

表1 注射によらないインスリン投与方法

1. 経皮的インスリン投与	
2. 経粘膜インスリン投与	
2a. 眼瞼結膜	Nomura M ²⁾
2b. 鼻腔粘膜	Salzman R ³⁾ , Hirai S ¹⁰⁾
2c. 気管支粘膜(噴霧インスリン)	
2d. 口腔粘膜	
2e. 上部消化管粘膜(経口インスリン)	Shichiri M ^{5,6)}
2f. 下部消化管粘膜(インスリン座剤)	Yamasaki Y ^{8,9)} , Yagi T ¹¹⁾

粘膜は、外界から容易に到達可能な部位として、眼瞼結膜、鼻腔粘膜、口腔粘膜、気管支粘膜、上部消化管(主として小腸)粘膜、下部消化管粘膜、女性では膣粘膜がある。膣粘膜を除いたすべての粘膜でインスリンの経粘膜投与が試みられている。投与部位によりインスリン投与に関して種々の問題点があげられている。

小腸粘膜からインスリン吸収が可能となれば、吸収されたインスリンはすべて門脈を介して肝臓→大循環と流入することになり、内因性インスリン分泌に極めて近似した投与方法となる。門脈内インスリン投与の利点として、食後の血糖管理に優れていること、末梢血高インスリン血症を来しにくいことなどがあげられる。逆に、腸管には蛋白・脂肪分解酵素が多量に分泌されるため腸管に吸収される前にインスリンが消化される危険性がある。

下部消化管粘膜からのインスリン投与方法では、吸収されたインスリンの約1/3が門脈に流入し、残りの2/3が大循環に流入することが知られている。大腸、直腸には消化酵素がほとんど存在しないことから消化される危険性は少ないが、腸管の運動とともに排泄される危険性がある。

眼瞼結膜、鼻腔粘膜、気管支粘膜では、局所に投与されたインスリンが分解される危険性はほとんどない。しかし、投与局所の irritability を亢進し、流涙、鼻汁排泄、くしゃみなどのために速やかに排出されることがある。単層の粘膜は、インスリン製剤の基剤に表面活性剤などが含まれているとき、塗布局所に粘膜の剥離、潰瘍の出現などを認めることもある。

2. インスリンの眼瞼結膜投与

NomuraらはインスリンをNaOH溶液に溶解し高濃度のインスリン溶液(1,000 U/ml)を調製した。この高濃度インスリン溶液をイヌの眼瞼嚢に滴下し眼瞼結膜からのインスリン吸収を検討した。健常イヌでは投与後10分にはインスリン濃度の上昇を、膵臓摘除イヌでは投与後5分で有意なインスリン濃度の上昇を認めた。速効型インスリン皮下注射時と比較し、眼瞼粘膜1 U/kgインスリン投与時、インスリン吸収率は、健常イヌでは0.5%、糖尿病イヌでは約6.6%と、高血糖状態での吸収増加を報告している¹⁾。

更に、Nomuraらは、無麻酔下投与時の吸収率を高めるため、ヒアルロン酸をインスリン溶液に加え粘稠度を高めた溶液を調製した。無麻酔の膵臓摘除イヌにこのインスリン溶液10 U/kgを投与し、血糖降下ならびに血漿インスリン濃度上昇を検討した(図1)。ヒアルロン酸を加えなかったインスリン溶液では、明らかなインスリン濃度の上昇を認めなかったのに比べ、ヒアルロン酸を加えたインスリン溶液では、2 μ U/mlから21 μ U/mlへと明らかなインスリン濃度の増加を認めた。また、インスリン吸収率は0.68%と計算されている²⁾。

3. インスリンの鼻粘膜投与

鼻粘膜からのインスリン吸収も検討されている。鼻粘膜の下には静脈叢があり、胆汁酸などとともに投与されたインスリンは、速やかに静脈叢から吸収される。したがって、その吸収は生理的な内因性インスリン分泌動態とほとんど

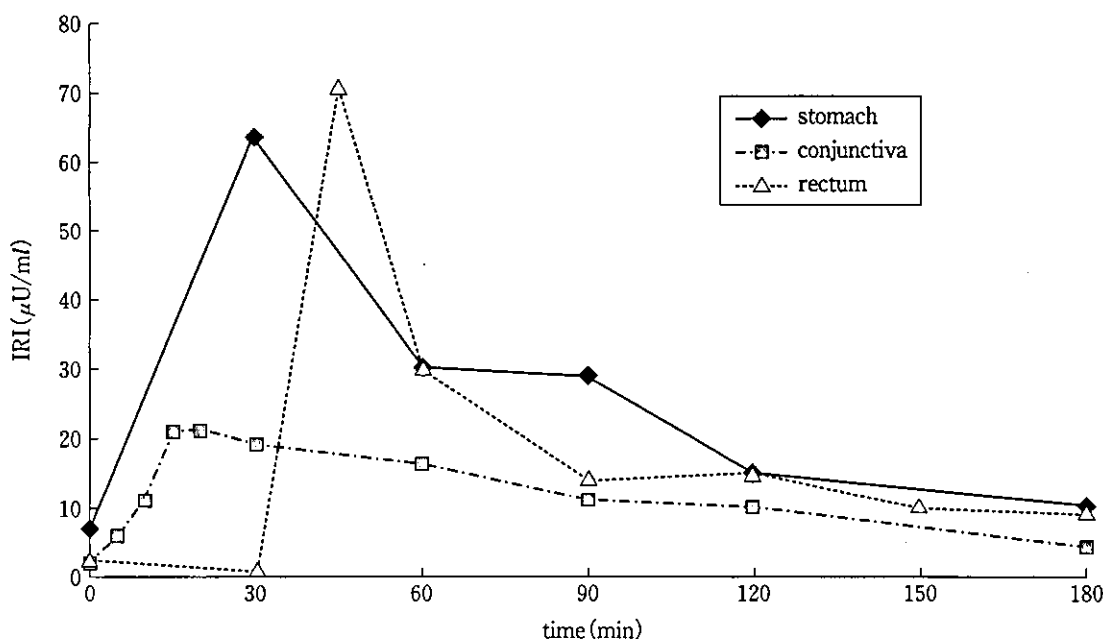


図1 インスリン経粘膜的投与時の血漿インスリン濃度の推移
 stomach: 40 U/kg の W/O/W インスリン・エマルジョン溶液を家兎の胃に投与⁵⁾
 conjunctiva: 10 U/kg のヒアルロン酸加インスリン溶液を糖尿病イヌの眼瞼結膜に意識下で投与²⁾
 rectum: 100 U のインスリン座剤を糖尿病イヌ(平均体重 7 kg)の直腸に給餌直前に投与⁸⁾

同等とされている。鼻粘膜からのインスリン吸収促進剤として、didecanoyl-L- α -phosphatidylcholine (DDPC), polyoxyethylene-9-lauryl ether (laureth-9), saponin, sodium deoxycholate, sodium glycocholate などが用いられている。

Salzman ら³⁾は、1% laureth-9 溶液にインスリンを溶解し、鼻腔に噴霧し、健常人ならびに1型糖尿病患者に投与し、1 U/kg の鼻腔内インスリン投与により 160 μ U/ml ものインスリン吸収を認めた(図2)。更に、1型糖尿病患者の3カ月間血糖管理を試みた。その結果、インスリン皮下注時と同様の血糖コントロールを得たことを報告した。また Jacobs ら⁴⁾は DDPC を加えたインスリンを鼻腔内投与した際の bioavailability は 8.8-13.2% であったと報告している。しかし副作用として、鼻粘膜の肥厚やびらん、アレルギー性鼻炎、鼻汁分泌などが報告されており、広く臨床応用されるまでは至っていない。

