

急性期治療の対象になりうることが示唆されている。PWI は DWI や MRA (後述) と併せ、stroke MRI と呼ばれ、脳梗塞超急性期病態診断および治療方針決定上、不可欠な武器となると考えられている (図1)¹²⁾。

4. 脳出血の MRI

脳出血の場合には血腫内のヘモグロビン代謝産物の変化により磁気特性が大きく変化するため、発症後の経過により特徴的な信号強度の変化が見られる (表2)。これを利用して脳出血発症時期を推定することも可能である。従来の T₁WI, T₂WI では発症早期 (24 時間以内) の脳出血の診断は困難であったが、最近では T₂* 強調画像を用いれば急性期からその診断が可能となっている。また皮質下出血などの場合は血管奇形や腫瘍など高血圧以外の原因疾患の診断に MRI が役立つこともある。すなわち、動静脈奇形では拡張した血管が flow void として確認でき、海綿状血管腫では T₂WI で周囲にヘモシデリンによる低信号域を伴う高信号域として認められる。また、MRI により陳旧性脳梗塞と陳旧性脳出血の鑑別が容易となる。すなわち陳旧性脳梗塞は T₁WI で低信号、T₂WI で高信号となるが、陳旧性脳出血では T₁WI, T₂WI とも低信号となる。

磁気共鳴血管造影 (MRA)

MRA は、脳血管造影検査に比べて非侵襲的に検査でき、今や脳血管障害における血管評価の第1選択に位置づけられる⁷⁾。MRA は、血流により生じる MR 現象を応用して血管の形態や血流の様子を画像化するもので、time of flight (TOF) 法、phase contrast (PC) 法と造影 MRA (CE-MRA) 法の三つの撮像法がある。TOF 法は動脈血流による信号増強効果を利用するもので、早い流れの描出に適し空間分解能が高く、Willis 動脈輪を中心とする頭蓋内主幹動脈の MRA としては現在、最も一般的な方法である。PC 法は血液の位相変化を利用する方法で、静脈のような遅い血流が描出され、脳静脈血栓症や静脈血管腫に代表される静脈系疾患の評価に適する。造影 MRA 法はガドリニウムなどの MRI 造影剤を急速静注し、gradient echo 法によって高速撮像する方法で、四肢や体幹部の MRA としてはすでに応用されているが、最近では頸部血管においても標準的な方法

表2 脳出血のMRI所見

| 経過時間 | ヘモグロビン代謝産物 | T ₁ 強調画像 | T ₂ 強調画像 |
|--------|-----------------|---------------------|---------------------|
| 0～24時間 | オキシヘモグロビン | 等信号 | 等信号 |
| 1～3日 | デオキシヘモグロビン | 等信号 | 低信号 |
| 3～14日 | メトヘモグロビン (溶血なし) | 高信号 | 等信号 |
| | メトヘモグロビン (溶血あり) | 高信号 | 高信号 |
| 3週目～ | ヘモシデリン | 等信号 | 低信号 |

MRI：磁気共鳴画像

となりつつある。脳梗塞のMRAとしては、主幹動脈の狭窄や閉塞の評価の目的として検査されるが、脳主幹動脈レベルであれば脳血管撮影所見と比較的良好な対応が見られる。しかし、乱流により信号強度が低下しうるので血管の屈曲を狭窄と診断したり、また

高度狭窄を閉塞と診断したりすることがあるため、読影には十分注意を要する。MRA (TOF法) は脳動脈瘤の診断においても有用である。脳動脈瘤の場合は偽陰性が問題となる。すなわち5mm以下の動脈瘤の検出感度は60%程度であるが、2mm以下になると40%以下になると報告されている¹³⁾。

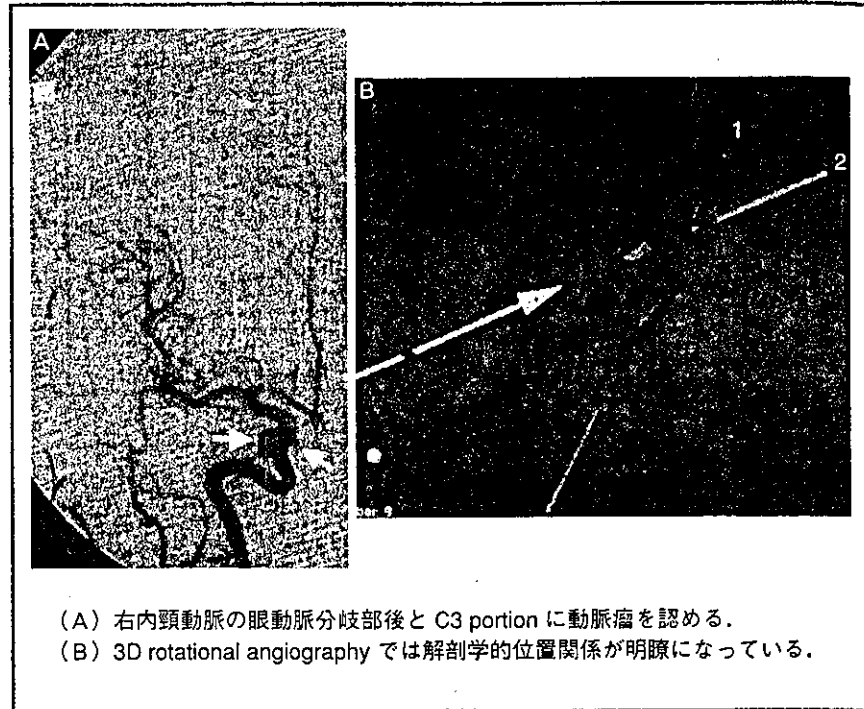
3次元CT血管造影 (3D-CTA)

造影剤の急速注入と高速撮像による3次元CT血管造影 (3D-CTA) が普及し、主幹動脈の狭窄・閉塞、脳動脈瘤、血管奇形の診断に用いられるようになった²⁾。動脈穿刺やカテーテル操作を伴わず低侵襲的にいろんな方向から画像が得られる利点があるが、循環動態そのものの情報は得られないことや、造影剤を使用するためMRAや超音波検査に比べやや侵襲性が高い欠点がある。しかし血管撮影とは異なり、動脈壁の石灰化の情報も得られる特徴がある。脳動脈瘤は3D-CTAの最も良い適応となる。径1～2mm程度の大きさのものから検出可能であり、動脈瘤の形態や正常血管との位置関係を3次元画像として描出できる。脳動脈奇形による頭蓋内出血では脳内出血とくも膜下出血とを合併することが多く、3D-CTAでは流入動脈、nidus、流出静脈を同時に描出できる。

