

効果はアスピリンのそれを12%上回っており、クロピドグレルもアスピリンを10%上回っていたが、いずれも有意差はなかった(図6)。ただし、チクロピジンとクロピドグレルをチエノピリジンとして一括して再解析すると、アスピリンとの差は有意になり、チエノピリジンはアスピリンを上回る血管イベント低減効果があるといえる。

我々はアスピリンとチクロピジンのずり応力惹起血小板凝集(SIPA)に及ぼす効果を検討し、アスピリンはSIPAを抑制しなかったが、チクロピジンは著明にSIPAを抑制したことを報告した^{22,24)}。その後、我々はクロピドグレルにも同様なSIPA抑制作用のあることを確認している^{24,25)}。したがって、アスピリンとチエノピリジンの血管イベント低減効果の差の少なくとも一部は生体内での血栓形成に重要なSIPA抑制作用の差を反映していると考えられる。

チクロピジンやクロピドグレルのようなチエノピリジンの作用機序は血小板膜ADP受容体の阻害にある。この受容体は7回膜貫通型で、抑制性G蛋白に共役した受容体であり、チエノピリジンはこの受容体へのADPの結合を阻害することにより抑制性G蛋白によるアデニル酸シクラーゼのダウンレギュレーションを抑制して血小板凝集の増幅と血小板放出反応を抑制する^{21,25,26)}。最近、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のグループがこの受容体のクローニングに成功し、P2Y₁₂と命名したことを発表した²⁷⁾。このような研究の進歩とともに、経静脈投与が可能な新しいチエノピリジン誘導体が次々と開発され、脳梗塞急性期への臨床応用が模索されている²⁸⁾。

3. ジピリダモール

1994年に発表されたAPTのmeta-analysis¹⁾ではジピリダモールの有意な血管イベント低減効果は示されなかった。しかし、その後行われたESPS2³⁾ではTIAまたは脳梗塞6,602例を対象と

してジピリダモール(ペルサンチン徐放錠®200mg, 1日2回)とアスピリン(25mg, 1日2回)の単独または併用による再発予防効果が検討されたが、ジピリダモール単独投与群で脳卒中は18%減少し、脳卒中・全死亡も15%減少し、いずれの減少率も有意であった(図1)。

ジピリダモールはphosphodiesterase (PDE)阻害薬であるが、PDEはI~VIIのisozymeに分類される²⁹⁾。ヒトの血小板には主にPDEIIIとVが存在するが、PDEIIIはcAMPを主に分解し、PDEVはcGMPを特異的に分解する。ジピリダモールはcGMP特異的なPDEVの活性を抑制し、血小板内のcGMPレベルを上昇させることにより血小板凝集を抑制する³⁰⁾。

ジピリダモールのもう1つの重要な作用はアデノシンの細胞内への取り込みを阻害することにある²⁹⁾。アデノシンは血小板内のcAMPレベルを上昇させて血小板凝集を抑制する³¹⁾。通常が多血小板血漿(PRP)を用いた血小板凝集計ではジピリダモールの血小板凝集抑制作用を証明することは困難であるが、インピーダンス法による全血凝集計を用いると血小板凝集抑制効果が観察できる³²⁾。これはジピリダモールによる赤血球へのアデノシンの取り込み阻害が血小板凝集抑制に重要な役割を果たしていることを示唆している。

4. シロスタゾール

最近日本で1,052例の発症後1~6カ月の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを対照薬として用いたシロスタゾール(200mg/日)のRCTが行われ、シロスタゾールは全体で41.7%の有意な($p = 0.015$)脳梗塞再発の相対リスク低減効果を示した(表1)³³⁾。このRCTの対象となった患者の75%はMRI上ラクナ梗塞であったことから、本治験成績はラクナ梗塞の多くは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。

シロスタゾールはPDEIII阻害薬であり、血小

表1 Cilostazol Stroke Prevention Studyの病型別解析の成績, 脳梗塞の各病型における脳梗塞の再発 (文献33より)

病型	転帰 発症数	発症率/年 (%)	相対危険度減少率 (%) (95%信頼区間)	p 値
ラクナ梗塞				
cilostazol	20	2.97	43.4 (3.0~67.0)	0.0373
placebo	39	5.25		
アテローム血栓性梗塞				
cilostazol	7	6.37	39.8 (-55.4~76.7)	0.2620
placebo	11	10.58		
混合性梗塞				
cilostazol	3	3.31	44.5 (-114.6~85.7)	0.4361
placebo	7	5.96		

板内のcAMPを上昇させることにより血小板凝集を抑制する³⁴⁾のみならず, 血管壁のPDEIII阻害による血管拡張作用や血管平滑筋増殖抑制作用もあり, さらにチクロピジンほどではないがSIPA抑制作用もある³⁵⁾ので, このような多面的な作用が再発予防効果に関与している可能性が示唆される。

5. GPIIb/IIIa阻害薬

脳梗塞急性期患者におけるアスピリンの効果は英語でmodestと表現されているように, 有意ではあるものの, わずかである。そこで, より有効性が期待できる新しい抗血小板療法が模索されてきた。その中でもGPIIb/IIIa阻害薬は究極の抗血小板薬として世界中の製薬会社が開発競争を展開し, 急性冠症候群における治療が成功を収めたことから, 急性期脳梗塞治療への応用に興味が移された^{36,37)}。

血小板受容体アゴニストが対応する血小板膜受容体に結合すると, それらの受容体に共役しているG蛋白を介して酵素群が活性化し, 血小板内second messengerが生成され, シグナル伝達により膜骨格の再構成が生じ, 接着蛋白受容体インテグリンの中で, 最も豊富に存在するGPIIb/IIIa (α IIb β 3インテグリン)の立体構造が変化して

膜表面に発現し, GPIIbとGPIIIaがリガンド結合ポケットを形成し, カルシウムイオン結合部位にRGD配列を有する接着分子であるフィブリノゲンのDドメインが結合して血小板同志が接着することにより血小板凝集が成立する^{38,39)}。GPIIb/IIIa阻害薬は受容体アゴニストの種類や細胞内情報伝達経路の如何にかかわらず, 血小板凝集の最終共通経路 (final common pathway) であるGPIIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を阻害する⁴⁰⁾。GPIIb/IIIa阻害薬は血小板膜へのフィブリノゲンの結合を低濃度で完全に阻害するのみならず, アスピリンでは抑制されない, ずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) を強力に抑制する²⁴⁾。

GPIIb/IIIaに対するマウスのモノクローナル抗体 (7E3) から抗原性を減少させるために作成されたマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体 (c7E3) のFab fragmentであるabciximab (c7E3 Fab) はGPIIb/IIIaのみならずピトロネクチン受容体 α V β 3や白血球の接着分子受容体MAC-1 (α M β 2)のような他のインテグリンに対しても交叉反応性を示し⁴¹⁾, 血小板からのplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) や α 2 plasmin inhibitorの放出⁴²⁾, トロンビン生成⁴³⁾, 血小板由来microparticle (PMP)の生成⁴⁴⁾, 血小板と白血球の接着⁴¹⁾をも抑制すると報告され

ている。

最近、米欧で発症後24時間以内（米国では発症後3時間以後）の脳梗塞急性期患者74例を対象としてabciximabの第2相試験が行われた⁴⁵⁾。登録時には半数以上がCT上、早期虚血徴候を示し、半数近くがNIH Stroke Scaleで重症例 (>14) に属し、発症後の平均時間は13時間であり、ほとんどすべての患者 (72例) が3時間以上経過していた。患者は3:1の比率でabciximab群かプラセボ群に振り分けられ、abciximabは4用量が検討された。出血合併症をモニターするため薬剤投与終了後24~36時間にCTが施行され、3カ月間評価された。その結果、重篤な頭蓋内出血は観察されなかったが、無症候性頭蓋内出血はabciximab群54例中4例 (7%)、プラセボ群20例中1例 (5%) にみられ、abciximab群ではさらに6例で追跡期間中に無症候性頭蓋内出血がみられた (表2)⁴⁵⁾。3カ月後の後遺症が軽度か全くない Barthel Index ≥ 95 と modified Rankin Scale ≤ 1 の転帰良好例はそれぞれ実薬群で35%と50%であり、プラセボ群のそれぞれ20%と40%より多かった (表2)⁴⁵⁾。