4. インスリンの上部腸管投与

Shichiri ら^{5,6)}は、腸管での蛋白分解酵素の消化作用を免れるため、インスリン溶液を脂質二重層で包埋した W/O/W (water in oil in water) インスリン・エマルジョン製剤—経口インスリン製剤を開発した。健常家兎の空腸や胃にインスリン・エマルジョン製剤を投与し、腸管から吸収されることを認めた⁵⁾(図1)。更にストレプトゾトシン糖尿病ラットに1日3回給餌時に経口(1回 50 U 1日3回)投与し、最長14日間にわたる血糖日内変動のコントロールに成功した⁶⁾。

5. インスリンの直腸投与

注射によらないインスリン投与経路として、経皮および経粘膜的投与経路が検討されている。経口可能なインスリン製剤が始め検討されたが、蛋白分解酵素が存在することより、その bioavailability は著しく低く、またその血糖降下効果も一定しなかった。次に検討されたのが、

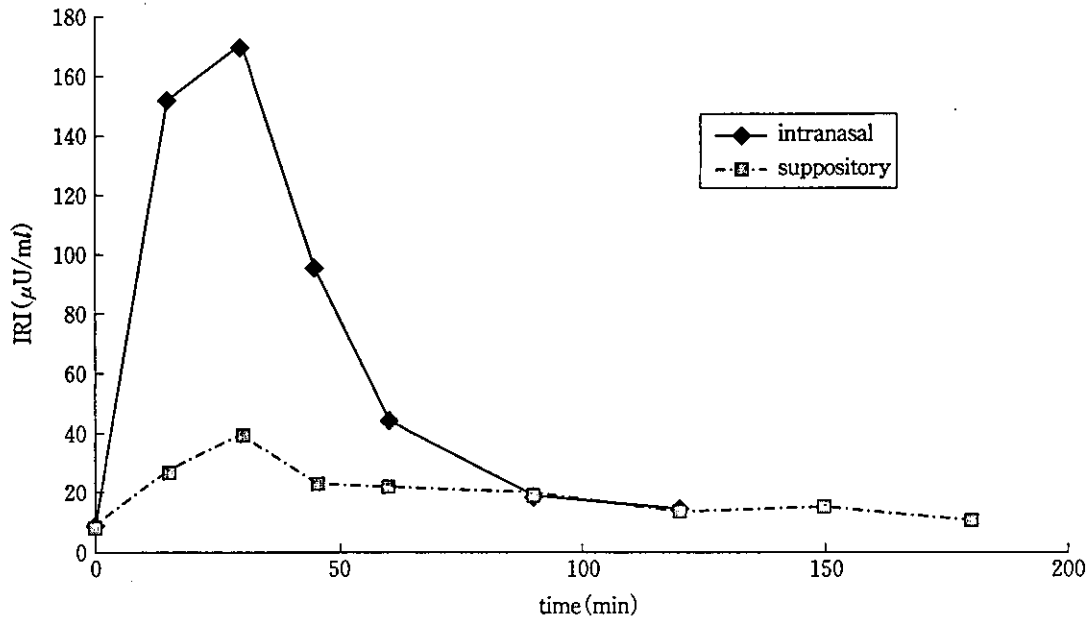


図2 インスリン経粘膜的投与時の健常人, 糖尿病患者の血漿インスリン濃度の推移

intranasal: 1% laureth-9加インスリン溶液(1U/kg)を健常人に投与したときのインスリン濃度⁹⁾

suppository: 100Uのインスリン座剤を糖尿病患者の直腸に投与したときのインスリン濃度⁹⁾

直腸粘膜からの吸収を目指した, インスリン座剤である⁷⁾.

Yamasakiらは, インスリン座剤を糖尿病患者に給餌前15分に100U投与し, 血糖日内変動の管理に成功した(図1)⁸⁾. そのbioavailabilityは, 投与量の約10%と高率であった. 一方糖尿病患者投与時, 投与45分に血中インスリン濃度の頂値を認めた(図2). このインスリン座剤を用いて, 2型糖尿病患者の血糖日内変動の管理を試みた. インスリン座剤100単位を1日3回毎食後に直腸に挿入したところ, 食後インスリン濃度は有意に増加し, 食後血糖値も良好にコントロールされた(図3)⁹⁾. また, 直腸からのインスリン吸収量は空腹時血糖値に比例して増加することを認めた.

直腸から吸収されたインスリンは, 1/3が門脈に流入するとされており, インスリン皮下注射と異なり, 食後の門脈インスリン濃度を高め, 肝臓での糖摂取を促進することが期待されるな

どの利点を有する. しかし, 下痢などの下腹部症状が起こりやすく臨床応用されていない.

おわりに

1型糖尿病のみならず2型糖尿病患者でもその長期減少傾向にある内因性インスリン分泌の低下を代償するためには, 注射によらないインスリン製剤の開発が望まれている. その開発は1960年代より続いているが, 近年臨床応用可能な製剤が現在治験段階にある. 噴霧インスリンは, 吸収に個体間変動が大きいという問題を有するが, 吸収が一定している遅効型インスリン製剤と組み合わせれば, QOLを損なうことなくインスリン治療を早期に導入できる可能性があり, その臨床応用が待たれている. しかし経粘膜的投与のbioavailabilityは皮下注射に比べ低く, 限られた粘膜が高用量のインスリン製剤に繰り返し暴露されるため, その長期効果に対する慎重な検討が必要である.

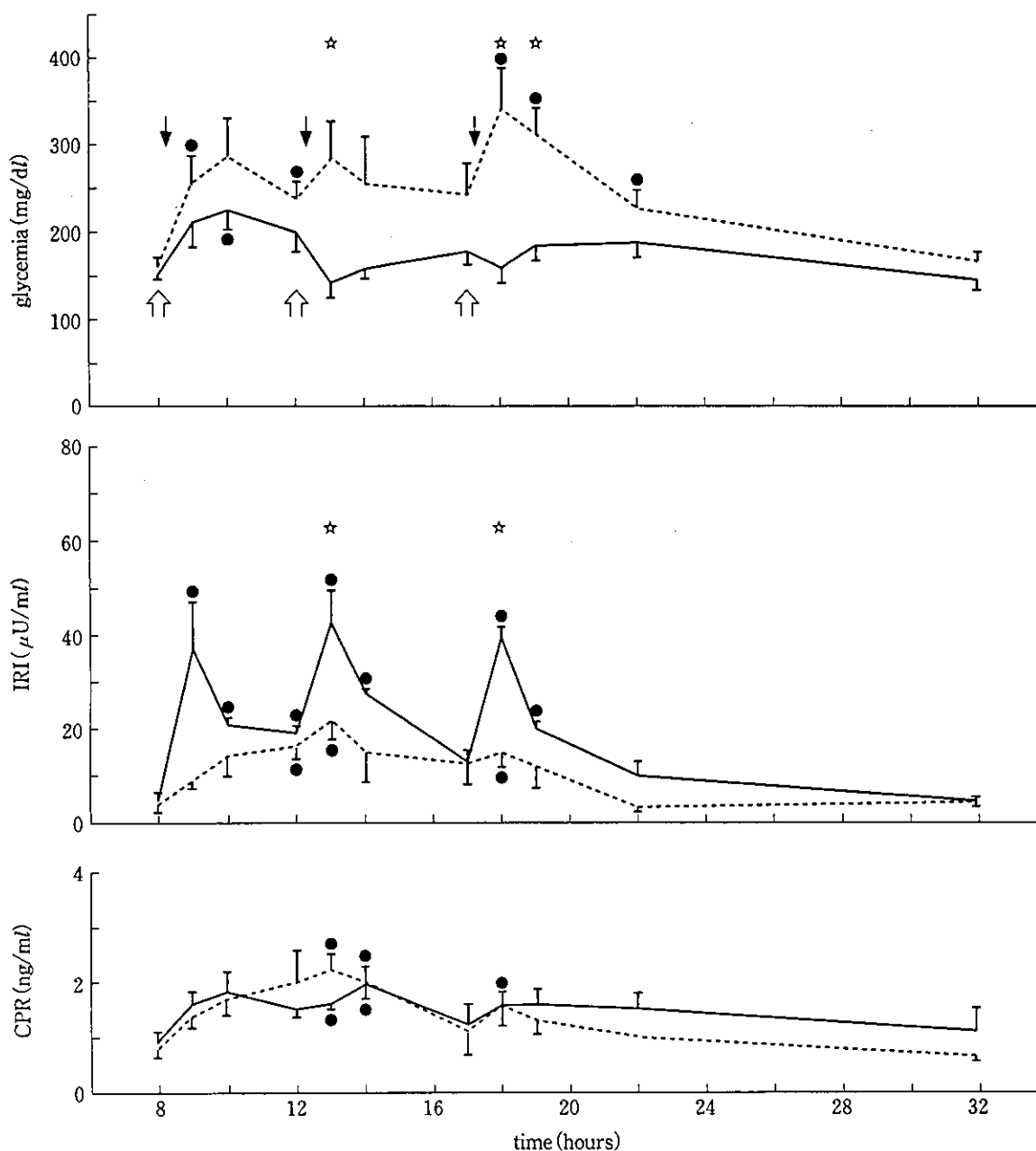
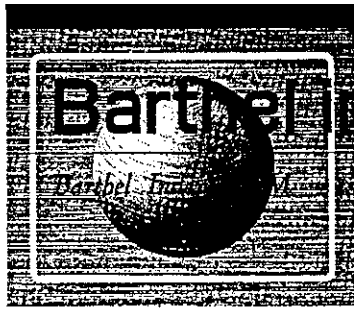


