーおよび/または利尿薬とCa拮抗薬との比較の相対リスクの差異は-8%で有意差はなかったが、Ca拮抗薬とACE阻害薬との比較の相対リスクの差異は11%で、推計学的に有意差がある可能性が示された。なお、LIFE試験<sup>36)</sup>ではβ遮断薬(アテノロール)とAⅡ受容体拮抗薬(ロサルタン)が比較され、ロサルタン群はアテノロール群に比して脳卒中発症率が

25%有意に低かったと報告されている。

脳卒中の再発予防における降圧療法

脳卒中慢性期の血圧管理の目的は再発予防であるが、降圧療法が再発予防に有効か否かについては見解の一致がなかった。良好な降圧は再発率の低下につながるという報告があったが、降圧療法の有効性に対して否定的な報告もあった。PROGRESSは著者らを含むわが国の研究者も多数参加した国際共同研究として、脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の効果を検証するために実施された大規模臨床試験であり、その結果はきわめてインパクトの強いものである<sup>9)</sup>。本研究の結果、ACE阻害薬のペリンドプリルと利尿薬のインダパミドで治療された群は、対照群に比べて28%の脳卒中再発抑制効果および26%の心血管事故発症抑制効果が実証された。さらに興味深いことに、脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害あるいは日常生活能力障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された<sup>39, 40)</sup>。これらの結果は、今後の高齢社会への対応を考えるうえで極めて意義深いといえる。

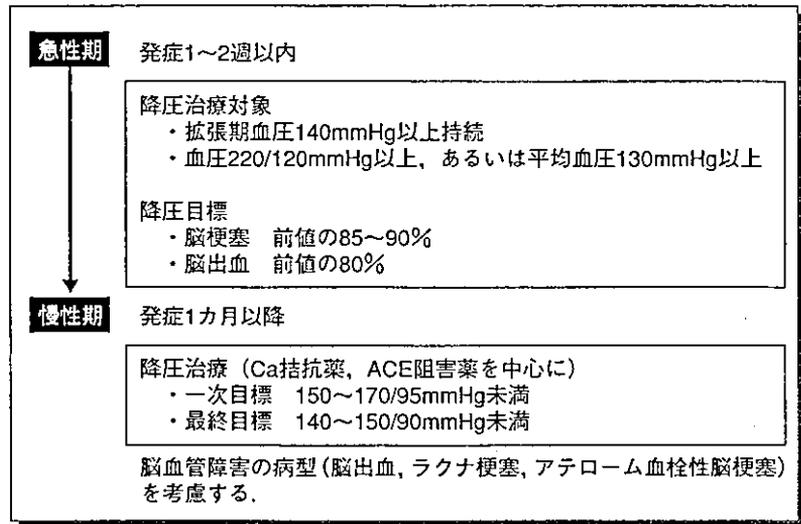
降圧療法と痴呆発症抑制

欧米における各種の観察研究<sup>41)</sup>の結果から、高血圧が痴呆発症の危険因子とされ、降圧療法による痴呆発症抑制効果が期待されていた。Ca拮抗薬を用いたSyst-Eur試験<sup>42)</sup>やSyst-Eur2試験<sup>42)</sup>、ACE阻害薬を用いたHOPE試験<sup>43)</sup>、ならびにAⅡ受容体拮抗薬などを用いたSCOPE試験<sup>37)</sup>などでは脳卒中発症の有無にかかわらず認知機能障害の発現や進展を有意に抑制する効果も報告されており、これらの降圧療法は脳血管障害や痴呆症の増加が予想されている高齢社会において、極めて有用と思われる。

脳血管障害を合併した高血圧患者の降圧治療

脳血管障害を合併した高血圧患者の降圧治療は、通常発症1カ月以降の慢性期から開始する。至適降圧レベルは、日本高血圧学会ガイドライン2000年版では、治療開始2~3カ月後の一次目標として血圧150~170/95mmHg未満とされている(図4)<sup>30)</sup>。最終目標は、血圧140~150/90mmHg未

図4 脳血管障害を合併する高血圧の治療



(文献30より引用)

