

clumsy hand syndrome (DCHS), ⑤ sensorimotor stroke (SMS) の5型が古典的ラクナ症候群と呼ばれている。①から④は Fisher により提唱されたものであり, SMS は, 後に Mohr らにより追加されたものである。通常, PMH が 50~60% で SMS が 15~20% と両者でラクナ梗塞の大半を占める。ラクナ梗塞では意識障害, 失語・失行・失認や半側空間無視などの皮質症候, 同名半盲や癱瘓をきたすことは原則的にない。以下に古典的ラクナ症候群の概要をまとめる。

① PMH: 一側の顔面・上下肢の麻痺であり, 顔面・上肢のみや上下肢のみの麻痺も含まれる。病巣は反対側の内包・放線冠・橋底部であり, 責任動脈はレンズ核線条体動脈, 橋傍正中枝である。

② PSS: 一側顔面・上下肢のしびれ, または感覚低下を示す。病巣は反対側視床の後腹側核で, 責任動脈は視床膝状体動脈である。

③ AH: 一側上下肢の麻痺と同側の運動失調を示す。病巣は反対側の内包・放線冠・橋底部であり, 責任動脈はレンズ核線条体動脈, 橋傍正中枝である。

④ DCHS: 中等度の構音障害など一側下部脳神経麻痺があり, 同側上肢の拙劣症(箸を使う, 字を書く, ボタンをとめるなどの巧緻運動障害)を示す。病巣は反対側の内包・放線冠・橋底部であり, 責任動脈はレンズ核線条体動脈, 橋傍正中枝である。

⑤ SMS: 一側顔面・上下肢の麻痺と感覚障害であり, 顔面・上肢のみや上下肢のみの場合も含まれる。病巣は反対側の内包・放線冠・視床後腹側核・橋底部であり, 責任動脈はレンズ核線条体動脈, 橋傍正中枝である。

ii) アテローム血栓性脳梗塞 脳を灌流する頭蓋内・外の主幹動脈のアテローム硬化病変を原因とする脳梗塞である。急性期脳梗塞の 30% 前後を占めるが, 食生活の欧米化とともにアテローム性動脈硬化の危険因子である糖尿病や高脂血症が増え, その頻度が増加しつつある。発症機序としては血栓性, 血行力学性, 塞栓性がある。血栓

性では, アテローム性のプラーク病変に血栓が形成され狭窄性病変が進展したり閉塞することにより, 灌流領域の血流低下をきたし梗塞発症に至る。また, 血行力学性では, 主幹動脈に既存の高度狭窄や閉塞があり, 血圧低下などの血行力学的負荷により側副血行路の血流が低下して発症する特徴的な境界領域梗塞を呈する。一方, 塞栓性とは, プラーク性病変に形成された壁在血栓などが遊離して末梢部に塞栓をきたして (artery-to-artery embolism) 発症する場合をいう。遊離する栓子が血小板血栓を主体とする微小血栓の場合には, 短時間のうちに溶解しやすいため臨床的には TIA で終わる場合が多く, 壊れた粥腫が栓子となる場合には容易には溶解されず梗塞をきたすことが多い。臨床症状の重症度や梗塞巣の大きさは, 側副血行路の発達程度や発症機序により異なるため千差万別である。

本病型ではアテローム動脈硬化の危険因子である高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 肥満, 喫煙などを有し, 虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などの合併症をもつことが多い。臨床経過としては, TIA が前駆することもあり, また神経症状が段階的に悪化することが多いのが特徴である。発症時の臨床症候は責任血管により異なるが, 急性期には意識障害, 皮質症状(失語, 失行, 失認, 半側空間無視など)や同名半盲などを伴うことが多く, ラクナ梗塞との鑑別上重要である。

CT や MRI では皮質枝領域梗塞や分水嶺部梗塞を示す場合が多い。分水嶺梗塞は皮質・皮質下を含み大脳の表層に生じる表層型と, 深部白質に生じる深部型に分けられる。表層型は, さらに前方型(前-中大脳動脈境界部)と後方型(中-後大脳動脈境界部)に分けられる。また, 深部型には皮質枝と穿通枝間に生じる梗塞 (deep border zone infarction) と中大脳動脈終末部の梗塞 (terminal zone infarction) に分けられる。このような症例では, 診断上主幹動脈の狭窄または閉塞性病変を確認することが重要であり, 頸部超音波ドプラ断層法 (duplex scan), MR アンギオグラフィー, 経頭蓋超音波ドプラ (TCD) 法などにより非侵襲的に評価す

る。また、脳循環動態の詳細な評価には SPECT が用いられ、特別な症例では PET による評価も有用である。血行再建術などを考慮する際には側副血行路の発達を把握するうえでも脳血管造影を実施する必要があるが、脳血管造影は侵襲的診断法であり合併症の生じる可能性があるため適応を慎重に考慮すべきである。

iii) 心原性脳塞栓症 ほとんどは心腔内に形成された血栓が遊離して脳動脈に流入し閉塞するために生ずる脳梗塞であるが、心臓に右左シャントが存在する場合は静脈内血栓も塞栓源となりうる。脳塞栓症は脳梗塞全体の約 20% を占め、塞栓源となる心疾患には表 3.5 に示すように各種のものがあるが、高齢者の増加とともに非弁膜症性心房細動 (NVAF) の頻度が増加しつつある。脳動脈が栓子により突然閉塞されるため、側副血行路の発達する時間的余裕がなく、閉塞血管の灌流領域が急速に重度の虚血におちいり、境界明瞭で比較的大きな梗塞巣を形成し脳浮腫も高度となる場合が多い。閉塞血管としては、血流量に比例して栓子が流入しやすいため内頸動脈系、なかでも中大脳動脈の閉塞の頻度が非常に高い。閉塞好発部位は血管径が急に細くなる主幹動脈の分岐部直前や末梢脳動脈である。また、栓子の分裂や塞栓症の多発のため複数の栓子が異なる動脈に流入し多発性の脳梗塞病巣を形成することも少なくない。さらに、栓子の溶解、分裂、移動などにより数日以内に閉塞動脈の再開通現象が観察されることも

表 3.5 塞栓源となる心疾患

1.	心臓弁膜症 僧帽弁狭窄症などのリウマチ性弁膜症、人工弁置換、感染性心内膜炎、非細菌性血栓性心内膜炎、Libman-Sacks 心内膜炎、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、石灰化大動脈狭窄、僧帽弁紐 (mitral valve strand)
2.	不整脈 非弁膜症性心房細動 (NVAF)、洞不全症候群、心室デマンド型ペースメーカー
3.	左室機能不全 急性心筋梗塞、拡張型心筋症、左室瘤、うっ血性心不全
4.	右左短絡 (奇異性脳塞栓症) 心房中隔欠損、心室中隔欠損、Fallot の 4 徴、卵円孔開存
5.	その他 粘液腫、心房中隔瘤、もやもやエコー (spontaneous echo contrast)