このような第2相用量探索試験の結果を受けて

表2 急性期虚血性脳卒中における abciximab の第2相試験の成績 (文献45より)

イベント	プラセボ	Abciximab
死亡	3 (15%)	9 (17%)
致死性/非致死性頭蓋内大出血	0	0
無症候性頭蓋内出血	1 (5%)	10 (19%)
5日目までの非頭蓋内出血	4 (20%)	10 (19%)
5日目までの血小板減少		
50,000~100,000/mm ³	0	0
<50,000/mm ³	0	4 (7%)
3カ月後のNIHSS 0-1	6 (30%)	18 (33%)
3カ月後のmRS 0-1	4 (20%)	19 (35%)
3カ月後のBI ≥ 95	8 (40%)	27 (50%)

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

mRS: modified Rankin Scale

BI: Barthel Index

abciximab in emergent stroke trial (AbESTT) とよばれる第3相臨床試験が2000年5月に開始された⁴⁶⁾。AbESTTは1:1の二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験であり、発症後6時間以内の脳梗塞急性期患者400例を対象とし、重症度が半数はNIHSS 4~14の中等症、半数は15~22の重症になるように登録し、abciximab 0.25mg/kgをbolusで投与後0.125 μ g/kg/分を12時間持続点滴静注するかプラセボを投与し、1次評価項目として3カ月後のmodified Rankin Scaleを調査し、主要安全性評価項目として5日以内または退院時の致死性または非致死性の頭蓋内出血を調査する予定である。

一方、つい最近、発症後26時間以内の進行性脳卒中35例において、ヘパリン単独療法 (18例) と非ペプチドのGPIIb/IIIa阻害薬である tirofiban とヘパリンの併用療法 (17例) を比較するRCTが行われ、頭蓋内大出血はみられず、最終的なMRI上の梗塞容積は tirofiban の併用群で有意に小さかったという成績が報告された⁴⁷⁾。

B. 併用療法

虚血性脳・心・末梢動脈疾患に罹患した高リスク患者において抗血小板薬の血管イベント低減効果はチクロピジンで約35%、アスピリンで約25%、ジピリダモールで20%弱であり、決して満足すべきレベルに到達しているとはいいがたい^{1,2)}。これはいずれの薬剤も単独では血小板活性化の一部の経路しか阻害できないことによる。しかし、異なった作用機序を有する抗血小板薬を併用すれば相加的または相乗的な効果を期待できる。

1. アスピリン・チクロピジン併用療法

アスピリンとチクロピジンの併用療法はアスピリンによるcyclooxygenase (COX) 阻害作用とチクロピジンによるADP受容体阻害作用が同時

に発揮されるので、おのおのの単独療法よりも強力な抗血小板療法となる。以前、我々は脳梗塞・TIA患者において少量アスピリン・チクロピジン併用療法を行い、各種血小板機能検査によりおのおのの単独療法と比較したが、アスピリン・チクロピジン併用療法は血小板凝集の多経路を阻害し、血小板の放出反応、消費、破壊を抑制し、おのおのの単独療法を上回る強力な抗血小板療法であると考えられた⁴⁷⁾。また、最近我々は虚血性脳血管障害患者において血小板活性化の鋭敏で特異性の高い検出法である血小板膜上への接着蛋白の発現に及ぼす抗血小板薬の影響をflow cytometryにより検討したところ、血小板フィブリノゲン結合率とp-selectin発現率はいずれもアスピリン単独投与群よりもアスピリン・チクロピジン併用投与群で有意に低値であった^{48,49)}。

ATT²⁾がアスピリンと他の抗血小板薬の併用療法をアスピリン単独療法と比較したRCTをmeta-analysisにより解析した成績によれば、アスピリン・チクロピジン併用療法はまだ症例数とイベント数が充分でなく、信頼区間が長すぎて有意な

レベルには到達していない(図7)。現在、欧米では何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA 7,600例を対象にクロピドグレル75mg単独療法とクロピドグレル75mg・アスピリン75mg併用療法の脳梗塞再発を含む血管イベント低減効果を比較するManagement of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)が進行中である。

2. アスピリン・ジピリダモール併用療法

ESPS2では、脳梗塞・TIA患者において脳卒中はアスピリン(50mg/日)単独療法により18%、ジピリダモール(400mg/日)単独療法により16%と軽度ながらいずれも有意に減少したが、アスピリン・ジピリダモール併用療法により37%の相加的な減少効果が認められた(図1)³⁾。

アスピリン・ジピリダモール併用療法の相加的な再発予防効果はアスピリンのCOX阻害作用とジピリダモールのcGMP-PDEV阻害作用やアデノシン再取込み抑制作用とが相加的に発揮された結果と考えられる。なお、我々³²⁾のin vitroに

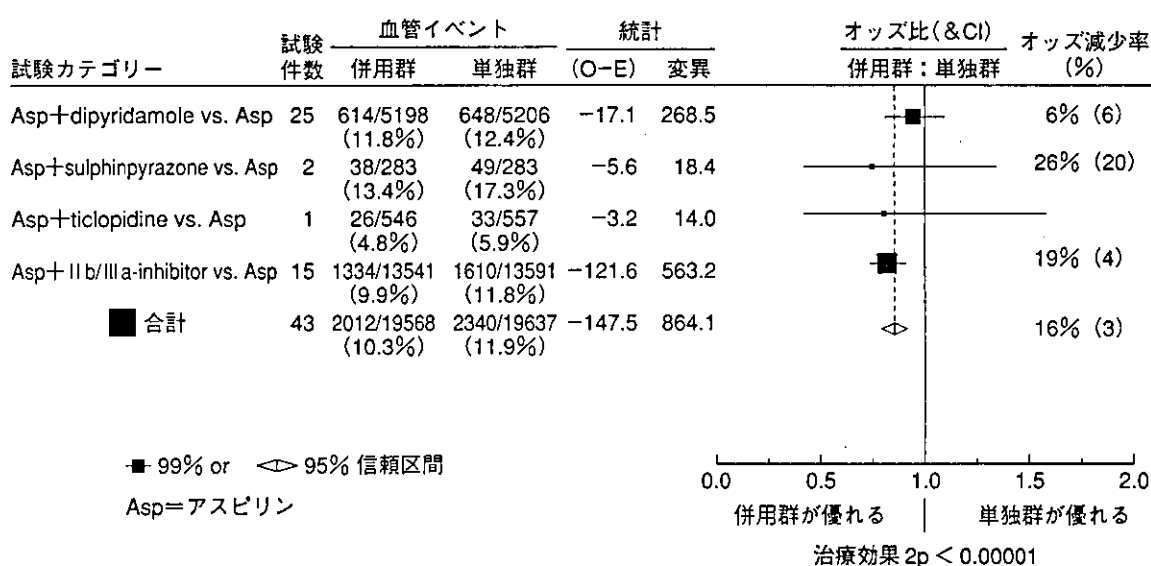


図7 ATTによるアスピリンと他の抗血小板薬の併用療法とアスピリン単独療法を比較した無作為化比較試験のmeta-analysis(文献2より)

おける検討ではアスピリンにはアデノシン再取り込み抑制作用はみられなかったが、最近アスピリンのCOX阻害作用以外の多面的効果 (pleiotropic effect)⁵⁰⁾ が注目されており、その1つとして細胞外アデノシンレベルの上昇作用が報告されており⁵¹⁾、このようなアスピリンの作用も併用効果に関係しているかもしれない。