脳血管撮影

MRA, 3D-CTA や超音波検査 (頸部血管超音波検査, 経頭蓋超音波検査) によってより非侵襲的に脳血管の評価が行われる今日、脳血管撮影はこれらの検査で十分な情報が得られなかった場合や、血管

図2 脳血管撮影



内治療などの目的で行われる。脳血管撮影に伴う合併症は約1%であり、永久的な後遺症を残す合併症は0.1～0.5%である。これらの合併症は高齢者や脳卒中の既往がある患者で高くなる。3次元回転血管撮影(3D-RA)は1990年代後半から導入され始めた技術である。Cアームを患者の頭部で180度回転させ、得られた情報を3次元的に再構成するもので、通常の脳血管撮影と比較すると脳血管の解剖学的構造の描出に優れている(図2)¹⁴⁾。

橋口良也・峰松一夫

文献

- 1) 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.
- 2) 湧川佳幸, 他: 脳血管障害の検査法Ⅲ CT, 3D-CTA. 脳血管障害の臨床, p96-99. 日本医師会, 東京, 2001.
- 3) Gebel J.M, et al: Intracerebral hemorrhage. *Neurologic Clinics* 19: 419-438, 2000.
- 4) Tomura N, et al: Early CT findings in cerebral infarction: Obscuration on the lentiform nucleus. *Radiology* 168: 463-467, 1988.
- 5) Truwit C.L, et al: Loss of the insular ribbon: Another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology* 176: 801-809, 1990.
- 6) von Kummer R, et al: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR* 15: 9-15, 1994.
- 7) 松本典子, 他: 脳血管障害の検査法Ⅲ MRI, MRA. 脳血管障害の臨床, p100-102. 日本医師会, 東京, 2001.
- 8) 白石 淳, 他: 脳虚血と新しい脳機能イメージング-拡散テンソル画像と functional MRI について. *血管医学* 3: 237-246, 2002.
- 9) Minematu K, et al: Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 23: 1304-1311, 1992.
- 10) Minematu K, et al: Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging studies to evaluate a noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist and reperfusion in experimental stroke in rats. *Stroke* 24: 2074-2081, 1993.
- 11) 松本典子, 他: MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted imaging) による急性期多発性脳梗塞の検討. *脳卒中* 23: 248-254, 2001.
- 12) 峰松一夫, 他: 脳虚血急性期診断における perfusion MRI. *脳と循環* 6: 151-155, 2001.
- 13) 宝金清博, 他: 脳血管撮影, DSA, MRA. プレインアタック 超急性期の脳卒中診療 (藤井清考, 他編), p83-96. 中山書店, 東京, 1999.
- 14) 松本省二, 他: 3D-RA による前大脳動脈の複雑性動脈瘤の評価. *脳と循環* 6: 251-253, 2001.



虚血耐性現象

北川一夫/松本昌泰/堀 正二

虚血耐性現象は、実験動物からヒトにまでみられる神経細胞に内在する普遍的な防御機構であり、その発現には各種の転写因子を介した遺伝子発現の関与が想定されている。本現象の分子機構の解明は、新規な脳保護療法の開発につながる事が期待される。

病態・生理

神経細胞に虚血侵襲が加わった場合、細胞内のエネルギー枯渇、興奮性アミノ酸遊離などにより、細胞外から細胞内へのカルシウム流入が生じ、蛋白質分解、膜脂質分解、アラキドン酸の遊離などを引き起こす¹⁾。この状態が持続すれば細胞は不可逆的に障害を受けるが、血流再開通がもたらされると、ミトコンドリア、アラキドン酸代謝由来のフリーラジカル産生も加わって、細胞は各種の応答を示すようになる。虚血侵襲が十分大きい場合は、細胞はこれらの要因も加わって不可逆的な障害を受けるが、虚血侵襲がそれほど強くない場合は、細胞内カルシウム上昇、フリーラジカル産生などを引き金として、細胞は各種の応答を示す。その代表的なものがストレス蛋白質であり、脳虚血モデルにおいて HSP 70 をはじめとした各種のストレス蛋白質の発現がみられ、これらが虚血耐性現象に関与していることを支持するデータも多い。ストレス蛋白質以外には、抗酸化酵素である Mn-SOD、アポトーシス抑制遺伝子である Bcl-2 の関与も報告されている²⁾。

最近、筆者らは神経細胞に豊富に存在する転写因子である CREB が、虚血やグルタミン酸負荷といった侵襲ストレスに対してリン酸化を受け、転写レベルの亢進がみられ、神経細胞保護的に作用することを示している(図)³⁾。

疾患との関連

虚血耐性現象は、当初、ヒトの心停止に近いモデルである一過性重度前脳虚血モデルを用いて海馬で見出された現象であるが、その後、ヒトの脳梗塞に近いモデルである中大脳動脈閉塞モデルでも認められ、脳虚血病態において普遍的に認められるものである²⁾。さらに、臨床例においても一過性脳虚血発作(TIA)を伴った例では、そうでない例に比べ脳卒中発症後の予後が良いことが報告され⁴⁾、虚血耐性現象は、ヒトにおいても生ずる現象と考えられている。

治療との関連

虚血耐性現象の概念をそのまま臨床に応用することはできない。しかし、虚血以外のストレスによっても虚血に対する防御機能を高めることができる(cross tolerance: クロストレランス)。熱ストレス、酸化ストレスによっても虚血に対する抵抗性が高まるが、脳で注目されているのが、脳表面への塩化カリウムの添加による spreading depression (SD) の誘導、炎症性サイトカイン、発熱物質による前処置、ミトコンドリア毒素である 3-NPA の投与による前処置が虚血に対する抵抗性を高めることである。各々に関与する分子機構は異なると考えられるが、これら防御機構の分子メカニズムを解明することにより、脳保護を目指した新しい治療法が開発されることが期待できる。

用語解説——虚血耐性現象(ischemic tolerance)

神経細胞にあらかじめ非致死的な虚血負荷を加えておくと、その後に加わる本来致死的な虚血侵襲に対して抵抗性を獲得するようになる現象である。神経細胞は、虚血に対して脆弱な細胞であるが、各種の遺伝子発現を行い応答している。

用語解説——CRE-LacZトランスジェニックマウス

CRE 配列に β ガラクトシダーゼ遺伝子を結合した遺伝子を導入したマウスでは、虚血などの刺激に応じて転写因子 CREB の活性化、CRE を介した遺伝子発現が、神経細胞はじめ各種の細胞で生じているかどうかの検証ができる。

