

図3 抗血小板薬(上)と抗凝固薬(下)内服別の再発率の比較  
抗血小板薬と抗凝固薬の内服の有無別のKaplan Meierによる生存率曲線

図4 HbA1c(上)と平均拡張期血圧(下)による再発率の比較  
HbA1c 6.2%以上と未満, 平均拡張期血圧4群別のKaplan Meierによる生存率曲線

表3 入院時臨床病型と再発時臨床病型  
入院時と再発時の臨床病型別の集計と各臨床病型の全観察期間での再発率

入院時臨床病型	再発時臨床病型					全観察期間での合計数
	脳出血	ラクナ	アテローム血栓	心原性脳塞栓	他	合計
TIA	0	2	5	2	0	9/36 (25.0%)
ラクナ	5	9	6	0	3	23/135 (17.0%)
アテローム血栓	0	1	5	0	1	7/66 (10.6%)
心原性脳塞栓	1	1	1	4	0	7/43 (16.3%)
その他	0	1	0	1	0	2/16 (12.5%)

表4 脳出血で再発した6例の内訳  
再発が脳出血であった6例の臨床的背景と再発までの期間

性別	年齢	既往脳血管障害の病型	高血圧	心房細動	入院時臨床病型	抗血栓薬	再発までの期間(日)
女	68	脳出血	あり	なし	ラクナ脳梗塞	アスピリン	89
男	64	脳出血	あり	なし	ラクナ脳梗塞	なし	294
男	76	不明	あり	あり	ラクナ脳梗塞	ワーファリン	131
男	64	心原性脳塞栓	あり	あり	ラクナ脳梗塞	ワーファリン	644
男	67	なし	あり	なし	心原性脳塞栓	ワーファリン	1,039
女	82	なし	あり	なし	ラクナ脳梗塞	アスピリン	1,299

急性期に死亡し、残る5例は退院時 modified Rankin Scaleで4~5と転帰不良であった。

### 考 察

脳血管障害発症後の脳血管障害の再発に関する研究は多数報告されているが、脳出血を含まない脳梗塞症例だけの検討による累積再発率としては、1年後9~12%<sup>23)5)</sup>、2年後13%<sup>9)</sup>、3年後15%<sup>9)</sup>、4年後19%<sup>9)</sup>、5年後25~29%<sup>23)</sup>と報告されている。今回の脳血管障害全体の再発率は、それぞれ8.5%、14.1%、20.0%、26.1%であり、過去の報告よりも長期予後はやや不良であった。

再発の時期としては、脳出血を含んだ報告でも、累積再発率は発症6カ月後が8.8%、1年後が12.5%、2年後が13.4%、3年後が17.7%、4年後が20.8%、5年後が22.4%<sup>6)</sup>と、早期の再発率が高いことが報告されている。今回の検討では、発症直後では脳梗塞の増悪進行と再発との鑑別が難しいことと、亜急性期以後の外來通院レベルでの再発を検討する目的から、発症30日以降を検討したが、30日以降でも1年後が最も再発が多かった。

脳梗塞の臨床病型別の再発率に関しては、TIAで再発が早期に極めて多く、7日で8.6%、30日で12.0%という再発率<sup>7)</sup>が報告されている。今回の検討ではTIAが最も再発率が高く、その傾向は発症30日以降の4年間に渡り認められており、TIA症例であっても脳血管障害の発症予防が亜急性期以降もきわめて重要であることがわかる。

脳梗塞例では心原性脳塞栓症とアテローム血栓性脳梗塞の症例で再発率がラクナ梗塞症例よりも高かったが統計学的な有意差は得られなかった。これまで臨床病型は再発の予測には有意には関連せず<sup>8)</sup>、ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の再発率には差が認めら

れなかった<sup>9)10)</sup>とする報告もあるが、アテローム血栓性脳梗塞の方がラクナ梗塞よりも再発が多い<sup>11)12)</sup>とする報告も多い。心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の順に、累積再発率としては、1年後が12.3~13.7%、8.0~26.5%、7.1~10.7%。2年後で14.7~22%、10~29.3%、11.0~26.0%<sup>8)10)12)13)</sup>、5年後で35.5、36.0、17.3<sup>2)</sup>~37%<sup>14)</sup>と報告されている。報告によりかなり再発率に幅があるのは、年齢や人種、初回脳梗塞か既往例を含むか、治療内容といった点に関与しているものと思われる。

脳梗塞およびTIA患者の虚血性脳血管障害再発予防として、血圧、喫煙、糖尿病、高脂血症、飲酒のコントロール、運動、体重標準化が勧められている<sup>15)</sup>。脳血管障害の再発の有意な因子としては、男性<sup>16)</sup>、年齢<sup>3)6)17)~21)</sup>、重症度<sup>17)22)</sup>、脳血管障害の既往<sup>12)17)18)20)23)</sup>、TIAの既往<sup>16)</sup>、高血圧<sup>2)5)16)18)23)</sup>(収縮期血圧<sup>17)</sup>、拡張期血圧<sup>24)</sup>、非ラクナ梗塞<sup>23)</sup>、心筋梗塞<sup>23)</sup>、心房細動<sup>5)16)</sup>、飲酒<sup>2)</sup>、糖尿病<sup>3)13)25)</sup>(高血糖<sup>2)</sup>)が報告されている。

血圧のコントロールに関しては、治療されている高血圧患者の脳血管障害発症で血圧コントロールが低すぎても再発率が上がるというJカーブ現象が認められた<sup>26)</sup>とする報告がある。しかし、大規模な再発予防の臨床試験であるPROGRESSではJカーブ現象は認められず<sup>27)</sup>、血圧コントロールはかなり低くても良いと解釈されている。今回の検討では、Jカーブを指示する結果ではあるが、統計学的には有意差がなく、その関係ははっきりしなかった。

糖尿病および血糖コントロールに関しては、糖尿病が再発の危険因子であることが報告されているが、血糖コントロールに関しては大規模な臨床的な検討による裏付けは得られていない。今回の検討では、糖尿病の有無に関して有意差は認められなかったが、HbA1c 6.2%を境界に血糖コントロールの状態と比較すると

高血糖状態と考えられる症例で再発が有意に多かった。

また、脳血管障害の既往例で明らかに再発率が高かった。脳血管障害の既往歴のある場合の再発に関しては、発症1年後で既往のない場合には9.4%であるのに対して、既往例では20.3%の再発があり、5年後ではそれぞれ22.3%と33.2%と報告されている<sup>2)</sup>。今回の結果では、既往がある場合には4年間で40%あまりの症例が脳梗塞を再発し、8%が脳出血を再発するという結果であり、脳血管障害の既往例は再発率がきわめて高いことが示された。

今回の検討では、抗血小板薬を内服している症例で再発率が低く、抗凝固薬内服例で再発率が有意に高い結果であった。抗血小板薬内服例は、大部分が非心原性脳梗塞(脳血栓症)であり、その再発に抗血小板薬が有効であったためと考えられた。これに対して、抗凝固薬内服例で再発が多い結果となったのは、臨床病型でみるとアテローム血栓性脳梗塞の27%、心原性脳塞栓症の90%以上が抗凝固薬を内服しており、再発の危険性の高い症例が内服していたことと、再発時のINRの結果からは抗凝固薬の効果が不十分であったためと考えられた。

再発時の臨床病型を検討してみると、最初の脳梗塞の臨床病型と再発の臨床病型は同じであることが多いといわれている<sup>13)</sup>が、今回の検討では48.6%が同じ臨床病型で再発していた。その中でもアテローム血栓性脳梗塞は71%が同じアテローム血栓性脳梗塞で再発しているのに対して、ラクナ梗塞ではラクナ梗塞が最も多いものの脳出血、アテローム血栓性脳梗塞といった別の臨床病型で再発している症例も多かった。過去の報告でもアテローム血栓性脳梗塞からアテローム血栓性脳梗塞を再発するのは61%<sup>9)</sup>~65%<sup>28)</sup>、ラクナ梗塞からラクナ梗塞は28~71%<sup>9)14)28)29)</sup>であり、ラクナ梗塞からアテローム血栓性脳梗塞は31~36%<sup>9)28)</sup>、心原性脳塞栓症から心原性脳塞栓症は77%<sup>28)</sup>とされている。アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症は同じ病型で再発する率が高いのに対して、ラクナ梗塞では報告によりかなりのばらつきがあった。

