

図6 脳卒中各病型における頸動脈硬化指標（プラークスコア）の比較<sup>19)</sup>

N：非脳卒中例（N=738）、AI：アテローム血栓性脳梗塞（N=56）、LI：ラクナ梗塞（N=117）、CE：心原性脳塞栓症（N=65）、CH：脳出血（N=26）、Other：その他（N=57）でのプラークスコア（PS）を示す。AI、LI群では、N群に比し有意にPSが大きく、年齢、性別、動脈硬化危険因子で補正してもAI群ではN群に比し有意に高値であった。

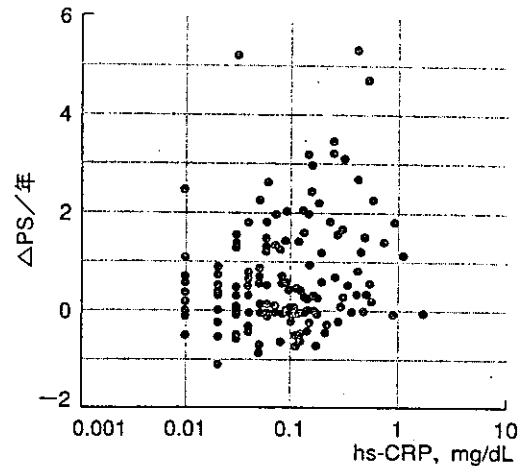


図7 早期頸動脈硬化の進展と高感度CRP値との関連

経時的な動脈硬化の進展（プラークスコアPSの増加： $\Delta PS/\text{年}$ ）と $\log CRP$ との関連を示した。両者の間に、 $r=0.268$ 、 $p < 0.01$ の中等度の関連を認め、既知の動脈硬化危険因子で補正しても、 $\beta=0.30$ 、 $p < 0.001$ の関連を認めた。

（文献18より引用）

脳卒中の一次予防を考えるうえで、頸動脈超音波法による早期頸動脈硬化の評価と慢性炎症レベルの評価を組み合わせることの有用性については、今後の検討が待たれる。

脳卒中予防という視点から、心房細動、虚血性心疾患、早期頸動脈病変に関して、これまでに得られているエビデンスを中心にまとめた。心房細動が脳卒中の重要な危険因子であることは古くから知られており、そのための予防手段、特に抗凝固療法、抗血小板療法について多くの臨床介入試験が行われた結果、診療ガイドラインがまとめられている。しかし、虚血性心疾患や早期頸動脈硬化を有する患者を臨床的に管理するうえでは、発症頻度から脳卒中よりは心筋梗塞の発症、再発の予防を念頭におくことになる。しかし近年のコホート研究から、これらの症例では脳卒中の罹患リスクも高く、抗血小板療法、スタチンによる治療で心筋梗塞のみならず脳卒中の予防にも有効であることが示されてきている。脳卒中は病型により、危険因子、基盤となる血管病変が異なっており、そのような差異を念頭においた一次予防手段の確立が望まれる。

#### ■文献

- 1) 心房細動治療（薬物）ガイドライン：Jpn Circ J 65, Suppl. V: 931-998, 2001.
- 2) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 348(9028): 633-638, 1996.
- 3) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al: An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 335(8): 540-546, 1996.
- 4) Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 32(3): 803-808, 2001.

- 5) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51(3): 674-681, 1998
- 6) Lichtman JH, Krumholz HM, et al: Risk and Predictors of Stroke After Myocardial Infarction Among the Elderly: Results From the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 105: 1082-1087, 2002.
- 7) Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B: Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke* 28(4): 762-767, 1997
- 8) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324: 71-86, 2002.
- 9) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al: Reduction of Stroke Events With Pravastatin : The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 103: 387-392, 2001.
- 10) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al: Reduction of Stroke Incidence After Myocardial Infarction With Pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 99: 216-223, 1999.
- 11) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285(13): 1711-1718, 2001.
- 12) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340: 14-22, 1999.
- 13) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146(6): 483-494, 1997.
- 14) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al: Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction : The Rotterdam Study. *Circulation* 96: 1432-1437, 1997.
- 15) Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al: Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 32(8): 1780-1785, 2001.
- 16) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336(14): 973-979, 1997.
- 17) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342(12): 836-43, 2000.
- 18) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al: C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001

## 第4章 脳血管障害の管理・治療

## 脳梗塞慢性期の治療

## 要旨

脳梗塞の再発予防には抗血栓療法と危険因子の管理が必要である。アテローム血栓性梗塞やラクナ梗塞には抗血小板療法の適応があり、危険因子としては高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙の管理が重要である。75歳以上、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患のいずれかの危険因子を有する心房細動や、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換、さらには卵円孔開存と心房中隔瘤の両者を合併した脳梗塞患者にはワルファリンの適応がある。

## はじめに

脳梗塞慢性期の再発予防には抗血栓療法と危険因子の管理が必要である。抗血栓療法としては、一般的にはアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞には抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症には抗凝固療法の適応があるとされているが、心原性脳塞栓症では塞栓源となる心疾患や合併症により抗血栓療法の適応が異なるとされている。脳梗塞の危険因子としては高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙が頻度が高いので重要であるが、治療による脳梗塞の再発予防効果が証明されているのはまだ高血圧のみである。

本稿ではこれらのテーマについて著者もメンバーの一人である脳卒中合同ガイドライン委員会が作成した脳卒中治療ガイドラインに沿って、私見も混じえて概説する。

## ● キーワード

脳梗塞  
抗血小板療法  
抗凝固療法  
危険因子  
心房細動

## 抗血栓療法

## 1. 病型別治療指針

脳梗塞の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は脳梗塞の最も本質的な治療法である。米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞と一過性脳虚血発作（TIA）の再発予防のためのガ

表1 米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞・TIA 患者における再発予防のガイドライン  
(文献<sup>1)</sup>より引用改変)

虚血性脳卒中の病型	治療方針
粥状硬化性頸動脈疾患	
≥70% 狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術, 抗血小板薬*
50～69% 狭窄	危険因子によっては頸動脈内膜摘除術, 抗血小板薬*
<50% 狭窄	頸動脈内膜摘除術の適応なし, 抗血小板薬*
脳塞栓症	
明らかな塞栓源	抗凝固薬
NVAF	INR 2～3 (目標 2.5)
左室血栓, AMI	INR 2～3 (目標 2.5)
人工弁置換	INR 3～4 (目標 3.5)
可能性のある塞栓源	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
他の病型	
ラクナ梗塞と原因	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
不明の脳梗塞を含む	