多く (70~90%)、このため梗塞巣内への出血をきたすこと (出血性梗塞) もまれではない (約 40%)。

診断上は、塞栓源となる心疾患を有する症例に、突発完成型の局所神経脱落症状で発症する特徴的な臨床経過を重視する。一般的に、程度の差はあるが意識障害を伴うことが多く、運動麻痺や感覚障害に加えて大脳皮質症候 (失語、失行、失認など) を呈する重症例が多い。また、脳底動脈先端部の閉塞により生ずる、意識障害、記憶力障害や眼症候を呈する臨床症候群を paramedian thalamic syndrome または top of the basilar syndrome と称する。一方、発症時に広範な半球症状を呈する脳塞栓症例の一部 (10% 前後) には数時間から数日のうちに急速に症候の改善をみる例があり、spectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。CT や MRI では閉塞脳動脈の灌流領域全域またはその一部に、皮質を含む辺縁の比較的明瞭な梗塞巣をみることが多い。また、上述のように、出血性梗塞を呈することもある。心電図や胸部 X 線、経食道法を含めた心エコーなどにより塞栓源となる心疾患や心腔内血栓の有無を確認することが診断上必須である。また、必要ならば Holter 心電図により不整脈の精査を実施し、アテローム血栓性脳梗塞や動脈性塞栓との鑑別のためには、頸部エコー検査や TCD 検査、MR アンギオグラフィ、さらに必要に応じて脳血管造影などを実施する。また、再発の可能性を予測するうえで、心腔内血栓の検索以外に TAT、D-dimer、fragment F1+2 などの凝固線溶系の分子マーカーの測定が有用であり、これらの値が高値を示す例では心腔内血栓をもつものも多く、再発の可能性も高い。

### c. 治療

発症 3~6 時間以内の超急性期には、CT 上低吸収域や脳浮腫所見がみられない症例に対し、組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) の有効性が認められており、今後の臨床応用が期待されている。米国においては既に発症 3 時間以内の脳梗塞に適応が認められ日々の医療に用いられている。その他の急性期治療法としてはグリセオールなどの抗脳浮腫薬による治療と急性期の再発予防対策

表 3.6 脳梗塞急性期の病型別治療 (松本, 2002<sup>1)</sup>)

処置・薬剤	病型	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
オザグレル		発症早期に投与開始し, 14日間使用可, 80 mg/2時間を1日2回投与		禁忌
アルガトロバン		保険適用なし	発症48時間以内開始, 7日間使用可, 2日間60 mg/日持続点滴, 5日間10 mg/3時間を1日2回投与	禁忌
ヘパリン ワルファリン		進行型脳梗塞への適応: 低用量ヘパリン (1万~1万5000 U/日持続点滴), または APTT を前値の1.5~2倍に調節, 頭頸部主幹動脈高度狭窄例でときにワルファリン使用		急性期再発予防: 低用量ヘパリン (1万~1万5000 U/日)の持続点滴, 途中でワルファリンに変更 (INRは2.0~3.0に調節, 高齢者NVAFはINR 2.0前後)
エダラボン		発症24時間以内開始, 14日間使用可, 30 mg/30分を1日2回投与		
AT-Ⅲ製剤		適応なし (アンチトロンピンⅢ欠損症による脳梗塞を除く) DIC合併例: AT-Ⅲ80%以下→AT-Ⅲ製剤投与		
アスピリン (チクロピジン)		アテローム硬化性病変合併例	160~300 mg/日 (100~200 mg/日)	適応なし
ウロキナーゼ (静注)		発症後5日以内6万U/日を7日間		禁忌*
デキストラン40製剤		ときに使用 (Ht高値時) 500 ml/5時間を1週間	血栓: 血行力学性機序に良い 適応: 500 ml/5時間を1週間	使用せず (心臓・腎臓の負担, 脳浮腫増強)
グリセロール		原則として必要なし	200 ml/1~2時間×2~3回	200 ml/1~2時間×2~4回 (脳浮腫著明時は4~6回) 心不全時には慎重投与
D-マンニトール				高度の脳浮腫, 切迫脳ヘルニア
シチコリン		脳梗塞急性期意識障害: 1000 mg/日を2週間		
ステロイド		使用せず合併症の危険 (感染症, 消化管出血, 糖尿病) ただし骨髄炎や膠原病などの血管炎による脳梗塞には使用		

\* 超急性期血栓溶解療法: 米国で発症3時間以内にrt-PA (アルテプラザー0.9 mg/kg投与). わが国ではインフォームド・コンセントを得て, 発症後3~6時間以内にウロキナーゼ動注やrt-PA静注・動注を行う専門施設もある (保険適用なし). rt-PAは虚血性脳血管障害に対し, 日本未承認.

INR: international normalized ratio, NVAF: nonvalvular atrial fibrillation

が重要である.

#### d. 急性期治療の実際

脳梗塞の急性期治療は病期 (超急性期か否か), 病型, 重症度 (意識障害, 脳浮腫, ヘルニアの有無など) により対応が異なるが, 実際の治療にあたってはこれらの病態診断を進めつつ, 連続的に治療を進める必要がある. 脳卒中発作の疑われる患者は原則として設備の充実した施設 (X線CTは必須) へ可及的すみやかに搬送し, 的確な病型診断と他疾患との鑑別を行う必要がある. また, 脳梗塞臨床病型に応じた特殊治療については表3.6に提示する. なかでも, 世界初の脳保護薬として臨床での使用が開始されたエダラボンは, 発症24時間以内の急性期脳梗塞患者のすべてに投与可能な薬物として注目を集めている. また, 脳梗

塞の重症度の評価や治療効果の確認には日本脳卒中学会により作成された Japan Stroke Scale (JSS)<sup>12)</sup> を用いることが推奨される. 一方, 一部の施設では発症後3~6時間以内の超急性期にX線CTにより早期の脳虚血所見 (脳溝の狭小化やレンズ核の不鮮明化など) を認めない例でウロキナーゼやt-PAを用いた血栓溶解療法も試みられているが, わが国では未承認の治療法であり, 脳卒中学会による治療ガイドラインの作成や臨床試験による評価が急務である.