3. アスピリン・GPIIb/IIIa阻害薬併用療法

GPIIb/IIIa阻害薬は血小板凝集の最終共通経路を阻害する究極の抗血小板薬なので、他の抗血小板薬と異なり、併用療法は必要ないように思われる。しかし、*in vitro*において各種GPIIb/IIIa阻害薬の血小板活性化および活性化血小板の白血球への接着に及ぼす影響をフローサイトメトリーにより検討した我々の成績によれば、abciximab, tirofiban, lamifibanはいずれも低濃度からADPによる血小板へのフィブリノゲンの結合およびGPIIb/IIIa活性化の指標であるPAC-1結合を阻害したが、ADPによるp-selectinの発現やcalcium-ionophoreによるPMPの生成を抑制せず、ずり応力によるp-selectinの発現やPMPの生成を高濃度では増強してしまった⁵²⁾。

実際米国では、abciximabはアスピリンとの併用という条件で、経皮的冠動脈インターベンション (PTCAおよびステント留置) 施行患者や、PTCAが24時間後に予定されている、内科療法に反応しない不安定狭心症患者における血管イベントの予防に認可されている³⁷⁾。ATT²⁾がmeta-analysisにより解析した成績によれば、アスピリン・GPIIb/IIIa阻害薬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優れていた (図7)。今後は、脳梗塞やTIAにおいてもこのような併用療法の効果も検討されるであろう。

文献

- 1) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 3) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
- 4) Organizing Committees (Program, Advisory, and Local). Asia Pacific Consensus forum on stroke management. *Stroke* 1998; 29: 1730-6.
- 5) International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
- 6) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
- 7) 内山真一郎. 脳梗塞急性期の megatrial: ISTとCASTの意義. *Prog Med* 1997; 17: 3018-23.
- 8) The Intercollegiate Working Party for Stroke. National clinical guideline for stroke. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit. London: Royal College of Physician; 2000.
- 9) 内山真一郎. 脳梗塞. 神経精神疾患の治療—エビデンスに基づく神経精神疾患の治療戦略—. *脳の科学* 2000; 23: 73-9.
- 10) 内山真一郎. 抗血栓療法. 脳血管障害の臨床—最近のトピックス—. *神経進歩* 2001; 45: 427-36.
- 11) 内山真一郎. 抗血栓療法とEBM. 脳卒中診療におけるEBM—ガイドライン作成の進行状況. *脳と循環* 2001; 6: 223-30.
- 12) 内山真一郎. 抗血小板薬としてのアスピリン. *日病薬会誌* 2001; 50: 126-32.
- 13) Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457-

- 63.
- 14) Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, et al. Aspirin-induced gastric mucosa damage-prevention by enteric coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77-83.
 - 15) 内山真一郎. 抗血小板薬の適応・効果とアスピリンの至適用量・副作用. *日医新報* 2000; 3952: 102-3.
 - 16) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-51.
 - 17) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 - 18) 内山真一郎. クロピドグレルーCAPRIEの成績を中心として. *Ther Res* 1998; 19: 1418-24.
 - 19) Wolf PA, Clagett P, Easton JD, 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* 1999; 30: 1991-4.
 - 20) Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667-72.
 - 21) 内山真一郎. チクロピジンとクロピドグレル. 特集: 抗血小板薬の選択. 血栓と循環 1998; 6: 15-20.
 - 22) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al. Shear-induced platelet aggregation and its inhibition by antiplatelet agents in cerebral ischemia. *Clin Hemorheol* 1993; 13: 623-6.
 - 23) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al. Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* 1994; 25: 1547-51.
 - 24) 内山真一郎. ざり応力惹起血小板凝集と脳虚血. *日本バイオレオロジー学会誌* 1997; 11: 76-85.
 - 25) 内山真一郎. クロピドグレルの抗血小板作用と臨床評価. In: 都島基夫, 金恩源, 編. 中西医结合: 動脈硬化症・血栓症・一次予防. 大阪: 第2回中西医结合: 動脈硬化症・血栓症・一次予防国際シンポジウム委員会; 1996. p.105-14.
 - 26) Cattaneo M, Gachet C. ADP receptors and clinical bleeding disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2281-5.
 - 27) Hollopeter G, Jantzen H-M, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202-7.
 - 28) Jantzen H-M, Gousset L, Bhaskar V, et al. Evidence for two distinct G-protein-coupled ADP receptors mediating platelet activation. *Thromb Haemost* 1999; 81: 111-7.
 - 29) Nicholson CD, Challiss RAJ, Shahid M. Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 19-27.
 - 30) Vane JR, Meade TW. Second European Stroke Prevention Study (ESPS 2): clinical and pharmacological implications. *J Neurol Sci* 1997; 145: 123-5.
 - 31) Bullough DA, Ahang C, Montag, et al. Adenosine-mediated inhibition of platelet aggregation by acadesine. *J Clin Invest* 1994; 94: 1524-32.
 - 32) 中村智実, 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠. ジピリダモールとアスピリンの全血中の血小板凝集とATP放出に及ぼす効果 (in vitro). *脳卒中* 2000; 22: 343-7.
 - 33) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-57.
 - 34) Minami N, Suzuki Y, Nishizawa M. Inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cGMP-induced phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. *Life Sci* 1997; 61: 383-9.
 - 35) 谷川高士, 西川政勝. ホスホジエステラーゼ阻害薬. 特集: 抗血小板薬の選択. 血栓と循環 1998; 6: 305-9.
 - 36) 半田 誠. GPIIb/IIIa レセプターアンタゴニスト. 抗血小板薬の選択. 血栓と循環 1998; 6: 326-33.
 - 37) Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001; 86: 427-43.
 - 38) 内山真一郎. 虚血と血小板凝集. *脳と分子生物学. 脳と循環* 1998; 3: 243-9.
 - 39) Shattil SJ. Signal through platelet integrin α IIb β 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost* 1999; 82: 318-25.
 - 40) Collier BS. GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 730-5.
 - 41) Collier BS. Binding of abciximab to α V β 3 and activated α M β 2 receptors: with a review of platelet-leukocyte interactions. *Thromb Haemost*

- 1999; 82: 326-36.
- 42) Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 33-42.
- 43) Ambrose JA, Hawkey M, Badimon JJ, et al. In vivo demonstration of antithrombin effect of abciximab. *Am J Cardiol* 2000; 86: 150-2.
- 44) Barry OP, FitzGerald GA. Mechanisms of cellular activation by platelet microparticles. *Thromb Haemost* 1999; 82: 794-800.
- 45) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31: 601-9.
- 46) Adams H, Hacke W for the AbESTT Investigators. Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). *Stroke (abstr)* 2000; 31: 2864-5.
- 47) Junghaus U, Seitz RJ, Ritzl A, et al. Tirofiban, a non-peptide GPIIb/IIIa-receptor antagonist in acute ischemic stroke: an open pilot study. *Arch Pharmacol* 2001; 363 suppl: R119.
- 48) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 1643-7.
- 49) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M. Measurement of platelet fibrinogen binding and p-selectin expression by flow cytometry in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 2001; 104: 197-205.
- 50) Amin AR, Attur MG, Pillinger M, et al. The pleiotropic functions of aspirin: mechanisms of action. *Cell Mol Life Sci* 1999; 305: 305-12.
- 51) Cronstein BN, Weissmann G. Targets for antiinflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 449-362.
- 52) 山崎昌子, 内山真一郎, 岩田 誠. 血小板活性化および活性化白血球の顆粒球への接着に及ぼす GPIIb/IIIa 阻害薬の影響. *血栓止血誌 (抄録)* 2000; 11: 494.

急性期治療 -脳梗塞超急性期治療-

峰松 一夫

脳梗塞超急性期治療の理論的根拠

動物実験において、虚血早期には脳機能障害の生じる血流値と不可逆的脳損傷を生じる血流値との間に乖離があり、早期血行再開によりこの領域の機能は回復しうることを示されてきた。この可逆的虚血領域を虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) とよぶ (図1)¹⁾。臨床例でも、早期血行再開により重篤な症候が劇的に改善することもある (spectacular shrinking deficit)²⁾。早期血行再開の促進と、それによる転帰改善を目的としたのが血栓溶解療法である。

また、脳虚血発生から神経細胞死に至るまでにはさまざまな生化学的プロセスが介在する (図2)³⁾。これらの生化学的プロセスを阻害、修飾し、脳損傷の軽減を図るのが脳保護療法である。

1) Astrup J, et al: Stroke 12: 723-725, 1981.