\*アスピリン, clopidogrel, ジピリダモール徐放錠とアスピリンの併用, チクロピジン

略語: 巻末の略語集参照

イドライン (表1)<sup>1)</sup>によれば, 粥状硬化性頸動脈疾患 (アテローム血栓性脳梗塞) には頸動脈狭窄の有無や程度にかかわらず全例に抗血小板療法<sup>2)</sup>の適応があるとされている。これに対して, 心原性脳塞栓症では明らかな塞栓源として心房細動, 左室血栓, 急性心筋梗塞, 人工弁を伴った脳梗塞にはワルファリンによる抗凝固療法の適応があるが, その他の塞栓源となりうる心疾患を合併している脳梗塞は抗血小板療法<sup>2)</sup>でよいとされていた。また, ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む他の脳梗塞も抗血小板療法<sup>2)</sup>でよいとされていた。なお, 抗血小板薬の選択肢としては ① アスピリン, ② clopidogrel (本邦未発売), ③ 少量アスピリンとジピリダモール徐放錠の併用, ④ チクロピジンが挙げられている。

最近, 心房細動, 左室血栓, 急性心筋梗塞, 人工弁を伴った脳梗塞を除く, その他のあらゆる病型の脳梗塞患者 2,000 例を対象としてワルファリンとアスピリンの再発予防効果を比較した Warfarin - Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)<sup>2)</sup>の成績が発表されたが, アスピリン (325 mg/日) 投与群のほうがワルファリン (INR 1.4～

2.8, 平均 2.0) 投与群より有意ではなかったが 11% 再発率が低く, 出血合併症も少なかったことから, 上記ガイドラインの妥当性が証明された形となった。

## 2. 抗血小板療法の大規模臨床試験とメタアナリシス

最近発表された Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) のメタアナリシス<sup>3)</sup>によれば, 閉塞性血管障害の高リスク患者において脳卒中・心筋梗塞・血管死の 3 血管イベントは抗血小板療法により, 極めて有意に 22% 減少し, 脳梗塞や TIA の既往患者に限定しても同じく有意に 22% 減少することが示されている。また, 血管イベントはアスピリンにより 22%, チクロピジンにより 32%, アスピリンとジピリダモールの併用により 30% 減少した (図 1)。

ATT のメタアナリシスによれば, アスピリンの血管イベント低減効果には Jカーブ現象が見られ, 75~150 mg が最も効果が大きく, 75 mg 未満の効果は有意ではなかったという結果が示された (図 1)<sup>3)</sup>。したがって, 脳梗塞の再発を含む長期血管イベントの予防には 75~150 mg の少量アスピリンが推奨される。

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較した無作為割付け比較対照試験 (RCT) をメタアナリシスにより解析した ATT の成績によれば, 血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンより 12% 高く, チクロピジンと同じチエノピリジン誘導体である clopidogrel もアスピリンより 10% 高かったが, これらの差は有意ではなかった (図 2)<sup>3)</sup>。しかし, チクロピジンと clopidogrel を同じチエノピリジンとして一括してメタアナリシスにより解析し直すと, アスピリンとの差は有意となる<sup>4)</sup>。したがって, チエノピリジンはアスピリンより血管イベント低減効果に有意に優れていると言える。

clopidogrel はチクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であり, 脳梗塞・心筋梗塞・末梢動脈閉塞症において, アスピリンを上回る血管イベント (脳梗塞, 心筋梗塞, 血管死) 低減効果を示し<sup>3)</sup>, チクロピジンより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少ないことから海外では高い評価を得ているが, 日本では残念ながらまだ承認されておらず, 現在脳梗塞 1,000 例を対象としてチクロピジンとの安全性を比較する第Ⅲ相臨床試験が行われている。

最近, 日本で 1,000 例以上の脳梗塞患者を対象とし, プラセボを対

図1 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献<sup>3)</sup>より引用)