今回の対象は最もよいと思われる内科的な治療を行った症例であるため、多くの症例が抗血栓薬を内服していたが、その際の最も危惧される脳出血に関しては、ラクナ梗塞の再発例の21.7%、心原性脳塞栓症の再発例の14.3%に脳出血が認められた。これまでの報告では、再発が脳出血であるものはラクナ梗塞の0.98~

19.6%<sup>9)10)14)25)28)29)</sup>、アテローム血栓性脳梗塞の0.73~7.8%<sup>9)10)28)</sup>と報告されており、しかもラクナの多発している症例で出血例が多く<sup>25)</sup>、基底核に多かった<sup>9)</sup>と報告されている。今回の結果では、既往に脳出血がある例、抗血栓薬(ワーファリン、アスピリン)内服例で脳出血を起こす危険性が高いことが示された。最近の画像検査で、MRのT2\*画像で出血性変化(微小出血)を認める症例は、脳出血とラクナ梗塞例で明らかに多く、細動脈硬化・血管壊死と関連があると思われる<sup>30)</sup>ことが報告されていることから、脳出血の危険性を予知する上で有用と考えられる。今回の検討でも脳出血例の大部分はラクナ梗塞例であり、細動脈硬化・血管壊死の進展した症例であったと考えられたことから、今後、T2\*を含めた画像診断を参考に脳出血になりやすい症例を特定し、抗血栓薬投与に際して適応と選択を十分に検討する必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第43回日本神経学会総会(札幌)において発表した。

## 文 献

- 1) Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM: Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 328:326, 2004
- 2) Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, et al: Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 44:626-634, 1994
- 3) Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, et al: Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 50:208-216, 1998
- 4) Davidson M: How do we diagnose diabetes and measure blood glucose control? *Diabetes Spectrum* 14:67-71, 2001
- 5) Lai SM, Alter M, Friday G, et al: A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 25:958-962, 1994
- 6) Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al: Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 29:2491-2500, 1998
- 7) Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al: Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 34:e138-e140, 2003

- 8) Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al : Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria : incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes : a population-based study. *Stroke* 32 : 2735—2740, 2001
- 9) Kappelle LJ, van Latum JC, van Swieten JC, et al : Recurrent stroke after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke : does the distinction between small and large vessel disease remain true to type? Dutch TIA Trial Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59 : 127—131, 1995
- 10) Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, et al : Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 22 : 1236—1241, 1991
- 11) Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al : Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337 : 1521—1526, 1991
- 12) Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, et al : Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 22 : 155—161, 1991
- 13) Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, et al : Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31 : 1062—1068, 2000
- 14) Salgado AV, Ferro JM, Gouveia-Oliveira A : Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke* 27 : 661—666, 1996
- 15) Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, et al : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for health-care professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30 : 1991—1994, 1999
- 16) Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al : Stroke recurrence : predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 48 : 891—895, 1997
- 17) Eriksson SE, Olsson JE : Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke : a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 12 : 171—180, 2001
- 18) Hornig CR, Lammers C, Buttner T, et al : Long-term prognosis of infratentorial transient ischemic attacks and minor strokes. *Stroke* 23 : 199—204, 1992
- 19) Bonita R : Epidemiology of stroke. *Lancet* 339 : 342—344, 1992
- 20) Atrial Fibrillation Investigators : Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154 : 1449—1457, 1994
- 21) Olsson T, Viitanen M, Asplund K, et al : Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 33 : 244—249, 1990
- 22) Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al : Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 20 : 983—989, 1989
- 23) Prencipe M, Culasso F, Rasura M, et al : Long-term prognosis after a minor stroke : 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort. *Stroke* 29 : 126—132, 1998
- 24) Alter M, Friday G, Lai SM, et al : Hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 25 : 1605—1610, 1994
- 25) de Jong G, Kessels F, Lodder J : Two types of lacunar infarcts : further arguments from a study on prognosis. *Stroke* 33 : 2072—2076, 2002
- 26) Vokó Z, Bots ML, Hofman A, et al : J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 34 : 1181—1185, 1999
- 27) 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* 358 : 1033—1041, 2001
- 28) Yamamoto H, Bogousslavsky J : Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 771—776, 1998
- 29) Samuelsson M, Soderfeldt B, Olsson GB : Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke* 27 : 842—846, 1996
- 30) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al : Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI : correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 33 : 1536—1540, 2002

**Abstract****Long-term recurrence in hospitalized patients with ischemic stroke**

Haruhiko Hoshino, M.D., Makoto Takagi, M.D., Hisakazu Mizoi, M.D.,  
Tomohide Adachi, M.D. and Maiko Murai, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

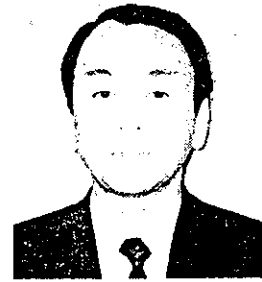
A total of 296 patients with TIA or cerebral infarction were followed up for an average of 780.8 days. Forty-two patients suffered from cerebral infarction, and 6 patients had cerebral hemorrhage during the follow-up period. The cumulative recurrence rate was 8.5% by 1 year, 14.1% by 2 years, 20.0% by 3 years, and 26.1% by 4 years. Hypertension, a history of cerebrovascular disease, a diastolic blood pressure of < 75 mmHg or > 86 mmHg, HbA1c > 6.2%, anticoagulant intake, and a lack of antiplatelets were associated with an increased risk of cerebrovascular recurrence. Most recurrent strokes were of the same subtype of index cerebral infarction. Of the 6 patients with cerebral hemorrhage, 5 had lacunar infarction as an index cerebral infarction, 6 had hypertension, 2 had a history of cerebral hemorrhage before admission, and 5 took an antithrombotic agent during the follow-up period (2 took an antiplatelet agent, and 3 took an anticoagulant agent).

(Jpn J Stroke 26 : 349—356, 2004)

# 脳梗塞の再発予防

～最近のエビデンスを踏まえて～

東京都済生会中央病院 内科 部長 高木 誠



## 1. 最近のわが国における脳梗塞の動向

脳卒中は現在日本人の死因の第3位を占めているが、脳卒中による死亡の68%は脳梗塞で、かつてもっとも多かった脳出血は現在では23%を占めるに過ぎない。脳卒中の総患者数で見ると脳梗塞の占める割合はさらに76%と大きくなり、人口の高齢化とともに今後も脳梗塞患者数の増加が予想されている。

脳卒中の問題点の一つは死には至らなくても後遺症が高頻度に残ることである。最近のわが国における脳梗塞急性期例の退院時の転帰をみても、死亡率は7%と少ないが、日常生活に介助を要する例が32%存在する。寝たきり患者を含めた要介護者の原因疾患の約4割を脳卒中患者が占め、社会的、経済的にも大きな問題を提起している。

## 2. 脳梗塞の臨床病型

脳梗塞は現在、アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心塞栓性梗塞、その他の脳梗塞の4つの病型に分けられている（表1）。病型によって成因や病態、予後が異なるので、急性期治療や再発予防における治療法を選択においても病型に配慮することが重

表1 脳梗塞の臨床病型

	アテローム血栓性梗塞	ラクナ梗塞	心塞栓性梗塞
成因	主幹動脈のアテローム硬化	穿通枝の血管壊死	心内血栓による塞栓
危険因子	高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙	高血圧	塞栓源心疾患（心房細動など）
退院時*1 ADL自立	63%	89%	63%
急性期*1 死亡率	6%	0%	10%

\*1：済生会中央病院データ

要である。

最近のわが国における各病型の頻度は、ラクナ梗塞39%、アテローム血栓性梗塞33%、心塞栓性22%、その他6%であった。従来わが国ではラクナ梗塞が約半数を占めるという報告が多かったが、最近ではアテローム血栓性梗塞が増加しており、その原因として脳梗塞危険因子としての糖尿病と高脂血症の増加が指摘されている。

## 3. 脳梗塞の再発率と再発予防対策

脳梗塞は再発率が高く、初発例では発症後5年以内に約30%が再発する。特に1年以内の再発率が約10%ともっとも高く、その後は年間5%程度の再発率がある。再発を繰り返すたびにADLの低下が進むので、