なお, 心原性脳塞栓症では, 発症後2週以内の再発率は10~20%とされ, 再発予防にはヘパリンによる抗凝血薬療法が用いられるが, 出血性脳梗塞を助長する場合もあるため一定の基準に合致するもののみにとどめる必要がある. すなわち①発

症後 24~48 時間の CT で出血を認めない, ②梗塞巣が比較的小さい, ③中等度以上の高血圧がない, ④高齢ではない (70 歳以下) などの基準である。慢性期の再発予防対策は塞栓源となる心疾患の種類により異なるが, INR を指標としながらワルファリンにより治療することが基本となる。ただし, 70 歳以上のわが国の高齢者では, NVAF による重篤な脳塞栓症と出血性合併症の予防のためのワルファリンの至適治療域は 1.6~2.6 が適当と考えられ, INR 2.6 を超えないことが望ましい<sup>13)</sup>。

e. その他の病型

1) 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack ; TIA)

TIA とは, 脳虚血による局所神経症状が長くとも 24 時間以内に消失するものをいい, 24 時間以上続き 3 週以内に消失する可逆性虚血性神経障害 (reversible ischemic neurological deficit ; RIND) や 3 週以上症状の持続する完成型脳卒中 (completed stroke) とともに, 症状の持続時間により分類されたものである。今日では RIND は軽症の脳梗塞として扱われ, 特別な病態として扱われなくなりつつある。

i) 病態 TIA の発症機序としては微小塞栓性と血行力学性がある。前者は, 頸部頸動脈

分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血小板/フィブリン血栓が剥離して微小塞栓として末梢の脳動脈を閉塞し局所神経症状を呈するが, 栓子が容易に溶解して血流が再開され症状が消失する場合であり, TIA の大部分はこの機序により発症する。一方, 後者は頭蓋外動脈や脳底部の主幹動脈に高度の狭窄性病変や閉塞が存在するために無症状ではあるが潜在的な血流不全状態が存在し, 頭位, 体位の変換または脱水や血圧低下などの血行力学的負荷が加わったときに一過性に血流不全状態が強くなり局所神経症状を発現する場合である。ただし, 真性多血症などの他の機序により発症する TIA もあり, 多様な基礎疾患に留意する必要がある (図 3.7)。欧米のデータでは, TIA の約 30% が 5 年以内に脳梗塞を発症している。また, 短期間に TIA が頻発する場合は crescendo TIA と呼ばれ, 脳梗塞発症の危険が高く, より迅速な対処を要する。

ii) 診断 TIA の多くは数分から 1 時間以内に症状が消失するため, 医師が発作中に診察することはまれであり, 診断には問診がきわめて重要である。したがって, TIA の臨床症状や TIA とは考えにくい症状 (表 3.7) を熟知し, 十分時間をかけて症状の有無を具体的に問診することが重要である。また, TIA 診断の意義は将来の脳梗塞

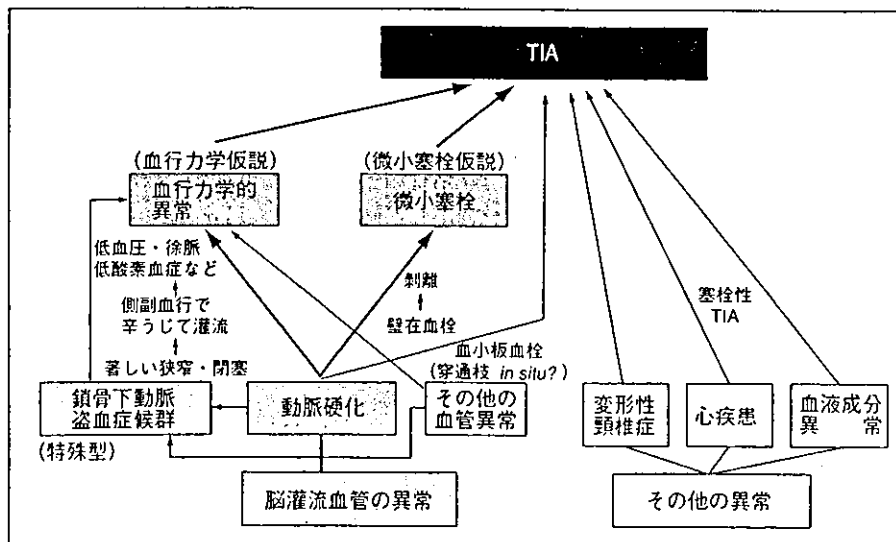


図 3.7 一過性脳虚血発作 (TIA) の成因 (松本, 2000<sup>14)</sup>)

表 3.7 NINDS による TIA の解説\*

1. 左内頸動脈系 TIA  
次のような症状の1つ以上が突然生じ、2分内に極期に達する。  
1) 運動障害(右上下肢と右顔面の一方または両者の脱力、麻痺、巧緻運動障害、構音障害)。  
2) 左眼の視力消失(一過性黒内障)、または、まれには右視野の欠損(同名半盲)。  
3) 感覚障害(右上肢、右下肢、右顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ)。  
4) 失語(言語障害)。
2. 右内頸動脈系 TIA  
反対側に同様な症状を生じるが、失語は右半球が優位な場合にしか生じない。
3. 椎骨脳底動脈系 TIA  
次のような症状が突然生じ、2分内に極期に達する。  
1) 左側、右側、両側の上肢、下肢、顔面のさまざまな組み合わせの運動障害(脱力、麻痺、巧緻運動障害)。  
2) 左側、右側または両側の感覚障害(感覚脱失、感覚鈍麻、しびれ)。  
3) 一側または両側視野の欠損。  
4) 失調、回転性のめまい、平衡障害、複視、嚥下障害、構音障害は特徴的ではあるが、これらの症状が単独で生じた場合には TIA とは見なさない。

の発症を予防することにあるため、患者の訴えのみから TIA と確診することが困難な場合は、「TIA の可能性 (possible TIA)」として診断を保留し、必要な処置、検査を行いより多くの情報を得てから診断を行う必要がある。

iii) 治療 TIA の治療の目的はその発症予防のみならず脳梗塞発作を未然に防ぐことにある。このため、TIA の原因となった病態に応じた治療が基本となる。また、可及的すみやかに専門医のいる病院へ紹介することが好ましい。非心原性の微小塞栓による TIA では抗血小板薬(チクロピジン 200~300 mg/日、サルポグレラート 150~300 mg/日またはアスピリン 75~325 mg/日)が適応となる。しかし、このような抗血小板薬は無効な場合も多く、その際には脳梗塞急性期に準じた加療も考慮されねばならない。心原性の微小塞栓が原因の TIA では抗凝固療法が第一適応となる。一方、血行力学性機序による TIA では、日常生活の注意や降圧薬の再調整などにより、脱水や過降圧などを除くように努めるべきであるが、頸動脈内膜剝離術や頭蓋外-頭蓋内動脈吻合術(EC-IC bypass)などの外科的治療が必要な症例を見逃