満が妥当とされている。PROGRESSでは血圧をエントリー時の血圧値である147/86mmHgから132/82mmHg程度に持続的に降下させることにより、脳卒中の再発抑制効果が得られることを示している<sup>4)</sup>。したがって、脳血管障害慢性期の最終降圧目標は、脳循環不全の症状に留意した緩徐な降圧を心がけながら、少なくとも140/90mmHg未満にコントロールすることが妥当と思われる。ただし、個々の降圧薬の特徴を把握し、個々の患者の血圧日内変動<sup>40)</sup>や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性は変わらないものと思われる<sup>30, 45)</sup>。

#### 早朝高血圧 (モーニングサージ)

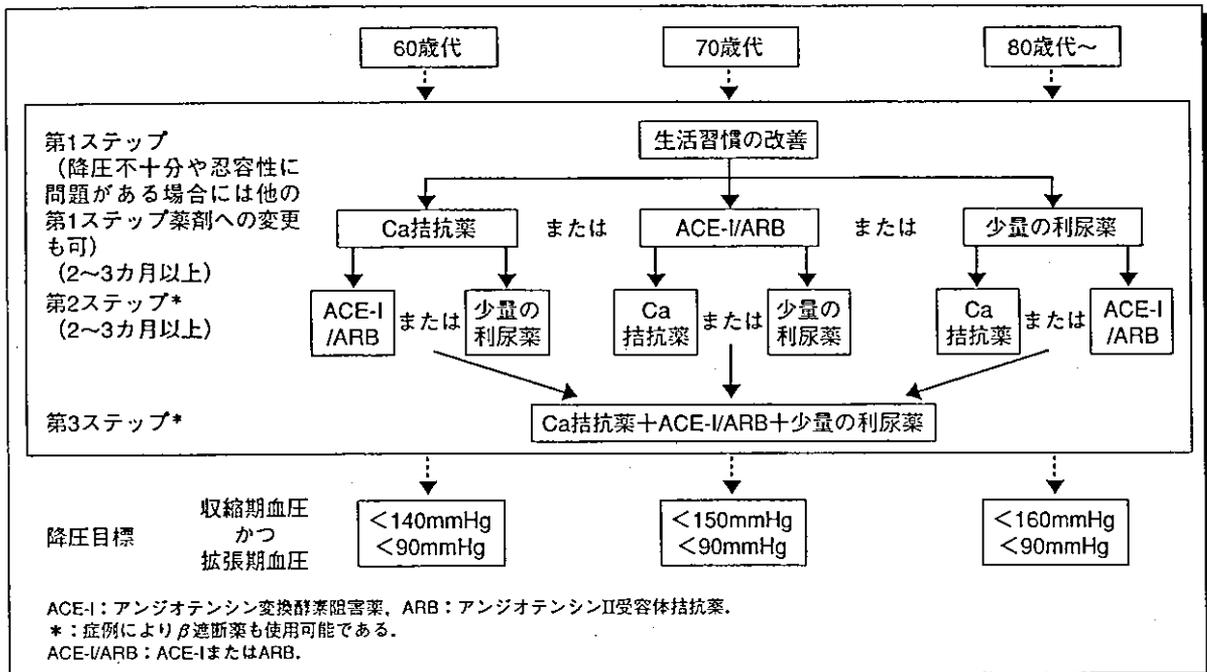
従来より脳血管障害の発症には好発時間帯があることが知られていた。一般に脳出血やくも膜下出血などの出血性脳卒中と心原性脳塞栓症は日中活動時に好発し、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞などの血栓性機序が中心となる虚血性脳卒中は、夜間から早朝にかけて発症することが多いとされていた。しかしながら、最近のメタアナリシス<sup>46)</sup>では、脳卒中の発症は臨床病型にかかわらず、午前6時~正午の間に最も高頻度であり、午前0時~6時にかけての睡眠中に最も低頻度であることが示されている。高血圧患者において、起床直後から起床後にかけて急激な血圧上昇を認めることがあり、早朝高血圧 (モーニングサージ) と

よばれる。血圧日内変動の測定により、早朝高血圧が独立した症候性脳血管障害の危険因子であることが示されている<sup>47)</sup>。また、無症候性脳梗塞病変が、夜間降圧のみられない高齢者高血圧患者 (non-dipper) に高率にみられることが報告されて以来、夜間の血圧をどのようにコントロールするかが大きな議論の対象となってきた。こういった症例に対しては、24時間血圧測定を行い、より長時間作用型の薬剤を追加もしくは変更するなど、適切な対処を行うことが必要と思われる<sup>48)</sup>。