表2 脳梗塞の二次予防対策

<ul style="list-style-type: none"> <li>全症例に行うべき対策： 危険因子の管理（高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙、飲酒、身体活動減少、肥満）</li> <li>非心原性脳梗塞（アテローム血栓性梗塞とラクナ梗塞） 抗血小板薬：アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール</li> <li>心原性脳塞栓症 抗凝固薬：ワルファリン</li> <li>70%以上の症候性頸動脈狭窄 頸動脈内膜剥離術（CEA）</li> </ul>
--

予防が重要である。

現在、脳梗塞の二次予防対策として有効性が確立されているものを表2にあげる。全例に行うべき対策として危険因子の管理が、病型別、病態別に選択する治療法として抗血栓療法、頸動脈内膜剥離術がある。以下、各治療法の概略を述べる。

#### 4. 危険因子の管理

脳梗塞の危険因子には高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙、飲酒、身体活動の減少、肥満などが知られている。表3にアメリカ心臓協会（AHA）の危険因子の管理

表3 虚血性脳卒中二次予防のガイドライン（AHA：1999）

#### 危険因子の管理

危険因子	ゴール
高血圧	臓器障害なし SBP<140mmHg かつ DBP<90mmHg 臓器障害あり SBP<135mmHg かつ DBP<85mmHg
喫煙	禁煙
糖尿病	血糖<126mg/dL
脂質	LDL<100mg/dL HDL>35mg/dL TC<200mg/dL TG<200mg/dL
アルコール	適度な消費（≦2杯/日）
運動	30-60分、3-4回/週（中等度の運動）
体重	≦理想体重の120%

目標のガイドラインをあげた。本稿では特に重要な高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を取り上げる。

#### (1) 高血圧

高血圧は現在でも脳梗塞のもっとも重要な危険因子である。収縮期血圧、拡張期血圧ともに血圧値が高いほど脳梗塞、脳出血の発症率が高くなり、治療によって血圧を下げることにより脳卒中の発症率を低くできることが、多くの疫学研究、介入研究によって確認されている。また、脳卒中の一次予防には血圧値は低ければ低いほどよいとされる。

脳梗塞の二次予防に対しても血圧管理が有効であることを証明した研究にPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) がある。PROGRESSでは脳卒中またはTIAの既往のある例がACE阻害薬であるペリンドプリル群とプラセボ群に振り分けられ、その後の脳卒中再発率が比較検討された。4年間の観察の結果、ペリンドプリル群の脳卒中再発率はプラセボ群に比べ28%低かった。しかし、ペリンドプリル単独投与群ではこの差は5%と有意ではなく、ペリンドプリルと利尿薬であるインダパミドを併用した群にのみ有意な差がみられた（43%の減少）。両群の平均血圧値の差は単独療法群では5/3 mmHg、併用療法群では12/5 mmHg（いずれもペリンドプリル群で低値）で、両群間の脳卒中減少率の差は血圧降下度の違いによるものと考えられる。この試験は

もともとACE阻害薬の脳卒中再発予防効果を検討することが目的であったが、脳卒中の予防には使用する薬剤の種類よりも血圧をきっちりと下げることがより重要であることを証明した結果となった。

従来、脳梗塞の慢性期には血圧をあまり下げることが好ましくないとされてきた。その理由として脳梗塞患者では脳循環の自動調節域の下限が血圧の高い方（右方）へシフトしているため、血圧を下げ過ぎると脳血流量の減少を招く危険性があるからと説明されてきた。しかし、最近では血圧値を長期にコントロールすると自動調節域の下限の上方へのシフトは正常化することが確認されており、やはり血圧は十分にコントロールすべきであると考えられるようになってきた。ただし、アテローム血栓性梗塞では血圧の下げ過ぎは逆に再発率を増加させるとの報告もあり、再発予防のために血圧はどこまで下げるべきかの結論は得られていない。しかし、少なくとも高血圧の基準である140/90mmHg未満には管理すべきである。

## (2) 糖尿病

糖尿病も脳梗塞の危険因子であることが多くの疫学研究によって確認されている。また我々の施設のデータでは血糖コントロールの不良な者ほど脳梗塞の発症率が高くなることが明らかであった。しかし、糖尿病患者における治療介入研究であるUKPDS (UK Prospective Diabetes Study) では、血糖コントロールを厳格に行っても脳

卒中の発症率は減少しなかった。一方、血圧の厳格な管理により脳卒中発症率は半減し、糖尿病例では脳卒中予防のために、より一層の厳格な血圧管理が重要であることが明らかとなった。

糖尿病例は脳梗塞の再発率も高いことが明らかにされている。再発予防に対する血圧管理や血糖管理の有効性を直接証明した研究はないが、一次予防の成績から考えて、糖尿病例では血圧値の目標として130/85mmHg以下、血糖管理はHbA1c6.5%以下程度をまず目指したい。

## (3) 脂質代謝異常

脂質代謝異常は冠動脈疾患では重要な危険因子であることが確立されているが、従来脂質代謝異常と脳梗塞の発症率には強い関係はないとする疫学研究が多かった。むしろわが国の古い研究では血清コレステロールの低値が脳出血の危険因子となることが報告されている。

しかし、最近になってコレステロールと脳梗塞の関係が注目されるようになった。それは高脂血症治療薬であるスタチン (HMG CoA 還元酵素阻害薬) による冠動脈疾患の予防を目的とした介入研究において、心筋梗塞だけではなく脳梗塞の発症も20~30%減少することが明らかになったためである。シンバスタチンを用いたHPS (Heart Protection Study) では、脳卒中の病型別の発症率を検討した結果、脳梗塞の発症率は30%と有意に減少したのに対し、脳出血の発症率に差はみられず、スタチンによ



るコレステロール低下が脳出血の危険性を高めることはないと言われた。

またスタチンにはコレステロール低下作用だけではなく、頸動脈のアテローム硬化の進展や不安定化を抑制する作用があることが多くの研究によって明らかにされており、スタチンによる脳梗塞発症率の減少にはコレステロール低下作用とともにそれ以外の抗アテローム硬化作用が関与している可能性がある。

脳梗塞の再発予防のための血清脂質の管理目標は、日本動脈硬化学会のガイドラインではカテゴリーB4として、TC200mg/dl未満、LDL-C120mg/dl未満、HDL-C40mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl未満とされている。

## 5. 抗血栓療法

### (1) 非心原性脳梗塞

心塞栓性梗塞（心原性脳塞栓症）以外の脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の二次予防には抗血小板薬が有効であることが多くの介入研究によって明らかにされている。これらの抗血小板薬による介入研究のメタ解析を行っているATT (Antithrombotic Trialists' Collaborations) によれば、TIA、脳梗塞患者における抗血小板薬による二次予防効果は、血管事故（心筋梗塞、脳卒中、血管死）に対して22%、脳卒中だけでは25%のオッズ減少とされている。

現在わが国では脳梗塞患者に適応のある抗血小板薬にはアスピリン、チクロピジン、

シロスタゾールがある。まず第一選択薬は効果、副作用、薬価などの点から低用量アスピリンとするのが国際的な標準である。チクロピジンはアスピリンよりも二次予防効果は12%大きい、稀に顆粒球減少、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、肝機能障害などの重篤な副作用が生じるため、わが国では二次選択薬となっている。国際的には同じ系統の薬剤でより副作用の少ないクロピトグレルが二次選択薬の標準になっており、現在わが国でも治験が進められている。

シロスタゾールは閉塞性動脈硬化症（ASO）の治療薬であるが、わが国で行われたプラセボを対照とした脳梗塞の二次予防試験（CSPS: Cilostazol Stroke Prevention Study）の結果、脳梗塞の再発率を約40%減少させることが明らかとなり（表4）、最近脳梗塞の再発予防に対する効能追加が承認された。CSPSではアテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞の病型別の再発予防効果が検討されているが、いずれの病型に対しても等しく有効であることが確認さ

表4 Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)

	薬剤	総観察年数	年間発症率 (%)	相対リスク減少率 (%)
全梗塞	シロスタゾール	889.6	3.37	41.7 (P<0.05)
	プラセボ	986.0	5.78	
ラクナ梗塞	シロスタゾール	673.8	2.97	43.4 (P<0.05)
	プラセボ	734.4	5.25	
アテローム血栓性梗塞	シロスタゾール	109.8	6.37	39.8
	プラセボ	104.0	10.58	

(Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease, 2000)