さないことも肝要である。

## 2) 無症候性脳梗塞

無症候性脳梗塞は CT, MRI, MR アンギオグラフィなどの画像診断の進歩により診断されるようになった病型である。その診断基準については、厚生省委託の研究班による試案が発表されている<sup>15)</sup>。

無症候性脳梗塞の病態は有症候性脳梗塞のそれと大差ないものと考えられているが、有症候性脳梗塞発症の高リスク群となることが明らかとされており、その基礎となる病態に応じた適切な対応が求められている(表 3.8)。今後の対応を決定するためにも、一度は脳血管障害を専門とする神経

表 3.8 無症候性脳梗塞を指摘されたときの対応(松本ら, 1998<sup>16)</sup>)

1. 梗塞病変かどうかの確認  
特に類似病変(état cribléなど)の除外により overdiagnosis を避ける。
2. 脳梗塞危険因子の同定と病態、予後の推定  
脳梗塞危険因子(A~C)の評価  
(A) 発症準備段階を形成する危険因子  
高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙など  
(B) 発症準備段階にあることを示す危険因子  
心電図異常、弁膜症、頸動脈雑音、Ht 高値など  
(C) 発症を引き金となる危険因子  
Ht 値上昇、血圧変動、血小板機能亢進など  
梗塞発現機序(A)や臨床病型(B)の推定  
(A) 梗塞発現機序  
血栓性、塞栓性、血行力学性  
(B) 臨床病型  
ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症  
予後の予測(上記危険因子や病態の評価に基づき)
3. 病態、病型別の危険因子の管理  
非薬物療法による危険因子管理の強化  
体重のセルフチェック、禁煙、節酒、運動療法、血圧測定など。  
特に血圧は家庭血圧計を積極的に利用し、できれば日内変動のチェックを行う。  
また高齢者の脱水には特に注意を喚起する。  
薬物療法による危険因子の管理  
臨床病型や危険因子の重症度に応じた治療を実施する。  
慎重な降圧療法、抗凝血薬(心原性塞栓を強く疑うとき)、抗血小板薬(アテローム血栓性梗塞を強く疑うとき)、糖尿病、高脂血症、不整脈などの治療。  
外科手術療法による治療  
頸動脈に狭窄や潰瘍性病変を有するハイリスク患者で適応を考慮。  
ただし、周術期の合併症発症率が低い施設でのみ実施。

Ht:ヘマトクリット

内科医や脳血管内科医に紹介することが望ましい。  
〔松本昌泰〕

#### 文献

- 1) Kimura Y, et al : Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med* 37 : 720-721, 1998
- 2) 小林祥泰：無症候性脳梗塞とは？ Overview I (神経内科の立場から)。変貌する脳卒中，pp 27-34，メディカルレビュー社，1998
- 3) Yoshitake T, et al : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama Study. *Neurology* 45 : 1161-1168, 1995
- 4) 藤島正敏：日本人の脳卒中—特徴—。 *Progress in Medicine* 21 : 1225-1230, 2001
- 5) 鈴木一夫：診断と治療 83 : 1878, 1995
- 6) 澤田 徹：脳卒中予防における cost efficacy。—脳卒中診療に要する費用の実態とその問題点—，日本未病システム学会誌 4 : 10-13, 1998
- 7) 松本昌泰：臨床診断と脳卒中スコア。 *Mebio* 18 : 71-76, 2001
- 8) Committee Established by the Director of the NINDS : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 9) 松本昌泰：急性期脳卒中診療のガイドライン。 *JIM* 9 : 27-31, 1999
- 10) 内山真一郎：慢性期治療。 *臨床医* 23 : 79-83, 1997
- 11) 松本昌泰：脳血管障害の病態と治療。 *最新医学* 57 : 1175-1182, 2002
- 12) 後藤文男：日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール（急性期）の発表にあたって。 *脳卒中* 19 : 1-5, 1997
- 13) 松本昌泰，郡山達男：心房細動と脳卒中予防。 *日本醫事新報* 4101 : 13-16, 2002
- 14) 松本昌泰，堀 正二：脳血管障害の病因と高リスク群。 *ICUとCCU* 24 : 715-723, 2000
- 15) 澤田 徹：無症候性脳血管障害の定義と診断基準。 *日医雑誌* 118 : 653-659, 1997
- 16) 松本昌泰，堀 正二：無症候性脳梗塞の危険因子。 Overview。変貌する脳卒中，pp 121-132，メディカルレビュー社，1998

### Ⅲ. 早朝高血圧と臓器障害—24時間コントロールの意義—



## 脳血管障害

*Morning hypertension and target organ damage*

*—Clinical implication of the 24 hour blood pressure control for the prevention of cerebrovascular disease*

越智 一秀 国立広島病院神経内科

*Kazuhide Ochi*

野田 公一 国立広島病院神経内科・医長

*Koichi Noda*

近藤 啓太 国立広島病院神経内科

*Keita Kondo*

松本 昌泰 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学脳神経内科・教授

*Masayasu Matsumoto*

### はじめに

われわれが、実際の臨床の場において脳血管障害患者を診療するにあたり、高血圧は危険因子として最も重要な要因の1つである。米国で作成・発表された「脳卒中予防のためのガイドライン」でも、血圧コントロールの重要性が第1に取り上げられている。さらに、PROGRESS, Syst-China, Syst-Eur, HOPE, LIFE, SCOPEなどの大規模研究によって、降圧薬によって血圧管理を厳密に行うことは脳血管障害の一次予防、二次予防に有用であることが明らかとなった。しかし、これらの研究や日常臨床の現場では、血圧管理の管理目標とされているのは、主に受診時の血圧である。

自由行動下血圧測定によって非侵襲的に終日の血圧観察が可能となってから、血圧の日内変動が注目されるようになった。血圧は、通常個人の活動によって日中には上昇し、睡眠中は下降する。特に起床直前から起床後にかけての急激な血圧上昇を認めることがあり、モーニングサージと呼ばれる。高血圧患者において、夜間血圧下降が正常なものを“dipper”と呼び、夜間血圧下降が消失するものを“non-dipper”と呼ぶ。この血圧日内変動は外因性、内因性因子など、さまざまな要素で規定されている。多くの人が夜間に血圧が低下するdipper型を示すが、夜間血圧下降の少ないnon-dipper型は、高血圧患者においてdipper型よりも脳心血管系の臓器障害のリスクが高いことが報告されている<sup>1) 2)</sup>。

