

B 脳卒中の発症機序と早期診断

はじめに

X線 CT (computed tomography) の登場により、脳出血の早期診断はほぼ 100% 可能となり、主に外科的治療が大きく進歩した。しかし、CT 出現以降も虚血性脳卒中、いわゆる脳梗塞の早期診断は不可能であったため、「脳梗塞は診断できても治らない、治せない病気」として今日まで取り残されてきた。しかしながら、1995年に New England Journal of Medicine 誌に掲載された、NINDS rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) stroke trial の成功に端を発し、米国 FDA により、発症 3 時間以内の虚血性脳卒中例への rt-PA による血栓溶解療法が認可されて以来、虚血性脳卒中、いわゆる脳梗塞の急性期治療のあり方は根底から変わりつつある。もはや脳卒中は、Brain attack (脳発作) として、Heart attack (心発作) と同様、救急対応すべき疾患であり、「脳卒中は発作発症後 6 時間以内に診断し、治療を開始すべきである」(米国脳卒中協会) とのコンセンサスステートメントにも伺われるように、出血性のみならず虚血性脳卒中においても発症後 6 時間以内の対応が、患者の生命予後や長期的機能予後を左右するといっても決して過言ではない。そこで以下では特に虚血性脳卒中に焦点を当て、その発症機序と早期診断を中心に、代表的な症例を交えて解説する。

■ 脳卒中の早期診断 (ベッドサイド診察)

脳卒中の早期診断には、後述する様々な画像診断の前に、問診やベッドサイドでの一般内科的診察、さらには神経学的所見が重要であることはいままでもない。以下では脳卒中患者を診察する場合の要点項目を示す。診察フローチャ

ートとして利用されたい。

まず、脳卒中を疑うには、Brain attack キャンペーンに用いられている以下のような脳卒中警告症状が脳卒中を疑うことに役立つ。

- ・身体の片側の顔、腕、脚に突然の脱力や痺れが出現する。
- ・突然目が見えにくくなったり、物がぼやけて見える、特に片目で起こる。
- ・言葉が喋れなくなったり、話をしたり、理解したりするのが困難となる。
- ・突然の原因不明の激しい頭痛。
- ・わけのわからないめまい感、ふらつき感や突然の転倒、特に上記症状を伴う場合。

そこで脳卒中を疑ったら、その発症状況に関する詳しい問診を行う。問診は本人からのみならず、家族あるいは周りの人からも詳しく聴取する。特に脳卒中の場合、その発症時期は時間単位で同定できることが特徴である。さらに、その後の神経症状の拡がり方や完成様式、症状動揺性の有無などの時間経過は、脳梗塞の臨床病型の診断に極めて重要な情報となるので、注意深く聞き出しておくことが肝要である。

まず一般内科的診察では、特に以下のことに注意する：血圧(左右、上下肢)、脈拍、心音、不整脈の有無、呼吸回数や呼吸様式、全身表在動脈触知、血管雑音の有無(異常な高血圧兆候が脳卒中を疑う有力な根拠となり得る。また、全身の動脈硬化の程度を推察することが重要)。

次に神経学的診察になるが、巣症状(focal sign)と意識障害の有無が、脳卒中を疑う有力な証拠となる。以下の流れに従って、要領良く所見をとる。

〈意識レベルの評価〉

眼症状—眼位異常(共同偏視の有無)、瞳孔所見(瞳孔不同、対光反射)、随意眼球運動や複視の有無、視野異常、眼瞼下垂など。

運動系—徒手筋力テスト、バレー徴候、筋トー

ヌス、深部腱反射、病的反射の評価。
 感覚系—温・痛・触覚、振動覚、関節位置覚。
 ・運動、感覚異常は可能なかぎり定量性を持たせる（その後の症状の増悪、軽快傾向の評価に重要）。またその分布様式（筋力低下の上あるいは下肢、近位あるいは遠位筋の優位性、または解離性感覚障害など）は病変の局在診断のみならず臨床病型の診断にも役立つ（たとえば、下肢優位の脱力—前大脳動脈領域、顔面、上肢優位—中大脳動脈領域、遠位筋優位の脱力あるいは単麻痺—大脳皮質の小梗塞）。

協調系—筋力低下で説明できない筋運動の拙劣さ、特にジスメトリア（距離の測定障害）に注目する。目標物に到達する直前の動揺性の増悪（terminal oscillation）などが特徴的所見である。

高次脳機能—左半球（優位半球）障害による、失語、失行などや右半球（劣位半球）障害による空間無視、失認などの症状出現時は、広汎な脳虚血状態を想定すべきである。

以上の所見から、脳梗塞の部位や重症度、さらには臨床病型をある程度診断することが重要である。

2 脳梗塞の病型診断

現在最も広く用いられているのは、National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases IIIにより提唱されたものである¹⁾。

- A) 機序 (mechanisms) による分類
- ・血栓性 Thrombotic
 - ・塞栓性 Embolic
 - ・血行力学性 Hemodynamic
- B) 臨床病型 (Clinical categories) による分類
- ・アテローム血栓性 Atherothrombotic
 - ・心塞栓性 Cardioembolic
 - ・ラクナ Lacunar
 - ・その他 Others

脳梗塞の各臨床病型と、患者背景、発症様式および画像上の特徴をまとめると表1のよう

になる²⁾。以下では各病型につき、その発症機序にもう少し詳しくふれることにする。

1. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は本来、小空洞を意味するラテン語由来の病理形態学的用語で、脳深部の梗塞巣で壊死部が除去されてできた3～7mmの空洞を示す。一方、臨床画像上は、便宜的に1.5cm以下の小病変とされる。ラクナ梗塞は被核、尾状核、視床、内包、放線冠、橋など、穿通枝領域に多い。本来、高血圧による細動脈の脂肪硝子様変性 (lipohyalinosis) や血管壊死による閉塞であるが、主幹動脈のアテローム性動脈硬化や塞栓による血管閉塞が疑われる症例も増えており、ラクナ梗塞の原因リスクは多彩な様相を呈するようになったことは注意すべきである。診断には、Fisherらの提唱した古典的ラクナ症候群の4病型 (pure motor hemiplegia, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome) にMohrらが追加したsensorimotor strokeが参考になるが、重要なのは意識障害や共同偏視などの限位異常、視野障害、さらに失語、空間無視などの大脳皮質症状を伴わないことである。

2. アテローム血栓性脳梗塞

頭蓋外および頭蓋内主幹動脈のアテローム性動脈硬化を基盤に起こる脳梗塞の病型である。アテローム動脈硬化の好発部位は内頸動脈の起始部、海綿静脈洞から内頸動脈末梢部、椎骨動脈の起始部と硬膜を破って頭蓋内に入る部分、脳底動脈および Willis 動脈輪とそこから分岐する主幹動脈の近位部である。動脈硬化が脳梗塞を起こす機序には2通りが考えられる。一つは頭蓋内外主幹動脈のアテローム斑が大きく増大し、血管内腔を狭窄ないし閉塞させ、かつ側副血行が不十分であると、その血管の灌流領域の組織灌流圧は低下し、脳梗塞を生じる場合である。病変部位は、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈の各々の支配領域の境界部に好発

表1 脳梗塞各臨床病型の特徴

	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
性別	・男>女	・男>女	・男≒女
好発年齢	・壮・高年齢者	・壮・高年齢者	・若～高年齢
基礎疾患	・高血圧, 糖尿病, 多血症	・動脈硬化 (高脂血圧, 糖尿病, 高血圧)	・心房細動, 弁膜症, 心筋梗塞, 心内膜炎
多臓器, 四肢の虚血症状	・少ない	・間欠性跛行, 虚血性心疾患	・発症と相前後してみられることが多い
TIAの前駆	・中頻度	・高頻度	・低頻度 (多血管領域)
発作時の状況	・睡眠中, 安静時	・睡眠中, 安静時	・日中活動, 起床前後など
起こり方	・段階状増悪もある	・緩徐, 段階性増悪が多い	・突発完成 (意識障害を除く) まれに段階性増悪
意識障害	・ほとんどない	・あまり強くない	・高度のものが多く
皮質症候	・ない	・少なくない	・多い
共同偏視	・ない	・少ない	・しばしばみられる
CT所見			
X線低吸収域	・脳深部, 橋底部, 小さい	・境界域に多く, まだら状塞栓性は皮質を含むが小さい	・動脈支配の全域または一部に皮質を含み比較的均等, 大きい
出血性梗塞	・ない	・少ない (塞栓性でときどき)	・多い
圧排 (脳浮腫)	・ない	・比較的少ない	・高度のものが多く
脳血管撮影所見			
動脈閉塞	・ない	・高頻度に見られる 主幹動脈分岐直後 まれに皮質動脈末梢 (塞栓性)	・早期には高頻度 (数日で消失することが多い) 主幹動脈分岐直前 皮質動脈末梢 (ときに多発, 中大脳動脈分岐後半部)
栓子陰影	・ない	・ない (塞栓性でまれに見える)	・見えることがある
再開通現象	—	・まれ	・数日～2週で高頻度 (80～90%)
動脈硬化	・不定	・常に存在	・不定 (年齢による)