れた。従来ラクナ梗塞の再発予防に抗血小板薬が有効であることを証明した研究はなかったため、この結果は臨床的に重要である。

アスピリンは脳梗塞の再発予防に有効であるが、脳出血の発症率も若干高くなることが知られている。我々の施設のデータでは、脳梗塞後に脳出血を発症する例は多発性のラクナ梗塞例に多く、またアスピリンまたはワルファリンなどの抗血栓薬を服用中の患者に多かった。最近MRIのT2・(T2スター)強調画像が脳内の無症候性微小出血の診断に有力であることが指摘されており、またアスピリン服用中に脳出血を発症した例では無症候性微小出血が高頻度にみられることから、脳出血発症の危険を予知する検査法として期待されている。ちなみに前述したCSPSではシロスタゾール群の脳出血発症率はプラセボ群と差はなかったため、アスピリン投与により脳出血発症の危険性が高いと考えられる症例(MRIにおける多発性ラクナ梗塞、脳室周囲の白質病変、微小出血の存在)ではシロスタゾールを第一選択とするのも一つの考えである。

## (2) 心塞栓性梗塞(心原性脳塞栓症)

心塞栓性梗塞のもっとも重要な塞栓源は高齢者に多い非弁膜症性心房細動(NVAF)である。NVAFのある者は年間約5%の脳卒中発症率があるが、心塞栓性梗塞は脳梗塞の中でももっとも重症となりやすく、現在でも約10%の死亡率があり転帰不良な

ため、その予防は臨床的にきわめて重要である。特に過去にTIAまたは脳卒中の既往のある例では、塞栓症再発の危険は約2.5倍となり、年間発症率は12.5%にも及ぶので、再発予防対策が必須である。

これまでに行われた介入研究によりNVAF例の脳卒中の再発予防にはアスピリンの効果は小さく(脳卒中減少率20%)、ワルファリンによる抗凝固療法が有意に優ることが明らかとなっている(脳卒中減少率60%)。しかし、ワルファリンは用量調節が難しいこと、他の薬剤や食物との干渉作用が多いことなどから、ガイドラインでは抗凝固療法の適応があるとされる患者でも実際には実施されていないことが少なくない。最近ワルファリンに代わる経口抗凝固薬として抗トロンビン薬であるximelagatranが注目されている。ximelagatranは用量調節の必要がなく、また干渉作用も少ないことから、投与が簡便なことが利点である。現在ワルファリンとの比較試験が進行中であるが、これまでのところ期待できる結果が得られており、今後の展開が期待できる。

## 6. 頸動脈内膜剥離術(Carotid endarterectomy : CEA)

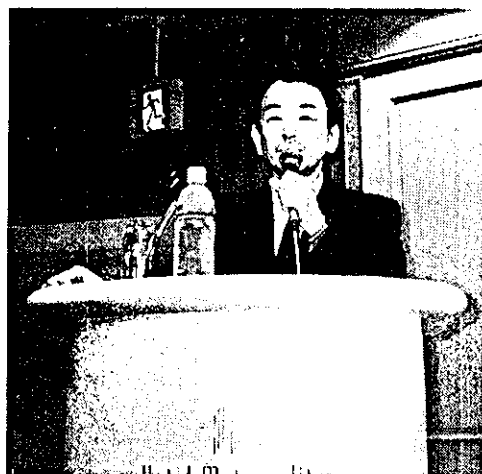
頸動脈に70%以上の高度狭窄があり、TIAまたは軽症脳梗塞の既往のある患者では、抗血小板薬だけではなく、それに加えて外科的にCEAを加えた方が脳梗塞の再発予防効果が大きいことが明らかにされて

いる。ただし無症候性頸動脈狭窄に対する手術適応については十分なコンセンサスが得られていない。いずれにしても総頸動脈分岐部から内頸動脈起始部（ほぼ甲状軟骨上縁にあたる）に血管雑音の聞こえる患者では一度は超音波検査を行って高度狭窄の有無を確認しておくべきである。

## 7. おわりに

脳梗塞の再発予防に対し、すでにその有効性が確立されている治療法を中心に解説した。血圧や脂質の管理など、これまでの医療の常識からは発想の転換が必要と思わ

れる新たな展開がみられていることを理解していただきたい。本小論が実地医家の診療に少しでもお役に立てれば幸いである。



(担当・川邊兼美)

## 略 歴

たか ぎ まこと  
高 木 誠 (1954年8月30日東京生まれ)

- 1979年3月 慶応義塾大学医学部卒
- 6月 東京都済生会中央病院内科研修医
- 1981年6月 同内科専修医（神経内科専攻）
- 1983年7月 日本神経学会認定医
- 1984年6月 東京都済生会中央病院神経内科医員
- 1984年10月 日本内科学会認定内科専門医
- 1987年9～11月 Montefiore Medical Center (New York) 神経病理部門留学
- 1989年12月 医学博士（慶応義塾大学）
- 1993年4月 東京都済生会中央病院内科医長
- 1998年4月 慶応義塾大学医学部内科客員講師
- 2002年10月 東京都済生会中央病院内科部長

主な学会：日本神経学会（評議員）、日本脳卒中学会（評議員）、日本内科学会、  
日本神経治療学会、日本老年医学会、日本神経病理学会、日本脳循環代謝学会

主な著書：脳血管障害 その臨床的アプローチ（共編、医学書院、1994）、脳卒中学  
The Frontiers of Strokeology（共編、医学書院、1998）、メイヨークリニック  
脳卒中ハンドブック（共監訳、メディカル・サイエンス・インターナショナル、  
1998）など

## 症例報告

大動脈内バルーンパンピング後にコレステロール  
塞栓による脊髄梗塞を合併した1例仙石 鍊平<sup>3)</sup> 星野 晴彦<sup>1)</sup> 高木 誠<sup>1)</sup> 折笠 英紀<sup>2)</sup> 山崎 一人<sup>2)</sup>

要旨：症例は、基礎疾患に糖尿病、高血圧、高脂血症のある62歳男性である。入院時に左室不全をおこし、大動脈内バルーンパンピング (IABP) を施行した。IABP 抜去後3日目 (入院後第7病日 (以下、第7病日)) より突然両下肢の麻痺が出現し、脊髄 MRI で第11胸椎から第1腰椎レベルの脊髄が T<sub>2</sub> 強調画像で高信号をみとめた。第19病日に心原性ショックで永眠し、剖検でコレステロール塞栓による広範な脊髄梗塞を確認した。塞栓にはコレステロール栓子のみからなる塞栓と、器質化した塞栓の2種類が存在した。高度な動脈硬化が存在する動脈に侵襲的な治療を施行する際は、コレステロール塞栓による脊髄梗塞をひきおこす可能性があり注意を要する。

(臨床神経, 44:604-608, 2004)

Key words: 大動脈内バルーンパンピング, 脊髄梗塞, コレステロール塞栓, 動脈硬化症

## はじめに

脊髄血管障害は脳血管障害にくらべまれな疾患であり、脊髄梗塞は脳卒中入院の1.2%を占めるに過ぎない<sup>1)</sup>。脊髄梗塞の原因としては種々のものが挙げられるが、医原性のものとしては心臓カテーテル検査、腎動脈塞栓術、などが知られている<sup>2)</sup>。

今回われわれは、不安定狭心症による左室不全に対し大動脈内バルーンパンピング (IABP) を挿入した後に、脊髄梗塞を合併した症例を経験した。病理解剖にて下部胸髄 (Th8) から仙髄にわたりコレステロール塞栓による梗塞巣を確認できたため、ここに考察を加え報告する。

## 症 例

62歳の男性が糖尿病、高血圧、高脂血症にて1990年頃より他院にて治療されていた。2000年7月4日頃より労作時に胸痛が出現したため近医を受診し、狭心症がうたがわれニトロ製剤を投与されていた。7月14日に会社にてデスクワークをしている際に胸痛が出現した。ニトロ製剤を舌下したが症状が軽快しなかったため、当院救急外来受診となった。

既往歴は1991年に脳梗塞に罹患しているが、詳細は不明である。また、1999年に交通事故ゆえにあったが脊髄損傷などはなかった。

家族歴は、特記すべきことはない。

喫煙歴は、20歳時より30本/日。飲酒歴は、20歳時より日

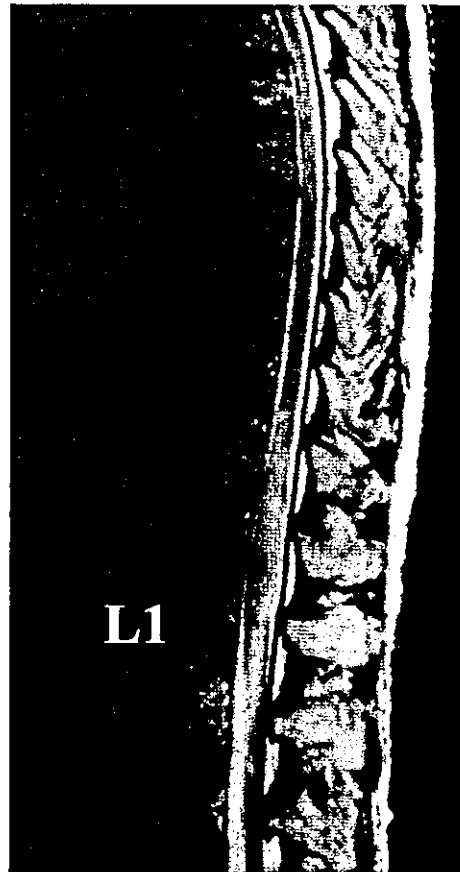


Fig. 1 MRI of spinal cord on the 12th hospital day. T2 weighted image (1.5 tesla, TR/TE: 3,000/80 msec) showed a swelling of spinal cord from lower thoracic to lumbar level.