## 1 脳血管障害と血圧日内変動

近年血圧の日内変動が脳血管障害の発症リスクとして重要であることが注目されてきている。脳血管障害をはじめとする脳心血管系の臓器障害は発症時間帯に偏りがあることが知られており、一般に、脳血栓症などの虚血性脳卒中は夜間から未明にかけて、クモ膜下出血、脳出血などの出血性脳卒中は日中の活動時間帯に好発するものとされていた。しかし、Elliott<sup>3)</sup>による11,816人の脳卒中症例を含む31報の研究論文のメタアナリシスの結果では、脳卒中の発症は出血、梗塞などの臨床病型にかかわらず午前6時～正午の間に最も高頻度であり、午前0時～6時にかけての睡眠中に最も低頻度となることが明らかにされた(図1)。また、脳梗塞の病型別に分けた検討では、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症のいずれにおいても、午前8時～10時の時間帯に最も高頻度に発症し、いずれも全体の20%前後を占めていた<sup>4)</sup>。

無症候性脳梗塞病変に関しては、その他の臓器障害と同様にnon-dipperに高率に認められること、dipperとnon-dipperの極端な例(extreme-dipper, riser)が脳卒中のリスクとなることが最近報告されている<sup>5)</sup>。Yamamotoら<sup>6)</sup>は、脳卒中既往のある症例について24時間血圧測定を行い、8.9年間追跡して、その間の痴呆の進展、脳卒中再発との関連を検討している。その結果、男性、認知機能障害、non-dipperなどが痴呆進展のリスク因子であり、糖尿病、ラクナ梗塞、24時間収縮期血圧高値などが、脳卒中発症の独立した危険因子であったと報告し、24時間を通じての安定した降圧が脳卒中の発症を予防することを示唆して

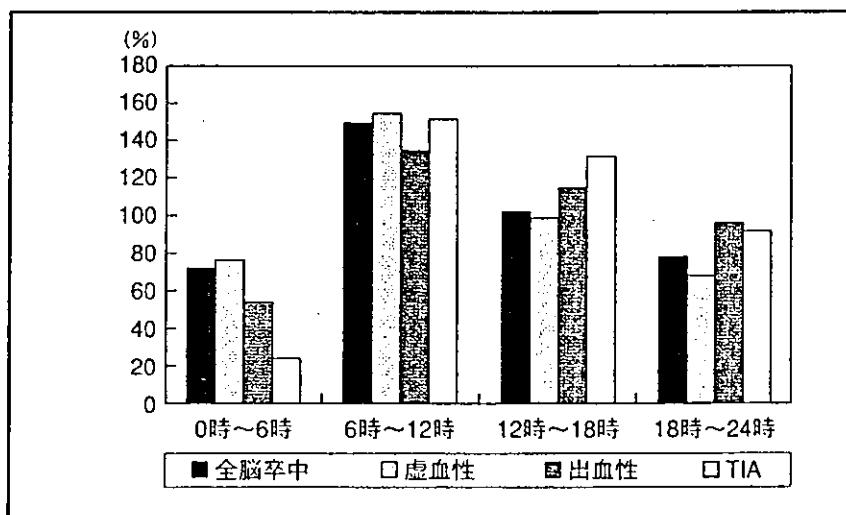


図1. 脳卒中発症頻度の日内変動<sup>3)</sup>

1日を6時間ごとに4分割し、それぞれの時間区分において発症した全脳卒中症例(n=11,816)、虚血性脳卒中(n=8,250)、出血性脳卒中(n=1,801)、TIA(n=405)をそれぞれ日内変動がないと仮定した場合を100%として表示している。いずれの臨床病型においても6時～12時の時間帯に有意に高頻度となっている(p<0.001)。



表1. 症候性脳血管障害の危険因子(Cox回帰分析)

	相対危険度	(95% CI)	p
年齢(10歳刻み)	1.75	(1.20-2.55)	0.004
24時間収縮期血圧(10mmHg刻み)	1.38	(1.17-1.64)	<0.001
無症候性脳梗塞(なし=0、あり=1)	4.50	(1.99-10.2)	<0.001
早朝血圧-夜間最低血圧 (=モーニングサージ)	1.22	(1.05-1.40)	0.008

年齢, 24時間収縮期血圧, ベースラインでの無症候性脳梗塞の有無に加えて, 起床時の血圧上昇(モーニングサージ)が症候性脳血管障害発症の有意なリスクである。  
(文献8)より一部改変)

いる。Syst-Eur試験のサブ解析<sup>7)</sup>では24時間血圧による検討も行っているが, その結果によると脳心血管合併症のリスクとして重要な血圧値は外来血圧値よりも, 24時間血圧値であり, 24時間血圧のなかでは昼間血圧よりも夜間血圧であったと報告している。また, Karioら<sup>8)</sup>は519名の高齢者高血圧患者において, 24時間血圧測定と頭部MRIをprospectiveに検討し, モーニングサージが, 24時間血圧の平均, 夜間血圧, 無症候性脳梗塞の有無とは独立した症候性脳血管障害の危険因子であることを示した(表1)。

## 2 血圧日内変動が脳血管障害発症に関与する機序

出血性脳血管障害では, モーニングサージによる血圧の上昇が血管の破綻をきたす直接的な原因になることが容易に想像できる。一方, 脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)などの虚血性脳血管障害では, 起床時のカテコラミンサージに伴う血小板凝集能の亢進や夜間の脱水による血液粘度の亢進などによる血栓形成傾向の増加と, 姿勢変化やモーニングサージなどの血圧変動に伴う血行力学的変化などにより, 壁在血栓の形成やその剥離などが誘発されることに起因する可能性が高いものと想定される。

従来より本邦においては食塩摂取量が過剰であり, 低レニン型の高血圧を呈しやすい。低レニン型高血圧では夜間臥床時に血液容量の増加がもたらされ, 夜間の降圧が鈍化しやすく, non-dipper型を呈しやすくなるものと思われる。non-dipper型の高血圧では, 高血圧状態の持続により脳の穿通枝などの脳底部から直接分枝する終末動脈が圧負荷による障害を受けやすい。さらに, 多量飲酒, 蛋白摂取不足などの栄養障害などによる血管壁の脆弱性が加わり, 細小血管の出血, 梗塞性の障害をきたしやすくなる機序が想定される。

## 3 脳血管障害予防に向けての高血圧の管理

以上に述べてきたように, 脳血管障害予防に際して, 1日を通じた血圧管理は非常に重要である。Pickering<sup>9)</sup>は, 24時間血圧は高値であるのに, 医師が診察室で測定する血圧

は正常値であるために、真の高血圧状態が隠されてしまう病態を、一見正常血圧だが、実は高血圧症であるという意味で「仮面高血圧症」と命名した。一般に外来診察時には、朝の降圧薬を内服した後であることが多く、高血圧の管理においては、定期的な24時間血圧測定を行うことが望ましい。また、特に長時間作用型降圧薬を使用した持続的降圧の重要性が注目されている。