(松本昌泰, JIM 1999; 9:29 (山口武典, 日内会誌 1991; 80:518-26より改変))

し, 分水嶺梗塞とも呼ばれる。また, 各大脳動脈終末部にあたる尾状核や頭頂葉深部白質に形成される終末域梗塞 (terminal zone infarction) も血行力学的脳梗塞の好発部位とされる。そのため, 神経症候は体血圧, 循環血液量 (脱水, 貧血は増悪因子である), 体位に依存しやすいと考えられ, 症状の動揺性推移が特徴である。

もう一つの機序は, 血栓あるいはアテローム斑の破片による粥腫塞栓である。これを動脈原性脳塞栓 (artery to artery embolism) と呼ぶ。診断は後述の心原性脳塞栓の除外が前提で, 上行大動脈や, 病変側の頭蓋内外頸動脈のアテローム硬化性病変の存在が必須となる。近年, 頭

蓋外粥状動脈硬化性病変の頻度増加と脳MRI拡散強調画像 (後述) による早期画像診断の普及により, 血管領域に一致した多発小塞栓像を認める機会が増え, 症候的には古典的ラクナ症候群であっても, 動脈原性脳塞栓と診断できる症例が増えている。さらに, 微小塞栓子による一過性の頭蓋内動脈の閉塞は症候的には一過性脳虚血発作 (TIA) の成因として最も重要である。また, 詳細な病理学的検討によれば, 前述の血行力学的脳梗塞の症例でも, 直径 50～300 μm のくも膜下腔の髄膜動脈にコレステロール結晶やフィブリンや血小板を混じた白色血栓が認められることもあり, 血行力学的機序に微小な粥

腫塞栓の関与も示唆されている³⁾。

3. 心原性脳塞栓

脳塞栓症とは脳以外の部位で形成された血栓(塞栓子)が遊離し、末梢で脳動脈を閉塞して生じる脳梗塞である。そのため脳塞栓症ではそれまで正常に灌流していた脳動脈に突然極端な虚血状態が生じるため、側副血行路も一般に発達していないことより、症候の発現、進展はすべての脳卒中のなかで最も急激であり、局所神経徴候も突発完成することが多い。このことが問診上、脳塞栓を疑う根拠となる。なかでも心原性脳塞栓症は塞栓子が大きいことが多く、重症化しやすい。塞栓源となる心疾患では非弁膜性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)が圧倒的に多く、心原性脳塞栓症の約70%に関与し、特に高齢者でその合併率が多いことはよく知られている。そのため、心房細動の心原性脳塞栓症における診断的意義は極めて高い。また心腔内血栓の検出には、経食道心臓超音波検査が役立つ。

3 脳梗塞の重症度評価

脳卒中急性期にその重症度評価や予後推定のために用いられるスケールには、世界的には National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)がある。一方、わが国では、日本脳卒中学会の Stroke Scale 委員会により Japan Stroke Scale (JSS) (図1)が作成された⁴⁾。本スケールの特徴は、①比例尺度である。②評価項目が重ね付けされている(調査票のABCカテゴリーの点数が、各項目ごとに異なっている)。③計算されるスコアは真の数量である。④再現性、信頼性が保証されている。⑤世界で唯一の定量的脳卒中重症度スケールである。今後、脳卒中の臨床の場で、特に超急性期血栓溶解療法の適応、成績評価など、多施設間での成績が比較検討されるにあたり、このような共通の評価基準を持つことは極めて重要であろう。

4 脳梗塞病型別にみた凝固・線溶系分子マーカー

脳梗塞急性期には、凝固亢進と引き続く二次的線溶亢進状態が存在することはよく知られている。これは心腔内あるいは血管内で、血栓が生成されやすい状態として、血栓準備状態とも言われる。また、脳梗塞の病型により、その程度に差があることもしばしば報告され、その病型診断には、これら凝固線溶系の分子マーカーの動態も是非考慮したいところである。実際には、凝固亢進状態を表す分子マーカーとして、Thrombin-antithrombin complex (TAT), Prothrombin fragment (F1 + 2), Fibrinopeptide A (FPA), Soluble fibrin monomer complex (SFMC)などがあり、線溶系の活性化を反映するマーカーとして、FDP (D-dimer), Plasmin α 2-plasmin inhibitor complex (PIC)などがある。ただし、測定値は採血手技などにより影響を受けやすく、その再現性や凝固・線溶系マーカーの両者がともに変動していることなどを確かめることで、それらの診断的意義が上がる。実際には、心原性脳塞栓で最も高値になることはよく知られ、これは心腔内での血栓形成に伴う消費性凝固障害(Consumption coagulopathy)を反映しているものと考えられている⁵⁾。また、このような凝固・線溶異常は循環動態の改善などに伴い、経時的に減衰するが、遷延する例では、急性期再発が多いことも指摘されており、引き続き抗凝固療法の適応を考慮する直接的根拠になる。一方、ラクナ梗塞例では凝固・線溶系の有意な変動を伴わないことが多い。また、アテローム血栓性脳梗塞では、心原性脳塞栓例ほどではないものの、軽度、ないし中等度上昇しているとする報告が多い。本病型は基本的には血小板依存的病態であるが、活性化された血小板により二次的に凝固系の活性化が起こる可能性、全身のアテローム動脈硬化に伴う凝固活性の総和がこうした分子マーカーの測定に影響する可能性は十分にある。いずれにしても、これらの凝固・線

溶マーカーの変動は、脳梗塞臨床病型の早期診断のみならず、急性期、抗血栓療法への適応決定、さらには効果判定に大いに役立つので、是非モニタリングしたい。

5 脳梗塞の早期画像診断

1. 頭部 CT (computed tomography) 検査

脳卒中診療の変革を推し進める上で、後述する各種画像診断法の進歩が果たした役割は極めて大きい。しかしながら、従来の X 線 CT 検査の、脳卒中の早期診断における役割は変わらない。つまり、出血性と虚血性の脳卒中を峻別するには現在でも不可欠の検査といえる。さらに、今日では発症 6 時間以内の心原性脳塞栓症に対する超急性期血栓溶解療法への適応決定のための頭部 CT 所見、以下に示す early CT sign の診断は重要である。

〈hyperdense MCA sign〉

中大脳動脈主幹部が、あたかも造影されたかのごとく高吸収の索条構造として認められるもので、凝血塊による中大脳動脈の閉塞を示すものと考えられている。心原性脳塞栓症や動脈原性脳塞栓による塞栓性機序が関与する 경우가多い。

〈脳実質のコントラストの低下〉

レンズ核の不鮮明化 (obscuration of the lentiform nucleus) や大脳皮質のリボン状のコントラストの低下 (loss of the insular ribbon) がみられる。

〈mass effect〉

脳溝の消失 (early effacement of cortical sulci) が低吸収域が出現する以前から現れる場合がある。以上の発症後早期 (6 時間以内) にみられる early CT sign は虚血領域の残存脳血流量が極めて低値であることを間接的に示唆するもので、予後不良の兆候である。

2. 頭部 MRI (magnetic resonance imaging) と MRA (magnetic resonance angiography)

MRI の拡散強調画像 (diffusion-weighted image; DWI) の登場は、超早期の脳虚血病巣を捉える有力な手段となっており、brain attack 時代の画像診断法として、中心的役割を果たしつつある。DWI 画像は、脳虚血発症後数分以内に起こる膜イオンポンプ機能の破綻による細胞外から細胞内への水の移動 (cytotoxic edema)、膜透過性の変化を反映していると考えられている⁶⁾。虚血領域は DWI 画像上、高信号域としてとらえられ、皮質領域の小梗塞や脳幹部病変においても、良好なコントラストが得られ、脳卒中特に軽症脳梗塞症例の早期診断に寄与するところが大きい。特にラクナ梗塞の部位診断には極めて有用である。さらに、多発性脳梗塞再発例においては、責任病変の識別に抜群の威力を発揮する。これは、DWI 画像上の高信号域は通常、発症後 1 週間程度を経過すると、血管性浮腫や水拡散の障壁となっていた細胞膜構造の融解、破壊に伴い、消失するためである。しかしながら、1 ヶ月以上にもわたって、DWI 上の高信号域が持続する症例もあり、これらは完全梗塞には至らないが、遷延性脳虚血状態を反映する血行力学的機序が関与する病態を反映していると考えられる。一方、頭部 MRA も従来の脳血管撮影に取って代わる有力な検査法であり、これを用いれば、頭蓋内主幹動脈の中等度以上の狭窄性病変の診断は容易である。

3. 頸部超音波 B モード・ドプラ法

詳細は他項に譲るが、頸部超音波 B モード法は非侵襲性、定量性に優れており、頭蓋外頸部頸動脈の動脈硬化性病変の評価を精度よく繰り返し計測可能である。なかでも総頸動脈壁における内-中膜複合体 (intima-medial complex, IMC) 肥厚度、内頸動脈起始部プラーク性病変は、心血管を含む全身の動脈硬化性病変ともよく相関しており、脳梗塞の病型を考える上でも、極めて重要な情報となる。さらに、脳梗塞急性