図3 インスリン座剤投与時(実線)および非投与時(点線)の
 血糖値, 血漿インスリン値, 血漿 CPR 値の日内変動⁹⁾
 糖尿病患者にインスリン座剤100単位を各食事(⇔)後15分に投与(↓).
 ●: $p < 0.05$ between each value and the fasting value at 8AM
 ☆: $p < 0.05$ between with and without insulin suppositories

文 献

- 1) Nomura M, et al: Insulin absorption from conjunctiva studied in normal and diabetic dogs. J Pharm Pharmacol 42: 292-294, 1990.
- 2) Nomura M, et al: Effect of addition of hyaluronic acid to highly concentrated insulin on absorption from the conjunctiva in conscious diabetic dogs. J Pharm Pharmacol 46: 768-770, 1994.
- 3) Salzman R, et al: Intranasal aerosolized insulin. Mixed-meal studies and long-term use in Type I diabetes. N Engl J Med 312: 1078-1084, 1985.

- 4) Jacobs MA, et al: The pharmacodynamics and activity of intranasally administered insulin in healthy male volunteers. *Diabetes* 42: 1649-1655, 1993.
- 5) Shichiri M, et al: Enteral absorption of water-in-oil-in-water insulin emulsions in rabbits. *Diabetologia* 10: 317-321, 1974.
- 6) Shichiri M, et al: Short-term treatment of alloxan-diabetic rats with intrajejunal administration of water-in-oil-in-water insulin emulsions. *Diabetes* 24: 971-976, 1975.
- 7) Shichiri M, et al: Increased intestinal absorption of insulin: Insulin suppository. *J Pharm Pharmacol* 30: 806-808, 1978.
- 8) Yamasaki Y, et al: The effect of rectal administration of insulin on the short-term treatment of alloxan-diabetic dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 59: 1-6, 1981.
- 9) Yamasaki Y, et al: The effectiveness of rectal administration of insulin suppository in normal and diabetic subjects. *Diabetes Care* 4: 454-458, 1981.
- 10) Hirai S, et al: Nasal absorption of insulin in dogs. *Diabetes* 27: 296-299, 1978.
- 11) Yagi T, et al: Insulin suppository: Enhanced rectal absorption of insulin using an enamine derivative as a new promoter. *J Pharm Pharmacol* 35: 177-178, 1983.



Barthel Index, FIM

野村栄一

Barthel indexとFIMは現在もっともよく使用されるADLの評価法である。Barthel indexの脳卒中患者における有用性はすでに確認されている。FIMは、Barthel indexに社会的認知の評価を加え、さらに介護負担度の評価も可能にした有用な評価法である。

歴 史

WHOのICIDHによれば、障害とは、機能障害、能力低下、社会的不利の3階層に分けられる(2001年に改訂版のICFが完成し、基本的な考えは変わらないものの、名称はそれぞれ心身機能・構造、活動、参加に変更された)。これら3階層について各々のレベルに応じた評価が行われる必要があると考えられているが、能力低下に対する評価として従来からADLの評価が用いられてきた。わが国においては、日本リハビリテーション医学会の調査によると、同医学会の研修施設で標準的に使用されているADLの評価方法はBarthel indexとFIMであったと報告されており¹⁾、現在この2つの評価法がADLの評価法の中心であるとしてよいと思われる。Barthel indexの原法は、1965年にBarthel, Mahoneyらにより発表された²⁾。その後1960年代に主として脳卒中患者を対象として研究が行われ、能力低下の程度を表す適切な評価法であることが実証された。一方、FIMは、1983年にGrangerらによって開発された医学的リハビリテーションのための統一データ・システム(UDS)の中核をなすADL評価法であり、その後の継続的な研究により厳密にその妥当性、信頼性が確認されている。

目的・特徴

ADL評価の目的としては、患者の病態把握、リハビリ計画の立案、リハビリ効果の判定、他職種あるいは他施設への情報提供、多施設での比較研究のためといったことが挙げられる。Barthel indexの特徴は、自立の程度を評価している、項目の重みづけがなされている、比較的短時間で評価できる、といったことが挙げられる。また、欠点としては、採点が粗いため(3段階評価)に変化がとらえられにくいことや、介助量の判断ができないことがある。一方、FIMの特徴は、信頼性や妥当性に関する厳密な検討がなされている、7段階評価のため細かい変化を追うことができる、しているADLを評価する、介護負担度の評価が可能である、コミュニケーションや社会的認知といった項目を含んでいる、といったことが挙げられる。

評価の項目

Barthel indexは食事、移乗、整容、トイレ動作、入浴、歩行、階段、更衣、排便コントロール、排尿コントロールの10項目について評価し、100点を満点とする。

FIMはセルフケアとして食事、整容、清拭、更衣(上半身)、更衣(下半身)、トイレ動作の6項目、排泄管理として排尿、排便の2項目、移乗としてベット・椅子・車椅子、トイレ、浴槽・シャワーの3項目、移動として歩行・車椅子、階段の2項目、コミュニケーションとして理解、表出の2項目、社会的認知として社会的交流、問題解決、記憶の3項目の計18項目を評価し126点を満点とする(図)。

用語解説——ADL(activity of daily living)

ひとりの人間が独立して生活するために行う基本的な、しかも各人ともに共通に毎日繰り返される一連の身体的動作群をいう。

用語解説——UDS(Uniform Data System)

米国のGrangerらによって開発された。FIMを中核として、年齢、性、居住状況、障害の原因疾患、経過、入院時および退院時の能力低下等に關するデータを集積した世界最大規模のリハビリデータベースシステム。

図1 リハビリテーション計画・報告書

フリガナ 患者名	男 女 才 外	入 外	診断名	PT	報告時期 ・1ヵ月 ・2ヵ月 ・3ヵ月 ・6ヵ月	発症 年 月 日 訓練開始 年 月 日
-------------	------------------	--------	-----	----	--------------------------------------	------------------------------