現在、降圧薬の多くは1日1回服用とされているが、実際には24時間効果が持続していないものが多い。特に血管拡張型降圧薬とされるACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、 $\alpha_1$ 遮断薬などはいずれも血中濃度に依存して降圧効果を発揮するものであるため、血中濃度の低下に伴い効果が減弱するという特徴がある。そのため、症例によっては、夜間から服薬直前の早朝にかけて著しい高血圧を呈することがある。こういった症例に対しては、24時間血圧測定によってモニタリングを行いつつ、たとえば、より長時間作用型の薬剤を追加もしくは変更する、もしくは、1日2回分割して投与するなど、適切な対処を行うことが必要と思われる。24時間血圧に対する明確な降圧基準については、いまだにエビデンスが少ないものの、将来的には、24時間血圧を基準にして高血圧をコントロールすることが、脳血管障害予防の観点から重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al : Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 81(2) : 528-536, 1990
- 2) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al : Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 10(8) : 875-878, 1992
- 3) Elliott WJ : Circadian variation in the timing of stroke onset ; a meta-analysis. *Stroke* 29(5) : 992-996, 1998
- 4) Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, et al : Diurnal variation in incidence of stroke ; Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 304(6820) : 155-157, 1992
- 5) 星出 聡, 菊尾七臣, 島田和幸 : dipperとnon-dipperで予後は異なるのか. *成人病と生活習慣病* 32 : 445-447, 2002
- 6) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al : Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 33(1) : 297-305, 2002
- 7) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al : Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 282 : 539-546, 1999
- 8) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives ; a prospective study. *Circulation* 107(10) : 1401-1406, 2003
- 9) Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al : Masked hypertension. *Hypertension* 40 : 795-796, 2002

## 1章 総論

## 出血性脳血管障害と合併疾患

高血圧や糖尿病は脳卒中発症の危険因子であるとされている。また、その既往の有無にかかわらず、脳卒中の急性期には血圧や血糖が上昇していることが多く、予後不良因子となる可能性が指摘されている。同様に、疾病や薬剤による凝固異常症も脳卒中の危険因子となり、その合併は予後を悪化させる可能性が高いと考えられている。

本項では、脳卒中のうち、とくに出血性脳血管障害急性期におけるこれらの合併疾患について、その対処法を中心に述べる。

## 高血圧および血圧コントロール

出血性脳血管障害急性期の高血圧  
および血圧コントロール

高血圧は脳卒中発症の最大の危険因子である<sup>1)</sup>。脳出血では120～139/80～89 mmHgのレベルから有意な危険因子となると報告されている<sup>2)</sup>。一方、脳卒中の急性期、とくに出血性脳血管障害では高血圧の有無にかかわらず血圧が上昇することが多い。その要因としては、ストレスに対する交感神経系の亢進、頭蓋内圧亢進における昇圧中枢の刺激などが考えられている<sup>3)</sup>。

脳出血では急性期の血腫増大、くも膜下出血では急性期の脳動脈瘤の再破裂に血圧が関与している可能性があり、急性期の血圧コントロールはきわめて重要である。その一方で、くも膜下出血を除く脳卒中においては、血圧が高いほど発症早期の症状進行率が少ないとの報告もある<sup>4)</sup>。脳卒中においては脳循環の自動調節能が障害されることが知られており、過度の降圧は病態の悪化を招くことがあるため、注意を要する。

## 脳出血急性期の血圧コントロール

AHA (American Heart Association) の Stroke Council の特別委員会による脳出血治療ガイドラ

イン<sup>5)</sup>によると、収縮期血圧230 mmHg以上または拡張期血圧140 mmHg以上でニトロプルシドの静注、収縮期血圧180～230 mmHgまたは拡張期血圧105～140 mmHgあるいは平均動脈圧130 mmHg以上でニトロプルシド以外の降圧薬静注を推奨している。しかし、前述のように過度の降圧は脳灌流圧低下を招くおそれがあるため、ICP (intracranial pressure) モニターにより脳灌流圧が測定できる場合は、これを70 mmHg以上に維持すべきであると推奨している。また、収縮期血圧が90 mmHg以下では昇圧をすべきであるとしている。わが国においては、今のところ明確な基準はないが、脳出血による血腫の増大は発症6時間以内に多いので、この時期においては積極的に収縮期血圧が160 mmHg以下になるよう降圧し、その後は160～180 mmHg以下を目安にコントロールすべきとの意見が多い<sup>3,6-8)</sup>。

降圧方法については、少なくとも発症6時間以内は、次に述べるくも膜下出血の場合と同様に、静脈からの降圧薬の持続投与により厳重に行い、その後は症例に応じて内服薬に切り替えていくのが望ましいと思われる。すでに血圧が安定している場合は、頭蓋内圧上昇の一因である脳浮腫の除去、呼吸管理による低酸素血症や高炭酸ガス血症の是正、尿閉や便秘の改善、そのほか各種ストレスの除去に努め、急な血圧の変動をきたさないよう注意する<sup>3)</sup>。

くも膜下出血急性期の  
血圧コントロール

脳動脈瘤の再破裂はくも膜下出血における最大の予後不良因子であり、発症早期、とくに発症24時間以内に多い<sup>9,10)</sup>。急性期の再破裂は重症例、脳室内出血、脳内出血、水頭症を伴う例、収縮期血圧200 mmHg以上の血圧上昇を伴う例に多くみられる。したがって、血圧上昇を伴う例ではすみやかに十分な降圧を行うべきである。血圧をどのくらいまで下げればよいかについては明確な基準は定められていないが、脳出血の場合と同程度、あるいはそれ以上の収縮期血圧140 mmHg以下に

は維持する必要があると思われる。ただし、重症例においては著しい頭蓋内圧亢進を伴うことが多く、過度の降圧は脳灌流圧の低下を招く可能性があり注意が必要である<sup>11)</sup>。

1994年に作成されたAHAのガイドラインによると、降圧薬単独では脳動脈瘤の再破裂予防が可能か否かは実証性に乏しく、血圧の絶対値よりもむしろ血圧の変動のほうが再破裂に関与している可能性があるとしている<sup>12)</sup>。したがって、降圧薬は血圧をモニターしながら静脈から持続投与するのが望ましいと思われる。薬剤としてはカルシウム拮抗薬のニカルジピン(原液を微量注入器で1~6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )やジルチアゼム(5~15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )が用いられることが多い。ニカルジピンでは頰脈、顔面紅潮、静脈炎、ジルチアゼムでは洞性徐脈、房室ブロック(II度以上の房室ブロックでは使用禁忌)を生じることがあるため注意が必要である<sup>13)</sup>。