#### 無症候性脳血管障害合併例の降圧療法

無症候性脳血管障害はCTやMRIなどの画像診断技術の進歩により高頻度に診断されるようになった病態である。無症候性脳梗塞は、大部分はラクナ梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病と考えられている。事実、小林らの脳ドック受診例の検討では、70歳以上の高血圧既往例ではその50%あまりに無症候性脳梗塞が見出されると報告されている。無症候性脳梗塞はラクナ梗塞と脳出血の危険因子と考えられ、脳卒中の発症は高血圧合併例で非合併例より多い<sup>49)</sup>。また、その存在や進展は脳卒中発症や認知機能低下および痴呆発症の独立した危険因子となることが示されており<sup>50)</sup>、本病態への対応は今後の高血圧診療において極めて重要と思われる。ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳塞栓症やアテローム

図5 老年高血圧患者の治療チャート



(文献51より引用)

血栓性脳梗塞と同様な病態が考えられる症例もあり、そのコントロールに際しては、その発症機序をできるだけ究明して対処することが望まれる。

高齢者高血圧

高齢者高血圧が脳卒中などの血管事象のリスクであることは明瞭に示されている。高齢者は若壮年者に比べて血圧上昇の脳卒中発症における相対リスクの上昇に対する寄与は小さいが、絶対リスクの上昇は高齢者ほど大きい。したがって高齢者高血圧も降圧治療の対象になると考えられる。高齢者高血圧の降圧目標血圧：老年者高血圧に対する治療の有効性は、多くの臨床介入試験において証明されているが、その成績をみると、エントリー時の対象血圧は収縮期血圧140~160mmHg以上、拡張期血圧90~100mmHg以上が対象となっており、少なくともこの血圧レベル以上であれば治療対象となると考えられる。「老年者高血圧治療ガイドライン2002年改訂版」(図5)<sup>51)</sup>では、老年者高血圧の降圧目標を60歳代では忍容可能ならば若壮年者と同じく140/90mmHg未満とし、70歳代では収縮期150mmHg未満、80歳代では160mmHg未満と高めに幅をもたせて設定してい

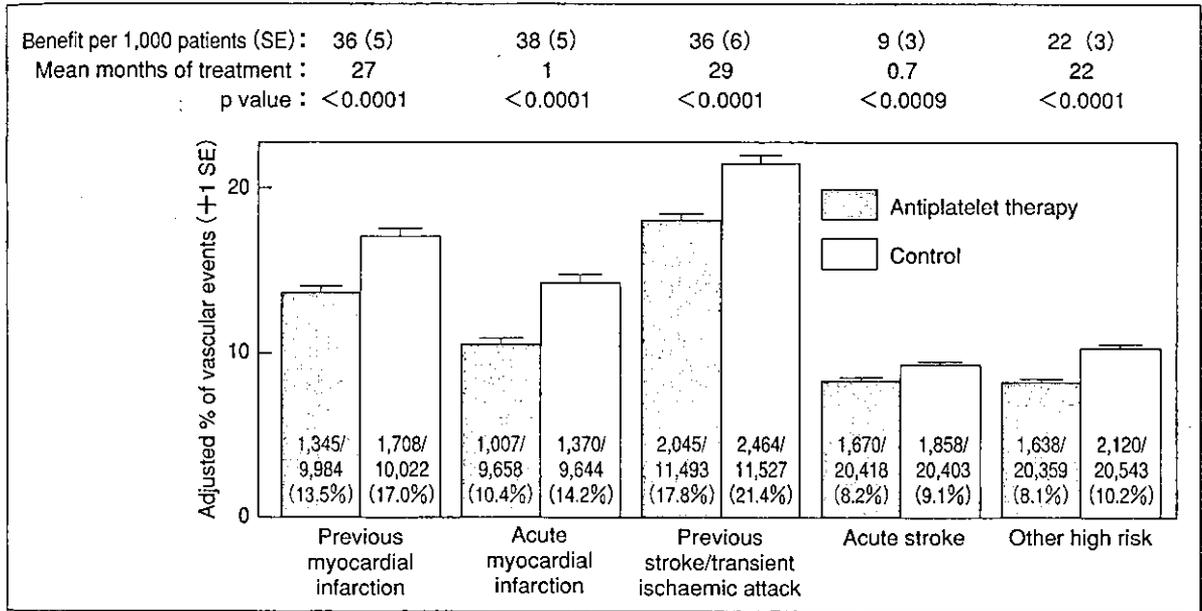
る。ただし、老年者は個人差が大きく、歴年齢にとられず生理的年齢を考慮した降圧目標設定が必要である。