2) Minematsu K, et al: Neurology 42: 157-162, 1992.

3) Brott T, et al: N Engl J Med 343: 710-722, 2000.

血栓溶解療法

■ 静注法

1960～70年代には、streptokinase (SK), urokinase (UK) を用いた臨床試験が実施された。しかし、症候改善は得られず、むしろ頭蓋内出血発生は著しく高率であった。1980年代にrecombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) などの第二世代血栓溶解薬が開発された。急性心筋梗塞 (急性冠動脈閉塞) に対する本薬の治療効果が大規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) で確認され、虚血性脳血管障害への臨床応用が模索されることとなった。

表1に虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法の主なRCTの概要を示す。第一世代のSKを用いたRCT、発症3時間以降の症例も対象としたrt-PAのRCTでは、治療効果は証明されなかった。また、いずれのRCTでも、血栓溶解薬は症候性頭蓋内出血を2～10倍増加させた。唯一、NINDS rt-PA Stroke Studyにおいて、発症3時間以内のrt-PA静注が発症3カ月目の転帰を有意に改善させた⁴⁾。本薬は、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) により、“唯一の急性期脳卒中治療薬”として承認され、以後カナダ、ドイツなどでも臨床使用が許可されている。関連専門医学会も、NINDS Studyプロトコルに準拠した治

4) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: N Engl J Med 333: 1581-1587, 1995.

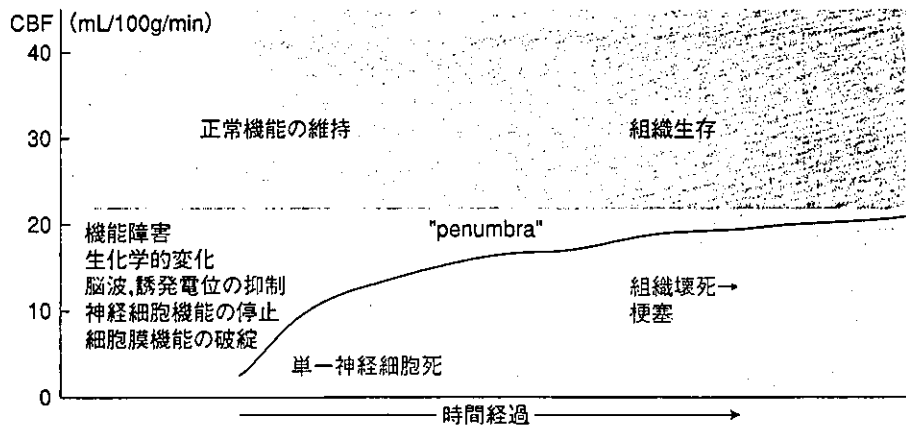


図1 虚血性ペナンプラの概念

脳機能障害の生じる血流値 (20 mL/100g/min 前後) と実際に梗塞巣を生じる血流値との間には、一定時間のギャップが存在する。このペナンプラ領域は、早期の血流回復により不可逆的な損傷より免れうる。

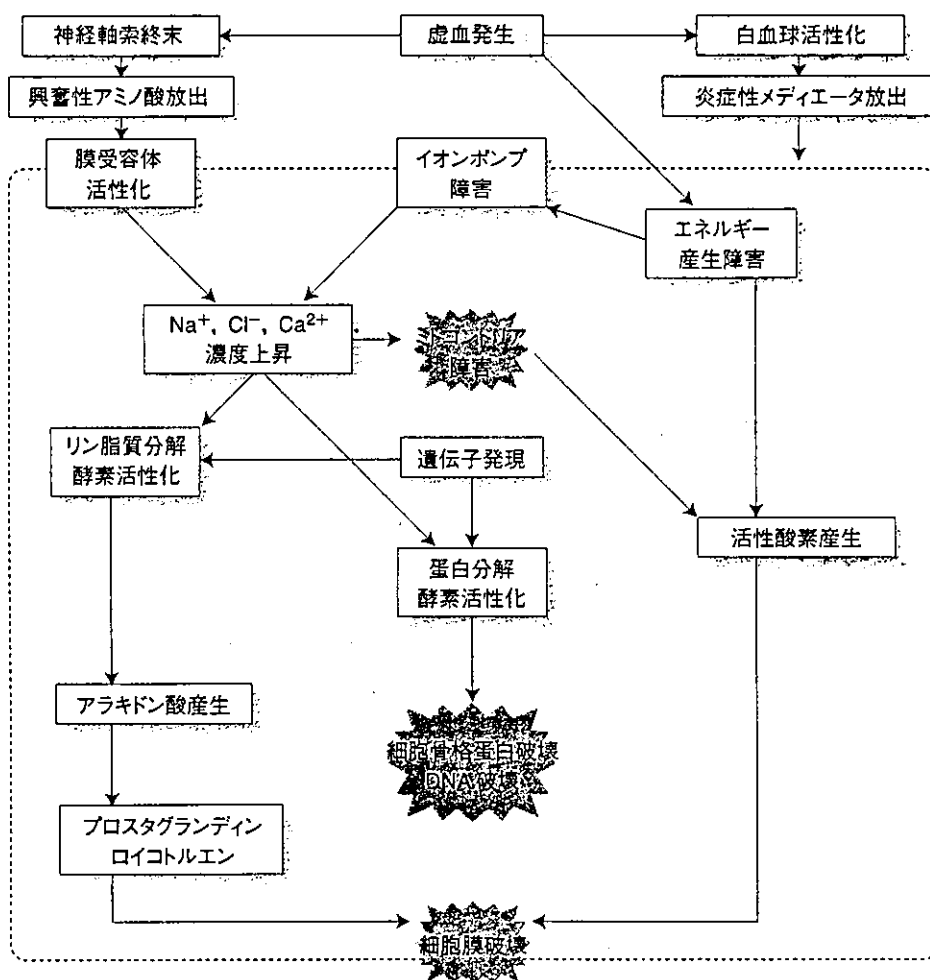


図2 脳虚血発生時に神経細胞内で進行する死への生化学的プロセス

エネルギー産生障害、膜ポンプ機能障害、グルタミン酸受容体の過剰刺激をきっかけに、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} の細胞内蓄積、ミトコンドリア損傷、酸素ラジカル発生、蛋白分解酵素やリン脂質分解酵素の活性化が生じ、最後に細胞骨格蛋白の破壊、細胞膜の崩壊がもたらされ、神経細胞死が生じる。

表1 血栓溶解療法に関する主な大規模臨床試験の概要

試験	症例数	投与開始	用量	結果	頭蓋内出血
1. t-PA 静注法*					
JTSG (日本)	98	< 6 時間	20 MU	有効?	不変
NINDS (米国)	624	< 3 時間	0.9 mg/kg	有効	増加
ECASS - I (欧州)	620	< 6 時間	1.1 mg/kg	無効**	増加
ECASS - II (欧州)	800	< 6 時間	0.9 mg/kg	無効***	増加
ATLANTIS (米国)	579	3 ~ 5 時間	0.9 mg/kg	無効	?
2. SK 静注法					
ASK (Australia)	340	< 4 時間	150 万 U	有害	増加
MAST-I (Italy)	622	< 6 時間	150 万 U	有害	増加
MAST-E (欧州)	270	< 6 時間	150 万 U	有害	増加
3. proUK 局所動注法					
PROACT - II (米国)	180	< 6 時間	9 mg	有効	増加

* JTSG (日本) では duteplase, 他は alteplase を使用
 ** 選択基準違反 (109 例) を除くと有効性あり
 *** 転帰の一部項目で有効性あり