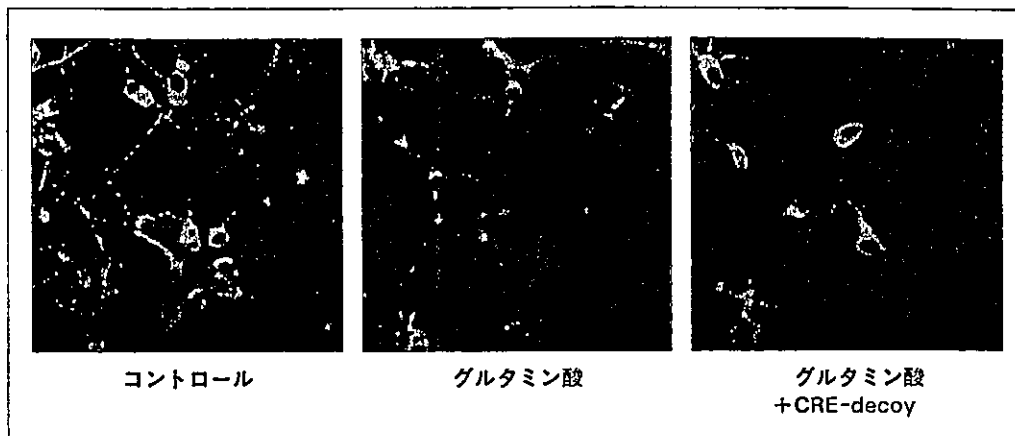


図 神経細胞のグルタミン酸毒性に対する CRE を介した遺伝子発現の保護機構

培養神経細胞にグルタミン酸を曝露し、その後に生ずる神経細胞障害に対する CRE デコイオリゴヌクレオチド (CRE-decoy) の効果を検討した。CRE-decoy は、遺伝子のプロモーター領域の CRE 配列と同じ塩基配列を有し、CREB を結合することにより拮抗的に CRE を介した遺伝子発現を抑制する。コントロール、グルタミン酸刺激 24 時間後、グルタミン酸刺激の前に CRE-decoy を培養液に添加した培養神経細胞を抗微小管結合蛋白質 2 (MAP2) 抗体を用いた免疫細胞化学染色に供した。コントロールに比べ、グルタミン酸刺激後には MAP2 陽性神経細胞数が半減するが、さらに CRE-decoy の投与により神経細胞障害が増強している。(巻頭グラビア参照)

トピックス

虚血耐性は、脳神経細胞だけにみられるものではなく、臨床的に虚血性疾患が脳と同様に重要な地位を占める心臓およびその他の肝臓、腎臓などにおいても認められる⁵⁾。心臓で、当初、ischemic preconditioning と命名された短期間虚血負荷後の適応現象は、前処置の数分後からみられる遺伝子発現を介さない適応現象で、アデノシンの関与が想定されている。しかし、代謝ストレスに対する細胞の適応現象としてもっともよく知られている熱耐性 (thermotolerance) は、前処置後数時間以上を経て発現する遺伝子発現を介した現象であることが判明している。虚血ストレスに対する遺伝子発現を介した適応現象としては、脳神経細胞での報告が最初であり、その後、心臓においても ischemic preconditioning の second window または late phase として同様な現象が報告されている。しかし、脳において、心臓で最初に報告された ischemic preconditioning、すなわち短期間虚血直後の適応現象の存在を示す報告はあるものの追試されていない。実際、筆者らも脳虚血モデルを用いて検討したが、短期間虚血負荷直後に何ら保護効果を認めることはできなかった。

今後の展開

脳神経細胞の虚血耐性、クロストランスに関する研究は、ここ数年でもかなり進歩しており、分子機構の概要は明らかになるものと思われる。その中から、いかに臨床例に還元できるものを引き出すかが今後の課題と考えられる。虚血耐性による保護効果は低体温療法とともに、もっとも再現性よくみられる神経細胞保護効果なので、本現象の解明を通して神経細胞保護的な機構を誘導するような薬剤を開発することができれば、臨床面への還元が期待できるであろう。

References

- 1) Lipton P: *Physiol Rev* 79: 1431-1567, 1999
- 2) Kitagawa K, et al: *Can J Physiol Pharmacol* 79: 262-265, 2001
- 3) Mabuchi T, et al: *J Neurosci* 21: 9204-9213, 2001
- 4) Moncayo J, et al: *Neurology* 54: 2089-2094, 2000
- 5) 北川一夫, 他: *Clinical Neuroscience* 17: 520-524, 1999

関連事項

- 酸化ストレス ▶▶ 328 頁
- 興奮性アミノ酸 ▶▶ 336 頁
- 遅発性神経細胞死 ▶▶ 344 頁
- 細胞内シグナル伝達 ▶▶ 348 頁

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.

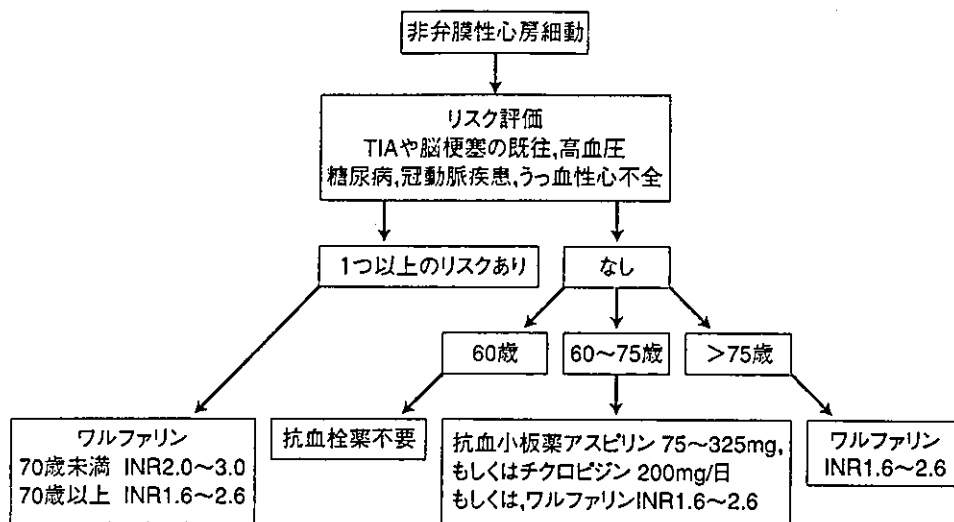


図1 非弁膜症性心房細動患者における抗凝血療法と抗血小板療法
(文献1より引用)