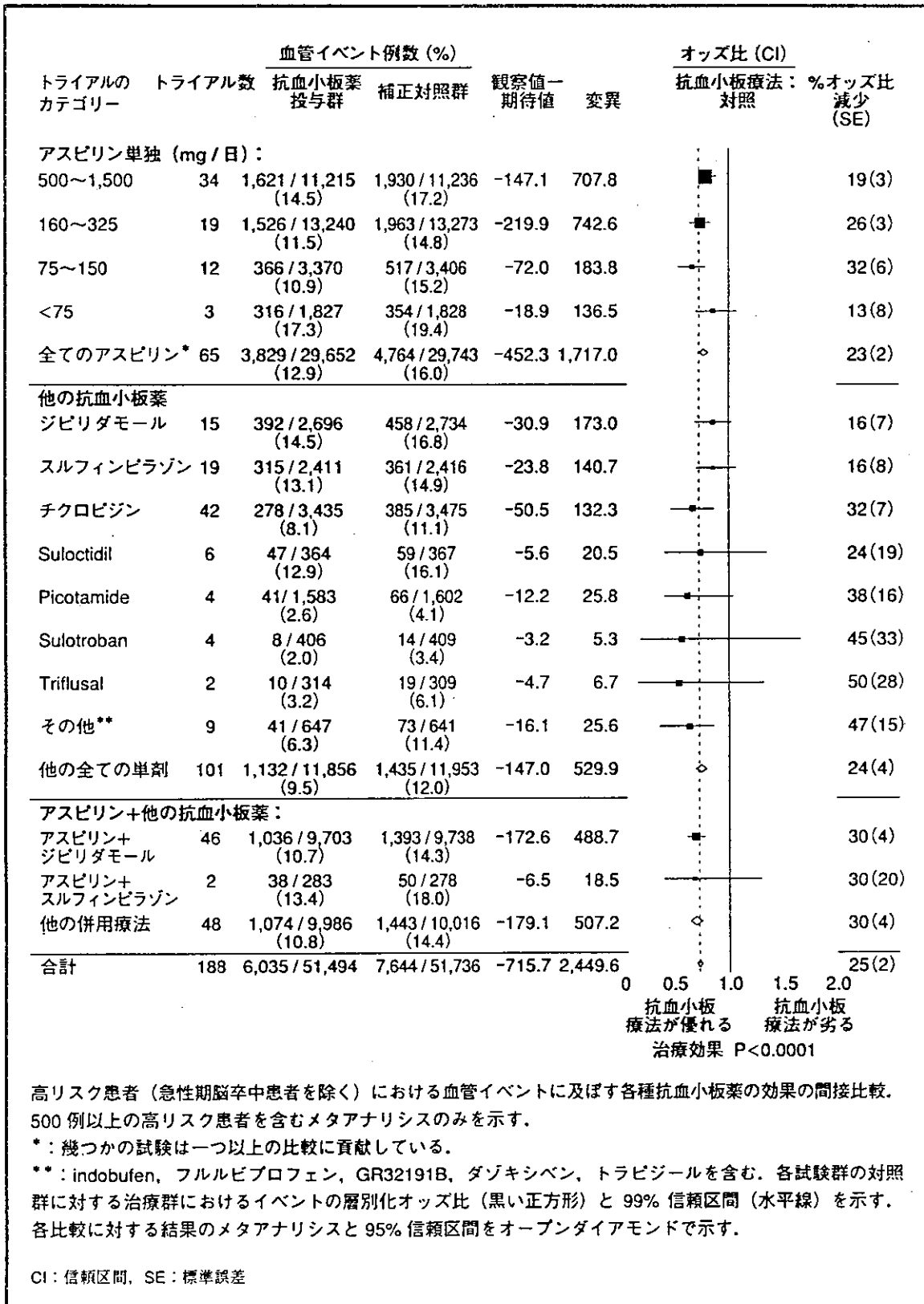
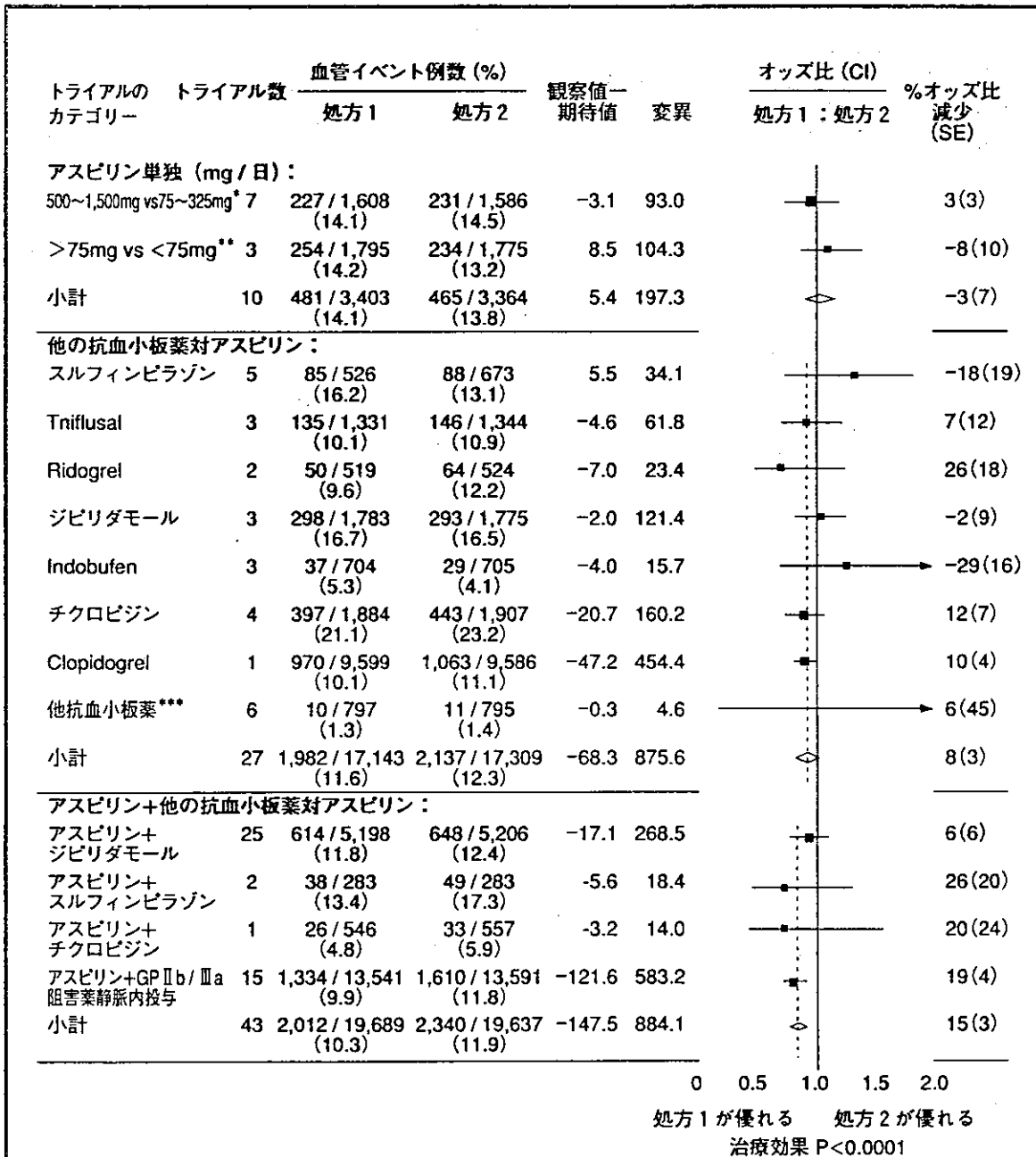


図2 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献<sup>3)</sup>より引用)



高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。\* : 1,400mg/日と350mg/日を比較した試験とジピリダモールも投与された患者間で1,000mg/日と300mg/日を比較したもう1件の試験(急性期脳卒中を除外)を含む。\*\* : 75~325mg/日と<75mg/日を比較した2件の試験と500~2,500mg/日と<75mg/日を比較した1件の試験を含む。\*\*\* : シロスタゾール, スロトロバン, トラピジール, E5510, eptifibatide, GR32191Bを含む。各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と95%信頼区間(水平線)を示す。特定の比較に対する全試験のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

CI : 信頼区間

照薬として用いた RCT (Cilostazol Stroke Prevention Study ; CSPS) によりシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された<sup>6)</sup>。この RCT の対象となった患者の 75% は皮質下小梗塞であったが、病型別のサブアナリシスによりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。ラクナ梗塞の病因は多様であるが、本治験成績はラクナ梗塞の多くで抗血小板療法による再発予防効果が期待できることを示唆している。

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)<sup>7)</sup> ではアスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示されたが、ESPS-1<sup>8)</sup> を含めた ATT のメタアナリシスでは、アスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった (図 2)<sup>9)</sup>。アスピリンとチクロピジンの併用療法はおのおのの単独療法よりも強力な抗血小板療法と考えられる<sup>9)10)</sup>。実際、急性冠症候群のステント留置例にはアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている<sup>11)</sup>。しかし、アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較した RCT はまだこの 1 件しかなく、脳卒中を含む血管イベント低減効果の差は証明されていない (図 2)<sup>9)</sup>。