脳動脈瘤に対して手術的処置が終了した後は、基本的には降圧は不要であり、むしろ脳血管攣縮による脳梗塞予防のため血圧をやや高めに維持することが多い。

## 糖尿病および血糖コントロール

### 出血性脳血管障害急性期の糖尿病および血糖コントロール

糖尿病患者に生じる脳卒中の多くは脳梗塞である。糖尿病は単独でも脳梗塞発症のリスクを約3倍高めるとされる<sup>14)</sup>。しかし、脳出血あるいはくも膜下出血に高血糖あるいは糖尿病を合併することもまれではない。糖尿病の有無にかかわらず、脳卒中発症時には一般に血糖は上昇することが多いが、これはストレスと運動量の低下によるインスリンの作用不全が生じるためと考えられている。

入院時の血糖が高いほど身体および生命予後が悪いとの報告が散見されるが、急性期にこれを厳格にコントロールすることが脳卒中の予後を改善するか否かは今後検討されるべき課題である<sup>15-19)</sup>。しかし、300mg/dL以上のような著しい高血糖は、浸透圧利尿による脱水を生じさせ、好中球機能を低下させるために肺炎を併発しやすくする可能性もあるので、急性期においてはインスリンを用いて150~200mg/dL程度にコントロールすること

が推奨される<sup>20)</sup>。一方、低血糖も脳組織障害を拡大する可能性があり、血糖コントロールは慎重に行う必要がある。

輸液は高浸透圧性昏睡を生じる可能性があるため、一般には等張液を用いる。高濃度の経管栄養を行う際も、通常よりも注入速度を遅くするなどの工夫が必要となる。

また、脳浮腫に対する治療として一般にグリセロールがよく用いられるが、グリセロールは5%の果糖を含んでいるので血糖を上昇させる可能性があることに留意すべきである。

## 糖尿病の合併症の評価・対策

### 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症がある場合は、脱水、造影剤、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の使用により腎機能が悪化する場合がある。とくに3D-CTAや血管内治療も含めた脳血管撮影など比較的大量の造影剤を使用する場合は、十分な輸液を行っておく必要がある。

### 糖尿病性網膜症

脳動脈瘤の頸部クリッピングや脳血管撮影の合併症として、まれに視力低下あるいは失明状態となることがあり、鑑別のため入院時に網膜症の状態を把握しておくことが望ましい。

### 頸動脈の動脈硬化

出血性脳血管障害であっても、糖尿病合併例では頸動脈の高度の動脈硬化性病変を伴う場合がある。とくに高度の狭窄あるいは閉塞性病変では、過度の降圧、脱水は閉塞性血管障害を誘発する可能性があり、頸動脈エコーによる評価を行っておくことが望ましい。

## 凝固異常症および抗血小板・抗凝固療法

### 出血性脳血管障害と血液凝固異常症

脳出血の原因となる血小板や凝固・線溶系に異

表1 脳出血の原因となる血液疾患

血小板の減少・機能低下	凝固・線溶系の異常
再生不良性貧血	血友病A, B
骨髄増殖性疾患	von Willebrand病
白血病	播種性血管内凝固症候群
特発性血小板減少性紫斑病	ビタミンK欠乏症
血栓性血小板減少性紫斑病	
播種性血管内凝固症候群	
薬剤性	

(卜部貴夫, 神経内科ハンドブック, 2002, p. 561<sup>21)</sup>)

常をきたす主な疾患を表1にまとめた<sup>21)</sup>。このような場合は緊急の血小板や凝固因子の補充も含め、原因となる疾患に対する治療によって止血機能をできるだけ維持しながら脳出血に対処していくのが基本である。

## 出血性脳血管障害と 抗血小板・抗凝固療法

虚血性脳血管障害の一次あるいは二次予防を目的として、抗血小板薬投与あるいは抗凝固薬投与が有効であることが大規模臨床試験により明らかにされ、広く用いられるようになってきている。したがって、抗血小板・抗凝固療法中に出血性脳血管障害を発症する症例に遭遇する機会も必然的に増えている。

以下に抗血小板・抗凝固療法の虚血性脳血管障害に対する有効性、出血性脳血管障害の発症の頻度、重症度および予後との関係、最後にその対処法について述べる。

### 抗血小板・抗凝固療法の

### 虚血性脳血管障害に対する有効性と 出血性脳血管障害の合併

#### ●出血性脳血管障害と抗血小板療法

脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)患者において、再発予防を目的として抗血小板療法を行うことが有効であることはほぼ確立されている。AHAの脳梗塞、TIA患者における再発予防のガイドラインによれば、粥状硬化性頸動脈疾患を有する症例や明らかな塞栓症の原因疾患(非弁膜症性心房細動、心室内血栓、心筋梗塞の既往、人工弁)はないが塞栓症の可能性のある症例、ラクナ梗塞および原因不明の脳梗塞の再発予防に対しては抗血小板薬が推奨されている<sup>22)</sup>。

最近、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)が発表した抗血小板療法に関する無作為化比較試験のメタアナリシスによる解析は、抗血小板薬の有効性を再確認する結果となっている<sup>23)</sup>。

すなわち、抗血小板薬の投与により、血管イベントは有意に25%低減し、薬剤別ではアスピリンで23%、チクロピジンで32%、アスピリンとジピリダモールの併用で30%の有意な血管イベントの低減効果が認められた。また、アスピリンについては用量別に解析が行われ、75~150mgの投与群が32%と最も強い低減効果を示した。血管イベントのなかで脳卒中に絞って検討しても、抗血小板薬の投与により致死性あるいは非致死性虚血性脳卒中の発症は30%減少した。

また、最近日本で行われたCilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)では、プラセボ群に比べシロスタゾール投与群は41.7%の相対リスクの低下を認め、有意な脳梗塞再発予防効果が示された<sup>24)</sup>。病型別解析でとくにラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示されており、ラクナ梗塞に対して再発予防のため抗血小板療法が必要である可能性が示唆された。

このような有効性が示される一方で、アスピリンの使用と出血性脳血管障害の発症との関係については、無作為化比較試験のメタアナリシスにより、10,000例あたり12件程度の有意な発症リスクの増加が報告されている<sup>25)</sup>。前述のATTによる報告では、抗血小板薬の投与により、コントロール群に比べ致死性あるいは非致死性虚血性脳卒中が22%増加するとされている<sup>23)</sup>。しかしCSPSにおいては、シロスタゾール投与群とプラセボ群で脳出血、くも膜下出血の発症率には有意差が認められていないことは注目される<sup>24)</sup>。