Functional Independence Measure, FIM

セルフケア (42)	A) 食事(箸, スプーン)		<Evaluation>
	B) 整容		
	C) 清拭		
	D) 更衣(上半身)		
	E) 更衣(下半身)		
	F) トイレ		
排泄 (14)	G) 排尿コントロール		<Discussion>
	H) 排便コントロール		
移乗 (21)	I) ベッド, 椅子, 車椅子		<Problem>
	J) トイレ		
移動 (14)	K) 浴槽, シャワー		<Program>
	L) 歩行, 車椅子		
コミュニケーション (14)	M) 階段		<Dr.Comment>
	N) 理解(聴覚, 視覚)		
社会認識 (21)	O) 表出(音声, 非音声)		
	P) 社会的交流		
	Q) 問題解決		
	R) 記憶		
合計 (126)			

レベル 自立 部分介助 介助あり 完全介助
 7: 完全自立(時間, 安全性含めて) 5: 監視 4: 最小介助(患者自身で75%以上) 2: 最大介助(25%以上)
 6: 修正自立(補助具使用) 3: 中等度介助(50%以上) 1: 全介助(25%未満)

病態との関連

Barthel index は Wylie らによって脳卒中患者を対象とした研究が行われ, Barthel index のスコアの低い患者の死亡率が高いこと, 評価としての検定の結果がよいことなどが示された。また, 正門らは脳卒中患者を対象とした研究において, 「Barthel index が40点では食事, 排便, 排尿コントロールが半数以上自立しているが, 3項目すべてに自立しているものは少なく, 移乗などは部分介助してもできない者が多い。50点となると, 移乗は70%, トイレ動作は90%, 着替えは50%が部分介助にても可能となるが, 歩行は介助にてもできず, 車椅子が必要である。65点になると, 食事, 整容, 排便, 排尿コントロールはほとんどの患者が自立し, 介助歩行は50%以上の者が可能となる。また移乗, 着替え, トイレ動作は大部分が自立していないものの, 部分介助ではほぼ可能となる。75点となると, 歩行は自立していないものの, 移乗はほぼ自立し, トイレ動作は80%, 着替えは60%が自立している。85点になって, 歩行も65%の者で自立するが, 入浴, 階段はまだほとんど自立していない」と報告している³⁾。

FIM は介護負担度の評価が可能であり, 才藤らは入院中の脳卒中患者の介護時間を1.6分/FIM 1点と報告している。また, FIM 得点率として考えると90%付近(FIM 6点レベル)で介護時間0分となるとしている⁴⁾。また, FIM の特徴である認知項目については, 適応行動能力のスケールであるABS と良い相関が得られることが報告されている⁵⁾。著者の病院では, 能力低下の評価として以前は Barthel index を用いていたが, 現在は FIM を使用している(図)。また, 脳卒中患者の入院時の重症度スケールとしては JSS を用い, 亜急性期から慢性期にかけては運動機能障害のスケールとして JSS-M を用いている。それぞれのスケール相互の関係については, 現在のところ, 同じ時期における JSS-M と FIM の得点には非常に強い相関関係を, 入院時の JSS と入院1ヵ月後の FIM の得点にもある程度相関を認めるといった結果が得られている。

Barthel index, FIM

References

- 1) 西村尚志: リハ医学 32: 347-350, 1995
- 2) Mahoney FI, et al: Md St Med J 14: 61-65, 1965
- 3) 正門由久, 他: 総合リハ 17: 689-694, 1989
- 4) 才藤栄一, 他: 医学のあゆみ 163: 285-290, 1992
- 5) 中島恵子, 他: 総合リハ 23: 685-688, 1995

関連事項

- リハビリテーション(急性期, 回復期) ▶▶ 232 頁
 Japan Stroke Scale(JSS) ▶▶ 282 頁
 JSS-M ▶▶ 286 頁

5. 脳梗塞

5.1 はじめに

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

5.2 発症機序

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

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

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

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

5.3 臨床病型

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

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

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

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

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

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

5.4 脳梗塞の薬物治療

5.4.1 ある程度共通した治療

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

表 3.5.1 脳梗塞の臨床病型と発症機序

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

思われる。

5.4.2 臨床病型別の治療

①アテローム血栓性脳梗塞

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

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

II b/III a と結合し血小板凝集を惹起させる作用があることがわかっている。特に高ずり応力下ではvW 因子は血小板の GPIIb を介した血管内皮下組織への粘着にも強く関与しており、血管狭窄部や細小血管においては、vW 因子が血栓形成に大きな役割を果たしている。また、vW 因子と II b/III a の結合が I b と vW 因子の結合による血小板粘着を促進するという報告もみられる⁸⁾。従って II b/III a 阻害薬は血小板凝集の最終経路を阻害し、さらに血小板粘着を抑制する可能性のある究極の抗血小板薬といえる。脳梗塞急性期に血中のフィブリノゲンやvW 因子が上昇することは以前より知られているが、我々は最近、脳梗塞後のvW 因子活性は急性期から亜急性期にわたって比較的長期間上昇している可能性があることを報告した^{9,10)}。脳動脈の狭窄部や梗塞周囲の微小循環においては前述の如く血栓形成にvW 因子が大きな役割を果たしていると考えられるため、II b/III a 阻害薬が脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の急性期において有力な治療薬となる可能性がある。実際、II b/III a 阻害薬である abciximab の発症後 24 時間以内の虚血性脳卒中に対する投与が有効であることが既に報告されている¹¹⁾。また、血小板の I b と vW 因子の結合を阻害する抗vW 因子抗体 (AJvW-2) が、不安定狭心症や急性心筋梗塞患者のずり応力による血小板凝集を強力に抑制することが報告され¹²⁾、アテローム血栓性脳梗塞を中心とした脳梗塞急性期への治療への応用が期待される。またこれ以外に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬のシンバスタチンが内皮型 NO 合成酵素の活性を増強させることにより虚血性脳血管障害に対して保護的に作用する可能性が実験的に示され、血管内皮細胞をターゲットとした新しい治療法として注目されている¹³⁾。

②心原性脳塞栓症

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

とする抗凝固薬がよい適応となると考えられるが、心原性脳塞栓症を生じる栓子は高率に溶解あるいは断裂し、血流の再開通による出血性梗塞を来すため、抗凝固薬は出血を増大させるおそれがあり、その投与は慎重にならざるを得ない。大坪らの最近の報告によればテント上の心原性脳塞栓症の 28% に出血性梗塞がみられている¹⁵⁾。実際、大規模研究においてヘパリンは有意に急性期の脳梗塞の再発を減らす、出血性脳卒中を増やすためその有効性が相殺されてしまうと報告されている⁹⁾。現時点においては、発症時の重症度、人工弁の有無、年齢等といったことが出血性梗塞の発生と関連していると考えられている¹⁶⁾。従って、これらを考慮しつつ出血性梗塞の危険性が低い症例を選んで抗凝固療法を行わざるを得ない。神経症候の重症度 (Japan stroke scale など) で評価)、局所脳血流状態 (SPECT、MRI 灌流強調画像などで評価) および病変部の可逆性 (MRI 拡散強調画像の ADC 値などで評価) などの指標が出血性梗塞の予測の有力な手段になる可能性があり、今後の研究が期待される。

今後、ヘパリンに代わる新しい抗凝固薬の開発が期待される。前述した抗凝固薬のアルガトロバンは、点滴投与で速やかに安定した抗トロンビン作用が得られるため、心原性脳塞栓症にも有効である可能性がある。また、心原性脳塞栓症急性期においては、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT)、fibrinopeptide A といった凝固亢進を示すマーカーが上昇し、アンチトロンビン III、プロテイン C といった凝固抑制の作用をもったマーカーが低下することが示されている¹⁶⁾。最近我々は、トロンビンの凝固促進作用を阻害するとともにプロテイン C を活性化することによって凝固抑制の作用を示す血清可溶性 thrombomodulin (sTM) が、脳梗塞急性期に低下している可能性があることを報告した⁹⁾。また、症例数の関係で臨床病型別の解析で有意差はみられないものの、心原性脳塞栓症では他の病型に比べ急性期に sTM の値が低くなっている可能性も示唆された¹⁰⁾。最近、播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する治療薬として遺伝子組み換え型 TM やヒト尿由来の天然型 TM が開発され治療が進行中であるが¹⁷⁾、これらの投与が脳梗塞、とくに心原性脳塞栓症に対して有効である可能性もあり今後の研究が期待される。