糖タンパク (GP) II b / III a 阻害薬は血小板凝集の最終共通経路を阻害する強力な抗血小板薬である<sup>12)13)</sup>。ATT の解析では、アスピリンと GP II b / III a 阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった (図 2)<sup>9)</sup>。しかし、これまでに行われた RCT はいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象とした RCT は行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症も多かったことも今後の課題である<sup>12)13)</sup>。

### 3. 心原性脳塞栓症の抗血栓療法

心原性脳塞栓症の原因となる心疾患のうち圧倒的に多く、全体の過半数を占めるのは非弁膜症性心房細動 (NVAf) である。NVAf 患者における抗血栓療法をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより 62% も減少し、ワルファリンは極めて有効であることが証明されている (図 3)<sup>14)</sup>。また、アスピリンも 22% ながら有意な減少効果がある (図 4)<sup>14)</sup>。しかし、アスピリンとワルファリンを直接比較すると、減少効果はワルファリンがアスピリンを有意に 38% 上回っている (図 5)<sup>14)</sup>。



図3 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓治療法：調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較（文献<sup>14</sup>より引用）

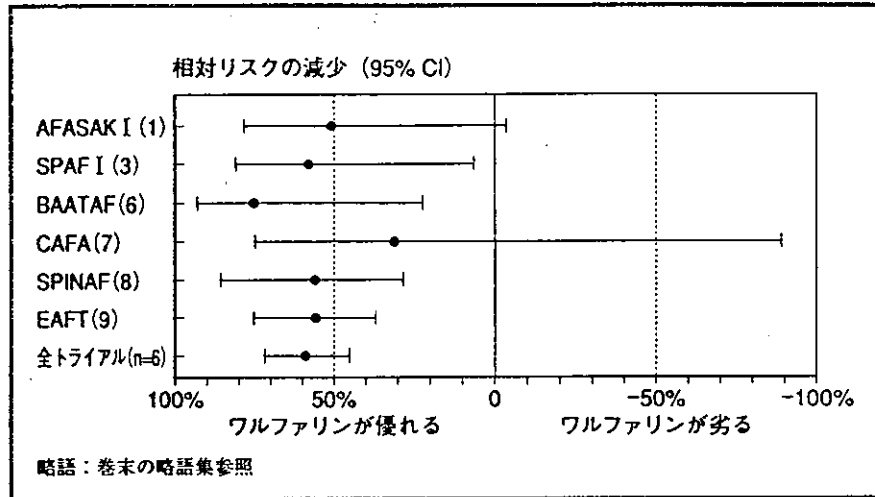
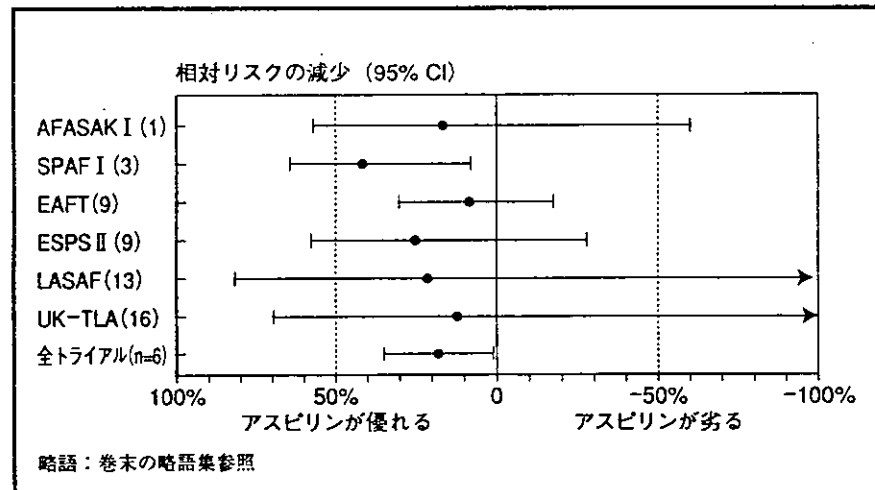


図4 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓治療法：アスピリンとプラセボとの比較（文献<sup>14</sup>より引用）



NVAF 患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIA の既往、加齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる<sup>15)</sup>。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 65～75 歳の NVAF 患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60～65 歳の患者にはアスピリンが第 1 選択となり、60 歳未満の孤立性心房細動 (lone atrial fibrillation) は通常無治療でよい (図 6)<sup>16)</sup>。

図5 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較

(文献<sup>16)</sup>より引用)

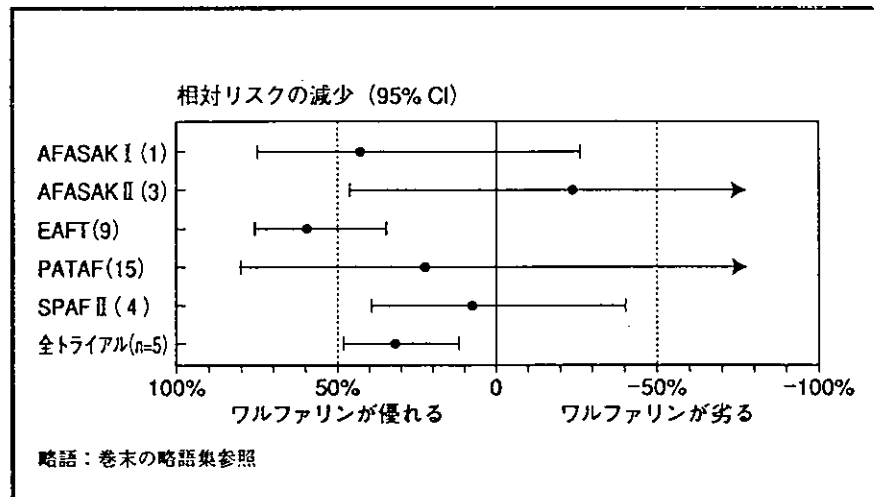
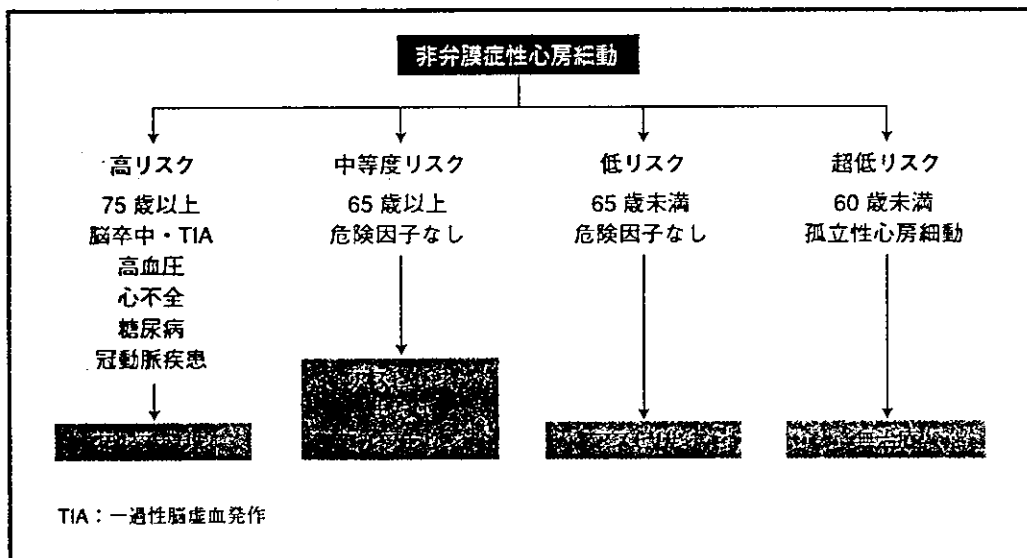