療ガイドラインを公表している。表2に American Heart Association (AHA) のガイドラインの概要を示す⁵⁾。なお米国での市販後臨床調査では、プロトコル遵守違反が転帰の悪化要因となることが示されている⁶⁾。

局所動注法

1980年代後半より、マイクロカテーテルを用いた頭蓋内動脈局所での t-PA や UK 投与による血栓溶解が試みられた。本法により、血栓溶解効率の向上と出血性合併症の減少が期待され、また血管撮影による血栓溶解効果モニタリングも可能である。一方で、実施施設が限られること、治療開始までに時間を要することなどが問題である。最近、動注法に関する RCT である PROACT II Study が実施され、発症6時間以内の急性中大脳動脈閉塞症に対する prourokinase 動注の有効性が示された (表1)⁷⁾。

わが国の現状と今後の展開

国内で承認された急性期治療薬は多いが、欧米水準の大規模 RCT で効果が実証されたものは皆無といえる。逆に、rt-PA は国内未承認である。急性期脳梗塞の全国多施設共同前向き登録調査 (主任研究者: 山口武典) では、約 17,000 の登録例の 1.6% に UK 局所動注が実施されていた⁸⁾。このうち、一定の基準を満たす局所動注群の退院時転帰は、性、年齢、発症から入院までの時間、入院時 NIHSS スコアをマッチさせた対照群に比べ、有意に良好であった (表3)。

この成績を受け、発症6時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する UK 局所動注法の RCT が 2002 年 1 月より開始された (MELT Japan, 主任研究者: 小川彰)。静注薬についても、複数の国内試験が進行中である。

5) Adams HP, et al: Stroke 27: 1711-1718, 1996.

6) Katzan IL, et al: JAMA 283: 1151-1158, 2000.

7) Furlan A, et al: JAMA 282: 2003-2011, 1999.

8) 山口武典: 脳卒中 23: 261-268, 2001.

表2 t-PA 静注法に関するAHAガイドラインの概要

1. 対象症例：発症3時間以内の虚血性脳血管障害
2. 投与方法：rt-PA 0.9 mg/kg（最大 90 mg）、全体の10%を急速静注、残りを60分で点滴静注
3. 投与前のCT：出血や早期広汎梗塞を疑わせる所見*がないことを確認する
4. 除外項目
 - 1) 経口抗凝固療法中で、INRが1.7以上
 - 2) 過去48時間以内にヘパリンを使用し、APTTが延長しているもの
 - 3) 血小板数<10万/mm³
 - 4) 過去3カ月以内の脳卒中または重症頭部外傷
 - 5) 過去14日以内の手術
 - 6) 治療前血圧が収縮期>185 mmHg、拡張期>110 mmHg
 - 7) 神経症候の急速な改善
 - 8) 単独かつ軽度の神経症候（失調、感覚障害、構音障害、わずかな脱力）
 - 9) 頭蓋内出血の既往
 - 10) 過度の低血糖（<50 mg/dL）、高血糖（>400 mg/kg）
 - 11) 発症時の痙攣発作
 - 12) 過去21日以内の消化管または尿路系出血
 - 13) 最近の心筋梗塞
5. 集中管理、治療の行える施設内で実施する
6. NIH Stroke Scale が23点以上の重症例は注意が必要である
7. 治療開始前に、予想される効果と危険性を本人、家族に十分伝え、相談すること
8. 治療後24時間の集中管理
 - 1) 高血圧時（収縮期>180 mmHg、拡張期>105 mmHg）には、降圧薬の静脈投与
 - 2) 中心静脈ルートの確保や動脈穿刺の制限
 - 3) t-PA 投与中及び投与後30分間は膀胱カテーテル留置を行わない
 - 4) 治療後24時間以内は胃カテーテル挿入もできるだけ避ける
 - 5) 治療後24時間以内は抗血小板薬、抗凝固薬などの投与を行わない
9. その他
 - 1) 治療後の神経学的悪化時には、CTにより頭蓋内出血の有無を診断する
 - 2) 出血性合併症発生時は、t-PA 投与中止、血液凝固系検査、輸血、外科的処置などを行う

* 脳溝の不鮮明化、圧迫所見、浮腫など
（文献5より引用）

表3 超急性期UK局所動注療法の効果に関するcase-control study

	対照群 (n=182)	治療群 (n=91)	p
男性 (%)	74	74	n.s.
平均年齢 (歳)	64.8	64.5	n.s.
入院時 NIHSS スコア	14.5	14.5	n.s.
発症～治療 (時間)	—	3.4 ± 1.3	
UK 使用量 (万単位)	—	39 ± 20	
入院期間 (日)	42 ± 42	46 ± 41	n.s.
退院時 mRS ≤ 2 (%)	34.1	50.5	<0.05
入院中死亡 (%)	15	11	n.s.

mRS : modified Rankin Scale, n.s. : not significant

全国前向き登録調査 (J-MUSIC) のデータから一定の基準 (片側性内頸動脈系の心原性脳塞栓症、入院まで4.5時間以内、20～75歳、入院時 NIHSS スコアが5点以上22点以下など) を満たすUK局所動注実施例と背景 (性、年齢、入院時期、入院時 NIHSS スコア) をマッチさせた非実施対照例を選び比較した。その結果、退院時転帰は治療群で有意に良好であった。

その他の抗血栓療法

抗血小板療法

発症 48 時間以内開始の急性期アスピリン療法の有効性が、International Stroke Trial (IST), Chinese Acute Stroke Trial (CAST) という 2 つの大規模 RCT (それぞれ約 2 万例) で確認された^{9,10)}。メタアナリシスによると、平均 3 週間の投与で、1,000 人あたり 1.9 人の出血性脳血管障害の増加、6.9 人の虚血性脳血管障害の減少、差し引き 5.4 人の発症防止につながる¹¹⁾。わが国では、発症 5 日以内の脳血栓症に対するオザグレール 160mg/日の点滴静注が転帰改善に有効であったとして承認されている。

9) International Stroke Trial Collaborative Group: Lancet 349: 1569-1581, 1997.

10) Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group: Lancet 349: 1641-1649, 1997

11) Antithrombotic Trialists' Collaboration: BMJ 308:81-106,2002.

12) Adams HP: Stroke 33: 856-861, 2002.

抗凝固療法

急性期脳梗塞例を対象にした RCT のメタアナリシスによると、急性期抗凝固療法は深部静脈血栓症や肺塞栓症の予防には有効であるが、早期再発率、機能予後、死亡率を改善するとはいえず、むしろ出血性合併症のリスクが高くなると結論されている¹²⁾。心房細動例への低用量ヘパリン、アテローム血栓性梗塞に対する低分子ヘパリノイドについては、有効である可能性が残されている。わが国では、発症 48 時間以内の脳血栓症（ラクナを除く）に対する選択的抗トロンビン薬アルガトロバンが転帰を改善させたとして、承認されている。

脱フィブリノゲン薬

脱フィブリノゲン薬 ancrod の効果が発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害患者 500 例を対象に検討された。実薬群で、症候性頭蓋内出血がやや高率（実薬群 5.2%，偽薬群 2.0%），転帰良好例は有意に高率であった（42.2%対 34.4%）¹³⁾。

13) Sherman DG, et al: JAMA 283: 2395-2403, 2000.

脳保護療法

失敗した臨床試験

動物実験で有効であった脳保護薬には、電位依存性カルシウムチャンネル阻害薬、受容体作動性カルシウムチャンネル（NMDA チャンネルなど）阻害薬などさまざまなものがある。これに対し、臨床例への有効性を実証できたものは皆無である¹⁴⁾。最近も、発症 6 時間以内のグリシン拮抗薬 gavestinel に関する RCT が実施されたが、転帰改善効果は示されなかった¹⁵⁾。こうした惨澹たる状況の原因として、小動物と患者との間の虚血病態の違い、薬剤投与量、投与時間、モニタリング方法、転帰評価方法の差などが推定されている^{3,16)}。

14) De Keyser J, et al: Trends Neurosci 22: 535-540, 1999.