③ラクナ梗塞

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

表 3.5.2 臨床病型、発症機序および時間経過からみた脳梗塞急性期治療

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

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

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

5.5 おわりに

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

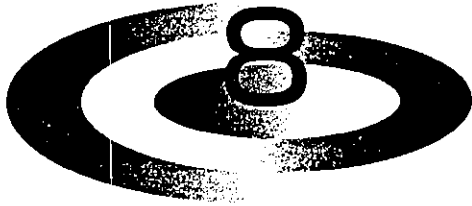
文献

1) Committee Established by the Director of the

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

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

疾患



危ないしびれを見逃すな！

問題編

症例呈示

症例：82歳女性。

主訴：口唇，右手のしびれ。

既往歴：高血圧

現病歴：某月某日，午前10時半より口唇のしびれ，右手のしびれ及び使いにくさが出現して当院を受診した。

一般理学的所見：血圧が190/95mmHgである以外は特記すべき所見なし。

神経学的所見：意識レベルは清明，口唇，右半身の異常知覚を認めたが筋力低下は認めなかった。四肢の深部腱反射は正常で，病的反射を認めなかった。

受診後直ちに行った頭部CT検査では，異常所見を認めなかった。

設問

問題1 問診，診察所見で本症のしびれの原因は何が最も疑われるか。

- a. 末梢神経障害
- b. 後根障害
- c. 脊髄・脊椎障害
- d. 中枢神経障害
- e. 心因性

問題2 手口感覚症候群の責任病巣になりうる部位は次のうちどれか。

- (1) 頭頂葉
 - (2) 後頭葉
 - (3) 被殻
 - (4) 視床
 - (5) 橋
- a (1),(2),(3) b (1),(2),(5) c (1),(4),(5)
d (2),(3),(4) e (3),(4),(5)

問題3 本症例に直ちに行うべき治療として適切でないと考えられるものは次のどれか。

- a. 抗凝固あるいは抗血小板剤の投与
- b. 脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー）の投与
- c. 降圧剤の投与
- d. 抗脳浮腫剤の投与
- e. 酸素の投与

問題4 中枢性のしびれ，疼痛に対して有効でないと考えられる薬剤はどれか。

- a. 抗うつ薬
- b. 抗痙攣薬
- c. 抗不整脈薬
- d. 利尿薬
- e. ドパミン作動薬

解 説 編

問題 1

「しびれ」は日常診療において最も良く遭遇する訴えの一つである。しかし一口にしびれといっても、ビリビリする異常知覚、感覚が分からなくなる感覚鈍麻・脱失、両者の混在など多彩であり、原因となる疾患も多岐にわたるため、診断は必ずしも容易ではないことが多い。表1に病巣部位別にしびれをきたす疾患についてまとめた。

本症例においては、発症は突然で、右手だけでなく、

表1 しびれをきたす疾患

末梢神経障害
単神経障害 外傷性、絞扼性など 多発単神経障害 結節性多発性動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、SLE、RA、糖尿病、らい病など 多発性神経障害 遺伝性 癌性 中毒性：砒素、有機溶媒、アルコールなど 薬剤性：ピンクリスチン、シスプラチン、SMON、INHなど 免疫介在性：GBS、CIDP、POEMSなど 栄養障害：脚気、ペラグラなど 代謝障害：糖尿病、アミロイドーシスなど 内分泌障害：甲状腺機能低下など 腎不全 その他：サルコイドーシスなど
後根障害
傍腫瘍症候群、シェーグレン症候群、AIDSなど
脊髄・脊椎障害
脊髄腫瘍、脊髄空洞症、亜急性連合性変性症、脊髄ろう、多発性硬化症、HAMなど 脊椎変性疾患（椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症、変形性脊椎症）
中枢神経障害
脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、多発性硬化症、パーチエット病、サルコイドーシスなど
心因性
ヒステリー、うつ病

口唇にもしびれがみられること（手口感覚症候群）、高血圧以外の既往歴もないことなどから病巣部位としてはまず中枢神経を考慮すべきと思われる。受診時、直ちに頭部CT検査を行ったが、出血性の病巣は認めず、責任病巣を特定し得なかったため頭部MRI、MRA検査を行った。

問題 2

一側の口角を取り囲む領域と、同側の手掌ないし前腕に同時に感覚障害が出現する場合、これを手口感覚症候群（cheiro-oral syndrome）と呼ぶ。視床のVPL（後外側側腹）核とVPM（後内側側腹）核にまたがる領域、橋上部、頭頂葉中心後回下部の皮質の3箇所が責任病巣と考えられている。本症例においては視床、頭頂葉に責任病巣は認めず、経時的なMRI検査から橋が責任病巣と考えられた（図1矢印）。一般に、視床痛のような中枢性疼痛を除けば「しびれ」だけであればそれほど日常生活に支障は見られないことが多い。しかし、手口感覚症候群の責任病巣として頻度の高い視床や橋は、梗塞自体は小さなものであることが多いが、椎骨・脳底動脈系の灌流領域であり、稀に椎骨・脳底動脈の狭窄や閉塞を伴うことがあり注意が必要である。本症例ではMRA検査において脳底動脈の閉塞が確認され（図2矢印）、入院後3日目に構音障害および左上下肢の筋力低下（徒手筋力テストで2/5程度）が出現、4日目には意識レベルがJapan Coma Scaleで2に低下するといった進行性の経過をとった。

問題 3

脳梗塞の急性期に行うべき治療としては現在のところ、超急性期の血栓溶解療法、急性期の抗凝固あるいは抗血小板剤の投与、脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー）の投与、抗脳浮腫剤の投与、酸素投与、体温のコントロールなどが挙げられる。一方、脳梗塞急性期には一般に血圧が上昇することが報告されているが、経過とともに自然に降下することが多く、よほどの高血圧でない限りは積極的な降圧は不要と考えられている。米国心臓協会（AHA）の勧告では収縮期220mmHg、あるいは平均動脈圧130mmHg以下では新たな降圧薬は加えないとしている。したがって、本症例においては急性期には降圧剤の投与は行うべきで