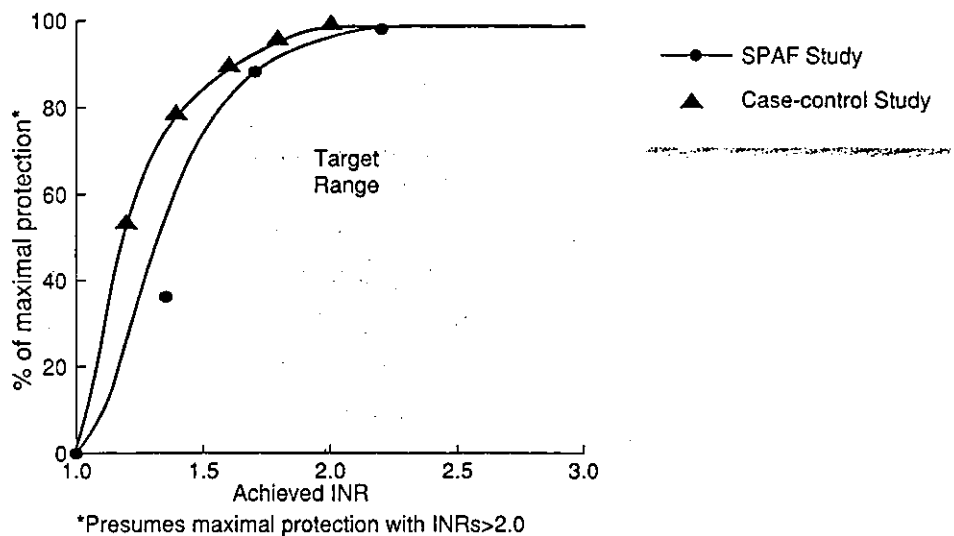


図2 ワルファリン治療中のPT-INRと虚血性脳卒中の予防効果との関連
PT-INRを2.0～3.0にコントロールした場合の予防効果を100%とした場合の、各PT-INR値での有効性を、SPAFⅢ研究²⁾およびHylekらの報告³⁾をもとに図にプロットしてある。
(文献より引用)

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、SPAFⅢ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、SPAFⅢ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、AFSAKⅡ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)、抗血栓薬の処方と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薬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.

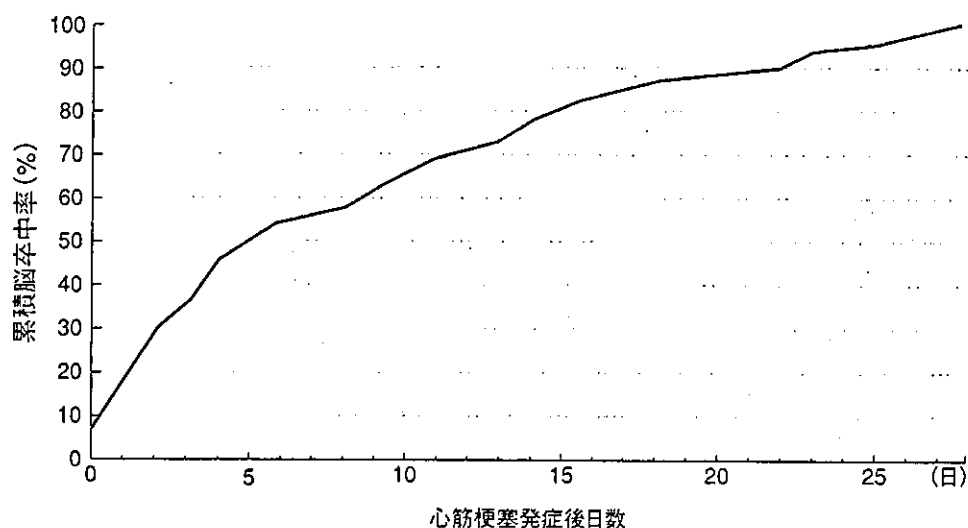


図3 心筋梗塞発症1カ月以内に発症した脳卒中症例での発症日に関する検討
 WHO MONICA 研究で調査した31万人のうち10年間で1万1千人が急性心筋梗塞を発症し、そのうち124例（急性心筋梗塞患者の約1%）が1カ月以内に脳卒中に罹患した。本図は同124例が心筋梗塞発症何日目で脳卒中に罹患したかを示す。脳卒中発症例のうち半数以上の例は、心筋梗塞発症5日目までに脳卒中に罹患している。
 （文献7より引用）

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、非致命的脳卒中の発症を約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.

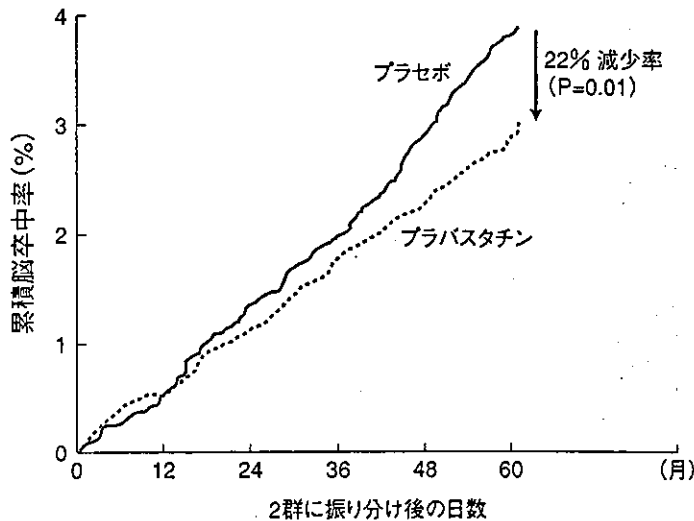


図4 心筋梗塞または不安定性狭心症に罹患した症例でのプラバスタチンの脳卒中予防効果

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のみをみた研究では、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