Japan Stroke Scale調査票			
患者名:	年齢: 歳	男・女	発症日時: / / 時頃
診断名:	麻痺側 (右, 左, 両)	利き手 (右, 左, 両)	調査日: / / 検者:

1. Level of consciousness (意識):

a) Glasgow Coma Scale :

開眼 (Eyes Open)	言語 (Best Verbal Response)	運動 (Best Motor Response)
4 自発的に開眼する	5 見当識良好	6 命令に従う
3 呼びかけにより開眼する	4 混乱した会話	5 疼痛に適切に反応
2 痛み刺激により開眼する	3 不適切な言葉	4 屈曲逃避
1 まったく開眼しない	2 理解不能の応答	3 異常屈曲反応
	1 反応なし	2 伸展反応 (除脳姿勢)
		1 反応なし

E V M Total
() + () + () =

A : 15 B : 14~7 C : 6~3

<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	A=7.74
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	B=15.47
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	C=23.21

b) Japan Coma Scale :

I. 刺激しなくても覚醒している状態

- 9 まったく正常
- 8 大体意識清明だが、今一つはっきりしない (I-1)
- 7 時・人・場所がわからない (見当識障害) (I-2)
- 6 自分の名前、生年月日が言えない (I-3)

II. 刺激すると覚醒する状態

- 5 普通の呼びかけで容易に開眼する (II-10)
- 4 大きな声または体を揺さぶることにより開眼する (II-20)
- 3 痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する (II-30)

III. 刺激しても覚醒しない状態

- 2 痛み刺激に対し払いのけるような動作をする (III-100)
- 1 痛み刺激で少し手足を動かしたり顔をしかめる (III-200)
- 0 痛み刺激にまったく反応しない (III-300)

A : 9 B : 8~3 C : 2~0

2. Language (言語):

- 1. 口頭命令で拳を作る (両側麻痺の場合は口頭命令で開眼する)
- 2. 時計を見せて "時計" と言える
- 3. "サクラ" を繰り返して言える
- 4. 住所、家族の名前が上手に言える

A : 4/4 B : 3/4または2/4 C : 1/4または0/4

<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	A=1.47
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	B=2.95
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	C=4.42

3. Neglect (無視):(可能な限り裏面の線分を使用のこと)

- A : 線分二等分試験正常
- B : 線分二等分試験で半側空間無視
- C : 麻痺に気がつかない。あるいは一側の空間を無視した行動をする

<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	A=0.42
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	B=0.85
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	C=1.27

4. Visual Loss or Hemianopia (視野欠損または半盲):

- A : 同名性の視野欠損または半盲なし
- B : 同名性の視野欠損または半盲あり

<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	A=0.45
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	B=0.91

図1 脳卒中重症度スケール (Japan Stroke Scale: JSS)

(日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会, 脳卒中 1997;19:2-5)

5. Gaze palsy (眼球運動障害):
- A: なし
B: 側方視が自由にできない (不十分)
C: 眼球は偏位したままで反対側へ側方視できない
(完全な共同偏視または正中固定)
6. Pupillary Abnormality (瞳孔異常):
- A: 瞳孔異常 (対光反射 and/or 瞳孔の大きさの異常) なし
B: 片側の瞳孔異常あり
C: 両側の瞳孔異常あり
7. Facial Palsy (顔面麻痺):
- A: なし
B: 片側の鼻唇溝が浅い
C: 安静時に口角が下垂している
8. Plantar Reflex (足底反射):
- A: 正常
B: いずれとも言えない
C: 病的反射 (Babinski または Chaddock) 陽性 (1回でも認めたら陽性)
9. Sensory System (感覚系):
- A: 正常 (感覚障害がない)
B: 何らかの軽い感覚障害がある
C: はっきりした感覚障害がある
10. Motor System (運動系): (臥位で検査する)
- Hand (手) A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5
1. 正常
 2. 親指と小指で輪を作る
 3. そばに置いたコップが持てる
 4. 指は動くが物はつかめない
 5. まったく動かない
- Arm (腕) A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5
1. 正常
 2. 肘を伸ばしたまま腕を拳上できる
 3. 肘を屈曲すれば拳上できる
 4. 腕はある程度動くが持ち上げられない
 5. まったく動かない
- Leg (下肢) A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5
1. 正常
 2. 膝を伸ばしたまま下肢を拳上できる
 3. 自力で膝立てが可能
 4. 下肢は動くが膝立てはできない
 5. まったく動かない

Total=	
Constant	-14.71
Score=	

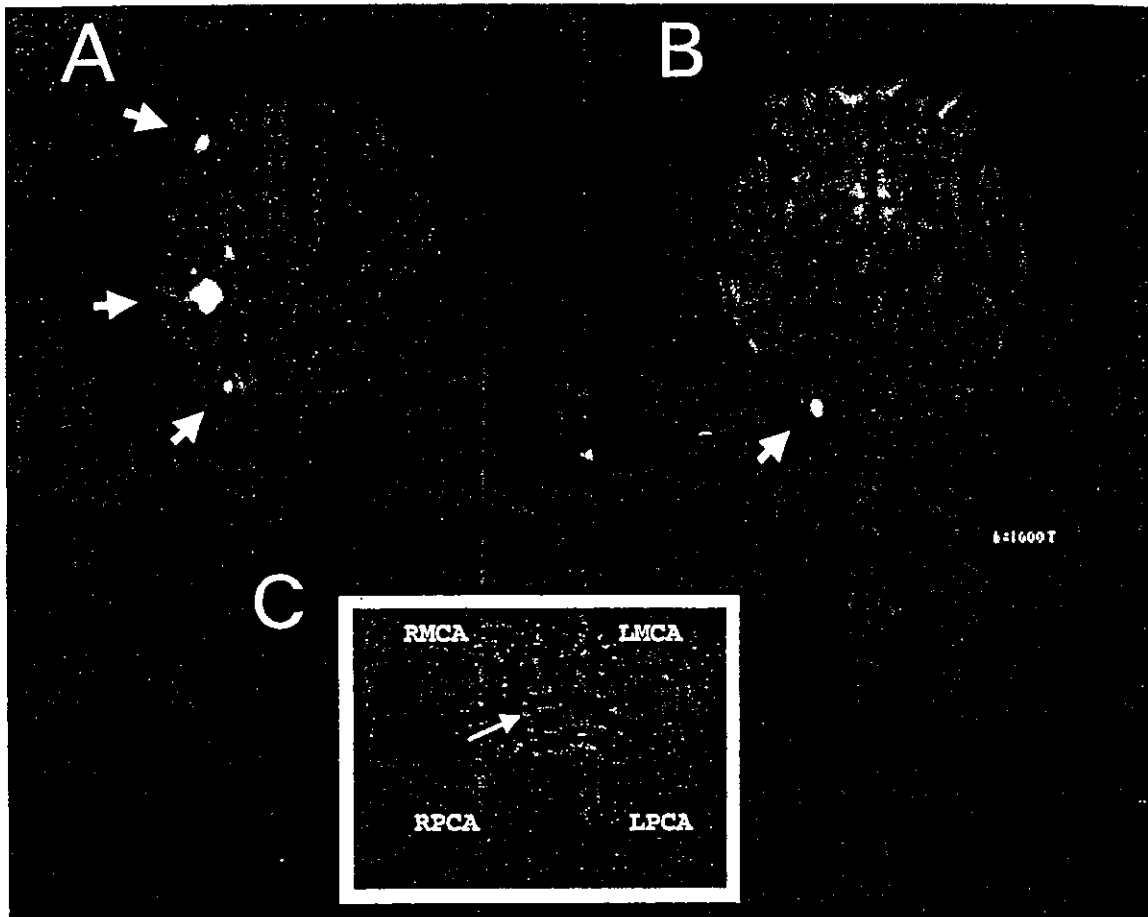


図2 多発性動脈原性脳塞栓の1例

A: MRI 拡散強調画像 (DWI) で、右中大脳動脈皮質領域に多発性小梗塞シグナルを示す (矢印)。B: 右後頭葉皮質領域にも小病変を認める (矢印)。C: MRA では右後交通動脈 (矢印) が確認され、A, B 内のすべての病変が右内頸動脈起源であることがわかる。MCA; 中大脳動脈, PCA; 後大脳動脈, R; 右, L; 左。

期での頸部超音波ドプラ検査による flow study は、アテローム血栓性脳梗塞の血行力学的要因の評価に威力を発揮する。

おわりに

最後に典型的症例を提示する。

[症例] 65歳男性。高血圧歴を有し、降圧剤服用中。突発する左上肢の脱力発作で発症。診察時血圧は170/94mmHg。明らかな意識障害はなかったが、線分二等分テスト、描画テストで、左半側視空間失認を認めた。心房細動など基礎的心疾患はなく、経食道心臓超音波検査でも、心腔内血栓像は指摘されなかったが、頸部超音波検査で、両側内頸動脈起始部にエコー輝度の

低いプラーク性病変が認められた。頭部CT検査では、明らかな病変を指摘できなかったが、頭部MRI, DWI像で右中大脳動脈および右後大脳動脈領域に多発する小梗塞巣を認めた(図2A, B)。さらに頭部MRAにより、右後大脳動脈は後交通動脈により栄養されていることがわかり(図2c)、この時点で、本病型が右内頸動脈起始部よりの粥腫塞栓によるものと診断された。

文 献

- 1) Committee Established by the Director of the NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990;21:637-76.
- 2) 松本昌泰. 急性期脳卒中診療のガイドライン. JIM 1999;9:27-31.
- 3) 益田順一. アテローム硬化と血栓形成:動脈原性脳塞

- 栓症における意義. 脳と循環 1996;1:27(303)-33(309).
 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. Japan Stroke Scale(JSS). 脳卒中 1997;19:1-5.
 5) 内山真一郎. 血液凝固異常と脳血管障害, 脳血管障害

- の病態生理, 脳血管障害. In: 荒木淑郎, 金澤一郎, 柴崎浩, 杉田秀夫編. 最新内科学体系 66. 中山書店; 1996. p.54-64.
 6) 長谷川泰弘. 脳梗塞超早期の画像診断. Prog Med 1997;17:2974-8.