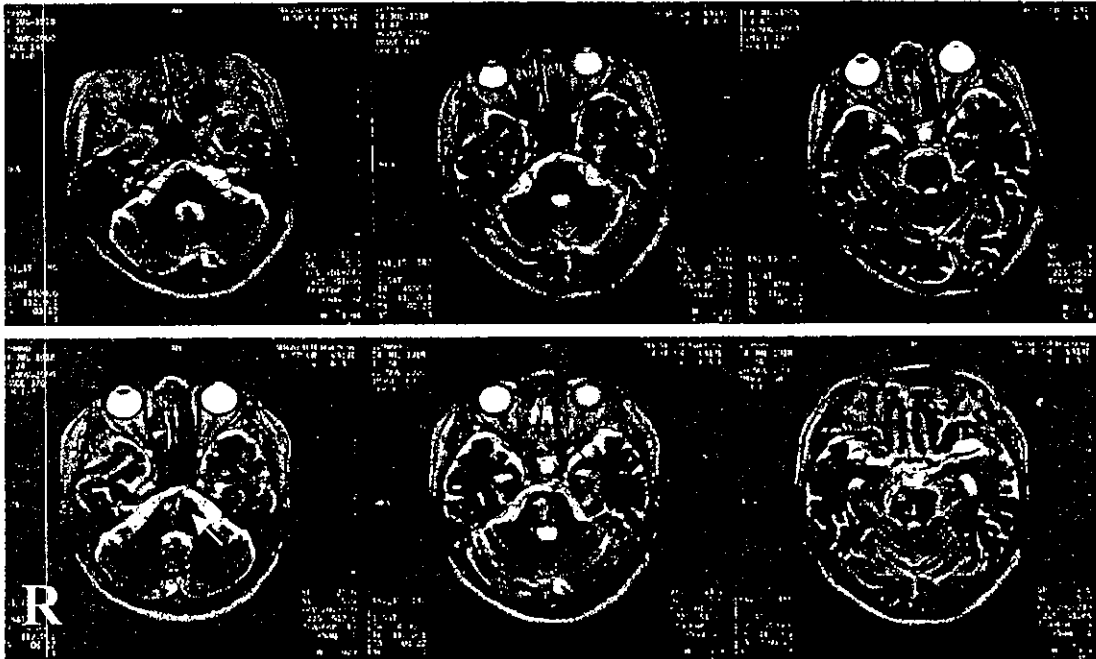


図1 入院時(上段)および入院後15日目(下段)の頭部MRI(T₂強調画像)
入院時は橋にT₂強調画像で高信号を示すごく軽微な病変を認めるのみであったが、入院後15日目には病変は著明に拡大した。手口感覚症候群の責任病巣として矢印の部位が疑われた。



図2 入院時の頭部MRA
脳底動脈の閉塞を認めた(矢印)。

ないと考えられた。本症例では入院後より直ちに抗凝固および抗血小板作用を有するアルガトロパンの投与を開始したが、症状は徐々に増悪したため、入院後3日目よりアスピリン330mgの投与を追加、入院後4日目からはヘパリンの持続投与(1万単位/日)を併用、アルガトロパンの投与が終了した8日目からは1万5千単位/日に増量した。臨床症状は入院5日目に意識は清明となり、筋力も徐々に改善した。入院後14日目にヘパリンの投与を終了、入院後30日目にはアスピリンの投与を100mgへ減量した。その後もリハビリテーションを継続し、杖歩行も可能になったが、入院後30日目あたりから右手のしびれが痛みを伴って徐々にひどくなっていくと訴えるようになった。

問題 4

抗うつ薬は、痛覚の抑制に関連するセロトニン、ノルエピネフリンの脳内での再取り込みを抑制することにより、中枢性のしびれに対して効果を発揮すると考えられている。抗痙攣薬(カルバマゼピン、フェニトイン、クロナゼパム、バルプロ酸ナトリウムなど)は神経の興奮に関与するNaチャンネルを遮断して興奮を抑え、脳幹においては神経の多シナプス反射を抑制することにより神経系の異常興奮によって起こるしびれに対して有効と考えられている。抗不整脈薬のメキシチレンもNaチャンネル遮断薬であるが、局所麻酔作用、抗痙攣作用を併せ持っており難治性のしびれに有効と考えられている。ドパミン作動薬も視床痛に有効なことがあり試みられている。利尿剤は中枢性のしびれ、疼痛に対して通常用いられない。本症例のしびれに対してはクロナゼパムを投与したところ、症状は軽減し、入院後60日目に杖歩行にて退院した。

まとめ

一肢のみ、あるいは本症例のような手と口のしびれといった、末梢性のしびれと類似した症状で発症する脳血管障害もあるので注意が必要である。このような

場合、視床、脳幹といった椎骨・脳底動脈系の灌流領域が責任病巣であることが多く、MRAなどにより主幹動脈の狭窄の有無について調べておく必要がある。また、血栓性、塞栓性以外に動脈解離が狭窄や閉塞の原因となることがあることにも留意する必要がある。本症例のような進行性脳梗塞に対する治療には未だ確立されたものがなく、本症例で行ったようなアスピリン、アルガトロバン、ヘパリンを組み合わせた治療についても今のところはっきりしたエビデンスはない

ため、個々の症例に応じて治療を工夫しているのが現状である。



レベルアップをめざす方へ

しびれを訴える患者で脳梗塞を疑ったら

突然にしびれが出現し、脳梗塞を疑った場合は躊躇せず頭部CTを施行するべきである。CTにより脳出血、くも膜下出血といった出血性の疾患が否定されれば、次はMRI検査を速やかに行う。症例によっては脳保護剤や抗凝固・抗血小板剤を投与しながら検査を行うこともあるが、この際、脳保護剤のエダラボンや抗血小板剤のアスピリンは比較的臨床病型にかかわらず投与でき、使いやすい。あるいは投与しないとしても、治療開始までの時間を節約するため、拡散強調画像、MRA、T₂強調画像といった順に最小限の撮像とするなどの工夫も必要となる。また、発症48時間以内に患者が来院し、CTあるいはMRIで責任病巣が確認されれば、たとえ小さな梗塞であっても、入院のうえ適切な加療を行うことが強く望まれる。

[野村 栄一]

各種併用療法の実態——有効性と使い分け

- ▶ 脳梗塞の急性期の通常治療をオザグレル、アルガトロバン、ヘパリン、エダラボン、内服の抗血小板・抗凝固薬による治療と定義した。
- ▶ 通常治療の19%に2種類以上の併用療法が行われていた。
- ▶ 進行性のアテローム血栓性梗塞にはアルガトロバンとオザグレルの併用療法、進行性のラクナ梗塞にはオザグレルとヘパリンの併用療法が使用される傾向がみられた。
- ▶ アルガトロバンとヘパリンの併用療法、エダラボンとヘパリンの併用療法は、それぞれの単独療法と比べ有効性が高い可能性があり、今後の早急な検証が望まれる。

脳梗塞の治療については、理論的には閉塞した血管を再開通させることにより脳梗塞が生じるのを防ぐ、あるいは最小限にとどめる血栓溶解療法を行うことが理想的であり、実際、発症3時間以内の症例に対するt-PA（組織プラスミノゲンアクチベーター）の経静脈的投与や、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するプロウロキナーゼの経動脈的投与の有効性が示されている。しかし、わが国においてはこれらの治療法に2002年の時点で保険適応がないこと、発症6時間以降に来院する症例も少なくないこともあり、脳梗塞治療に占める血栓溶解療法の割合は低い。現実には多くの症例に対し、抗血小板・抗凝固療法が行われてきたが、最近では脳保護薬のエダラボンが発売され、新しい機序の治療薬として用いられ始めている。本稿においては、脳梗塞急性期に対しわが国でよく用いられる、オザグレルナトリウム（以下オザグレルと略記）、アルガトロバン、ヘパリン、エダラボン、内服の抗血小板・抗凝固薬による治療を通常治療と定義し、その使用頻度・方法を検討した。また、この5種類の組合せによる併用療法については、理論的には相乗効果を発揮する可能性があるものの、その有効性などは十分検討されていないのが現状であり、本稿ではこれについて主に検討した。

脳卒中急性期患者データベース（JSSRS）に登録された脳梗塞急性期の症例のうち、通常治療を行った2,550例を対象とした。2,067例（81%）に単独療法が行われ、452例（18%）に2剤併用療法が行われ、31例（1%）に3剤併用療法が行われた。このうち、症例数が40以上あった11療法について検討を行った。

単独療法の解析

単独療法については、アルガトロバンは主にアテローム血栓性梗塞、エダラボンとヘパリンは主に心原性脳塞栓、オザグレルは主にラクナ梗塞といった使い分けが行われて

いた（表1）。エダラボンは特に重症度の高い高齢者の心原性脳塞栓に用いられることが多いためか、予後不良例が多く出血性梗塞の発症率が最も高いのはやむを得ない面があると思われるが、ヘパリン単独療法に比べて入院中の再発の割合が高い傾向がみられた（表2）。