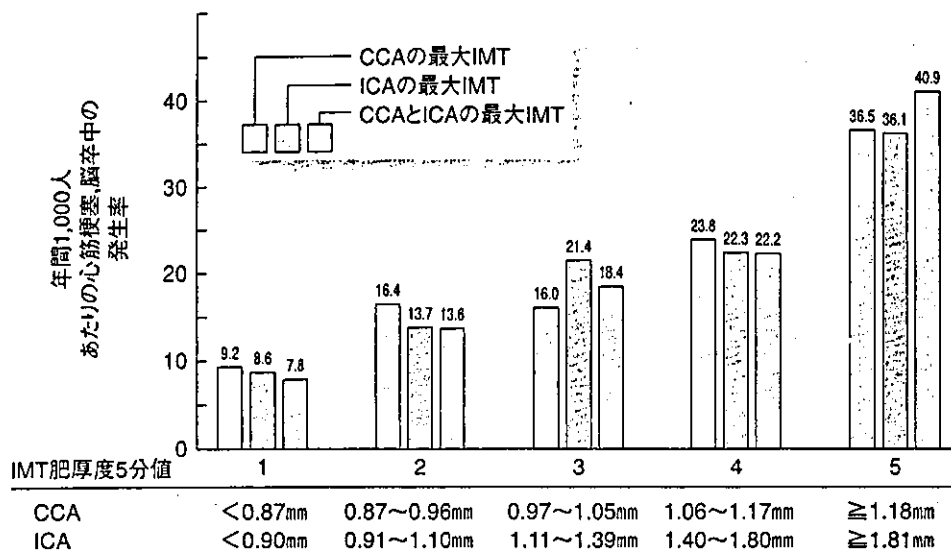


図5 頸動脈IMT肥厚度の5分値ごとの心血管合併症発生率 (CHS研究)
 65歳以上の一般住民4476例を対象として総頸動脈 (CCA)、内頸動脈 (ICA一分岐部を含む) の最大IMTによる5分割ごとの心筋梗塞、脳卒中の年間発生率を示す。CCAの最大IMT、ICAの最大IMT、両者の平均の1SDの増加は他の危険因子と独立して、将来の心筋梗塞、脳卒中の発生を各々27%、30%、36%高めることが示された。
 (文献12より引用)

ローし、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.

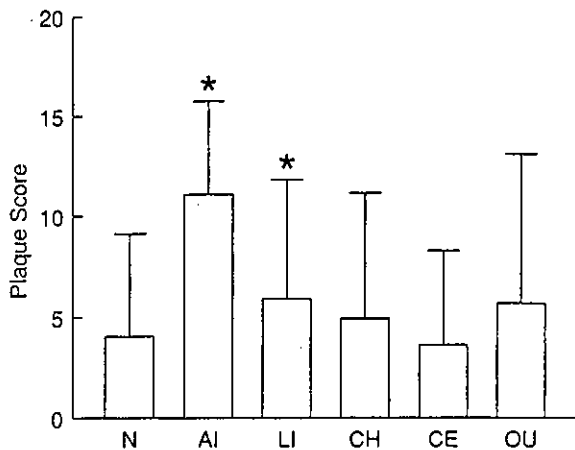


図6 脳卒中各病型における頸動脈硬化指標（プラークスコア）の比較¹⁵⁾

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。

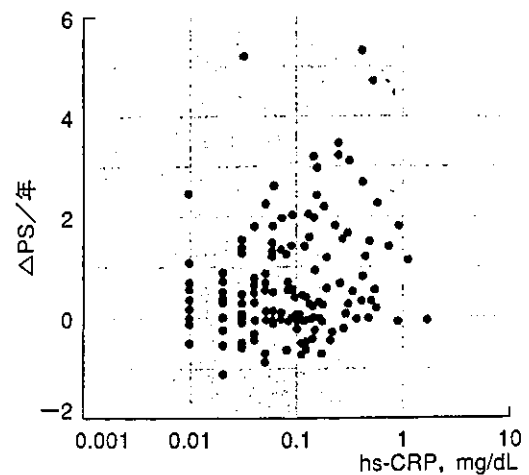


図7 早期頸動脈硬化の進展と高感度CRP値との関連

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logCRP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

表 2.1.1 脳卒中急性期症例に対する Stroke Unit の有効性に関するメタアナリシス解析結果¹⁰⁾

| | Stroke Unit で治療群 (例数) | コントロール (例数) | オッズ比 (95%CI) |
|-------------|-----------------------|-------------|-----------------|
| 試験期間中 | | | |
| 死亡 | 522/2515 | 596/2396 | 0.82(0.71-0.94) |
| 死亡と施設入院 | 984/2486 | 1077/2373 | 0.80(0.71-0.90) |
| 死亡と ADL 非自立 | 1117/2000 | 1171/1935 | 0.78(0.68-0.89) |
| 5年後 | | | |
| 死亡 | 144/288 | 155/249 | 0.63(0.45-0.89) |
| 死亡と施設入院 | 172/288 | 178/249 | 0.62(0.43-0.89) |
| 死亡と ADL 非自立 | 223/286 | 214/249 | 0.59(0.38-0.92) |

脳卒中急性期症例は、Stroke Unit に収容され治療されたほうが、一般病棟や自宅で脳卒中専門医による治療を受けるより、生命予後、機能予後とも良好であることがメタアナリシスにより証明された。

表 2.1.2 脳梗塞急性期症例に対する抗凝固療法の有効性に関するメタアナリシス解析結果¹³⁾

| | 抗凝固療法治療群 (例数) | コントロール (例数) | オッズ比 (95%CI) |
|----------------|---------------|-------------|-----------------|
| 治療期間中 | | | |
| 総死亡 | 963/11270 | 962/11086 | 0.99(0.90-1.09) |
| 脳卒中再発 | 300/10866 | 388/10739 | 0.76(0.65-0.88) |
| 症候性頭蓋内出血 | 163/11596 | 54/11198 | 2.52(1.82-3.30) |
| 深部静脈血栓症 | 69/456 | 204/460 | 0.21(0.15-0.29) |
| 肺塞栓症 | 69/11408 | 102/11016 | 0.61(0.45-0.83) |
| 頭蓋以外での大出血 | 143/11122 | 42/10927 | 2.99(2.24-3.99) |
| 経過観察期間中(1ヵ月以上) | | | |
| 総死亡 | 2445/11418 | 2274/11032 | 1.05(0.98-1.12) |
| 死亡または ADL 非自立 | 6635/11109 | 6454/10737 | 0.99(0.94-1.05) |
| 脳卒中再発または頭蓋内出血 | 428/10866 | 435/10739 | 0.97(0.85-1.11) |

脳梗塞急性期症例に対する抗凝固療法は、脳卒中再発、深部静脈血栓症、肺塞栓症の合併を低下させるが、頭蓋内出血の頻度を増加させ、総死亡、機能予後に対する有効性は見られなかった。

1.4 脳梗塞に対する抗凝固療法

脳梗塞急性期のヘパリンによる抗凝固療法は、進行性脳梗塞や心原性脳塞栓症では臨床でよく用いられるものの、科学的に有用とする根拠はない。発症 48 時間以内の虚血性脳卒中 19,435 例を対象として、ヘパリンとアスピリンの有効性を検討した IST (The International Stroke Trial)¹³⁾ では、ヘパリン投与群では、発症 2 週間以内の脳梗塞再発を有意に減らしたが、頭蓋内出血を有意に増やし、6 ヶ月後の機能予後への有効性は認められなかった。また発症 24 時間以内の虚血性脳卒中患者 1281 例を対象として低分子ヘパリノイド ORG10172 の 7 日間静脈内投与の効果を検討した TOAST 研究¹²⁾ では、7 日後の機能予後良好例は治療群で多いものの、3 ヶ月後の転帰良好例は両群間で差が