(松下幸司, 北川一夫, 松本昌泰)

動脈硬化と虚血性大腸炎

虚血性大腸炎は、全身的要因と局所的要因からなる腸管壁内の微小循環障害により発症するとされる。全身的要因として、心不全、ショック、高血圧、糖尿病などにより脈管に系統的な変化を来す。局所的要因には脈管側因子と腸管側因子があり、脈管側として血栓、動脈硬化、血管の攣縮、外傷、動脈瘤などがある。一方、腸管側として便秘や下痢による腸管内圧の上昇や蠕動亢進にともなう平滑筋の痙攣、腸内細菌の変化などがある。これらの因子が複雑に絡み合って腸管壁内の循環不全が惹起されて発症する。好発年齢は60～70歳で、60歳以上の症例が約60%を占める。

症状は、突然の腹痛とそれに続く新鮮血の下血、水様性下痢である。大腸内視鏡検査では、急性期には粘膜の区域性の発赤、浮腫、出血、縦走潰瘍などが、慢性期には縦走潰瘍、潰瘍癒痕、管腔の狭窄などが認められる。本邦では下行結腸からS状結腸に約60%が発症すると言われている。

最近、動脈硬化の程度を客観的、非侵襲的に脈波伝播速度(PWV)を測定することにより評価できる装置により、本疾患と動脈硬化の関連について研究されつつある。

[症例] 79歳、女性。既往歴として44歳に子宮筋腫手術、76歳に虚血性大腸炎がある。主訴は腹痛で、入院当日の昼頃突然の腹痛があり、その後下血を認め来院した。下部消化管内視鏡検査を行ったところ、S状結腸に区域性の粘膜の発赤、浮腫、縦走潰瘍を認め、同部位の生検にて虚血性大腸炎と診断された。

本症例の発症2日目にPWVを測定したところ、hcPWV(心臓～頸部のPWV) = 969 cm/s, hbPWV(心臓～腕のPWV) = 509 cm/s, hfPWV(心臓～大腿のPWV) = 2057 cm/s, faPWV(大腿～足首のPWV) = 846 cm/s, baPWV(腕～足首のPWV) = 1891 cm/sとhfPWVが最も高値を示した(図1)。コントロール群と比較したところ、虚血性大腸炎において腹部大血管の動脈硬化が同年代の人より高度であることが示唆された。

(中澤三郎, 芳野純治, 永田正和)

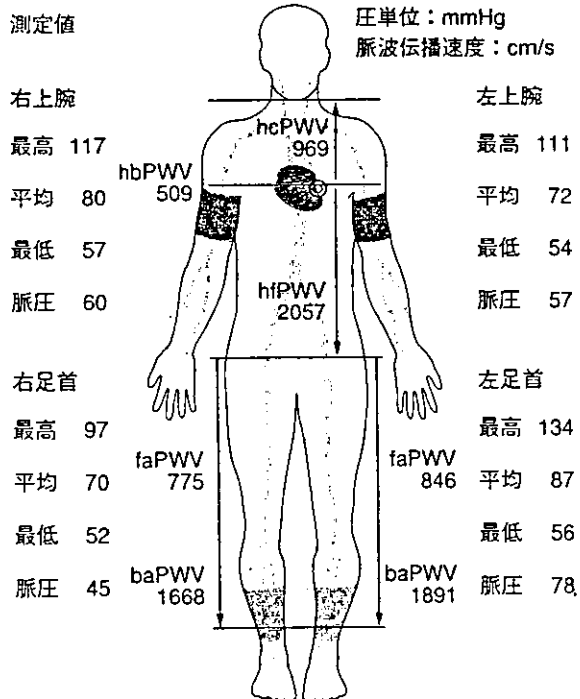


図1 本症例におけるPWV測定の実際

5. 脳梗塞

5.1 はじめに

最近の脳梗塞に対する治療法の進歩にはめざましいものがあり、複数の大規模臨床試験の結果、高いレベルのエビデンスがあると証明された治療法も徐々にその数が増えてきている。しかしながら、脳梗塞はその病因は多様であるにもかかわらず、分類の困難さも手伝って、治療法については病因別にきめ細やかに検討されていると言いが難いのが現状である。本稿では、脳梗塞を発症機序と臨床病型を組み合わせ分類し、そのそれぞれについて、現在までに得られている血栓・止血学的な知見と臨床試験の結果から、行い得る治療法を抗血小板・抗凝固療法を中心にまとめた。さらに脳梗塞と血管内皮系マーカーの検討から、これらをターゲットとした今後期待される新しい治療薬についても紹介する。

5.2 発症機序

脳梗塞はなんらかの原因により、脳組織の代謝需要を満たす脳血流を供給できない脳血流低下状態が生じ、一定時間以上持続したときに形成される。その発症機序は、血栓性、塞栓性、血行力学性に分けられる。血栓性脳梗塞は動脈に壁在血栓が生じて閉塞することにより生じる。塞栓性脳梗塞は心臓や大動脈弓、頸動脈、深部静脈等の血管から飛来する栓子により動脈が閉塞されることにより生じる。血行力学性脳梗塞は頭蓋内外の主要脳動脈に高度の狭窄や閉塞病変が存在する場合に、血圧の低下等の理由により病変部より末梢の脳血流量が低下することにより生じる。

血栓性脳梗塞の原因となる脳動脈における壁在血栓形成のメカニズムについては、血管、血流、血液の3要因がそれぞれ重要な役割を果たしていると考えられている。血管については、脳動脈は構造的に冠動脈に類似した頸動脈、椎骨動脈、脳底部の主幹動脈などの large vessel と穿通枝などの small vessel に分けられる。large vessel ではアテローム性動脈硬化 (atherosclerosis)、small vessel では脂肪硝子変性 (lipohyalinosis) や血管壊死 (angionecrosis) といった病変が徐々に形成され、これに血流、血液の要因が加わり血栓が急速に形成され閉塞に至ることが想定されている。この際に血液と常に接し、循環、血栓・止血、炎症・免疫、血管新生などの制御に深く関与する多機

能性細胞である血管内皮細胞の役割が重要であると考えられている。最近の研究により、large vessel における血栓形成には、不安定プラークの破綻 (plaque rupture) や感染による炎症等をきっかけとして、接着分子を介した血小板や白血球の血管内皮細胞への接着が関与していることが徐々に明らかになりつつある。血管内皮細胞には血小板の粘着や凝集に関わる von Willebrand 因子 (vW 因子)、血管内皮細胞と白血球の接着に関わる E-selectin、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM)、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM) といった接着分子や、凝固系に対して抑制的に働く thrombomodulin (TM)、血管拡張性を有する PGI₂、抗血小板作用を有する nitric oxide (NO) といった、いわゆる血管内皮因子が多数含まれている。生理的には血管内皮細胞はこれらの因子のバランスにより抗血栓的に働いているが、動脈硬化性疾患、閉塞性血管障害では血管内皮細胞の機能異常、傷害が生じ、これにより生体が血栓形成性に傾くと考えられるため、これら血管内皮因子をターゲットとした治療が注目されている。

塞栓性脳梗塞の塞栓源としては、左心房内血栓、深部静脈血栓、前述したメカニズムにより形成される頸動脈や大動脈弓の壁在血栓があげられる。左心房を充填している血液は動脈血であるが遅い血流系に属すること、さらに弁膜症、不整脈、心筋障害、心不全などにより血流うっ滞が加わることでより低ずり速度の状態となり、凝固系が活性化してフィブリンを主体とする血栓が形成される。深部静脈血栓も同様にフィブリン血栓と考えられている。

5.3 臨床病型

現在、国際的に最も広く用いられている分類は、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) により発表された脳血管疾患分類第III版の臨床カテゴリーによる分類であり¹⁾、それによると、脳梗塞はアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の4型に分類されている。

アテローム血栓性脳梗塞は脳を灌流する頭蓋内・外の主要動脈のアテローム硬化病変を原因とする脳梗塞である。基礎疾患として高脂血症、糖尿病、高血圧を有することが多い。血栓により脳動脈が徐々に狭窄し