併用療法の解析

1. アルガトロバンとオザグレルあるいはアルガトロバンとエダラボン

アルガトロバンとオザグレルあるいはアルガトロバンとエダラボンの併用療法は、アテローム血栓性梗塞に対し多く使用されていた（表1）。

アルガトロバンとオザグレルの併用療法では、52.6%に入院後の症状増悪がみられている（表2）。しかしこれは、入院時すでに症状が増悪しつつある症例や増悪が予想される症例に対して、この併用療法が積極的に行われていると解釈すべきかもしれない。したがって、入院時と退院時のJSSの得点にほとんど変化がみられないことについては、慎重に評価する必要がある（表3）。またこの群は、高脂血症の合併率が35.9%と最も高いことは、進行性脳卒中と高脂血症の関係を考えるうえで興味深い（表4）。

アルガトロバンとエダラボンの併用療法は、その63.4%がアテローム血栓性梗塞に対して用いられていた（表1）。アルガトロバン単独療法と入院時の重症度はほとんど同程度であり（表3）、ある程度比較可能であると思われたが、併用療法が明らかに勝る点のみあたらなかった。しかし、過去にはアルガトロバンにエダラボンを併用することは、皮質枝系脳梗塞に対して有効であったとの報告もみられている。

2. アルガトロバンとヘパリン

アルガトロバンとヘパリンの併用療法は、アテローム血栓性梗塞および心原性脳塞栓にほぼ同じ割合で使用され、

表1●各臨床病型に対する脳梗塞治療法の実態

治療法	例数	急性期治療	慢性期治療	急性期・慢性期併用	急性期・慢性期併用	その他
アルガトロバン	432	10.4%	47.7%	20.0%	18.2%	3.7%
オザグレレル	1001	7.1%	29.4%	4.5%	54.0%	5.0%
エダラボン	111	8.1%	11.7%	66.7%	6.3%	7.2%
ヘパリン	461	12.6%	13.4%	57.5%	5.4%	11.1%
抗血小板・凝固薬の内服	60	16.7%	15.0%	28.3%	28.3%	11.7%
アルガトロバン・オザグレレル	78	3.8%	55.1%	5.1%	28.2%	7.7%
アルガトロバン・エダラボン	82	7.3%	63.4%	4.9%	22.0%	2.4%
アルガトロバン・ヘパリン	42	2.4%	45.2%	42.9%	4.8%	4.8%
オザグレレル・エダラボン	71	4.2%	25.3%	7.0%	60.6%	2.8%
オザグレレル・ヘパリン	74	6.8%	29.7%	13.5%	41.9%	8.1%
エダラボン・ヘパリン	59	0.0%	15.3%	72.9%	6.8%	5.1%

表2●脳梗塞各種治療法の症状憎悪率と再発率, 在院日数など

治療法	症状憎悪率	再発率	再入院率	再発率	在院日数
アルガトロバン	16.8 ± 23.8	13.9%	5.7%	5.5%	33.0 ± 33.9
オザグレレル	27.2 ± 33.7	9.2%	3.4%	2.0%	25.8 ± 29.7
エダラボン	10.1 ± 19.3	15.3%	11.9%	24.5%	35.9 ± 34.9
ヘパリン	16.1 ± 26.9	12.4%	6.3%	19.7%	34.5 ± 41.9
抗血小板・凝固薬の内服	44.6 ± 50.2	0.0%	5.6%	6.7%	27.5 ± 50.6
アルガトロバン・オザグレレル	20.0 ± 23.0	52.6%	13.3%	6.5%	38.6 ± 28.2
アルガトロバン・エダラボン	19.1 ± 22.6	14.8%	5.0%	5.1%	32.5 ± 31.7
アルガトロバン・ヘパリン	12.7 ± 19.2	24.3%	11.1%	10.3%	43.0 ± 36.8
オザグレレル・エダラボン	19.6 ± 25.9	9.8%	4.9%	0.0%	23.6 ± 16.0
オザグレレル・ヘパリン	20.7 ± 22.5	40.0%	5.0%	4.2%	28.6 ± 17.6
エダラボン・ヘパリン	8.1 ± 10.6	11.1%	2.2%	20.3%	29.7 ± 16.7

表3●脳梗塞各種治療法の評価

治療法	JSS	NIHSS	再入院	再発	再入院率
アルガトロバン	5.5 ± 6.9	3.8 ± 7.1*	5	2*	61.8%
オザグレレル	2.4 ± 4.1	1.5 ± 4.4*	3	1*	78.1%
エダラボン	10.3 ± 8.2	9.7 ± 10.9	11	7	38.7%
ヘパリン	7.6 ± 8.3	5.5 ± 8.4*	6	3*	56.4%
抗血小板・凝固薬の内服	3.6 ± 5.3	2.6 ± 4.8*	3	1*	76.7%
アルガトロバン・オザグレレル	3.8 ± 5.2	3.9 ± 6.5	5	3	42.3%
アルガトロバン・エダラボン	5.1 ± 5.9	3.1 ± 6.0*	6	2*	61.0%
アルガトロバン・ヘパリン	8.2 ± 7.3	5.1 ± 7.9*	7	3.5*	45.2%
オザグレレル・エダラボン	2.4 ± 3.4	1.3 ± 4.1*	3	1*	80.3%
オザグレレル・ヘパリン	4.4 ± 6.1	4.5 ± 7.6	5	4	54.1%
エダラボン・ヘパリン	10.1 ± 8.7	8.6 ± 9.1	9	6*	35.6%

*は入院時に比べ有意に (p < 0.05) 改善 (JSSは対応のあるt検定, NIHSSはWilcoxonの符号付き順位検定を用いた)。

表4●脳梗塞治療法別の臨床背景

治療法	年齢	性別	高血圧	糖尿病	脂質異常	心房細動
アルガトロバン	71.5 ± 11.5	260/174	29.0%	62.5%	28.9%	26.2%
オザグレレル	69.7 ± 11.1	604/397	30.7%	67.3%	29.6%	28.0%
エダラボン	75.4 ± 12.3	68/43	33.3%	55.5%	22.7%	16.8%
ヘパリン	71.3 ± 11.4	267/194	31.5%	56.0%	21.8%	21.9%
抗血小板・凝固薬の内服	69.0 ± 12.6	44/16	42.1%	54.2%	25.9%	30.5%
アルガトロバン・オザグレレル	70.4 ± 10.1	48/30	38.5%	69.2%	32.1%	35.9%
アルガトロバン・エダラボン	71.4 ± 11.2	48/34	35.5%	74.1%	29.6%	31.3%
アルガトロバン・ヘパリン	71.5 ± 10.1	25/17	24.4%	57.5%	35.7%	35.0%
オザグレレル・エダラボン	70.4 ± 10.8	46/25	44.3%	63.8%	37.1%	33.3%
オザグレレル・ヘパリン	69.4 ± 11.3	42/32	31.5%	75.7%	41.1%	21.9%
エダラボン・ヘパリン	71.1 ± 11.2	38/21	33.9%	58.6%	21.1%	11.5%

ラクナ梗塞にはほとんど使用されていなかった(表1)。入院後の症状増悪例が多く含まれ、入院中の再発や出血性梗塞を生じる割合も低くなかった(表2)。しかし入院時のJSSも8.2点と比較的高いが、退院時のJSSが5.1点とJSSの改善が最も大きかったことは特筆すべきと思われる(表3)。今後症例を増やし、アテローム血栓性梗塞と心原性脳塞栓のどちらにより効果的かなどを検証する必要がある。

3. オザグレルとエダラボン、あるいはオザグレルとヘパリン

オザグレルとエダラボンの併用療法は、主にラクナ梗塞に対して用いられていた(表1)。オザグレルの単独療法と入院時の重症度はほぼ同じで(表3)、臨床背景も似通っているので、ある程度比較可能と思われた。退院時のJSSの得点は併用療法でやや低く、mRankin(modified Rankin)が0~2の占める割合も併用療法でやや高いが、その差はわずかであり、オザグレル単独療法に比べエダラボンを併用することが明らかに勝るとはいいがたい結果であった(表3)。過去には穿通枝梗塞に対してエダラボンをオザグレルに併用しても、単独投与と有意な差を認めなかったとの報告がある²⁾。また、アテローム血栓性梗塞に対しては、併用が有効であったとの報告もみられた³⁾。