図6 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン



NVAF 患者では高齢になるほど脳卒中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というジレンマがある<sup>17)</sup>。厚生省循環器病研究委託事業による研究班が、脳塞栓症を生じた NVAF 115 例に INR 2.2 ~ 3.5 (目標値 2.5) (N=55) のワルファリン療法と INR 1.5 ~ 2.1 (目標値 1.9) (N=60) のワルファリン療法を比較する RCT を行ったところ、脳塞栓の発症は前者で 1 例、後者で 2 例であり有意差がなかったが、

重篤な出血合併症は前者で6例に見られたのに対して後者では1例にも見られず、両群間には有意差があった<sup>18)</sup>。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だったことから、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防にはINR 1.5～2.1に下げたほうがよいと考えられる。また、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した頻度が最も低くなると期待される高齢者の治療オプションとしては、INR 1.6～2.5または2.6（目標値2.0）が提唱されている<sup>19-21)</sup>。

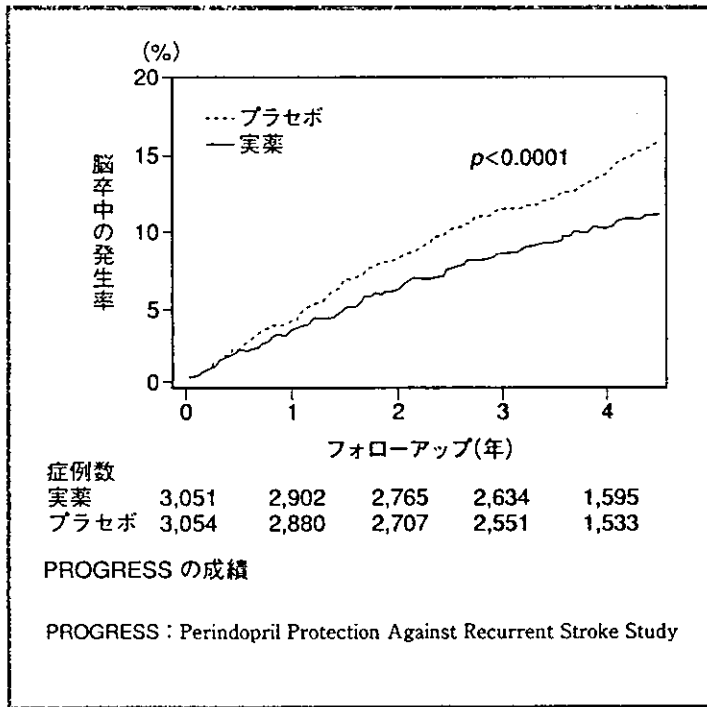
卵円孔開存（PFO）は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般住民における頻度も非常に高く、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因とは限らない<sup>22)</sup>。Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)<sup>23)</sup>によれば、PFOを合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった。しかし、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study<sup>24)</sup>によれば、アスピリンが投与された脳梗塞患者においてPFOか心房中隔瘤（ASA）のみが合併していても、PFOもASAもない例と脳梗塞再発率は有意差がなかったが、PFOとASAの両者が合併していると、どちらも合併していない場合より有意に脳梗塞再発率が高かったことから、アスピリン以外の再発予防対策、すなわちワルファリンが推奨されると考えられる。

## 危険因子の管理

### 1. 高血圧

降圧療法による脳卒中の1次予防効果は確立されていたが、脳卒中患者における降圧療法の脳卒中2次予防効果は十分には証明されていなかった。最近、脳卒中患者6,000例以上を対象とし、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬ペリンドプリル単独か、利尿薬インダパミドとの併用による脳卒中再発予防効果を最低4年間観察して検討したPerindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)<sup>25)</sup>の成績によると、脳卒中の相対リスクは有意に28%低下した（図7）。PROGRESSの成績により降圧療法は脳卒中の1次予防効果のみならず2次予防効果もあることが証明された。Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborationによるメタアナリシスによれば、

図7 実薬投与およびプラセボ投与に割り付けた対象者の脳卒中の累積発生率 (文献<sup>26)</sup>より引用)



積極的な降圧療法は消極的な降圧療法より脳卒中予防効果が大きい<sup>26)</sup>。また、Staessenらのメタアナリシスによれば、降圧度が大きいほど脳卒中予防効果は大きい<sup>27)</sup>。これらの事実は脳卒中の予防には降圧薬の種類よりも降圧度が重要であることを示唆している。これまでは、過度の降圧により再発率が上昇する「Jカーブ現象が見られたとする少数例のケースコントロールスタディーの結果が報告されていた<sup>28)</sup>が、PROGRESSの成績は脳卒中の2次予防にも血圧は「低ければ低いほどよい (the lower,

the better)」という原則があてはまることを示している。国際高血圧学会や日本を含む各国の高血圧学会における共通のコンセンサスとして、脳梗塞患者の降圧目標は 140 / 90 mmHg 未満が提唱されている。