<sup>1)</sup> 東京都済生会中央病院 神経内科 (〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17)

<sup>2)</sup> 同 病理科

<sup>3)</sup> 現 東京慈恵会医科大学医学部神経内科 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

(受付日: 2003年12月11日)

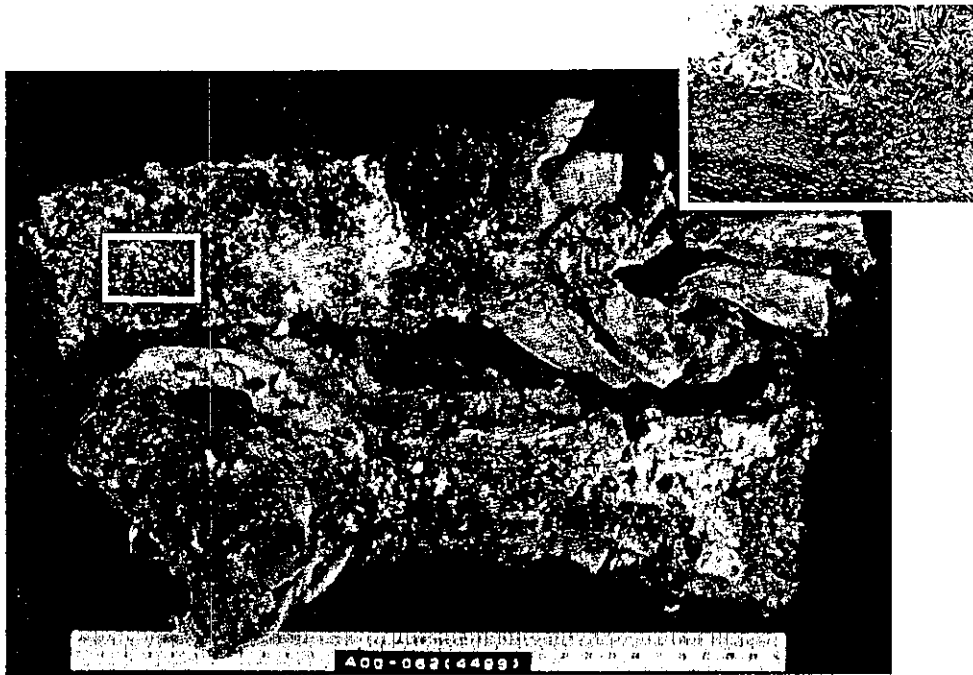


Fig. 2 Postmortem aortic specimen with diffuse ulceration and atherosclerosis. Microscopical section (insertion in upper right) of square marking (white square). Insertion: aortic wall depositing numerous cholesterol crystals. (Hematoxylin and eosin stain)

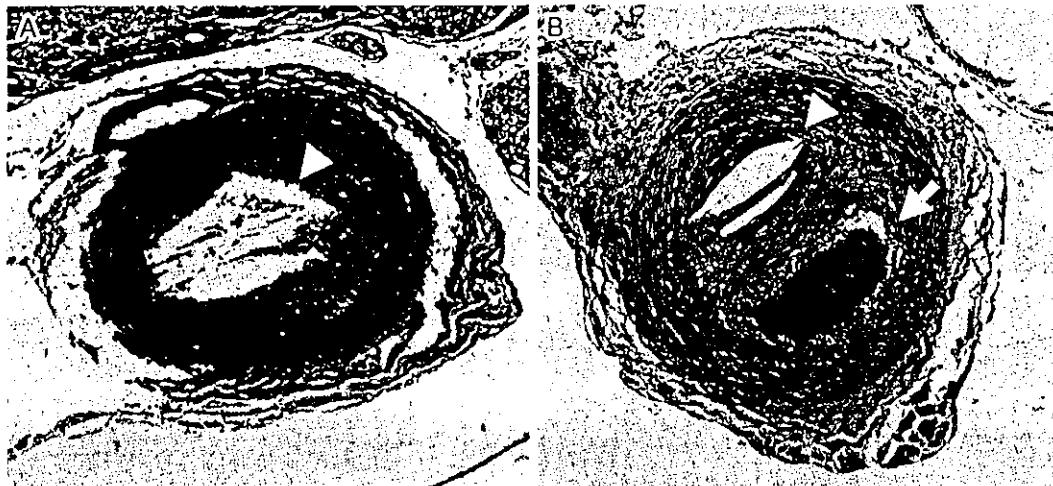


Fig. 3 AB: Microscopic sections of cholesterol emboli (arrow heads). B: Narrowed or recanalized lumen with organization. Relative old cholesterol emboli of spinal artery (arrow). (Hematoxylin and eosin stain)

本酒を3合/日。

入院時身体所見：血圧140/80mmHg, 心拍数102/min (整). 結膜貧血, 黄染をみとめず. 心音はS3, S4を聴取し gallopであった. 呼吸音は右下肺野に喘鳴を聴取した. 腹部は平坦, 軟で下腿浮腫や神経学的異常所見はみとめなかった.

検査所見：WBC 10,300/mm<sup>3</sup>, LDH 662IU/Lと高値を示

したがCKは95IU/L (CK-MB 10IU/L 10.5%)と正常範囲内であった. また, UN 65mg/dl, Cr 4.8mg/dl, CCr 12.1ml/min. と腎不全に陥っており尿検査は蛋白(2+)であった.

入院後経過：当院救急外来受診時の心電図, ニトロ製剤にて胸痛が軽快しないことなどから不安定狭心症と診断し, CCUに緊急入院となった. 同日施行した心臓カテーテル検査

で冠動脈3枝に狭窄をみとめ、左室駆出率は15%といちじるしく低下していた。カテーテル検査施行中に血圧の低下をみとめたため、直ちにIABPを左大腿動脈より挿入した。基礎疾患に糖尿病があり、腎不全状態に陥っていたため内科的治療で経過観察することとした。第3病日頃より左下腿紫斑が出現し冷感をともなうようになり、さらに第4病日には同部位に非常に強い痛みが出現した。CK高値を示していたためIABPを抜き(挿入後72時間)、下肢動脈造影を施行した。その結果、左膝窩動脈より末梢部の閉塞をみとめたため、血栓除去術を施行した。病理所見ではコレステロール塞栓はみとめず、脂肪織に付着した血栓のみがみとめられ、閉塞性動脈硬化症と診断した。IABP抜き3日後の第7病日に両下肢の運動麻痺(両側膝立保持不可)が出現し、神経学的所見は意識清明、温痛覚・触覚共に両膝下より完全脱失、筋力は両大腿筋の収縮をわずかにみとめる程度(徒手筋力テストにて1/5)に低下、病的反射はみとめなかった。第12病日に脊髄MRIを施行したところ、T<sub>2</sub>強調像で椎体レベルのTh11~L1に高信号領域と脊髄の腫脹をみとめ(Fig. 1)、臨床症状と合わせて脊髄梗塞と診断した。その後、第19病日に心原性ショックをおこし、再度IABP挿入を施行したが改善せず永眠された。