◆抗血栓療法

非心原性虚血性脳血管障害に対する抗血小板療法

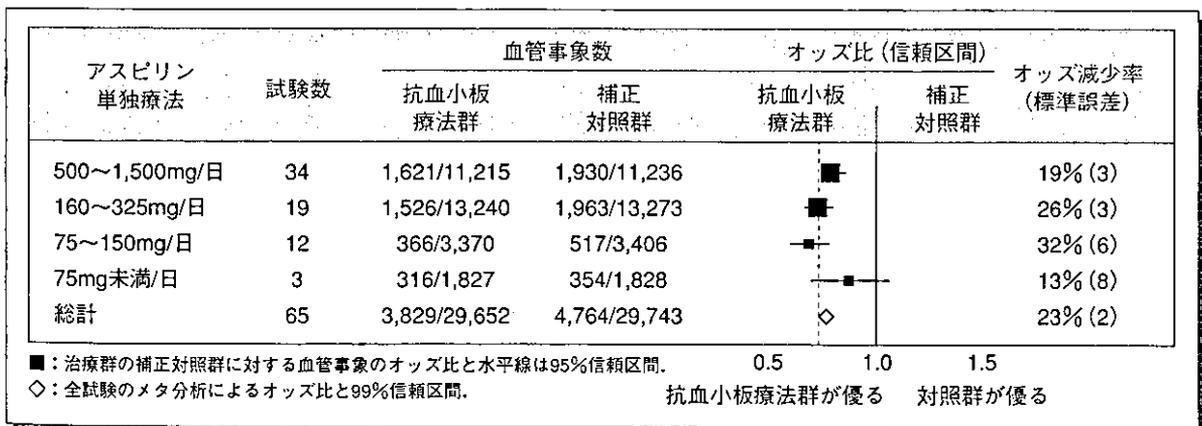
1994年に発表されたAntiplatelet Trialists' Collaboration (APT)<sup>52)</sup>による無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)のメタアナリシスにより、抗血小板療法が血栓性疾患の高リスク患者において重大な血管事象(脳卒中、心筋梗塞あるいは血管死)の発生を予防することが示された。2002年にはAPTを引き継いだAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)<sup>53)</sup>により、血栓性疾患の高リスク患者における抗血小板療法のRCTのメタアナリシスの結果が報告された。その結果、抗血小板療法は、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)の既往のある患者において、重大な血管事象の相対リスクを22%と有意に減少させることが確認され、血管事象の絶対リスクは2年間の治療で1,000人当たり36(標準誤差6)人と、有意の減少であった(図6)。このように非心原性脳

図6 主要な高リスク群における血管事象(心筋梗塞, 脳卒中あるいは血管死)に対する抗血小板療法の絶対リスクの低減効果



(文献53より引用)

図7 高リスク患者(急性期脳卒中を除く)における血管事象に対するアスピリンの用量別の効果の間接比較



(文献53より引用)

梗塞の再発予防のために抗血小板薬の有効性が確立された。また、長期投与においてアスピリン75~150mg/日の低用量は、500~1,500mgの高用量や160~325mgの中用量と同等の有効性が示された(図7)。しかし、75mg/日未満の超低用量では有意の効果がなかった。このことから高リスク患者における血管事象の長期予防においては、75~150mg/日の低用量のアスピリンの投与が有用である。

急性期脳卒中を除く高リスク患者における血管事象の発生は、アスピリンで23%、チクロピジンで32%の有意の抑制がみられた。わが国において

シロスタゾール(200mg/日)の脳梗塞の再発予防効果について臨床試験(Cilostazol Stroke Prevention Study; CSPS)が実施され、シロスタゾールは脳梗塞慢性期患者において血管事象の発生を39%有意に減少させた(表2)<sup>54)</sup>。アスピリンは消化管出血の合併があり、チクロピジンは好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が報告されている。これに対してシロスタゾールは血管拡張に伴う頭痛や動悸が時にみられるが、重篤な副作用はみられていない。