見られなかった。以上の 2 試験を含む 21 試験、23427 例を対象にメタアナリシスを施行した Cochrane Review¹³⁾ では、急性期脳梗塞症例に対する抗凝固療法は、脳梗塞再発および深部静脈血栓症、肺塞栓症の合併を有意に抑制するものの頭蓋内出血の有意な増加により、その効果は相殺され、抗凝固療法の有用性は確認されていない(表 2.1.2)。

一方、わが国では選択的な抗トロンビン薬であるアルガトロバンが、発症 48 時間以内の脳血栓症の機能予後改善に有用であり、出血性合併症が少ないことが報告された¹⁴⁾。米国でも現在発症 12 時間以内の虚血性脳卒中 180 例を対象としたアルガトロバンの静脈内投与試験 (Argatroban in Ischemic Stroke I : ARGIS-I) が施行されており、アルガトロバンの脳梗塞治療薬と

表 2.1.3 脳梗塞急性期症例に対する抗血小板療法の有効性に関するメタアナリシス解析結果¹⁶⁾

| | 抗血小板療法治療群 (例数) | コントロール (例数) | オッズ比 (95%CI) |
|----------------|-------------------|-------------|------------------|
| 急性期 | | | |
| 総死亡 | 1239/20444 | 1336/20428 | 0.92 (0.85-1.00) |
| 脳卒中再発 | 496/20444 | 636/20428 | 0.77 (0.69-0.87) |
| 症候性頭蓋内出血 | 210/20444 | 171/20428 | 1.23 (1.00-1.50) |
| 脳卒中再発と頭蓋内出血の合計 | 708/20444 | 807/20428 | 0.87 (0.78-0.96) |
| 頭蓋以外での大出血 | 196/20444 | 116/20428 | 1.68 (1.34-2.09) |
| 経過観察期間中 | | | |
| 総死亡 | 2454/20444 | 2621/20428 | 0.92 (0.87-0.98) |
| 死亡または ADL 非自立 | 9314/20347 | 9574/20333 | 0.94 (0.91-0.98) |
| 完全回復 | 5534/20054 | 5318/20034 | 1.06 (1.01-1.11) |

脳梗塞急性期症例に対する抗血小板療法は、生命予後、機能予後をわずかではあるが改善することがメタアナリシスの結果から示された。

2.1.4 脳梗塞急性期症例に対するカルシウム拮抗薬の有効性に関するメタアナリシス解析結果¹⁹⁾

| | カルシウム拮抗薬治療群 (例数) | コントロール (例数) | オッズ比 (95%CI) |
|---------|------------------|-------------|------------------|
| 急性期 | | | |
| 総死亡 | 496/3533 | 374/2915 | 1.07 (0.92-1.24) |
| 経過観察期間中 | | | |
| 総死亡 | 911/4145 | 699/3377 | 1.10 (0.98-1.23) |
| 予後不良 | 1765/3825 | 1256/3052 | 1.07 (0.97-1.18) |
| 脳卒中再発 | 42/1496 | 29/964 | 0.92 (0.56-1.52) |

脳梗塞急性期症例に対するカルシウム拮抗薬による治療は、生命予後、機能予後改善に有効ではないことがメタアナリシスの結果から示された。

してのエビデンスの確立が待たれる。

1.5 脳梗塞に対する抗血小板療法

発症 48 時間以内の虚血性脳卒中での抗血小板薬アスピリンの有効性は、二つの大規模臨床試験で証明されている。前述の IST 研究¹¹⁾ (19435 例) では、アスピリン投与群では非投与群に比べ、出血の危険性を高めることなく脳梗塞の再発を有意に抑制し 6 ヶ月後の機能予後改善効果も見られた。また 21106 例を対象とした CAST 研究¹⁶⁾ でも、アスピリンの投与は脳梗塞の再発を抑制し、4 週間後の機能予後改善効果が証明されている。以上の 2 試験を含む 8 試験、41325 例を対象にメタアナリシスを施行した Cochrane Review¹⁰⁾ では、急性期脳梗塞症例に対する抗血小板療法は、出血

のリスクをほとんど高めることなく脳梗塞再発を有意に抑制し機能予後の改善に有効であると位置付けている。しかしその治療効果は弱く、1000 人の患者が治療されると 13 人が恩恵を被るものと換算されている (表 2.1.3)¹⁶⁾。

一方、アスピリン以外の抗血小板薬の脳梗塞急性期におけるエビデンスとしては、トロンボキサン A2 合成酵素阻害薬であるオザグレルが、発症 5 日以内の脳血栓症例の運動機能改善効果がプラセボより優れていることが示され、現在わが国の臨床で使われている¹⁷⁾。しかし症例数が少ないこともあり、アスピリンより有効なのかどうかは不明である。アスピリンより強い抗血小板作用が期待される GpIIb/IIIa のモノクローナル抗体 Abciximab の脳梗塞急性期症例での検討

が現在行われている。また脳梗塞やTIAの慢性期での再発予防によく用いられるチエノピリジン系薬剤（チクロピジン、クロピドグレル）は服薬開始後、効果発現に数日要するため、急性期での治療薬としては適さないと考えられている。

1.6 急性期脳卒中に対する血圧管理

脳卒中急性期の血圧管理については、明確なエビデンスはない。この時期には脳血流自動調節能が障害され、脳血流は脳灌流圧に依存していると考えられるが、至適血圧がいくらかということについては、明確な結論は得られていない。Cochrane Reviewでも、血圧レベルと臨床的な予後の関連を結論するにはまだ臨床試験の症例数が少なすぎると言及している¹⁸⁾。

降圧薬の中ではカルシウム拮抗薬がその脳保護効果も期待され、多くの臨床試験が行われてきた。しかし29試験、7665症例を検討対象としたメタアナリシスの結果では、カルシウム拮抗薬の機能予後改善効果はないと結論された(表2.1.4)¹⁹⁾。現在、脳梗塞急性期では、通常収縮期血圧180mmHg、拡張期血圧105mmHg未満では原則として降圧せず、血栓溶解療法、心不全、解離性大動脈瘤などを合併していなければ、収縮期血圧220mmHg、拡張期血圧130mmHg、平均血圧140mmHg以上でなければ積極的には降圧しない。しかし、アンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタンを脳梗塞48時間以内に投与開始するACCESS試験の結果では、6ヵ月後の機能予後改善効果はカンデサルタン投与群で良好であることが報告され、その詳細な結果の公表が待たれる。