## 2. 糖尿病

海外の多くの疫学研究により糖尿病は脳梗塞の危険因子として確立されている<sup>29-31)</sup>。また、久山町研究でも糖尿病のみならず耐糖能異常だけでも正常者より脳梗塞発症率は有意に高いという調査結果が示されている<sup>32)</sup>。

英国で行われた UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>33)34)</sup>によれば、Ⅱ型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病) では血糖のコントロールにより細小血管症 (網膜症, 腎症, 末梢神経障害) は減少するものの, 大血管症である脳卒中は減少しなかったが, 血圧を厳密にコントロールすれば, わずかな血糖の低下でも有意に脳卒中の発症率が減少するという成績が報告されている。ただし, 糖尿病患者を対象として血糖降下療法による脳梗塞の2次予防効果を検討した試験はまだ行われていない。

### 3. 高脂血症

これまで高脂血症は冠動脈疾患の危険因子として重視されてきたが、脳卒中の危険因子としてはそれほど注目されていなかった。しかし、最近の研究では脳卒中を脳梗塞と脳出血に分類して解析されるようになり、総コレステロール値が高いほど脳梗塞の相対危険度が高くなるという結果が示されている<sup>35)36)</sup>。また、低 HDL/LDL 比<sup>37)</sup>や低 HDL 血症<sup>38)</sup>が脳梗塞の危険因子になることも報告されている。最近日本で行われた HMGCoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の大規模臨床試験（J-LIT）のサブアナリシスによれば、総コレステロールが 240 mg/dl 以上か HDL が 40 mg/dl 未満になると虚血性脳血管イベントの相対危険度が有意に増加したという結果が示された。

冠動脈疾患や高脂血症患者で行われたスタチンの大規模臨床試験では Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)<sup>39)</sup>、Cholesterol Recurrent Events (CARE) Study<sup>40)</sup>、Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study<sup>41)</sup>のいずれにおいてもスタチンの脳卒中発症予防効果が認められており、メタアナリシスにより解析した成績によれば、スタチンにより脳卒中の発症は 20～30% 減少した<sup>42)43)</sup>。ただし、これまでスタチンの RCT はいずれも冠動脈疾患患者で検討されてきたが、今後は脳卒中患者でスタチンの再発予防効果を証明する必要がある。現在、高 LDL 血症を有し、冠動脈疾患を合併していない脳梗塞または TIA 患者を対象としたアトルバスタチンの大規模臨床試験（Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level; SPARCL）が進行中であり、さらに日本でも同様な患者を対象としたスタチンの大規模臨床試験が計画されている。

### 4. 喫煙

喫煙は欧米において脳卒中の危険因子であることが報告されており<sup>44)45)</sup>、日本を含む各国で行われた研究のメタアナリシスでも喫煙は脳梗塞の有意な危険因子であることが示されている<sup>46)</sup>。日本でも男性では 20 本以上の喫煙が脳梗塞の危険因子であることが報告されている<sup>47)</sup>。禁煙による脳梗塞の再発予防効果はまだ証明されていないが、脳梗塞のリスクは禁煙により低下する<sup>45)48)</sup>ことから、脳梗塞患者には禁煙を勧めるべきである。

内山真一郎

- 1) Wolf P A, et al: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999.
- 2) Mohr JP, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group: A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001.
- 3) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324: 71-86, 2002.
- 4) Hankey GJ, et al: Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31: 1779-1784, 2000.
- 5) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996.
- 6) Gotoh F, et al: Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9: 147-157, 2000.
- 7) Diener HC, et al: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13, 1996.
- 8) ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* 21: 1122-1130, 1990.
- 9) Uchiyama S, et al: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20: 1643-1647, 1989.
- 10) Yamazaki M, et al: Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104: 197-205, 2001.
- 11) Leon MB, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339: 1665, 1998.
- 12) 内山真一郎, 他: 新しい抗血小板療法— GP II b/III a 阻害薬—。脳血管障害とその治療。神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ 14: 神経・筋疾患 (杉田秀夫他 監), p78-82. 先端医療技術研究所, 東京, 2001.
- 13) Collier BS: Anti-GP II b/III a drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 86: 427-443, 2001.
- 14) Hart RG, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501, 1999.
- 15) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154: 1949-1957, 1994.
- 16) Hart RG, et al: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51: 674-681, 1998.
- 17) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1166-1167, 2001.
- 18) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular

- Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31: 817-821, 2000.
- 19) Gorelick P B, et al: Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281: 1112-1120, 1999.
  - 20) Fuster V, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 104: 2118-2150, 2001.
  - 21) Yasaka M, et al: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1183-1188, 2001.
  - 22) 内山真一郎. 心疾患と脳血管障害. 内科疾患に伴う神経障害: 診断と治療の進歩. *日内会誌* 88: 93-83, 1999.
  - 23) Homma S, et al: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105: 2625-1631, 2002.
  - 24) Mas J L, et al for the Paten Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345: 1740-1746, 2001.
  - 25) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.
  - 26) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000.
  - 27) Staessen J A, et al: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305-1315, 2001.
  - 28) Irie K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844-1849, 1993.
  - 29) Kannel W B, McGee D L: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 241: 2035-2038, 1979.
  - 30) Abbott R D, et al: Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 257: 949-952, 1987.
  - 31) Singer D E, et al: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41: 202-208, 1992.
  - 32) 大村隆夫, 他: 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連. 久山町研究. *糖尿病* 36: 17-24, 1993.
  - 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonyl ureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UK PDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
  - 34) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317: 703-713, 1998.
  - 35) Boysen G, et al: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19: 1345-1353, 1988.
  - 36) Iso H, et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350, 997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320: 904-910, 1989.
  - 37) Murai A, et al: Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 12: 167-172, 1981.
  - 38) Tanne D, et al: High-density lipoprotein cho-

- lesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke* 28: 83-87, 1997.
- 39) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 345: 1274-1275, 1995.
- 40) Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-1357, 1998.
- 41) Plehn JF, et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 99: 216-223, 1999.
- 42) Blauw GJ, et al: Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28: 946-950, 1997.
- 43) Crouse JR III et al: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157: 1305-1310, 1997.
- 44) Abott RD, et al: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 315: 717-720, 1986.
- 45) Wolf P A, et al: Cigarette smoking as a risk for stroke. *JAMA* 259: 1025-1029, 1988.
- 46) Shinton R, et al: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 298: 789-794, 1989.
- 47) Nakayama T, et al: A 15.5 year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 28: 45-52, 1997.
- 48) Wannamethee SG, et al: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 274: 155-160, 1995.