15) Sacco RL, et al: JAMA 285: 1719-1728, 2001.

16) Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR): Stroke 30:2757-2758, 1999

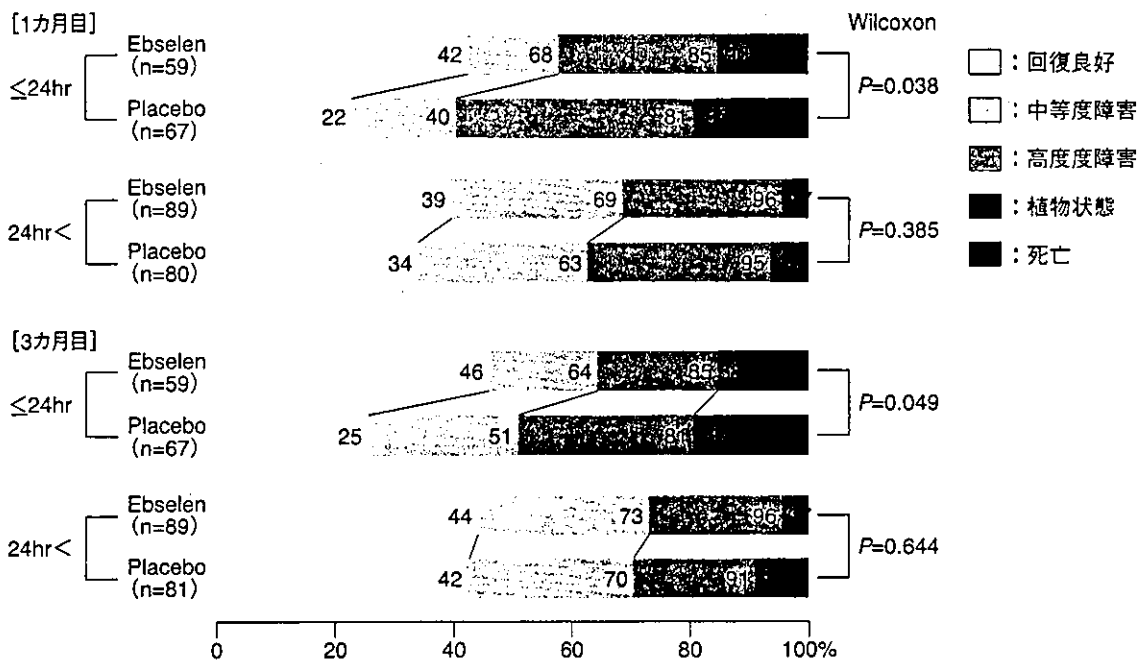


図3 抗酸化薬 ebselen の国内 RCT の結果
 上段は発症 1 カ月目、下段は発症 3 カ月目。それぞれ 24 時間以内治療開始群と 24 時間以降投与開始群について、実薬と偽薬の転帰の差を比較した。24 時間以内に治療を開始した場合、発症 1 カ月目、3 カ月目の転帰は実薬群で有意に良好であった。24 時間以降に投与を開始した例では有意の転帰改善効果は認められなかった。(文献 17 より改変)

ラジカル消去薬

脳保護薬のカテゴリーのなかにラジカル消去薬がある。代表的な薬剤である Tirilazad (21-aminosteroid) の有効性は示されなかった。一方、発症 24 時間以内の虚血性脳血管障害に対して、国内で開発された ebselen が転帰改善効果が示唆されている(図 3)¹⁷⁾。同じく国内開発の edaravone については、発症 24 時間以内での有効性が確認されたとして、使用承認がなされたところである。

17) Yamaguchi T, et al: Stroke 29: 12-17, 1998.

超急性期治療成功のための基盤整備

患者を一病棟に集約し、専門職種によるチーム医療を行う脳卒中専門病棟 (stroke unit ; SU) の転帰改善効果は確実である¹⁸⁾。ただし、これらの RCT が主として実施された欧州とは医療環境の異なるわが国でも同様の効果が期待できるか否かは不明である。また、リハビリテーション抜きの急性期治療のみを実施する stroke care unit (SCU) の死亡、障害の抑制効果は実証されていない¹⁹⁾。

18) Stroke Unit Trialists' Collaboration: BMJ 314:1151-1159, 1997.

19) Kaste M, et al: Cerebrovasc Dis-10(suppl3):1-11, 2000.

とは言え発症 3～6 時間以内という超急性期の治療を効果的かつ安全に実施するためには、SCU や急性期脳卒中センターの整備が不可欠であろう²⁰⁾。表 4 に、急性期脳卒中センターに求められる基本条件を整理した。この場合、迅速な診断システムの存在が超急性期治療の成功の鍵を握るといえよう。図 4 にわれわれの施設における超急性期診断の流れをまとめた。

20) Alberts M, et al: JAMA 283: 3102-3109, 2000.

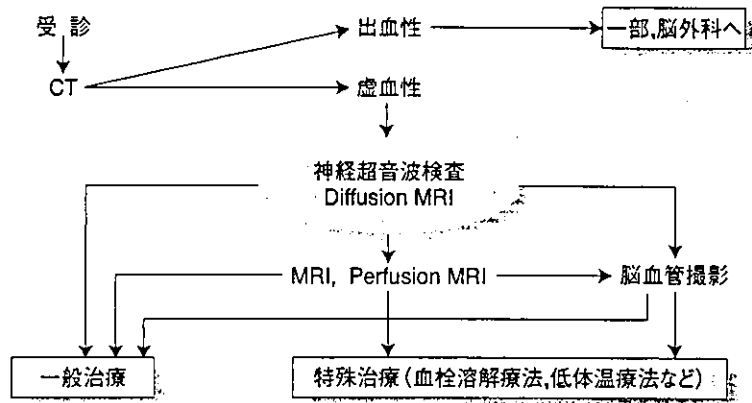


図4 国立循環器病センターSCUにおける脳血管障害の超急性期診断と治療の流れ
発症3～6時間以内に迅速な脳および脳血管評価を行い、適応例には特殊治療を実施する必要がある。

表4 わが国に求められる急性期脳卒中センターのあり方

- ① 24時間体制での患者受け入れ
- ② 24時間稼働の検査体制 (CT など)
- ③ 迅速な脳血管評価 (脳神経超音波検査, MRA, 脳血管撮影)
- ④ SCU または SU での急性期治療
- ⑤ 脳外科的治療の選択が容易
- ⑥ 脳卒中診療経験の豊かな医師によるリーダーシップ
- ⑦ 看護, リハビリ職種などとのチーム医療
- ⑧ リハビリ病床や在宅介護システムとの連携

表5 脳梗塞急性期の病型別治療

	ラクナ梗塞	アテローム血栓性梗塞	心原性脳塞栓症
1. 実験的な超急性期治療*			
・t-PA 静注	○	○	◎
・血栓溶解薬局所動注		○	◎
・低体温療法			○
2. 国内で承認された脳保護療法			
・エダラボン	○	○	○
3. 一般的な急性期薬物療法**			
1) 抗血小板薬			
・オザグレル	◎	○	×
・アスピリン, チクロピジン	○	○	
2) 抗凝固薬			
・アルガトロバン		◎	×
・低用量ヘパリン***	(進行型)△	(進行型)○	(再発予防)○
3) 少量ウロキナーゼ	○	○	×
4) 抗脳浮腫薬			
・グリセロール		○	◎
・マンニトール			(重症例)○
5) その他			
・低分子デキストラン	○	◎	
・シチコリン		○	○