閉塞に至る血栓性の機序以外にも、主幹動脈はすでに高度狭窄あるいは閉塞しているにもかかわらず側副血行路により血流が保たれているところに血圧低下等により血流が低下して生じる血行力学性、あるいは頸動脈、椎骨動脈等に形成された壁血栓が遊離して栓子となり末梢の動脈を閉塞する塞栓性の機序により生じるもの (artery to artery embolism) もこれに属する。

心原性脳塞栓症はその名の通り塞栓性の機序によって生じる。心腔内の血栓が塞栓源となることが多いが、心臓に右左シャントが存在する場合は静脈内の血栓も塞栓源となりうる。基礎疾患として心房細動、弁膜症、心筋梗塞、心内膜炎等を有することが多い。発症機序は単一であるが、栓子の溶解により出血性梗塞を来す頻度が高く、この有無が治療内容にも関わってくるため非常に重要である。

ラクナ梗塞は病理学的には、高血圧などによる穿通枝の脂肪硝子変性や血管壊死などの病変を基盤とした血栓性閉塞により、灌流領域に梗塞が生じ特有の臨床症状を呈したものをいう。しかし、臨床的にはCTやMRIの画像上15mm以下の小梗塞をラクナ梗塞と呼び、塞栓性あるいは血行力学性の機序により生じるものも想定されている。

以上、発症機序と臨床病型の関係を表3.5.1にまとめた。発症機序の推定は困難なこともあるが脳梗塞急性期の治療はこれらのことを念頭において進めていく必要がある。

5.4 脳梗塞の薬物治療

5.4.1 ある程度共通した治療

現時点で比較的臨床病型および発症機序によらず(分類不能の場合を含め)、急性期に行える治療は、発症48時間以内の脳梗塞に対して抗血小板薬のアスピリンを160mg²⁾あるいは300mg³⁾投与することである。ただし、心房細動合併例には無効であると報告されており³⁾、明らかに心原性脳塞栓症が強く疑われる例への投与は慎重であるべきと思われる。一方、発症3時間以内の超急性期の脳梗塞に対して血栓溶解薬のrt-PAを点滴投与することの有効性も証明されたが⁴⁾、ごく軽症例は除かれており、ラクナ梗塞への投与は今後検討を要すると思われる。脳細胞保護薬のラジカルスカベンジャーであるエダラポンを発症24時間以内の脳梗塞に対して点滴投与することの有効性も明らかにされた。エダラポンは抗血小板・凝固作用はないとされ、心原性脳塞栓症に対しても使いやすいが、今後多数例でその有効性をさらに検証してゆく必要があると

表 3.5.1 脳梗塞の臨床病型と発症機序

臨床病型	発症機序
アテローム血栓性脳梗塞	血栓性 塞栓性 血行力学性
心原性脳塞栓症	塞栓性
ラクナ梗塞	細小動脈硬化 微小塞栓 血行力学性

思われる。

5.4.2 臨床病型別の治療

①アテローム血栓性脳梗塞

前述のごとくアテローム血栓性脳梗塞はその機序から血栓性、塞栓性、血行力学性の3つに分類されるが、その区別は困難なことも少なくない。また、いずれにせよ、アテローム血栓性脳梗塞は血小板依存性病態であると考えられており、抗血小板療法が治療の主体となる。我が国では現在、アテローム血栓性脳梗塞に対して、抗血小板薬であるオザグレネルナトリウム⁵⁾、抗凝固薬であるが抗血小板作用も有するアルガトロバン⁶⁾が主に用いられている。ただし、塞栓性の機序では出血性脳梗塞の発症頻度が高くなる可能性もあり、血栓性のものと同様の治療法を行ってよいかどうか今後の検討を要すると思われる。また、進行性の経過をとり臨床的に問題となることの多い頸動脈の高度狭窄あるいは閉塞病変による脳梗塞の場合でも、現時点においては、緊急の外科的手術(バイパス手術、CEA)の有効性は証明されておらず、十分な補液、抗血小板療法により急性期を乗り切り、血行動態が安定してから外科的手術を考慮するのが一般的である。ただ、頸動脈に50%以上の狭窄を有するアテローム血栓性脳梗塞に対し、抗凝固薬の低分子ヘパリンの有効性が報告されており⁷⁾、急性期に単独あるいは抗血小板薬あるいは脳細胞保護薬との併用で使用することを考慮してもよいかもしれない。

現在、アスピリンよりも強力な抗血小板剤であるII b/III a阻害薬が、脳梗塞急性期の治療薬として注目されている。II b/III aは血小板凝集に関与する糖蛋白であり、血小板が何らかのアゴニストにより活性化されるとGP II b/III aが構造変化を起こして粘着蛋白のフィブリノゲンのRGD配列部が結合し、さらにこのフィブリノゲンが他の活性化された血小板のII b/III aと結合して血小板凝集が惹起される。また、フィブリノゲンだけでなくvW因子も血小板が活性化されると

II b/IIIa と結合し血小板凝集を惹起させる作用があることがわかっている。特に高ずり応力下では vW 因子は血小板の GPIIb を介した血管内皮下組織への粘着にも強く関与しており、血管狭窄部や細小血管においては、vW 因子が血栓形成に大きな役割を果たしている。また、vW 因子と II b/IIIa の結合が I b と vW 因子の結合による血小板粘着を促進するという報告もみられる⁹⁾。従って II b/IIIa 阻害薬は血小板凝集の最終経路を阻害し、さらに血小板粘着を抑制する可能性のある究極の抗血小板薬といえる。脳梗塞急性期に血中のフィブリノゲンや vW 因子が上昇することは以前より知られているが、我々は最近、脳梗塞後の vW 因子活性は急性期から亜急性期にわたって比較的長期間上昇している可能性があることを報告した^{9,10)}。脳動脈の狭窄部や梗塞周囲の微小循環においては前述の如く血栓形成に vW 因子が大きな役割を果たしていると考えられるため、II b/IIIa 阻害薬が脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の急性期において有力な治療薬となる可能性がある。実際、II b/IIIa 阻害薬である abciximab の発症後 24 時間以内の虚血性脳卒中に対する投与が有効であることが既に報告されている¹¹⁾。また、血小板の I b と vW 因子の結合を阻害する抗 vW 因子抗体 (AJvW-2) が、不安定狭心症や急性心筋梗塞患者のずり応力による血小板凝集を強力に抑制することが報告され¹²⁾、アテローム血栓性脳梗塞を中心とした脳梗塞急性期への治療への応用が期待される。またこれ以外に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬のシンバスタチンが内皮型 NO 合成酵素の活性を増強させることにより虚血性脳血管障害に対して保護的に作用する可能性が実験的に示され、血管内皮細胞をターゲットとした新しい治療法として注目されている¹³⁾。

②心原性脳塞栓症

アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞と異なり、機序は比較的単一で、心腔内血栓や、右左シャントがある場合は静脈血栓が塞栓源となり、脳動脈を突然閉塞することにより生じる。治療は、発症 3 時間以内であれば tPA の静脈内投与がよい適応となる。発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞による脳梗塞であればプロウロキナーゼの動脈内投与による血栓溶解療法の有効性も示されているが¹⁴⁾、出血性脳卒中を合併する可能性が有意に高くなるため適応を慎重に選ぶ必要がある。発症 6 時間以後に来院した場合の治療については問題が多く、現時点ではエダラボンの投与以外にあまり有力な治療法が示されていない。左心房内や静脈系の血栓は主に凝固系の関与が大きいので、ヘパリンをはじめ

とする抗凝固薬がよい適応となると考えられるが、心原性脳塞栓症を生じる栓子は高率に溶解あるいは断裂し、血流の再開通による出血性梗塞を来すため、抗凝固薬は出血を増大させるおそれがあり、その投与は慎重にならざるを得ない。大坪らの最近の報告によればテント上の心原性脳塞栓症の 28% に出血性梗塞がみられている¹⁵⁾。実際、大規模研究においてヘパリンは有意に急性期の脳梗塞の再発を減らすのが、出血性脳卒中を増やすためその有効性が相殺されてしまうと報告されている³⁾。現時点においては、発症時の重症度、人工弁の有無、年齢等といったことが出血性梗塞の発生と関連していると考えられている¹⁶⁾。従って、これらを考慮しつつ出血性梗塞の危険性が低い症例を選んで抗凝固療法を行わざるを得ない。神経症候の重症度 (Japan stroke scale など) で評価)、局所脳血流状態 (SPECT、MRI 灌流強調画像などで評価) および病変部の可逆性 (MRI 拡散強調画像の ADC 値などで評価) などの指標が出血性梗塞の予測の有力な手段になる可能性があり、今後の研究が期待される。

今後、ヘパリンに代わる新しい抗凝固薬の開発が期待される。前述した抗凝固薬のアルガトロバンは、点滴投与で速やかに安定した抗トロンビン作用が得られるため、心原性脳塞栓症にも有効である可能性がある。また、心原性脳塞栓症急性期においては、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT)、fibrinopeptide A といった凝固亢進を示すマーカーが上昇し、アンチトロンビン III、プロテイン C といった凝固抑制の作用をもったマーカーが低下することが示されている¹⁶⁾。最近我々は、トロンビンの凝固促進作用を阻害するとともにプロテイン C を活性化することによって凝固抑制の作用を示す血清可溶性 thrombomodulin (sTM) が、脳梗塞急性期に低下している可能性があることを報告した⁹⁾。また、症例数の関係で臨床病型別の解析で有意差はみられないものの、心原性脳塞栓症では他の病型に比べ急性期に sTM の値が低くなっている可能性も示唆された¹⁶⁾。最近、播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する治療薬として遺伝子組み替え型 TM やヒト尿由来の天然型 TM が開発され治療が進行中であるが¹⁷⁾、これらの投与が脳梗塞、とくに心原性脳塞栓症に対して有効である可能性もあり今後の研究が期待される。

③ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は、前述の如く、細小血管の硝子変性や血管壊死を基盤とした血栓性閉塞によるものが多い。基本的には全身的な血小板・凝固系の活性化を生じて

表 3.5.2 臨床病型、発症機序および時間経過からみた脳梗塞急性期治療

	アテローム血栓性脳梗塞			心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞		
	血栓性	塞栓性	血行力学性		細小動脈硬化	微小塞栓	血行力学性
超急性期							
3時間以内 rt-PAの点滴静注	◎	◎	○	◎	?	△	?
6時間以内 プロウロキナーゼの局所動注	○	◎	?	◎	×	×	×
急性期							
24時間以内 エダラボンの点滴静注	○	○	○	○	○	○	○
48時間以内 アスピリンの経口投与	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎
アルガトロパンの点滴静注	○	○	○	?	△	△	△
低分子ヘパリノイドの静注	△	△	△	?	×	×	×
5日以内 オザグレルナトリウムの点滴静注	○	○	○	×	○	○	○

◎：非常に有効と考えられる、○：有効と考えられる、△：有効性が十分証明されていない
?：有効性は不明あるいは疑問、×：効果が期待できない

いないことが多いが、梗塞周囲の微小循環改善が期待できるため、オザグレルナトリウムやアスピリンといった抗血小板薬が投与される。ただ、このような血管病変は脳出血の成因ともなるので血压管理には注意が必要であると思われる。一方、穿通動脈の微小粥腫や主幹動脈のアテローム硬化により穿通動脈が入り口で血栓性に閉塞される場合、心腔内や大動脈、頸動脈等に生じた血栓由来の栓子により塞栓性に閉塞される場合、あるいは主幹動脈の高度狭窄あるいは閉塞により血行力学的機序によりラクナ梗塞が生じる場合は、より積極的な抗血小板・凝固療法の適応がある可能性があるが、その鑑別は困難であることも多く今後の検討課題である。

5.5 おわりに

以上、臨床病型、発症機序、時間的経過からみた現時点における脳梗塞急性期の治療について抗血小板・抗凝固療法を中心に表 3.5.2 にまとめた。今後これらに加え、vW 因子、thrombomodulin といった、それ自体が血栓性あるいは抗血栓性の機能を持っている血管内皮因子をターゲットとした新しい治療薬が開発されることを期待したい。

文献

1) Committee Established by the Director of the

- NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990
- 2) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 349: 1641-1649, 1997
 - 3) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 349: 1569-1581, 1997
 - 4) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333: 1581-1587, 1995
 - 5) 大友英一、沓沢尚之、小暮久也ほか：脳血栓急性期における OKY-046 の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験—。臨床医薬 7: 353-388, 1991
 - 6) 田崎義昭、小林祥泰、東儀英夫ほか：脳血栓症急性期に対する抗トロンピン薬 MD-805 の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験—医学のあゆみ 161: 887-907, 1992
 - 7) The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight

- heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* **279**: 1266-1272, 1998
- 8) Fressinaud E, Baruch D, Girma JP, et al: von Willebrand factor-mediated platelet adhesion to collagen involves platelet membrane glycoprotein II b-III a as well as glycoprotein I b. *J Lab Clin Med*, **112**: 58-67, 1988
- 9) Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al: Sequential changes in von Willebrand factor and soluble thrombomodulin in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **10**: 257-264, 2001
- 10) Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, et al: Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke-sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* **161**: 161-168, 2002
- 11) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators: Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* **31**: 601-609, 2000
- 12) Eto K, Isshiki T, Yamamoto H, et al: AJvW-2, an anti-vWF monoclonal antibody, inhibits enhanced platelet aggregation induced by high shear stress in platelet-rich plasma from patients with acute coronary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 877-882, 1999
- 13) 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 USA* **95**: 8880-8885, 1998
- 14) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al: Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomised controlled trial. *JAMA* **282**: 2003-2011, 1999
- 15) 大坪亮一、峰松一夫、小林祥泰、脳卒中急性期データベースの構築に関する研究班：虚血性脳血管障害急性期患者における出血性梗塞とその関連因子。脳卒中 **23**: 227-233, 2001
- 16) 棚橋紀夫：脳梗塞の抗凝固療法・抗血小板療法。神経・筋疾患の最新治療、先端医療技術研究所、東京、p73-77, 2001
- 17) 上塚芳郎：新しい抗血栓薬 各論1) 抗凝固薬(3) トロンボモジュリン。医薬ジャーナル **35**: 1067-1072, 1999
- (野村栄一、郡山達男、松本昌泰)

脳卒中の予防に関するEBM -心房細動，虚血性心疾患， 頸動脈病変-

北川 一夫
松本 昌泰
堀 正二

心房細動，虚血性心疾患，特に心筋梗塞は，脳卒中とりわけ虚血性脳卒中の危険因子であることは良く知られている。心房細動や虚血性心疾患を対象とした大規模臨床介入試験の結果も報告され，脳卒中予防という観点からみたこれら疾患に対する治療手段に関するエビデンスがかなり集積しつつある。一方，頸動脈病変については（頸動脈狭窄の外科的治療の適応については7b項で述べられるので），本項では脳卒中予防という観点からみた早期の頸動脈病変評価の意義についてまとめてみる。

どのような心房細動の症例に抗凝固療法，抗血小板療法を行うべきか？

心房細動は，持続性であれ発作性であれ，脳梗塞の確立された危険因子である。脳梗塞の約3分の1は心原性脳塞栓症であり，その半数は非弁膜症性心房細動に起因している。心房細動の合併頻度は60歳以下では1%に満たないが，年齢とともに増加し，70歳代で4～7%，80歳代で10%に達する。心房細動に起因した左心房内血栓が塞栓源となる脳塞栓症は，脳卒中のなかでも重症な神経後遺症を呈する場合に多い。心房細動に対する薬物治療ガイドラインが日本循環器学会の合同班研究から報告されている。とくに脳梗塞をはじめとした塞栓性合併症を予防するための抗凝固，抗血小板療法についても指針が示されている（図1）¹⁾。

心房細動を有する患者の脳梗塞発症のリスクは，個々の患者が有する背景要因により大きく異なるため，その状況に応じて薬物治療が行われる。とくに抗凝固療法は心房細動患者の脳梗塞発症を約3割に抑制し，非常に有効な予防手段だが，その一方で頭蓋内出血のリスクも明らかに高くなるので，ある程度脳梗塞発症のリスクが高い症例がよい適応と考えられる。そのなかでも，僧房弁膜症，人工弁置換後，心筋症などの心臓基礎疾患を有する症例，経食道心エコー検査で左心房内血栓が認められる症例は，脳梗塞発症のリスクがきわめて高く，ワルファリンによる抗凝固療法がただちに行われる。それ以外の症例でも，TIAや脳梗塞の既往を有する心房細動患者の再発率は，年間10%以上と考えられ，その二次予防にはワルファリンが用いられる（脳梗塞再発予防の項参照，P71）。また高血圧，糖尿病，冠動脈疾患，うっ血性心不全，年齢が75歳以上のいずれかに該当する

1) 心房細動治療(薬物)
ガイドライン: Jpn Circ
J 65, Suppl. V: 931-
998, 2001.

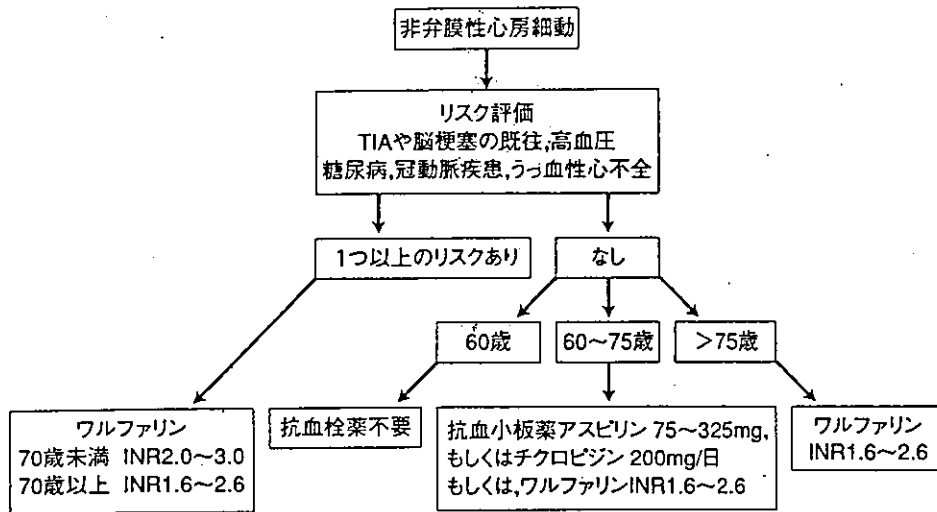


図1 非弁膜症性心房細動患者における抗凝血療法と抗血小板療法 (文献1より引用)