## 脳血管障害

米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS) の脳血管障害分類第 3 版 (NINDS-III)<sup>1)</sup>によれば、脳梗塞は臨床概念によりアテローム血栓性 (atherothrombotic)、心原性 (cardioembolic)、ラクナ (lacunar)、その他に分類される (表 8-6)<sup>2)</sup>。糖尿病は高血圧に次ぐ脳梗塞の第 2 の危険因子であり、特に糖尿病による大血管症 (macroangiopathy) は頸部の大血管や脳内の主幹動脈の粥状硬化を生じるので、これらの血管病変に起因するアテローム血栓性脳梗塞やその前段階であり、前兆である一過性脳虚血発作 (TIA) の強い危険因子となる<sup>3-6)</sup>。心原性脳塞栓症の原因として過半数を占めるのは非弁膜症性心房細動 (NVAF) であるが、NVAF 患者において糖尿病は脳卒中の危険因子となることが明らかにされている<sup>9)</sup>。糖尿病は高血圧と異なり、深部穿通枝の細動脈硬化により生じるラクナ梗塞に特有の危険因子とはいえないが、糖尿病患者では穿通枝近位部の微小粥腫 (microatheroma) や主幹動脈の粥腫斑由来の微小塞栓 (microembolism) による穿通枝の閉塞<sup>10)</sup>、起始部の粥腫による穿通枝全長にわたる閉塞 (branch atheromatous disease)<sup>14)</sup>を生じやすいので、ラクナ梗塞も多く認められる<sup>4-6)</sup>。したがって、糖尿病は多かれ少なかれ、あらゆるタイプの虚血性脳血管障害の直接的または間接的な要因になり得るといえる。

### 1. 臨床症状

#### a) 脳梗塞

糖尿病患者が急性局所性脳症候群を生じたら、まず第一に脳卒中を疑う必要がある<sup>12)</sup>。NINDS-IIIでは脳卒中を発症様式 (temporal profile) により悪化型、安定型、改善型に分類しているが、アテローム血栓性脳梗塞では進行性脳卒中 (progressing stroke) を呈しやすいので悪化型が多

表 8-6 脳梗塞の臨床概念による病型分類

臨床概念	アテローム血栓性	心塞栓性	ラクナ	その他
病因	大血管の粥状硬化	左房・左室・静脈血栓	穿通枝の細動脈硬化	血液凝固異常, 血管壁の異常, 血管攣縮
危険因子	高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙	心原性塞栓源	高血圧	病因により異なる
梗塞の部位・大きさ 血栓の組成	皮質・中～大 血小板主体	皮質・大 フィブリン主体	皮質下・小 不明	皮質・中～大 フィブリン主体またはフィブリン・血小板複合体
抗血栓療法	抗血小板療法	抗凝固療法	未確立	抗凝固療法または抗血小板療法

く、心原性脳塞栓症は突発完成型とよばれ、安定型が多いが、大梗塞により悪化型を示す症例と超早期再開通により劇的に軽快する spectacular shrinking deficit とよばれる改善型を示す症例もある<sup>13)</sup>。

アテローム血栓性梗塞や心原性塞栓では主幹動脈やその分枝を閉塞させるため皮質微候や半球微候を呈しやすい<sup>12)</sup>。皮質症候群として、内頸動脈系梗塞では失語、失行、失認、同名半盲、共同偏視などの皮質・半球症状がみられ、さらに有意半球では Gerstmann 症候群、劣位半球では視空間失認などを呈する。半球症候群では皮質微候とともに顔面を含む反対側の片麻痺と感覚鈍麻を伴う。

椎骨脳底動脈系梗塞では後頭葉、視床、側頭葉内側(辺縁葉)、小脳、脳幹の各症候群を示す<sup>12)</sup>。脳幹梗塞では同側の脳神経麻痺と対側の片麻痺を呈する特徴的な症候群がみられ、種々の異常眼球運動が出現するのも特徴である。

ラクナ梗塞では皮質微候や半球微候はみられず、皮質下の要素的な症候を呈するが、いわゆるラクナ症候群としては pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria clumsy hand syndrome, sensorimotor stroke が知られている<sup>12)</sup>。

#### b) TIA

TIA は 24 時間以内に完全消失する虚血による局所神経症状と定義されているが、大多数の持続時間は 2~15 分である。脳梗塞で生じる症状はすべて TIA でも生じ得るが、NINDS-III の診断基準によれば、内頸動脈系 TIA では(1)一肢または同側上下肢の運動麻痺、(2)一肢または同側上下肢の感覚障害、(3)失語、(4)一側の視力障害(一過性黒内障)、(5)同名半盲を生じ、椎骨脳底動脈系 TIA では(1)一肢または左右上下肢のさまざまな組み合わせの運動麻痺、(2)一肢または左右上下肢のさまざまな組み合わせの感覚障害、(3)両眼の視力消失(皮質盲)、(4)同名半盲、(5)平衡障害と運動失調、(6)複視・嚥下障害・構音障害・回転性めまいの 2 つ以上の組み合わせか(1)~(5)との組み合わせで生じた場合に TIA と診断される<sup>9,12)</sup>。

---

## 2. 検査所見

---

### a) 頭部 CT

脳梗塞は CT 上、低吸収域として認められる。アテローム血栓性梗塞では皮質を含む中等大以上の梗塞がみられる<sup>12)</sup>。心原性脳塞栓症では皮質性または半球性の大梗塞がみられることが多く、出血性梗塞を呈しやすい。ラクナ梗塞では皮質下の直径 15 mm 以下の円形または卵円形の小梗塞を認める<sup>12)</sup>。また、アテローム血栓性梗塞や心原性脳塞栓症では基底核にラクナより大きなコンマ型の梗塞(線条体内包梗塞 striatocapsular infarction)がみられることがある<sup>12,14)</sup>。表在性境界域梗塞では低吸収域が前大脳動脈と中大脳動脈の境界域や中大脳動脈と後大脳動脈の境界域の皮質・皮質下にみられ<sup>12)</sup>、深部境界域梗塞では半卵円中心などに線状または融合性の低吸収域を認める。

## b) 頭部 MRI

脳梗塞は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号に描出される<sup>12)</sup>。MRI は小梗塞、不全軟化巣、浮腫に CT より高い検出感度を示す<sup>12)</sup>。後頭蓋窩の梗塞は CT よりも MRI で検出しやすく、MRI では CT より発症後早期から虚血病巣を検出できる。拡散強調 MRI ではさらに超急性期の脳虚血巣を検出できる利点がある。