ラクナ梗塞に対して、チクロピジン200mg/日またはアスピリン500mg/日未満の抗血小板療法

表2 シロスタゾールの脳梗塞の再発予防効果

| 転帰                       | 転帰事象数/症例数・年 |          | 事象発生率/年 (%) |       | 相対危険低減率 (%)<br>(95%信頼区間) | p値     |
|--------------------------|-------------|----------|-------------|-------|--------------------------|--------|
|                          | シロスタゾール群    | プラセボ群    | シロスタゾール群    | プラセボ群 |                          |        |
| 脳梗塞                      | 30/889.6    | 57/986.0 | 3.37        | 5.78  | 41.7 (9.2-62.5)          | 0.0150 |
| 脳梗塞または心筋梗塞               | 33/889.6    | 60/986.0 | 6.71        | 6.09  | 39.0 (6.8-60.1)          | 0.0202 |
| 脳梗塞, 脳出血またはTIA           | 37/887.1    | 69/977.4 | 4.17        | 7.06  | 40.9 (11.9-60.4)         | 0.0090 |
| 脳梗塞, 脳出血, 心筋梗塞<br>または血管死 | 37/889.6    | 67/986.0 | 4.16        | 6.80  | 38.8 (8.6-59.0)          | 0.0151 |

(文献54より引用)

表3 心房細動患者における脳卒中の予防に対する抗血栓療法 (無作為化試験のメタアナリシス)

| 治療                        | 試験数 | 対象者数  | リスク減少率<br>(95%信頼区間) | p      |
|---------------------------|-----|-------|---------------------|--------|
| 用量調節したワルファリン vs プラセボ      | 6   | 2,900 | 62% (48-72%)        | <0.001 |
| アスピリン vs プラセボ             | 6   | 3,119 | 22% (2-38%)         | 0.03   |
| 抗血小板薬 vs プラセボ             | 6   | 3,337 | 24% (7-39%)         | 0.01   |
| 用量調節したワルファリン vs アスピリン     | 5   | 2,837 | 36% (14-52%)        | 0.003  |
| 用量調節したワルファリン vs 低用量ワルファリン | 3   | 893   | 38% (-20-68%)       | NS     |
| アスピリン vs 低用量ワルファリン        | 2   | 934   | 15% (-42-49%)       | NS     |

(文献56より引用)

は、再発抑制効果がないことが示されている<sup>55)</sup>。さらに、抗血小板薬により脳出血の頻度は有意ではないが2倍に増加したと報告されている。これに対して、シロスタゾールの臨床試験において、ラクナ梗塞の再発は43%の有意の減少がみられた<sup>54)</sup>。従来、抗血小板薬のラクナ梗塞に対する予防効果に関しては議論のあるところであったが、シロスタゾールがラクナ梗塞の発症も有意に低下させたことは、注目すべき成績である。

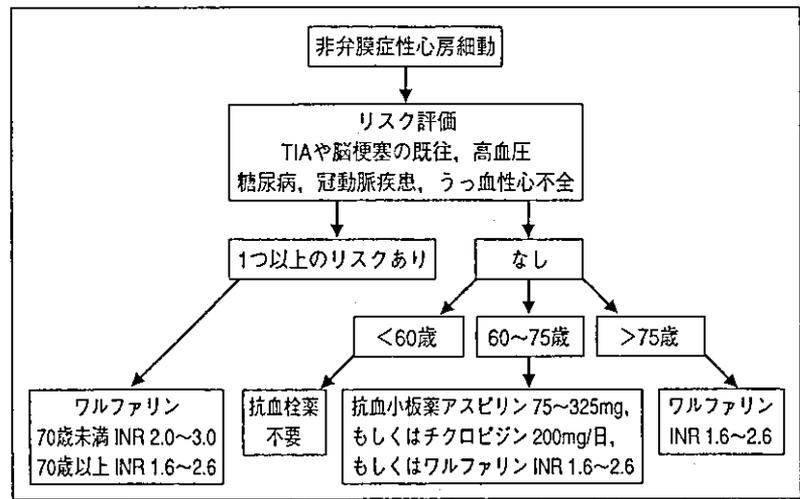
非心原性虚血性脳血管障害に対する抗凝固療法

心房細動 (atrial fibrillation ; AF) は高齢者でよくみられる不整脈で脳卒中の独立した危険因子である<sup>7)</sup>。非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation ; NVAf) は、心原性脳塞栓症の原因のなかで過半数を占める最も頻度の高い心疾患である。心原性脳塞栓症は大梗塞を生じやすく、重篤な後遺症を残しやすい。さらに再発の頻度が高いために予後不良のことが多く、その予防が重要である。