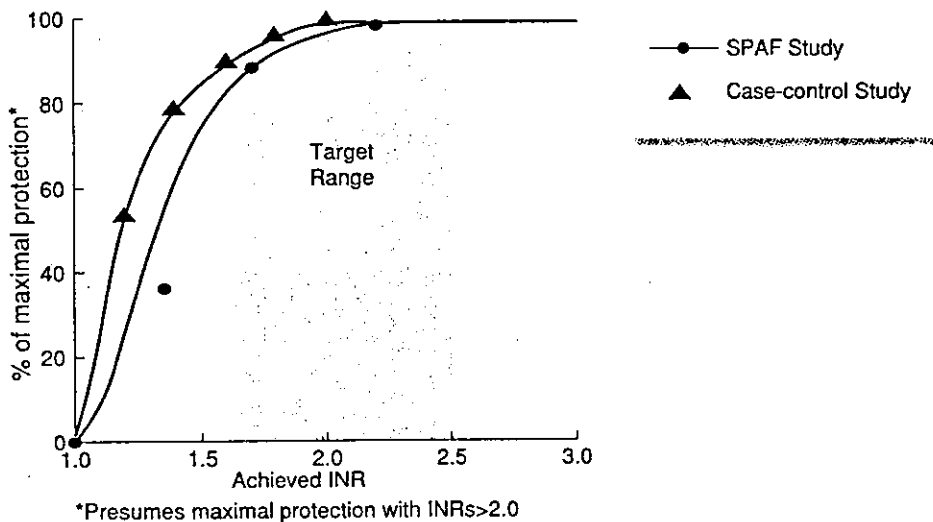


図2 ワルファリン治療中のPT-INRと虚血性脳卒中の予防効果との関連
PT-INRを2.0～3.0にコントロールした場合の予防効果を100%とした場合の、各PT-INR値での有効性を、SPAF III研究²⁾およびHylekらの報告³⁾をもとに図にプロットしてある。
(文献より引用)

症例も、脳塞栓症を起こすリスクが高いため、抗凝固療法が一般的には行われる。ワルファリンによる抗凝固療法は、プロトロンビン時間の国際標準比 (PT-INR) を指標として用量を調整される必要がある。これまでの臨床試験では、PT-INRが2.0～3.0 (試験によっては4.5まで) に設定されることが多かったが、SPAF IIIの成績²⁾、Hylekらの報告³⁾から、非弁膜症性心房細動症例ではPT-INRが1.6以上であればワルファリンの発症予防効果の90%は発現することが明らかとなり (図2)、高齢者なかでも75歳以上ではPT-INR1.6～2.6を目標にコントロールされることが多い。

2) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Lancet 348: 633-638, 1996.

3) Hylek EM, et al: N Engl J Med 335: 540-546, 1996.

表1 心房細動症例における抗血栓療法の脳卒中予防効果 (メタアナリシス)

	トライアル数	試験参加者	脳卒中発症減少率 (95%CI)	P
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
ワルファリン vs アスピリン	5	2,837	36%(14~52%)	0.003
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
ワルファリン vs 低用量ワルファリンとアスピリン併用	2	1,385	評価不能	

ワルファリン、アスピリン、プラセボ相互の有効性を比較した臨床試験のメタアナリシスの結果を示す。脳卒中には虚血性、出血性脳卒中を含む。ワルファリン群では少なくともPT-INRが2.0以上を目標としてコントロールされている。低用量ワルファリン群でのPT-INRは1.5以下となっている。ワルファリンと低用量ワルファリン・アスピリン併用群の比較で評価不能としているのは、SPAF III研究では、ワルファリン群のほうが73%脳卒中発症を減少させることが報告されているが、AFSAK II研究では両者の間に差がないとされているためである。

(文献4より引用)

一方、60歳未満で上記の危険因子を有さない場合は、脳梗塞発症のリスクは低く(0.5%/年)、抗血栓薬の処方は勧められていない。経口の抗凝固療法としては、ワルファリンが用いられているが、頻回のPT-INRの測定が必要なこともあり、現在経口トロンビン阻害薬(Ximelagatran)が開発中で、その有用性をワルファリンと比較するSPORTIF(Stroke Prevention using Oral Thrombin Inhibition in AF)研究が進行中である⁴⁾。

一方、心房細動における抗血小板薬の有用性はメタアナリシスの結果、脳梗塞の発症を約20%低減させることが認められている(表1)⁵⁾。しかし、1つ以上のリスクを有する心房細動症例での脳梗塞発症予防効果は、用量調整されたワルファリン療法におよばずそのような症例で、ワルファリンにとって代わるものではない。一方、年齢が60歳から75歳までで危険因子を有さない症例では、脳梗塞発症リスクが低いことやワルファリン治療による出血のリスクも加味し、アスピリンをはじめとした抗血小板療法が行われていることも多い。アスピリンやクロピドグレルといった抗血小板薬の心房細動患者に対する有用性に関する判断は、現在進行中のJAST(Japan AF Stroke Prevention Trial)をはじめとした臨床試験の結果報告を待つ必要がある。

4) Hart RG, et al: Stroke 32: 803-808, 2001.

5) Hart RG, et al: Neurology 51: 674-681, 1998.

心筋梗塞の既往のある患者は、脳卒中を起こしやすいか?

心筋梗塞は、発症した症例のうち約1%が1カ月以内に脳卒中に罹患することがWHO MONICA研究(25~74歳を対象としている)で報告されている⁶⁾。しかもそのうち半数は、心筋梗塞発症5日以内に脳卒中を発症しており(図3)、脳卒中を併発する危険因子としては、脳卒中の既往、慢性心房細動、入院時に発症した心房細動、心電図でのST上昇が報告されている。一方、65歳以上で心筋梗塞を発症し、入院治療ののち退院し、半年以内に脳梗塞に罹患する割合は、2.5%に達することが報告されている⁷⁾。75歳以上、人種(黒人)、アスピリン非

6) Lichtman JH, et al: Circulation 105: 1082-1087, 2002.

7) Moe T, et al: Stroke 28: 762-767, 1997.

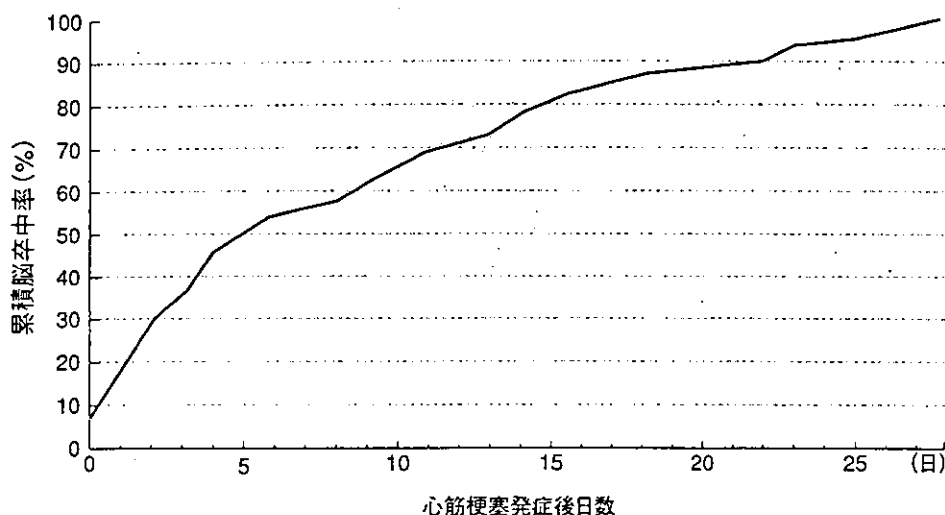


図3 心筋梗塞発症1カ月以内に発症した脳卒中症例での発症日に関する検討
 WHO MONICA 研究で調査した31万人のうち10年間で1万1千人が急性心筋梗塞を発症し、そのうち124例（急性心筋梗塞患者の約1%）が1カ月以内に脳卒中に罹患した。本図は同124例が心筋梗塞何日目で脳卒中に罹患したかを示す。脳卒中発症例のうち半数以上の例は、心筋梗塞発症5日目までに脳卒中に罹患している。
 （文献7より引用）

内服、脳卒中の既往、心房細動、糖尿病、高血圧、末梢血管疾患の既往などが脳梗塞罹患の危険要因と報告されている。このように、心筋梗塞を発症した症例、とくに高齢者は明らかに脳卒中発症の高リスク群であり、心筋梗塞の再発予防とともに脳卒中の発症を予防する対策を講ずることが重要である。

心筋梗塞の既往のある患者から脳卒中を予防するにはどうすればよいか？

心筋梗塞を罹患した患者が、高血圧、糖尿病、喫煙、心房細動といった脳卒中危険因子を有する場合、その治療に努める必要がある。これら危険因子が存続すれば脳卒中発症リスクが高まることは容易に予想されるが、個々の要因の寄与の程度についての詳細は明らかでない。本稿では、比較的エビデンスのある抗血小板薬とスタチンについて概説する。

本年発表されたATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) のメタアナリシスの結果⁸⁾では、急性期心筋梗塞や陳旧性心筋梗塞での抗血小板薬の投与は、非致死性脳卒中の発症を約40%低減させることが報告され、心筋梗塞を発症した場合、脳卒中予防の観点からもアスピリンをはじめとした抗血小板薬は、急性期から慢性期にかけての処方が望まれる。

さらに、最近心筋梗塞の二次予防のためのHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の1つプラバスタチンの有効性を検証した臨床大規模研究（CARE, LIPID研究）で、スタチンによる治療は、心筋梗塞の再発を抑制するだけでなく、虚血性脳卒中とくにアテローム血栓性脳梗塞の発症を有意に抑制することが報告され

8) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Br Med J 324: 71, 2002.