## c) 脳血管撮影

脳血管撮影はカテーテルを動脈内に挿入する侵襲的な検査であり、合併症も無視できないことから CT や MRI のように全例にスクリーニング検査として施行するわけにはいかない<sup>12)</sup>。しかし、スクリーニング検査で頸動脈に 70%以上の狭窄が疑われる TIA や軽症脳梗塞では内膜摘除術の適応があるので脳血管撮影により正確な狭窄率を測定する必要がある。

## d) 非侵襲的血管画像検査

頸部超音波検査は TIA や脳梗塞患者における頸動脈病変のスクリーニング検査としてきわめて有用であり、脳梗塞の病型診断には必須である<sup>12)</sup>。また、最近、脳内に流入する微小血栓の検出手段として経頭蓋ドプラーが注目されている<sup>12)</sup>。MRA は頸部や脳内の主幹動脈病変のスクリーニング検査としては超音波検査より高価なことから脳血管撮影より精度の劣ることが欠点であるが、血管を全長にわたって観察できる利点がある<sup>12)</sup>。

## e) 脳血流シンチグラフィ (SPECT)

SPECT (single photon emission computerized tomography) は RI の集積を脳血流の画像として描出する検査であり、脳虚血による血流低下部位の検出に有用であり、炭酸ガスやダイアモックスの負荷試験により血管の拡張能（予備能）を評価できる<sup>12)</sup>。

## f) 凝血学的分子マーカー

アテローム血栓性脳梗塞では血小板活性化を反映して  $\beta$ -トロンボグロブリンや血小板第 4 因子などの血小板特異蛋白の血中濃度が増加する<sup>12,13,15-17)</sup>。心原性脳塞栓症ではトロンピン生成によるフィブリン血栓の形成とそれに引き続く二次線溶（フィブリン回転）の亢進を反映してフィブリノペプチド A、トロンピン・アンチトロンピン-III 複合体、プロトロンピン・フラグメント 1.2、フィブリン・モノマーなどの凝固系マーカーや D-ダイマー、フィブリノペプチド B $\beta$  15-42、プラスミン- $\alpha$ 2 プラスミン・インヒビター複合体などの線溶系マーカーの著明な増加が診断に有用である<sup>12,13,15-17)</sup>。アテローム血栓性脳梗塞でも進行性脳卒中では凝固系マーカーが軽度から中等度増加する症例がみられるが、ラクナ梗塞ではこれらの活性化所見はみられない<sup>12,13,15-17)</sup>。

---

### 3. 診断

---

## a) 脳梗塞

急性局所性脳症候群を呈した症例のうち、CT・MRI で梗塞巣を認めれば診断は確実となるが、梗塞巣が明らかになるには数日を要するので、発症直後の症例では、拡散強調 MRI が施行できない場合には、緊急 CT で頭蓋内出血が否定されれば脳梗塞とみなして治療を開始することにな

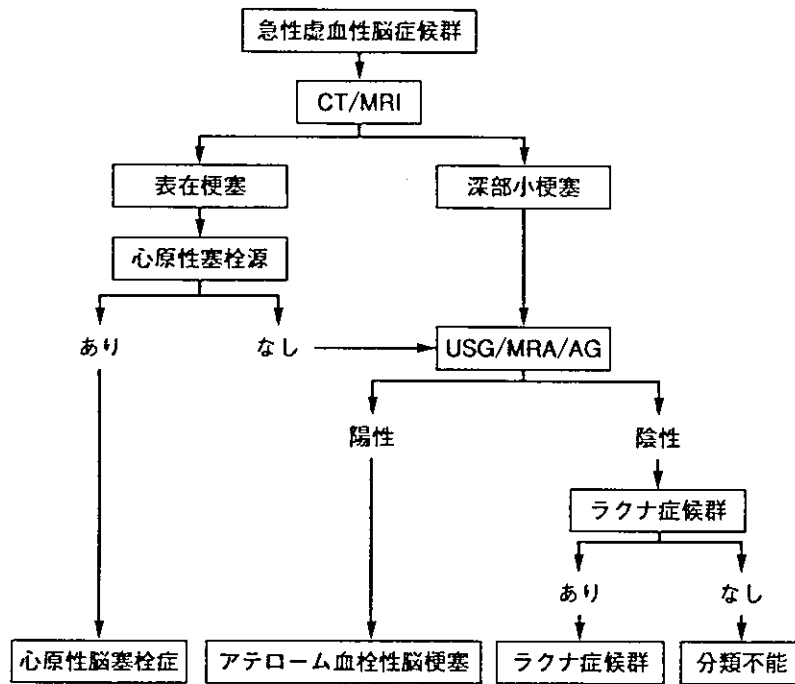


図 8-2 NINDS Stroke Data Bank による脳梗塞病型分類法

る<sup>18)</sup>。

NINDS Stroke Data Bank による脳卒中診断のアルゴリズムによれば、脳梗塞の病型診断は図 8-2 のようになる<sup>12)</sup>。すなわち、急性局所性脳症候群を呈した症例のうち、CT, MRI で表在性梗塞（皮質梗塞）を認め、心原性塞栓源が発見されれば心原性脳塞栓症と診断され、心原性塞栓源がなく、MRA, 超音波、血管撮影などの血管画像検査により大血管病変（閉塞や 50% 以上の狭窄）が発見されればアテローム血栓性脳梗塞と診断され、CT, MRI で深部小梗塞を認め、大血管病変が発見されればやはりアテローム血栓性脳梗塞と診断され、大血管病変がなく、ラクナ症候群を呈した症例のみがラクナ梗塞と診断される。また、凝血学的検査において、アテローム血栓性脳梗塞では血小板活性化所見、心原性脳塞栓症では凝固線溶活性化所見を認めることも補助診断として参考になる。

#### b) TIA

問診により症状が前述したような診断基準を満たし、糖尿病や高血圧、高脂血症、喫煙歴などの危険因子を有し、MRA, 超音波、血管撮影などの血管画像検査で大血管病変があり、凝血学的検査で血小板活性化所見を認めれば診断は確実である<sup>9,12)</sup>。

## 4. 治療

### a) 脳卒中急性期

脳卒中患者が来院したら、まず意識レベル、血圧、脈拍、瞳孔をチェックする。バイタルサインに何らかの異常を認めたら、速やかに気道、呼吸、循環の確保を行う（図 8-3）<sup>18,19)</sup>。舌根沈下、