◎好適応, ○適応あり, △一部適応あり, ×禁忌, 空欄は適応なし~不明

*原則として発症3～6時間以内を対象とする。国内未承認または有効性が確認されていない。したがって、ここでの適応は理論的なものである。

**アスピリン, チクロピジン, ヘパリン以外の薬剤は、欧米でほとんど使用されない。

***1日20,000～30,000単位の高用量ヘパリン療法は出血性合併症が多く、有効性は否定されている。

おわりに

現在国内で実施可能な脳梗塞急性期の治療法，治療薬を病型別に整理した。(表5)。このなかには，国内未承認のもの，逆に国内では承認されているが海外ではほとんど未使用のもの，国内外ともにエビデンスが不足しているものもある。科学的根拠の少なかった昔ならいざ知らず，膨大なエビデンスへの迅速なアクセスが容易となった今日において，“適切な診療”の幅はかなり限定されよう。残念ながら，国内の診療現場での脳卒中急性期治療方針は，地域や診療科ごとにバラバラである⁸⁾。こうした現状は，一刻も早く改善される必要があるだろう。

■文献

- 1) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia -the ischemic penumbra. *Stroke* 12: 723-725, 1981.
- 2) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T: 'Spectacular shrinking deficit': A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 42: 157-162, 1992.
- 3) Brott T, Bogousslavsky J: Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 343: 710-722, 2000.
- 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) Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for management of patients with acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27: 1711-1718, 1996.
- 6) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. *JAMA* 283: 1151-1158, 2000.
- 7) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* 282: 2003-2011, 1999.
- 8) 山口武典: わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. *脳卒中* 23: 261-268, 2001.
- 9) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581, 1997.
- 10) Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group: CAST: Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997
- 11) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet for prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81-106, 2002.
- 12) Adams HP: Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 33: 856-861, 2002.
- 13) Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al: Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke. The STAT Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 283: 2395-2403, 2000.
- 14) De Keyser J, Sulter G, Luiten PG: Clinical trials with neuroprotective drugs in acute Ischaemic stroke: Are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 22: 535-540, 1999.
- 15) Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, et al: Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN America: A randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1719-1728, 2001.
- 16) Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR): Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 30: 2757-2758, 1999
- 17) Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, et al: Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke* 29: 12-17, 1998.
- 18) Stroke Unit Trialsists' Collaboration: A systematic review of the randomized trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 314: 1151-1159, 1997.
- 19) Kaste M, Olsen TS, Orgogozo J-M, et al: Organization of stroke care: Education, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 10(suppl 3): 1-11, 2000.
- 20) Alberts M, Hedemenos G, Latchaw RE, et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA* 283: 3102-3109, 2000.

第3章

脳血管障害の症候と診断

画像診断

要旨

脳血管障害が疑われる患者にはまずX線 CT を施行し、特に脳梗塞超急性期には初期虚血変化に注意し読影する。拡散強調画像、灌流強調画像は虚血性脳血管障害の超急性期診療に威力を発揮する (stroke MRI)。拡散・灌流のミスマッチはペナンプラに相当し、超急性期治療の対象になる可能性がある。脳血管評価には MRA や 3D-CTA などを行うが、それで十分な情報が得られない場合や血管内治療の適応がある場合に脳血管撮影を施行する。

はじめに

1995 年、発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害への組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) による血栓溶解療法の有効性が証明されて以来¹⁾、米国では脳血管障害は心筋梗塞などと同様に救急対応すべき疾患であるとして brain attack キャンペーンが行われている。最近、我が国でも救急疾患として脳血管障害の認識が高くなり、発症早期に脳梗塞や脳出血などの診断をつけるだけでなく、特に脳梗塞においては病型診断や発症機序の診断が重要となっている。脳血管障害における画像診断としてはX線 CT、MRI (拡散強調画像; DWI や灌流強調画像; PWI などを含む)、MRA、3D-CTA、脳血管撮影などがあるが、それぞれの画像診断法を組み合わせ早期に的確な診断をつけることが大事である。

●キーワード

X線 CT
拡散強調画像
灌流強調画像
MRA
3D-CTA

X線 CT

1. 脳出血

CT は脳血管障害の診断において第 1 選択に位置づけられる検査法であり²⁾、発症直後の出血性病変を確実かつ迅速に検出できる。新鮮

な血腫は境界明瞭でかつ均一な高吸収域を呈する。高血圧性脳出血は被殻、視床、橋、小脳（歯状核）に生じやすく、ときに大脳皮質下にも認められる。この時期の CT 所見で重要なことは、出血部位や範囲、出血量だけでなく、脳室やくも膜下腔への穿破および水頭症の有無や程度である。また急性期には血腫が拡大することがある。その場合、通常は発症後6時間以内であることが多い³⁾。我々の施設では、症状が増悪したときにはもちろんであるが、増悪がない場合でも発症後6時間目の時点の CT 再検を原則としている。発症後数日から1週目頃から血腫の X 線吸収値は辺縁部から低下し始める。この時期に造影 CT を施行すると病巣部周囲に一致してリング状に増強効果が認められる。発症後1ヵ月以降の慢性期にはスリット状の低吸収域となる。

2. くも膜下出血

急性期くも膜下出血では Sylvius 裂、大脳縦裂や脳底部脳槽などのくも膜下腔が高吸収域として描出される。しかし、発症から数日経過した場合や出血量が少ない場合には CT では診断困難なことがある。このため臨床上くも膜下出血が疑われるときには、CT で所見が明らかでなくても髄液検査や脳血管撮影が必要なこともある。くも膜下出血では、水頭症の有無や脳血管攣縮に伴う脳虚血所見の把握も重要である。

3. 脳梗塞

脳梗塞は、発症後約6時間目頃から CT 上の低吸収域として確認できるようになる。主幹動脈閉塞に伴う脳梗塞では、それ以前に脳実質の初期虚血性変化（early CT sign）や脳主幹動脈の閉塞を示唆する所見が認められることがある。これらの CT 所見は、わずかな X 線吸収値の変化なので読影に熟練を要するが、超急性期血栓溶解療法などの適応を決定する際に重要な所見である。

early CT sign には、① レンズ核の不明瞭化 ② 島皮質の不明瞭化 ③ 皮髄境界の不明瞭化 ④ 淡い低吸収域の出現 ⑤ 脳溝の消失⁴⁵⁾ がある。レンズ核はもともと X 線吸収値が周囲よりもわずかに高く、比較的境界が明瞭である。この部位を灌流するレンズ核線条体動脈は側副血行のない終末動脈なので、この領域は虚血に対して極めて脆弱であり、CT 上の X 線吸収値が極早期から低下し辺縁が不鮮明

化する。これが「レンズ核の不明瞭化」である。この所見は発症後1～2時間後に高率に認められる。「島皮質の不明瞭化」とは島の皮髄境界が不明瞭化する所見である。これが単独で起る場合には中大脳動脈 M2 閉塞が示唆される。レンズ核線条体動脈より末梢の中大脳動脈 (M2) 閉塞では、島皮質は後大脳動脈や前大脳動脈などからの逆行性側副血行から一番遠く、高度の虚血に陥りやすいことが理由である。「皮髄境界の不明瞭化」とは皮質の X 線吸収値が軽度低下するために皮質と皮質下白質との境界が不明瞭となる所見で、発症から2～3時間で認められることがある。「淡い低吸収域の出現」とは、梗塞領域の白質と灰白質が全体的に淡い低吸収域を呈する所見であり、発症後2～3時間で認められる。「脳溝の消失」は脳組織の浮腫性変化のため脳溝が不明瞭化する所見で、発症後3時間以降に認められる。また、中大脳動脈 (MCA) 主幹部を閉塞した血栓が血管の走行に一致して線状の高吸収として認められることがあり、hyperdense MCA sign と呼ばれる。

梗塞巣は72時間前後で明瞭な低吸収を呈するが、発症後1～3週目頃からは X 線吸収値が上昇し一時不明瞭となることがあり、fogging effect と呼ばれている⁶⁾。これはマクロファージなどの細胞増加、新生血管の増加、小出血などが原因である。この時期に造影 CT を施行すると梗塞巣に斑状ないし脳回に一致した増強効果が認められる。発症後1ヵ月を過ぎると再び梗塞巣は明瞭な低吸収域を呈するようになる。

磁気共鳴画像 (MRI)