一方、脳出血急性期での血圧管理を考える上では、血腫拡大と灌流圧低下に伴う二次的虚血という相反する側面が存在し、脳梗塞急性期よりはより積極的に降圧される傾向にあり、米国のガイドライン²⁰⁾でも収縮期血圧180mmHg、拡張期血圧105mmHg、平均血圧130mmHg未満を目途にすることが勧められている。また実際の脳灌流圧は平均血圧から頭蓋内圧を差し引いたものであるため、頭蓋内圧が上昇しモニターされている場合には、脳灌流圧が70mmHg以上を維持するよう勧めている。しかしこれらは、いずれも明確なエビデンスに基づいた勧告ではない。

1.7 急性期脳卒中に対する抗脳浮腫療法

抗脳浮腫薬、とくにグリセオールは、脳浮腫改善効果、脳血流増加作用、脳代謝改善効果が報告されわが国の脳卒中急性期治療薬としてよく用いられている。

しかし、本薬剤の急性期脳卒中に対する使用状況は、各国によって大きく異なりIST研究¹¹⁾に参加した36カ国の中でもイタリアで48%の患者に使用されているのに対し、ポーランドを除く他の国ではほとんど用いられていない。10試験、945例(グリセオール投与482例、プラセボ投与463例)を対象にメタアナリシスを施行したCochrane Review²¹⁾では、グリセオール治療期間中の死亡率は脳梗塞例では有意に減少するが、長期的な死亡は有意に減少させなかったと結論している。一方、脳出血に関しては解析できるのは224例(グリセオール、プラセボともに112例ずつ)しかなかったが、その中でもグリセオールの有効性は確認できなかった²¹⁾。

グリセオールよりも強い脳圧下降作用が期待されるマンニトールの脳卒中急性期に対する生命予後、機能予後に関する臨床研究データはほとんどない。Cochrane Reportでも解析可能なのはわずかに77例の脳梗塞例(マンニトール投与36例、コントロール41例)であり、しかもその両群間の観察期間中の改善率には差がなかった²²⁾。したがって脳卒中急性期におけるマンニトールの使用にはエビデンスの裏づけはないといえる。

ステロイド療法については、Cochrane Review²³⁾では、7試験453例の虚血性脳卒中急性期症例のメタアナリシスの結果から、副腎皮質ホルモンの投与は1年以内の死亡率、機能予後に影響がなかったと結論している。脳出血急性期症例に対しても、デキサメタゾンの投与は、死亡率を低下させたり機能予後を改善することなく、感染症、糖尿病などの副作用のみが有意に増加した²⁴⁾。従って現時点で急性期脳卒中に対して副腎皮質ホルモンの投与は勧められない。

1.8 脳梗塞に対する脳保護療法

脳虚血の基礎実験から得られた研究成果の一つに脳虚血再灌流時におけるフリーラジカルの関与が挙げられる。そのような背景から多くのフリーラジカル捕捉薬が基礎実験での有効性を踏まえ、臨床現場に登場しつつある。今日、虚血性脳損傷に対する脳保護薬として、使用可能なのはフリーラジカル捕捉薬のエダラボンである。発症72時間以内の脳梗塞252例にエダラボン、プラセボを各々投与した結果、発症24時間以内に治療が開始された例において、エダラボン投与群で3ヵ月後の機能予後が良好であった²⁵⁾。現在ラジカットの商品名でわが国で市販されているがエビデンスという点からは、オザグレルナトリウムやアルガトロバ

表 2.1.5 脳梗塞急性期症例に対する血液希釈療法の有効性に関するメタアナリシス解析結果²⁹⁾

| | 血液希釈療法群 (例数) | コントロール (例数) | オッズ比 (95%CI) |
|---------------------------|--------------|-------------|------------------|
| 急性期 | | | |
| 総死亡 | 159/1230 | 145/1240 | 1.12 (0.88-1.43) |
| 総死亡 (dextran40) | 149/1071 | 136/1082 | 1.12 (0.87-1.44) |
| 3～6ヵ月後 | | | |
| 総死亡 | 294/1331 | 239/1329 | 1.02 (0.85-1.23) |
| 総死亡 (dextran40) | 245/1022 | 236/1015 | 1.04 (0.85-1.28) |
| 死亡または ADL 非自立 | 628/1189 | 628/1196 | 1.01 (0.86-1.19) |
| 死亡または ADL 非自立 (dextran40) | 480/944 | 464/944 | 1.07 (0.89-1.28) |

脳梗塞急性期症例に対する血液希釈療法（その大部分は dextran40 を使用）の生命予後、機能予後に対する有効性はメタアナリシスの結果から証明されなかった。

同様、症例数を多く増やした更なる臨床介入試験が望まれる。また本邦で開発されたフリーラジカル捕捉薬のエブセレンは発症 48 時間以内の脳梗塞 300 例、ニカラベンは発症 72 時間以内の脳梗塞 168 例における二重盲検試験の結果、両者とも治療群で機能予後良好例が多いことが報告されている^{26,27)}。しかし同じフリーラジカル捕捉薬の tilirazad は、Cochrane Review²⁸⁾ でも有効性がないばかりか有害であると結論されている。

その他の脳保護効果が期待されるカルシウム拮抗薬、ガングリオシド、グルタミン酸受容体拮抗薬、細胞膜保護薬シチコリン、GABA 作動薬 Clomethiazole などについてはこれまで行われた臨床試験で有効性が証明されていない。

1.9 脳梗塞に対する血液希釈療法、フィブリノーゲン低下薬

脳血管閉塞に伴う微小循環障害に関与する一因に血液粘度が挙げられる。血液粘度を低下させることは虚血領域における微小循環を改善する上で有用であると想定されている。その一つの手段が血液ヘマトクリットを低下させる血液希釈療法がある。わが国では、脳梗塞とくにアテローム血栓性脳梗塞に対して血漿増量薬（デキストラン 40）を用いた血液希釈療法は保険適応があり、しばしば用いられている。しかしこれまでの脳梗塞急性期に瀉血または血漿増量薬の効果を検討した 16 試験（うち 8 試験は瀉血と血漿増量薬の併用、のこり 8 試験は血漿増量薬のみ）をメタアナリシスした Cochrane Review²⁹⁾ では、生命予後、機能予後ともに血液希釈療法の有効性を認めていない（表 2.1.5）。

他の血液粘度を低下させる手段として血漿中のフィ

ブリノーゲンを低下させる ancrod をはじめとした脱フィブリノーゲン療法が挙げられる。フィブリノーゲンの低下は、血栓の進展阻止にも有用と考えられる。Cochrane Review では 1996 年までに解析可能な 3 試験 182 症例の脳梗塞患者を対象としたメタアナリシスした結果をまとめており、治療群において試験期間中の死亡率の有意な低下を認めている³⁰⁾。また発症 3 時間以内の脳梗塞 500 例を対象とした Ancrod の二重盲検試験（STAT 研究）では、90 日後の機能予後良好群が、ancrod 群で 42.2%、プラセボ群で 34.4%（ $P = 0.04$ ）とその有効性を報告している³¹⁾。わが国では未承認ではあるが、ancrod は脳梗塞急性期の治療薬としてエビデンスもある薬剤で今後の臨床応用が有望視される。