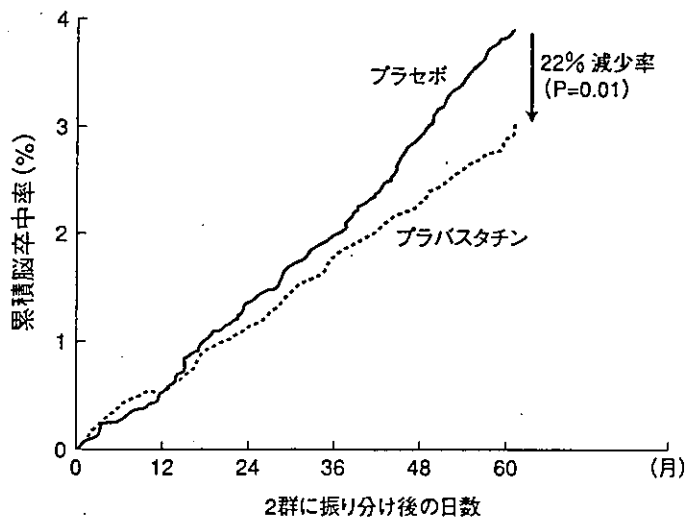


図4 心筋梗塞または不安定性狭心症に罹患した症例でのプラバスタチンの脳卒中予防効果

心筋梗塞または不安定性狭心症でのプラバスタチンの二次予防効果を検討した CARE, LIPID, 2つの臨床大規模研究での脳卒中罹患率を示す。プラバスタチン投与群では、心筋梗塞の再発のみならず脳卒中発症も22%低減させることができた。

(文献9より引用)

注目されている (図4)^{9,10)}。

CARE, LIPID, 4S (シンバスタチンを使用) といったスタチンの心筋梗塞の二次予防効果をみた研究では、対象は陳旧性心筋梗塞症例であったが、昨年度発症96時間以内の急性心筋梗塞を対象としてアトルバスタチンの有効性を検討した MIRACL 研究では、アトルバスタチンの投与は16週間後での緊急入院を要する狭心症の増悪を抑制するとともに、脳卒中の発症を有意に抑制した¹¹⁾。以上の結果から、心筋梗塞罹患後、心筋梗塞再発予防だけでなく脳卒中発症予防の点からもスタチン製剤の内服が強く推奨される。スタチンにはコレステロール低下作用以外にも抗炎症効果、内皮でのNO産生増加作用など、多面的な効果があり、そのことが心筋梗塞のみならず脳卒中発症予防にも有効な要因と考えられる。

9) Byington RP, et al: Circulation 103: 387-392, 2001.

10) Plehn JF, et al: Circulation 99: 216-223, 1999.

11) Schwartz GG, et al: JAMA 285: 1711-1718, 2001.

早期頸動脈病変は将来の脳卒中の発症を予想するのか?

頸動脈は、大動脈、冠動脈について動脈硬化の好発部位であり、かつ超音波法により非侵襲かつ安価に評価が可能のため、動脈硬化のスクリーニングとして頸動脈超音波検査が施行されることが多い。頸動脈分岐部から内頸動脈にかけて50%または60%以上の狭窄を呈するような動脈硬化病変が存在すれば、この病変自身が脳梗塞の責任病変として精査される必要があり、症例によっては頸動脈血栓内膜摘出術の適応を考えることとなる (7b 項参照)。本項では、動脈狭窄をきたさない程度ではあるが、正常に比べ内中膜肥厚程度が大きい、すなわち早期の動脈硬化を呈する場合の臨床的意義について述べる。

一般住民を対象として、頸動脈超音波検査を施行したのち前向きに数年間フォ

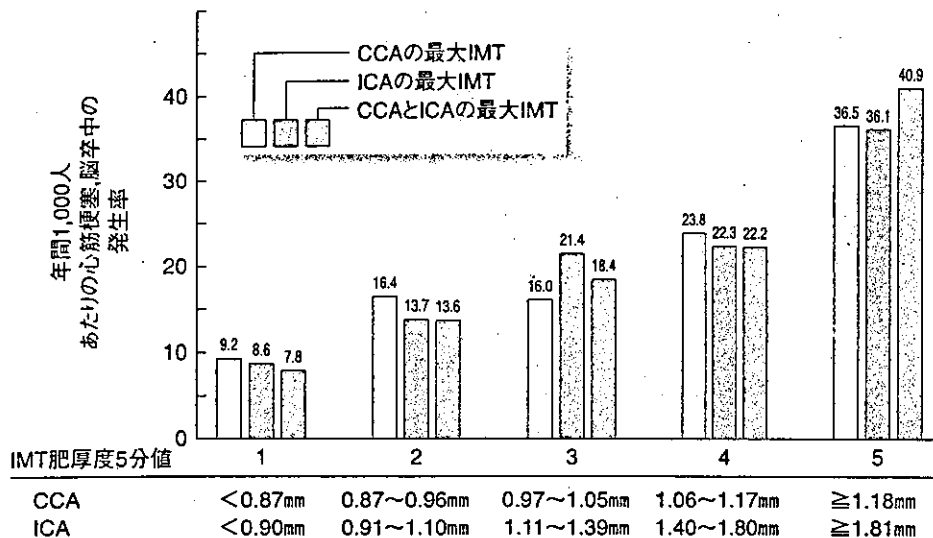


図5 頸動脈IMT肥厚度の5分値ごとの心血管合併症発生率 (CHS研究)
 65歳以上の一般住民4476例を対象として総頸動脈 (CCA)、内頸動脈 (ICA—分岐部を含む) の最大IMTによる5分割ごとの心筋梗塞、脳卒中の年間発生率を示す。CCAの最大IMT、ICAの最大IMT、両者の平均の1SDの増加は他の危険因子と独立して、将来の心筋梗塞、脳卒中の発生を各々27%、30%、36%高めることが示された。
 (文献12より引用)

ローシ、心血管イベントの発症を追跡調査した代表的なコホート研究には、Cardiovascular Health Study (CHS)¹²⁾、Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)¹³⁾、Rotterdam¹⁴⁾研究などがある。いずれの研究においても頸動脈内中膜肥厚 (intima-media thickness ; IMT) は、他の危険因子とは独立した心筋梗塞および脳卒中の予知因子であることが報告されている。すなわち、IMTが1SD増加するごとに、心血管イベント発症のリスクは20~30%増加することが明らかになっている (図5)。脳卒中に関しては、脳出血、脳梗塞など各種の病型に分類されているが、早期頸動脈硬化が、どのタイプの脳卒中と関連するかはコホート研究では明らかにされていない。そこで、われわれは断面調査において、早期頸動脈硬化の指標 plaque score (PS) と脳卒中各病型との関連を調べたところ、PSはアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞と関連を示し、脳出血、心原性脳塞栓症との間には関連が認められないことを明らかにした (図6)¹⁵⁾。すなわち、早期頸動脈硬化は、頭蓋内血管のアテローム硬化や細動脈硬化に伴う脳卒中の発症予測に有用である可能性が示唆される。

早期頸動脈硬化の評価とならんで、将来の脳卒中、心筋梗塞の発症を予防するうえで重要と考えられるのが、高感度CRP測定をはじめとした慢性炎症の評価である。Ridkerらが従来の動脈硬化危険因子とは独立して高感度CRPが、将来の心血管合併症発症を予測する因子であることをいくつかの大規模なコホート研究^{16,17)}で明らかにして以来、炎症機転の心血管イベント、とくに心筋梗塞発症への関与を支持する報告が蓄積されている。脳卒中には各種の病型が存在し、その各々に炎症機転が関与しているかどうかは不明だが、われわれは高感度CRPが経年的な頸動脈硬化の進展を予測する独立した因子であることを明らかにした (図7)¹⁸⁾。

12) O'Leary DH, et al: N Eng J Med 340: 14-22, 1999.

13) Chambless LE, et al: Am J Epidemiol 146: 483-494, 1997.

14) Bots ML, et al: Circulation 96:1432-1437, 1997.

15) Nagai Y, et al: Stroke 32:1780-1785, 2001.

16) Ridker PM, et al: N Engl J Med 336: 973-979, 1997.

17) Ridker PM, et al: N Engl J Med 342: 836-843, 2000.

18) Hashimoto H, et al: Circulation 104: 63-67, 2001.