従来の MRI である T₁ 強調画像 (T₁WI)、T₂ 強調画像 (T₂WI)、FLAIR 画像では、発症後早期の脳梗塞巣を診断することは困難であった。1990年代に入り新しい MRI 技術の進歩により超高速撮像法 (echo planar 法) を用いた diffusion MRI (DWI) や perfusion MRI (PWI) が臨床応用され、今や脳梗塞の超急性期診療に不可欠な検査法となっている⁷⁾。さらに白質病変検出に有用な拡散テンソル画像と呼ばれる新しい画像診断法も登場している⁸⁾。

1. 拡散強調画像 (DWI)

DWI は生体組織中の水分子拡散運動を画像化したものであり、拡

表 1 脳梗塞巣の ADC, DWI 信号強度, T₂ 値の経時的変化と組織学的意義

経過時間	ADC	DWI 信号強度	T ₂ 値	組織学的意義
< 2～3 時間	低下	上昇	正常	組織可逆性を示唆 (?)
> 3～4 時間	低下	上昇	正常～上昇	組織不可逆性を示唆 (?)
～数日後	正常	正常～上昇	上昇	細胞膜破綻
～数週間	上昇	低下 (～上昇)	上昇	細胞壊死
> 1 ヶ月	上昇	低下	上昇	細胞壊死

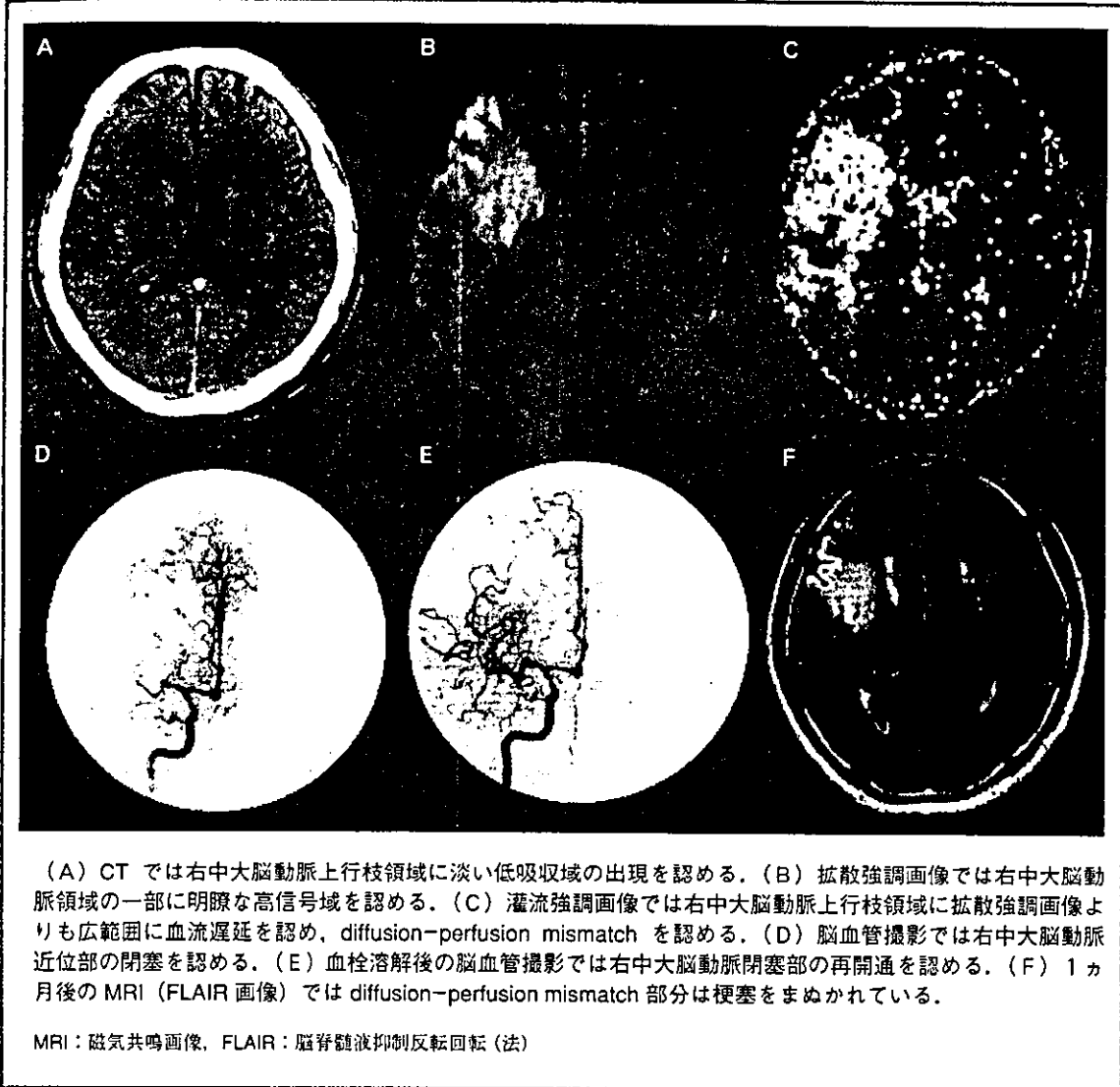
ADC: 見かけの拡散係数, DWI: 拡散強調画像

散運動量 (ADC 値) が低い領域ほど高信号, 高い領域ほど低信号となる。脳梗塞急性期ではまず虚血による細胞膜イオンポンプ破綻と細胞外から細胞内への水の移動 (cytotoxic edema) が生じる。この結果, 組織全体の ADC 値は低下し, DWI では高信号となる。発症後 3～4 日経過すると血管性浮腫や拡散の障壁となっていた細胞膜の融解が起り ADC 値は正常化するので, DWI による梗塞巣の判別は困難となる。DWI 上, 梗塞巣を高信号として明瞭にとらえられるのは発症後 1 週間程度までである (表 1)。この DWI 上の高信号域は, 動物実験では早期の再開通や NMDA 拮抗薬の投与により部分的あるいは完全に正常化する現象が証明されている。虚血早期の DWI 上の高信号域 (ADC 低下領域) がすべて不可逆性ではなく, 治療により回復する可能性がある⁹⁾¹⁰⁾。DWI の最大の特徴は, CT や従来の MRI 撮像法では困難であった超急性期の脳梗塞巣を明瞭に描出できること, 陳旧性梗塞巣が散在する場合に新鮮梗塞巣のみが高信号域として描出されるため鑑別に有用であることである。DWI 上の多発性急性期脳梗塞の臨床上の意義に関する我々の検討では, 散在性病巣群は皮質および皮質下大病変に散在性病巣を合併する群に比較して, 主幹脳動脈有意狭窄性病変の合併が高率であり, これは一過性脳虚血発作 (TIA) 前駆や症候の変動に関係していた¹¹⁾。

2. 灌流強調画像 (PWI)

急性期脳血管障害の脳循環動態は, これまでは SPECT での評価が中心であったが, 最近では PWI による迅速評価が可能となっている。PWI は, ガドリニウムなどの MRI 造影剤を急速静注して 0.5～2 秒ごとに T₂* 強調画像を撮像すると, 造影剤 (磁性体) の流入により

図1 発症後早期の脳塞栓症で選択的血栓溶解療法が施行された症例の画像診断



局所の磁場が乱れ、局所の信号低下 (T_2^* の短縮) が起る現象を利用したものである。これにより、平均通過時間 (MTT)、相対的脳血液量 (rCBV) および相対的脳血流量 (rCBF) の算出が可能で、脳梗塞急性期では SPECT 所見との良好な相関も報告されている。

3. stroke MRI

一般に脳梗塞急性期の PWI 上の低灌流領域は、DWI で認められる虚血巣よりも広範囲であることが多く、その一致しない領域は diffusion-perfusion mismatch と呼ばれる。この領域は回復の可能性が残されたペナンプラに相当すると考えられ、血栓溶解療法を含めた超