剖検所見：肉眼的に大動脈の粥状硬化を広範囲にわたってみとめた(Fig. 2)。脊髄は肉眼的には下部胸髄から腰髄にかけて高度の腫脹を呈し、組織学的には下部胸髄から仙髄にかけて梗塞をみとめた。梗塞巣は頭側では前索に限局しており、下部胸髄からは白質全般に広汎に梗塞をみとめた。腰膨大部の梗塞がとくに高度であり横断面全体が梗塞に陥っていた。顕微鏡学的には梗塞巣は、細胞反応をともなわない凝固壊死のみの部分と、組織球を中心として炎症性細胞浸潤をともなうやや時間の経過した部分が混在しており、種々の時期の像が存在したことが示唆された。血管内のコレステロール栓子は、わずかに上部胸髄にもみとめられたが、大部分は梗塞部の脊髄に集中していた。前脊髄動脈に優位であるが、後脊髄動脈にも塞栓はみとめられた。塞栓にはコレステロール栓子のみからなる新しい塞栓と、異物反応をともなう器質化したやや時間の経過した塞栓の2種類が存在した(Fig. 3)。

考 察

脊髄梗塞の病因としては、以前は梅毒による動脈炎が多いといわれていたが、最近では大動脈疾患(とくに胸・腹部大動脈瘤)が主な原因となっている<sup>2)</sup>。Cheshireら<sup>2)</sup>の報告によると脊髄梗塞患者44症例中脊髄梗塞の原因としては大動脈瘤修復が10例と一番多く、他に外傷性大動脈瘤破裂、心停止、動静脈奇形などがありまれに医原性(脊髄動脈造影、腹腔神経叢ブロック、腹部大動脈造影、分娩中の腰部硬膜外麻酔、腎動脈塞栓術など)があるとしている。

IABPは1968年に大腿部から施行<sup>3)</sup>されて以来、その合併症の頻度は6~46%<sup>4)</sup>であり、重篤なものとしては塞栓除去術や下肢切断を必要とする重症の下肢虚血、大動脈解離、バルーンの破裂、デブリドメントを要する深部創部感染等がある。軽

Table 1 Reported 18 cases of neurological problems after IABP insertion.

Authors	Year	Sex/ Age	Surgery	Time of onset post-IABP insertion	Neuroproblems/ Level of injury	Outcome	Autopsy result
Tyras & Willman? <sup>5)</sup>	1978	M/61	CABG	during IABP (48 hours)	PP/T12	Died	Dissecting hematoma of aorta
Macovick et al. <sup>6)</sup>	1980	F/57	LVA	several minutes after IABP removed during IABP	PP/T5	Died	
Criado et al. <sup>9)</sup>	1981	M/60	CABG	during IABP	PP/T10	Died	No evidence of spinal cord
		M/34	CABG	during IABP	Partial paralysis right leg	Died	
Singh et al. <sup>10)</sup>	1983	F/32	MVR	during IABP (44 hours)	PP/T11	No change	No evidence of spinal cord
		M/46	PRE-OP	during IABP (48 hours)	Transient PP/L1	Recovered	
Rose et al. <sup>11)</sup>	1984	F/66	PRE-OP	during IABP (14 hours)	PP/T10	Died	Not done
Scott et al. <sup>12)</sup>	1985	M/67	PRE-OP	during IABP (15 minutes)	PP	No change	
Seifert et al. <sup>13)</sup>	1986	M/69	PRE-OP	3 days after IABP removed	PP	No change	No change
Harris et al. <sup>14)</sup>	1986	F/72	PRE-OP	after IABP removed	PP/T10	Recovered	
Riggle & Oddi. <sup>15)</sup>	1989	M/72	CABG	during IABP	PP/T10	Died	Atheromatous emboli of spinal, mesenteric and abdominal arteries
Orr et al. <sup>16)</sup>	1989	M/59	CABG + ASD	during IABP (36 hours)	PP	Died	
Stavridis & O'Riordan. <sup>17)</sup>	1995	F/41	CABG	—	PP/T10	No change	Spinal necrosis, no aortic dissection or hematoma
Hurlé et al. <sup>18)</sup>	1997	M/69	CABG	after IABP removed	PP/T10	No change	
Beholz et al. <sup>19)</sup>	1998	M/61	PRE-OP	—	PP/T8	No change	No change
Bencio et al. <sup>20)</sup>	1999	M/66	CABG	after IABP removed	PP	No change	
This case	2001	M/49	CABG	—	PP/T5	No change	Atherosclerotic change of aorta spinal cord infarction, and spleen intarction
		M/62	PRE-OP	3 days after IABP removed	PP/T8	Died	

Legends : CABG=Coronary artery bypass grafting ; LVA=Left ventricular aneurysm ; MVR=Mitral valve replacement ; OP=Operation ; PRE-OP=Pre operation ; ASD=Atrial septal defect ; PP=Paraplegia

度合併症としては穿刺部からの出血、表層部感染等が報告されている<sup>9)</sup>。一方、神経学的な合併症として脳卒中、麻痺、ニューロパチー、虚血性神経炎、神経痛、下垂足などの報告がある<sup>6)</sup>。

IABP 後に対麻痺をきたした症例はこれまでに本症例をふくめて18例が報告されている (Table 1)。死亡率は44% (8例)であり、そのうち病理解剖がおこなわれたのは本症例をふくめ4例であった。IABP にもなる対麻痺がおこる機序は2つ考えられている。1つは、胸部大動脈解離や外膜下血腫により脊髄にとっての栄養動脈である根動脈の閉塞がおこり脊髄梗塞を合併するというものであり、もう1つは上記のような動脈解離や血腫の存在なしにアテローム性栓子が Adamkiewicz 動脈を閉塞するという塞栓性の機序によるものである。本症例では大動脈に潰瘍をともなう高度のアテローム硬化を確認し、コレステロール塞栓が下部胸髄 (Th8) から仙髄にかけて存在し、脊髄以外の臓器として脾臓にもコレステロール塞栓をみとめたことから大動脈からのアテローム性栓子による脊髄梗塞と診断した。本症例に類似した報告として、Harris ら<sup>10)</sup>は IABP 後に突然の両下肢麻痺をみとめた症例の病理所見で腰髄灰白質の3分の2に近い広範な梗塞巣、同レベルの小さな根動脈にコレステロール栓子をみとめ他臓器 (両側腎臓、副腎皮質、脾臓) にも梗塞をみとめたことを報告している。

本症例で脊髄梗塞に陥っている周囲の動脈を顕微鏡学的に観察すると、Th9 付近の動脈内には多発性に新しい塞栓をみとめるが、下部腰髄に行くにしたがい器質化像をともなうやや陳旧性の塞栓を動脈内にみとめるようになる。これは元来無症候性に多発性に微小な脊髄梗塞巣を生じていたところへ、今回の IABP による新たなコレステロール塞栓が加わったため広範な梗塞にいたったことを示しているものと考えられた。

Table 1 で示した過去の報告症例はいずれも重度の冠動脈疾患に罹患しており、高度の大動脈硬化が存在していたであろうことが容易に推測できる。本症例においても大動脈全体にわたり潰瘍をともなった高度のアテローム硬化をみとめており、IABP 挿入によって大動脈壁内のプラークが力学的に遊離されやすくなりコレステロール栓子が脊髄を始めとする各臓器へと遊離し塞栓症をおこしたと考えられた。

また、両下肢麻痺を生じた時期が IABP 抜去後であった症例は、本症例をふくめ6例であった。その中でも抜去後数日を経て麻痺が生じたのは本症例をふくめ2例であり、他の4例は抜去後数分ないし数時間で麻痺が出現している。IABP を抜き去ったにもかかわらず、症状の進行をみとめた理由として Scott ら<sup>12)</sup>は IABP を挿入する際に若干の動脈壁の解離が生じ、2次的に血腫が増大しておこったのではないかと考察しているが、われわれの症例では明らかな動脈解離の所見はなく、IABP 挿入を契機に大動脈壁の壁にアテロームが遊離し、塞栓性に脊髄動脈を閉塞したことが今回の梗塞の原因と考えられた。粥状硬化の強い症例に IABP を挿入することは、上述のような危険性があることを常に念頭に置いて実施する