1.10 急性期脳卒中に対する体温低下療法

脳虚血の基礎実験で最も確実な脳保護効果があるのは脳温もしくは体温の低下である。脳卒中発症後の体温と予後との関連を検討した 9 試験 3790 症例の結果をメタアナリシスした解析では、発熱群ではそうでない群に比較して有意な死亡率の上昇を認めている³²⁾。ヒト臨床における低体温の有効性は脳外傷時や心停止後の症例においてエビデンスが集積しつつあるが、急性期脳卒中症例における臨床試験では、体温低下療法の有効性に関するエビデンスは得られていない。発症 24 時間以内の脳梗塞 75 例にアセトアミノフェン座薬を用いて体温を低下させた研究³³⁾、発症 12 時間以内の脳卒中 73 例に対し冷却ブランケットを用いて 6 時間体温を低下させた研究³⁴⁾などが散見されるが、いずれにおいても低体温の有効性は示されていない。本来低体温が示すはずの脳保護効果が、血圧の低下、不整脈誘発、感染症合併など虚血脳において好ましくない副

作用により相殺されていると考えられている。

1.11 脳卒中急性期の一般治療

急性期脳卒中患者に対して、酸素投与が行われることが多いが、Ronningら³⁶⁾は発症24時間以内の急性期脳卒中550例に対して、100%酸素3L/minを24時間投与しても、1年後の生存率、神経機能予後に差を認めなかったとしている。とくに入院時のScandinavian Stroke Scaleが40点以上の軽症から中等症群では、酸素を投与した群のほうが有意に生存率が低かった。従って軽症から中等症の脳卒中患者に対する酸素のルーチンの投与は勧められない。しかしながら、呼吸状態の悪化等の理由により低酸素血症を呈している場合は、エビデンスはないものの酸素投与は必要である。

くも膜下出血を除く脳卒中患者の約3%に消化管出血が認められ、その半数は重度の出血である³⁶⁾。消化管出血は大部分が胃十二指腸潰瘍であり、高齢、脳卒中の程度が重症なほど消化管出血のリスクが高まる。従ってエビデンスはないものの、高齢で重症な脳卒中患者では予防的な抗潰瘍薬の投与が勧められる。

脳血管障害患者では意識障害、嘔吐、嚥下障害のために誤嚥性肺炎を起こしやすく、肺炎や尿路感染症の兆候が見られた場合には適切な抗生物質の投与が勧められる。

脳卒中急性期症例の約2～5%に痙攣が合併する³⁷⁾。出血性、頭頂側頭葉の損傷、意識障害が痙攣の危険因子である。入院中の死亡率は痙攣群で有意に高く(37.9%vs14.4%)、頭頂葉をおかす大きな出血性梗塞の高齢者では予防的な抗痙攣薬の投与が考慮される。

文献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *N Engl J Med* **333**: 1581-1587, 1995
- 2) Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al: Guidelines for Thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* **27**: 1711-1718, 1996
- 3) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASSII). *Lancet* **352**: 1245-1251, 1998
- 4) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H: Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3**: 269-272, 1993
- 5) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomised controlled trial. *JAMA* **282**: 2003-2011, 1999
- 6) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T: Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software
- 7) Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatients (stroke unit) care after stroke. *BMJ* **314**: 1151-1159, 1997
- 8) Karla L, Evans A, Perez I, et al: Alternative strategy for stroke care: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* **356**: 894-899, 2000
- 9) Evans A, Harraf F, Donaldson N, et al: Randomised controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* **33**: 449-455, 2002
- 10) Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software.
- 11) 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 ischemic stroke. *Lancet* **349**: 1569-1581, 1997
- 12) TOAST Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* **279**: 1265-1272, 1998
- 13) Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al: Anticoagulants for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software.
- 14) 田崎義昭、小林祥泰、東儀英夫ほか：脳血栓症急性期における抗トロンピン薬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
- 15) CAST Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* **349**: 1641-1649, 1997
- 16) Gubitz G, sandercock P, Counsell C: Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Ox-

- ford: Update Software.
- 17) 大友英一、沓沢尚之、小暮久也：脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性。プラセボを対象とした多施設二重盲検試験。臨床医薬 7: 353-388, 1991
 - 18) Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
 - 19) Horn J, Limburg M: Calcium antagonists for ischemic stroke. A systematic review. Stroke 32: 570-576, 2001
 - 20) Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 30: 905-915, 1999
 - 21) Righetti E, Celani MG, Cantisani T, et al: Glycerol for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. 2002. Oxford: Update Software.
 - 22) Berezcki D, Liu M, Fernandes G, et al: Cochrane Report. A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. Stroke 31: 2719-1722, 2000
 - 23) Qizilbash N, et al: Corticosteroids for acute ischemic stroke (Cochrane Review) Cochrane database Syst Rev. 1998
 - 24) Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al: Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. N Eng J Med 316: 1229-1233, 1987
 - 25) MCI-186 脳梗塞急性期研究会：大友英一：投稿中。三菱ウェルファーマ、社内資料
 - 26) Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, et al: Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. Stroke 29: 12-17, 1998
 - 27) 坂井文彦、後藤文男、高倉公朋：急性期脳出血・脳梗塞患者に対する nicaravene の至適用量の検討。後期第 II 相二重盲検試験。医学のあゆみ 175: 767-798, 1995
 - 28) Tirilazad International Steering Committee: Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke: A systematic review. Stroke 31: 2257-2265, 2000
 - 29) Asplund K, Israelsson K, Schampi I: Hemodilution for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
 - 30) Liu M, Counsell C, Wardlaw J: Fibrinogen depleting agents for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
 - 31) Sherman DG, et al: Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Ancrod Trial. JAMA 283: 2395-2403, 2000
 - 32) Hajat C, Hajat S, Shrama P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. A Meta-analysis of studies in patients. Stroke 31: 410-414, 2000
 - 33) Dippel DW, et al: Effect of paracetamol (acetoaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke 32: 1607-1612, 2001
 - 34) Kammergaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, et al: Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 31: 2251-2256, 2000
 - 35) Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A Quasi-randomised controlled trial. Stroke 30: 2033-2037, 1999
 - 36) Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP: Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. Stroke 27: 421-424, 1996
 - 37) Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al: Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. Stroke 28: 1590-1594, 1997
(北川一夫)