オザグレルとヘパリンの併用療法は、41.9%がラクナ梗塞に用いられていた(表1)。入院後の症状増悪例が40%と多く、進行性の経過をとるラクナ梗塞に多く使われた可能性が高い(表2)。アルガトロバンとオザグレルの併用療法群と異なり、高脂血症の合併率は低く、高血圧の合併

が最も高い割合でみられたのは興味深い(表4)。入院時と退院時でJSSの得点にほとんど変化がみられない点については、アルガトロバンとオザグレルの併用療法と同様、慎重に評価する必要がある(表3)。過去の報告では、上田らは高齢者の穿通枝領域脳血栓症において、オザグレル、ヘパリンの併用療法が、オザグレル単独療法に比べ短期的機能予後が有意に改善したと報告している⁴⁾。また、稲富らはオザグレルにヘパリンを併用することにより、穿通枝動脈領域梗塞の進行予防に効果があったと報告している⁵⁾。

4. エダラボンとヘパリン

エダラボンとヘパリンの併用療法は、エダラボンの単独療法と同様、重症度の高い心原性脳塞栓に対して多く用いられているが(表1)、エダラボン単独療法あるいはヘパリン単独療法と比べても、入院中の再発が明らかに低く(表2)、JSSの改善度も良好であった(表3)。このことから、発症後短期間における再発を予防する観点から、エダラボン単独より、ヘパリンを併用するほうがより効果的である可能性が示唆された。

併用療法と単独療法のどちらを行うかを決める時点でかなりのバイアスがかかるため、単純には両者を比較することはできない。しかし今回の検討からは、エダラボンとヘパリンの併用療法はエダラボンあるいはヘパリンの単独療法に比べ有効である可能性があり、早急に検証する必要があると思われた。また、アルガトロバンとヘパリンの併用療法についてもJSSの改善が明らかであり、それぞれの単独療法と比較検討していく価値があると考えた。

文献

- 1) 上田 孝ほか。急性期皮質枝系脳梗塞における edaravone (ラジカット) の効果; argatroban 単独と比較して。脳卒中2002; 24: 164。(抄録)。
- 2) 上田 孝ほか。急性期穿通枝系脳梗塞における edaravone (ラジカット& reg.) の効果; ozagrel Na 単独と比較して。脳卒中2002; 24: 164。(抄録)。
- 3) 高島靖志ほか。脳梗塞急性期治療におけるエダラボン・オザグレル併用療法の有用性。脳卒中2002; 24: 85。(抄録)。
- 4) 上田雅之ほか。高齢者脳血栓症急性期に対するオザグレル、ヘパリン併用療法の検討。脳卒中1996; 18: 118-23。
- 5) 稲富雄一郎ほか。オザグレルNa、低容量ヘパリン併用療法による穿通枝動脈領域梗塞進行予防。脳卒中2002; 24: 164。(抄録)。

0 抗トロンビン薬(アルガトロバン), 脳保護薬(エダラボン)と抗血小板薬の併用療法

- ▶ アルガトロバンとオザグレルナトリウム(以下オザグレルと略記)の併用療法は, 進行性のアテローム血栓性梗塞に多く用いられ, エダラボンとオザグレルの併用療法はラクナ梗塞に対し多く用いられていた。
- ▶ 内服の抗血小板薬の併用については, 開始時期が明確にできない例が多く, データベースへの入力方法の改善も必要と考えられる。
- ▶ 自験例でみると, エダラボンにアスピリンを急性期より併用することは一般的に行いうる有望な治療法と考えられるが, アルガトロバンにアスピリンを併用する場合は, 慎重に症例を選択し, 出血事故に十分注意する必要があると考えられる。

現在, わが国では, 脳梗塞急性期に対して, オザグレル, アルガトロバン, エダラボン, ヘパリン, アスピリンが用いられることが多い。一方, わが国以外では, 超急性期における血栓溶解療法を除けば, 抗血小板薬のアスピリンが推奨されている。抗凝固薬のアルガトロバンや脳保護薬のエダラボンはそれ自体, 脳梗塞に有効性が示されているものの, エダラボンに抗血小板作用はないとされ, アルガトロバンにおいてもその抗血小板作用は強力とはいえない。したがってこれらの薬剤に抗血小板薬を併用することにより相乗効果が期待されるが, その検証はほとんど行われていない。本稿では脳卒中急性期患者データベース(JSSRS)の登録症例のうち, アルガトロバンおよびエダラボンにより治療した症例を抽出し, 特に抗血小板薬を併用した症例について検討した。

アルガトロバンと抗血小板薬の併用

アルガトロバンの作用主体は抗凝固作用であり, トロンビンによる血小板凝集の阻害による抗血小板作用を有するものの, コラーゲンやADPによる血小板凝集に対する阻害作用は弱いとほとんどないとされる¹⁾。わが国ではアテローム血栓性梗塞に対し使用が認可されており, 最近, オザグレルと同等の作用を有することが確認された²⁾。しかしアテローム血栓性梗塞が基本的に血小板依存性病態であることを考慮すると, 急性期から抗血小板薬であるオザグレルやアスピリンを併用することにより相乗効果が発揮される可能性がある。実際, JSSRSに登録され, オザグレル, アルガトロバン, エダラボン, ヘパリン, 内服の抗血小板薬あるいは抗凝固薬といった通常治療が行われた2,550例のうち, 78例にアルガトロバンとオザグレルの併用療法が行われた。また, 内服の抗血小板薬を急性期より併用した症例についても検索したが, 本データベースソフトは, 「急性期治療の記入欄」と「それ以外の7日以内に使用し

た治療薬の記入欄」があり, 内服薬使用は後者に記入されることが多いため, 急性期から内服の抗血小板・抗凝固薬の併用が明記されているのは9例のみであった。

アルガトロバン・オザグレル併用症例は53%に入院後の症状増悪が認められるが(表1), これは入院時すでに症状が増悪中の症例や増悪が予想されるアテローム血栓性梗塞を中心に, 併用療法が行われたことを意味していると思われる(表2)。したがってJSSやNIHSSに有意な改善がみられなかったことや転帰良好例が少なかったことは, 慎重な評価が必要である(表3)。一方, アルガトロバンと内服の抗血小板・抗凝固薬の併用については, JSSの改善はわずかで, NIHSSの改善こそ有意であったが(表3), 症例数も少なく軽症例を中心に使用されたので今後症例数を増やし, 評価する必要がある。

エダラボンと抗血小板薬の併用

最近わが国ではラジカルスカベンジャーのエダラボンが脳梗塞急性期に有効であると証明され使用されている。エダラボンには抗血小板・抗凝固作用はないとされ³⁾, 心原性脳塞栓にも使いやすい。一方, アスピリンも現時点においては病型によらず脳梗塞急性期の使用が推奨されており, エダラボンとアスピリンの併用療法は病型不明の脳梗塞を含め, 幅広く使える可能性がある。アルガトロバンと同様, エダラボンにおいても, 急性期から明らかに抗血小板・抗凝固薬併用が明記されている症例は3例にすぎず, すべてアテローム血栓性梗塞に使用されていた(表2)。したがってその評価は今後の症例蓄積を待つ必要がある。一方, エダラボンとオザグレルの併用は71例に行われたが, その61%がラクナ梗塞であり, エダラボン単独療法の67%が心原性脳塞栓に行われたことと対照的であった(表2)。したがって入院時のJSSも2.4と低く, 退院時に得点は有意に改善したが(表3), 併用の有効性を明らかにできるものではなかった。