べきであり、脊髄血管障害の1原因としてコレステロール塞栓も重要であることを報告した。

本論分の要旨は、日本神経学会関東地方会 (2001年6月13日、東京) にて発表した。

## 文 献

- 1) Sandson TA, Friedman JH: Spinal cord infarction; Report of 8 cases and review of literature. *Medicine* 1989; 68: 282—292
- 2) Cheshire WP, Santos CC, Massey EW, et al: Spinal cord infarction: Etiology and outcome. *Neurology* 1996; 47: 321—330
- 3) Kantrowitz A, Tjønneland S, Freed PS, et al: Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968; 203: 113—118
- 4) Braunwald E: The ventricular assist device. In *Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed, ed by Braunwald E, W.B. Saunders, 1997, p 536
- 5) Gottlieb SO, Brinker JA, Borkon AM, et al: Identification of patients at high risk for complications of intraaortic balloon counterpulsation: A multivariate risk factor analysis. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1135—1139
- 6) Honet JC, Wajszczuk WJ, Rubenfire M, et al: Neurological abnormalities in the leg (s) after use of intraaortic balloon pump: Report of six cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56: 346—352
- 7) Tyras DH, Willman VL: Paraplegia following intraaortic balloon assistance. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 164—166
- 8) Macoviak J, Stepenson LW, Edmunds LH Jr, et al: The intraaortic balloon pump: An analysis of five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 451—458
- 9) Criado A, Agosti J, Horno R, et al: Paraplegia following balloon assistance after cardiac surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1981; 15: 103—104
- 10) Singh BM, Fass AE, Pooley RW, et al: Paraplegia associated with intraaortic balloon pump counterpulsation. *Stroke* 1983; 14: 983—986
- 11) Rose DM, Jacobowitz IJ, Acinapura AJ, et al: Paraplegia following percutaneous insertion of intra-aortic balloon. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 788—789
- 12) Scott IR, Goiti JJ: Late paraplegia as a consequence of intraaortic balloon pump support. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 300—301
- 13) Seifert PE, Silverman NA: Late paraplegia resulting from intraaortic balloon pump. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 700
- 14) Harris RE, Reimer KA, Crain BJ, et al: Spinal cord infarction following intraaortic balloon support. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 206—207
- 15) Riggie KP, Oddi MA: Spinal cord necrosis and paraplegia

- as complications of the intra-aortic balloon. Crit Care Med 1989; 17: 475—476
- 16) Orr E, McKittrick J, D'Agostino R, et al : Paraplegia following intra-aortic balloon support. Report of a case. J Cardiovasc Surg 1989; 30: 1013—1014
- 17) Stavridis GT, O'Riordan JB : Paraplegia as a result of intra-aortic balloon counterpulsation. J Cardiovasc Surg 1995; 36: 177—179
- 18) Hurlé A, Llamas P, Meseguer J, et al : Paraplegia complicating intraaortic balloon pumping. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1217—1218
- 19) Beholz S, Braun J, Ansoerge K, et al : Paraplegia caused by aortic dissection after intraaortic balloon pump assist. Ann Thorac Surg 1998; 65: 603—604
- 20) Benficio A, Moreira LF, Auler JOC Jr, et al : Paraplegia following intraaortic balloon circulatory assistance. Arq Bras Cardiol 1999; 72: 490—492

### Abstract

#### Spinal cord infarction due to cholesterol emboli complicating intra-aortic balloon pumping (Case report and review of the literature)

Renpei Sengoku, M.D.<sup>3)</sup>, Haruhiko Hoshino, M.D.<sup>1)</sup>, Makoto Takagi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Hideki Orikasa, M.D.<sup>2)</sup> and Kazuto Yamazaki, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Jikei University School of Medicine

A 62-year-old man with diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia was admitted to our hospital because of sudden onset of left chest pain. He was diagnosed with unstable angina with left heart failure and underwent intra-aortic balloon pumping (IABP) immediately. On the 3rd day after removal of the IABP (7th hospital day), he developed sudden paraplegia with pain. Spinal MRI on the 12th hospital day revealed a spinal swelling (Th11-L2). He was died of cardiac shock on the 19th hospital day. Autopsy examination of the spinal cord revealed a large infarct from the lower thoracic segment to the sacral segment. Microscopic examination of these areas disclosed occlusive emboli most frequently of the anterior spinal arteries including posterior spinal arteries. These emboli were found in two different forms, one consisting of new cholesterol emboli and the other of old atheromatous emboli. On autopsy, the aorta exhibited severe atherosclerosis with multiple ulcerative plaques, and there was infarction of the spleen. In our case, spinal cord infarction was caused by a massive amount of cholesterol crystals from the aorta related to IABP.

(Clinica Neurol, 44 : 604—608, 2004)

**Key words :** intra-aortic balloon pumping, spinal infarction, cholesterol embolism, atherosclerotic change



## 治療レビュー

# 脳梗塞の急性期治療と再発予防 ——最近の話題——

東京都済生会中央病院 副院長/神経内科 たかぎ まこと  
高木 誠

### abstract

最近発表された「脳卒中治療ガイドライン2004」の内容を中心として、現在のわが国における脳梗塞の急性期治療と再発予防の現状と課題をまとめた。急性期治療としては脳保護療法（エダラボン）、抗血小板療法（アスピリン、オザグレル）、抗凝固療法（アルガトロバン）が主体であるが、最近わが国でも血栓溶解療法（t-PA）の治験が終了し、今後の早期承認が期待されている。再発予防には高血圧をはじめとした危険因子の厳格な管理、非心原性脳梗塞に対する抗血小板薬、心原性脳塞栓症に対する抗凝固薬、70%以上の頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜剥離術の有効性が確立されている。

### はじめに

本邦における脳卒中の治療と予防に関する最もホットな話題は、年明けに関連5学会合同の「脳卒中治療ガイドライン2004」（以下ガイドライン）が発表されたことであろう。ガイドラインの詳細は日本脳卒中学会のホームページ（<http://www.jsts.gr.jp/index.html>）から閲覧することができるので参照していただきたい。本稿ではガイドラインの内容を踏まえて、本邦における脳梗塞の急性期治療と再発予防の現状、課題、最近の話題などについて解説する。本稿の中に記載する各治療法の推奨グレードはガイドライン委員会によるものである（表1）。

### 脳梗塞の急性期治療

#### ● 1. 血栓溶解療法

1995年に米国のNINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）

が発症3時間以内に組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の静脈内投与による血栓溶解療法を受けた脳梗塞患者は、プラセボ群に比べ3ヵ月後のADLが良好であることを証明した<sup>1)</sup>。この試験は脳梗塞も心筋梗塞と同様に超早期治療が重要であることを証明した点で大きな意義をもつ。

米国では1996年に発症3時間以内の脳梗塞に対してt-PAが承認され、以後脳卒中患者の早期受診、早期治療を啓蒙するブレインアタックキャンペーンが行われている。しかし、現在でも脳梗塞患者のうち、血栓溶解療法を受ける患者は5%程度にすぎないとされ、3時間以内という時間的な制限（therapeutic time window）が普及に大きな障壁となっている。現在のところ、3時間を超えた静脈内投与による血栓溶解療法の有効性は否定的であるが、経動脈的投与では6時間以内まで有効であることが示唆されている。血栓溶解療法の最も大きな問題点は治療

表1 脳卒中治療の推奨グレード (脳卒中治療ガイドライン2004より)  
脳卒中の recommendation grade に関する委員会の分類

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

後の出血性脳卒中（脳出血，出血性梗塞を含む）の増加である。臨床所見，検査所見，画像所見などから出血の危険性の高い症例をいかに除外するかがポイントであり，米国ではNINDSの試験プロトコルに準じた治療ガイドラインが示されている<sup>2)</sup>。

t-PAによる血栓溶解療法はガイドラインでもグレードAという高い評価を受けているが，わが国ではまだ未承認である。しかし，本邦でもすでに昨年NINDS試験と同様のプロトコルによるオープン試験が終了しており，今後この試験成績をもとに本邦でも承認されることが期待されている。

## ● 2. 脳保護療法

神経細胞が虚血により死に至る機序については多くの基礎実験の成績があり，動物ではこれらの機序に介入する様々な薬剤が脳梗塞に有効であることが報告されている。しかし，臨床試験で明らかな有効性が証明された薬剤は，現在わが国で承認されているラジカル消去薬であるエダラボンのみである。わが国で行われたランダム化比較試験でプラセボに対する有効性が証明されたが<sup>3)</sup>，症例数が少なく他に同様の試験がないことからガイドラインでの推奨グレードはBとなっている。