AF患者における抗血栓療法のメタアナリシスにおいて、用量を調節したワルファリンにより脳

卒中の発症は62%減少した(表3)<sup>56)</sup>。一方、アスピリンにより脳卒中は22%減少した。このように用量を調節したワルファリンはアスピリンより36%効果が上回っており、AF患者における抗凝固療法の有用性が確立している。AF患者においてワルファリン服用中の脳梗塞はPT-INR (PT:プロトロンビン時間; prothrombin time, INR:国際標準化比; international normalized ratio) 2.0以下で多くみられ、重篤な出血合併症はINR 3.0以上で多くみられたと報告されている。これらの結果からNVAf患者の脳塞栓症の発症予防において、治療域PT-INR 2.0~3.0のワルファリンのコントロールが推奨されている。NVAfでは高齢になるほど脳卒中のリスクが高まるのでワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まる。しかし、わが国では70歳以上の高齢者においては、NVAfによる心原性脳塞栓症の再発予防において低用量のワルファリン療法 (治療域PT-INR 1.6~2.6) が推奨されており、出血性合併症を予防するためにPT-INR 2.6を超えないことが望ましいと報告されている<sup>57, 58)</sup>。

図8 非弁膜症性心房細動患者における抗凝固療法と抗血小板療法



(文献59より引用)

NVAF患者における脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、高齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる。これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない75歳未満のNVAF患者ではアスピリンでもワルファリンでもよく、60歳未満の孤立性心房細動は通常無治療でよい。NVAFにおいて、脳卒中の発症のリスクは危険因子の有無により大きく異なることから、危険因子を考慮した治療法の選択が勧められている。これらのデータに基づき、NVAFに対する抗血栓療法のガイドラインが日本循環器学会から発表されている(図8)<sup>59)</sup>。

#### ◆高脂血症に対する治療

脳血管障害の疫学研究において、欧米では総コレステロール(TC)値が上昇すると虚血性脳卒中が増加することが示されている<sup>6)</sup>。一方、わが国の疫学研究においては、TC値と脳卒中との関連は認められていない。しかし、日本人においてもHDLコレステロール(HDL-C)の低値が脳梗塞の危険因子であり、さらに脳梗塞を皮質枝梗塞と穿通枝梗塞に分けると、皮質枝梗塞でHDL-Cが低値であることが示されている<sup>60)</sup>。なお、脳出血の危険因子としてTCの低値がわが国を含め国際的にも認められている<sup>61)</sup>。

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による脳卒中の予防効果については、冠動脈疾患を有する患者においては脳卒中の発症を有意に抑制(19~32%)することが4S, CARE, あるいはLIPIDといった欧米の大規模臨床試験により明らかにされている(図9)<sup>62)</sup>。また、これまでに行われたスタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した成績では、スタチンにより30%前後の脳卒中予防効果が示されている<sup>63)</sup>。しかし、これらの欧米で行われた大規模臨床試験では本邦での通常の臨床用量より多く、しかも冠動脈疾患患者が対象であった。

高血圧とそれ以外の心血管疾患の危険因子を有する患者を対象としたASCOT-LLAでは、降圧療法に加えてスタチン療法は脳卒中の発症を有意に抑制することが示された<sup>64)</sup>。これに対して、高血圧と冠動脈疾患の危険因子を有する患者にスタチンを投与したALLHAT-LLTでは、脳卒中の発症は減少したが有意ではなかった<sup>65)</sup>。一方、70歳以上の心血管疾患の既往あるいはその危険因子を有する高齢者を対象としたPROSPER(Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease)試験では、スタチンの投与は高齢者においても心血管疾患を有意に減少させたが、脳卒中の発症のリスクには影響を与えないことが示された<sup>66)</sup>。これらの結果から、心血管疾患のリスクを