エダラボンは発症24時間以内の脳梗塞に適応があるが，心原性脳塞栓症をはじめ脳梗塞のどの臨床病型にも使用可能であり，また比較的安全性が高いと考えられていたことか

ら，わが国では平成13年6月の発売以来，すでに30万例以上に投与された<sup>4)</sup>。その結果，頻度は低いが（0.1%以下）重篤な急性腎障害が生じる症例があることがわかり注意が喚起されている。

脳保護薬は血栓溶解療法に先行して，または同時に投与することにより，血栓溶解療法のtherapeutic time windowを延長する可能性もあり，今後新たな薬剤の開発が期待される。

## ● 3. 抗血小板療法

アスピリン（160～300 mg/日）は脳梗塞急性期にも有効であり，ガイドラインではt-PAと同様にグレードAの推奨を受けている。しかし，アスピリンの脳梗塞急性期のNNT（Number needed to treat）は100を超え，効果は小さい。

わが国ではアスピリンに代わる抗血小板薬としてオザグレルナトリウムが広く使われている。本邦で行われた臨床試験で発症5日以内の非心原性脳梗塞（脳血栓症）に対する有効性が証明され<sup>5)</sup>，わが国では最も広く使われている急性期抗血栓薬である（グレードB）。層別解析の結果では脳血栓症の中でもラクナ梗塞により有効であることが示唆されている。

世界的には，より強力な抗血小板薬としてGp IIb/IIIa拮抗薬であるabciximabの発症6時間以内の脳梗塞治療薬としての有効性が

検討されている<sup>6)</sup>。

#### ● 4. 抗凝固療法

ヘパリンは古くから脳梗塞の症状進行の阻止、心原性脳塞栓症の急性期再発予防などを目的に脳梗塞急性期治療薬として使われているが、未だその有効性を証明したエビデンスはなく、ガイドラインでもその推奨度は低い(グレードC1)。ヘパリンは急性期の再発率を明らかに減少させるが、同時に出血性脳卒中の頻度を増加させ、効果が相殺されてしまうことが問題である。

本邦ではヘパリンに代わり、発症48時間以内のアテローム血栓性梗塞には抗トロンビン薬であるアルガトロバンが使われることが多い。しかし、アルガトロバンの有効性の証明も本邦における小規模試験の結果だけに留まり<sup>7)</sup>、ガイドラインにおける推奨度はオザグレルと同様のグレードBである。また本邦で行われたオザグレルとアルガトロバンの比較試験<sup>8)</sup>では、皮質枝領域梗塞にはアルガトロバンが、穿通枝領域梗塞にはオザグレルがより有効であることが示唆されており、これらの結果からわが国では急性期脳梗塞の第一選択薬として、ラクナ梗塞にはオザグレル、アテローム血栓性梗塞にはアルガトロバンが使われることが多い。

### 脳梗塞の再発予防

脳梗塞の再発率は高く5年間で約30%の再発率がある。特に最初の1年間で10%と高く、その後は年間5~6%である。再発を繰返すことにより、さらにADLは低下するので、脳梗塞の再発予防は重要な問題である。

#### ● 1. 危険因子の管理

高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙、飲酒、身体活動減少、肥満などの危険因子の管理は全例に行うべきである。

特に高血圧の管理が最も重要であり、降圧

療法が再発予防に有効であることが証明されている(グレードA)。脳梗塞患者を対象とした二次予防試験であるPROGRESS試験では、アンギオテンシン変換酵素阻害薬のペリンドプリルと利尿薬のインダパミドの併用により血圧値が対照群より12/5 mmHg低下することにより脳卒中再発の相対リスクが48%減少した<sup>9)</sup>。再発予防のために目標とする血圧値に関して定説はないが、少なくとも140/90 mmHg以下にコントロールすべきであろう。脳血栓症(特にアテローム血栓性梗塞)では血圧を下げ過ぎると再発率が上昇するというJカーブ現象の存在を指摘する報告もある<sup>10)</sup>。

糖尿病については脳梗塞の発症および再発の危険因子であることを証明した疫学研究は多いが、血糖コントロールを厳格に行うことにより発症率、再発率が減少することを証明した研究はない。むしろUKPDS試験<sup>11)</sup>で証明されたように、糖尿病例では血圧のより一層の管理が脳卒中の予防に重要である。

脂質代謝異常については最近まで脳梗塞との関わりは少ないと考えられてきたが、高脂血症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)を用いた冠状動脈疾患の一次予防、二次予防試験において、脳卒中の発症率も減少することが明らかとなり近年注目されるようになった。しかし、これまでに脳梗塞の二次予防にスタチンが有効であることを証明した研究はない。現在、欧米ではアトルバスタチンを使ったSPARCLE試験が進行中で、わが国でもプラバスタチンを用いた大規模な脳梗塞の二次予防試験が始まろうとしている。

#### ● 2. 抗血小板薬

抗血小板薬が非心原性脳梗塞の再発予防に有効であることは多くの研究により確立されている(グレードA)。しかし、NNTは26

～28, オッズ比減少は25%程度で, 急性期治療薬としての役割よりも大きい, その効果は必ずしも十分なものではない. わが国で現在脳梗塞の二次予防に適応がある抗血小板薬はアスピリン (75～150 mg/日), チクロピジン (200 mg/日) (以上グレードA), シロスタゾール (200 mg/日) (グレードB) である. 第一選択薬はエビデンスの多さと薬価の点からアスピリンである.

チクロピジンはアスピリンよりも再発予防効果はやや高いが, ときに血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 顆粒球減少, 肝障害などの重篤な副作用が出現するため二次選択薬である. 欧米では同じチエノピリジン系の抗血小板薬で, より安全性が高いクロピドグレルが二次選択薬としてすでに使われている. わが国でも最近クロピドグレルとチクロピジンの比較試験が終了した.

シロスタゾールはわが国で行われた大規模な脳梗塞の再発予防試験で再発予防効果が確認された (CSPS 試験<sup>12)</sup>). 従来, 抗血小板薬による再発予防効果は主にアテローム血栓性梗塞にあり, ラクナ梗塞に対する有効性は不明であった. CSPS では層別解析でラクナ梗塞の再発予防にも有効であることが明らかとなった点は意義が大きい.

ラクナ梗塞, 特に多発性脳梗塞例, 大脳白質病変の合併例, MRI T2\*強調画像にて微小出血のみられる例などでは, アスピリン長期投与による脳出血増加の危険性が指摘されており, このような例における抗血小板薬の適応と選択は今後明らかにすべき課題である.

### ● 3. 抗凝固薬

非弁膜症性心房細動 (NVAF) による心原性脳塞栓症では年間の再発率は12%と高率であり, 再発予防にはワルファリンによる抗凝固療法が必要である (グレードA). ワル

ファリンの再発予防効果 (相対リスク減少) は約60%と大きく有効性は高い. アスピリンもプラセボに比べると有効であるが, その効果はワルファリンより小さく, 禁忌がない限りワルファリンを第一選択とすべきである. 目標とするINRは一般に2.0～3.0とされるが, わが国のガイドラインでは70歳以上の高齢者には1.5～2.1が推奨されている.

ワルファリンによる抗凝固療法は用量の調節が難しく煩雑であること, ワルファリンは食事内容や他の薬剤の干渉を受けやすいこと, 出血性の有害事象 (特に脳出血) が起こるなどの理由で, 実際の臨床の現場では適応があっても使われていないことも多い. 現在ワルファリンに代わる抗凝固薬として, より使いやすい経口抗トロンビン薬であるキシメラガトランのワルファリンとの比較試験の結果が報告され<sup>13)</sup>, 今後が期待されている.

### ● 4. 頸動脈内膜剥離術 (CEA)

外科治療の中で唯一脳梗塞の再発予防に有効であることが確立しているのが頸動脈内膜剥離術である. 症候性 (TIA または脳梗塞の既往のある病変) の頸動脈の径70%以上の高度狭窄が最も良い適応である. この適応に対するCEAの効果はNNT 6, 相対リスク減少65%ときわめて有効性が高い (グレードA)<sup>14)</sup>. 50～69%の狭窄でも内科的治療では脳梗塞再発率が高いと思われる症例ではCEAの適応があるが (グレードB), 50%未満ではCEAは行うべきではない.

頸動脈狭窄に対する経皮的血管形成術 (PTA) やステント留置術に関しては未だ一定の評価が得られていない (グレードC1).

## おわりに

最近行われた「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」(J-MUSIC)<sup>15)</sup>によれば, 脳梗塞急性期患者の退院時転帰は日常生活に介護