#### ●出血性脳血管障害と抗凝固療法

非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation; NVAF)患者においては、脳卒中の発症予防(一次・二次予防)のためにワルファリンを用いた抗凝固療法を行うことが有効であることはほぼ確立されている。Hartらのメタアナリシスによると、用量を調節したワルファリンにより、頭蓋外大出血の頻度は増加するものの、脳卒中の発症は62%減少すると報告されている<sup>26)</sup>。AHAの虚血性脳血管障害の一次予防のための勧告では、心房細動を有する患者には、とくに75歳以上の高齢者や危険因子を有する場合はワルファリンの使用が推奨されている<sup>27)</sup>。同じく、AHAの脳梗塞、TIA患者における二次予防のガイドラインにおいても、NVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換といった明らかな塞栓源がある場合は抗凝固薬の使用が推奨されている<sup>23)</sup>。

このような有効性の一方で、前述のHartらのメタアナリシスでは、ワルファリンを投与された群は、プラセボの群に比べ統計学的有意差はないものの頭蓋内出血が2倍多かったと報告されている<sup>26)</sup>。とくに国際標準化比(INR)で2.5~4.5といった設定の場合は、7~10倍という頻度で脳出血のリスクが高まると報告されている<sup>28)</sup>。また、NVAF患者ではとくに高齢になるほどワルファリンによる出血性脳血管障害を含む出血性合併症のリスクが高まるとの報告が多い<sup>29-31)</sup>。これまでの検討では、抗凝固療法中の脳出血の発症率は年間0.3~1.0%とされ、年齢、抗凝固療法の程度、虚血性脳血管障害の既往、高血圧が脳出血の発症と強く関係し、心房細動、糖尿病、抗血小板薬の併用、軽微な頭部外傷、急性アルコール中毒なども関係しているとされる<sup>28,32)</sup>。

### ■ 出血性脳血管障害の重症度・予後と抗血小板・抗凝固療法

以上のように、抗血小板療法ではわずかに、抗凝固療法の場合はとくに高用量あるいは高齢者の場合はかなりの頻度で脳出血のリスクが高まると考えられる。さらに、抗血小板・抗凝固療法により出血が大出血となり、患者の機能および生命予後を悪くするという問題がある<sup>33)</sup>。

最近、日本で開始された脳卒中急性期患者データベースによる高血圧性脳出血981例の解析によれば、発症時に抗血小板・抗凝固薬を使用していた群は使用していない群に比べ、有意に発症時のNIHSS、Japan Stroke Scaleによる重症度が高く、退院時におけるその改善度が悪かったとしている<sup>34)</sup>。しかし、脳出血発症後に抗血小板・抗凝固療法を継続したか中止したかは明記されていない。また、出血性脳血管障害発症後になんらかの理由により抗血小板・抗凝固療法を継続した臨床試験をまとめたシステマティックレビューによると、抗血小板・抗凝固療法の継続により明らかな死亡、新たな出血性脳血管障害の発症増加はみられないと報告している。しかし、機能予後に対する影響を評価するデータはほとんどなく、可能な場合は抗血小板・抗凝固療法を避けるようにと結論している<sup>35)</sup>。

### ■ 抗血小板・抗凝固療法中の出血性脳血管障害への対処

現時点においては、抗血小板・抗凝固療法中に出血性脳血管障害を発症した場合、抗血小板・抗

凝固療法を中止している間に脳梗塞、心筋梗塞といった血管イベントが発生するリスクよりも、血腫の増大や手術の安全性といった問題のほうが大きいと考えられる。したがって、基本的には一定期間、抗血小板・抗凝固療法を中止して治療を行うのが適当である。ただ、多くの抗血小板・抗凝固薬はいったん中止しても、その効果が消失するためには数日間を必要とすることが多く、強力な治療が行われていた場合は中止のみでは不十分な場合もありうる。重篤な出血合併症が急激に増えるとされる、INRが2.6を超えるような抗凝固療法を行っている場合(とくに高齢者)や<sup>31)</sup>、抗血小板・抗凝固の併用療法を行っている場合は、とくに注意を要すると考えられる。ワルファリン療法による脳出血は、24時間以上かけてゆっくり進行するという特徴があり、特発性のものとは明らかに経過が異なると報告されている<sup>28)</sup>。したがって、入院時にすみやかに抗血小板・抗凝固療法の施行の有無を確認し、行っている場合はその程度を把握する必要がある。

抗血小板療法のモニタリングとしては、血小板凝集能や血小板放出因子の $\beta$ トロポグロブリンや血小板第4因子の測定をはじめとするさまざまなマーカーの検討が行われてきたが、現時点ではモニタリングせず抗血小板療法が行われていることが多いのが現状である。一方、抗凝固療法については、APTT、PT(prothrombin time)-INR、フィブリノゲン、トロンビン-アンチトロンビンIII複合体(TAT)、D-ダイマーといった凝固系のマーカーによりモニタリングされながら行われることが多い。ただ、これらの血小板・凝固系のマーカーの測定はある程度の時間を要する。ベッドサイドで迅速に行える止血機能の評価としては、出血時間や活性化凝固時間(activated clotting time; ACT)の測定などがあげられるが、出血性脳血管障害の発症時にこれらを測定して、その後の血腫の増大との関係を検討した研究は見当たらない。

抗血小板・抗凝固療法のリバースが必要な場合、抗血小板薬のリバースには血小板輸血、抗凝固薬のリバースには新鮮凍結血漿の投与が、効果が迅速で有効性も高いと考えられる。また、ワルファリンのようなビタミンK依存性の凝固因子の生合成抑制薬の場合にはビタミンKの静注も有効であるが、効果がでるまで1~3日を要するとされる。どのような場合にリバースが必要であるかについて統一した指針はいまだないが、INRが2.6を超えるような抗凝固療法を行っている場合

表2 出血性脳血管障害の急性期の合併症とその対処法

	脳出血	くも膜下出血
血圧(高血圧)	急性期から高血圧の有無にかかわらず上昇	
対処法	急性期の血腫増大に関与 とくに最初の6時間以内は収縮期血圧 160mmHg 以下にコントロール その後も収縮期血圧 180mmHg 以下にコントロール	急性期の脳動脈瘤の再破裂に関与 術前は収縮期血圧 140mmHg 以下にコントロール とくに急な血圧の変動に注意
	カルシウム拮抗薬の持続的な経静脈投与	
心・肺合併症	心室性不整脈, たこつぼ型心筋症, 神経原性肺水腫	
血糖(糖尿病)	急性期から糖尿病の有無にかかわらず上昇	
対処法	インスリンなどにより 150 ~ 200mmHg 程度にコントロール	
抗血小板療法	抗血小板療法により脳出血のリスクは軽度増加する 抗血小板療法の継続が予後に悪影響を与えるか否かは不明	
対処法	基本的に中止のみでよいと考えられる	
抗凝固療法	抗凝固療法により脳出血のリスクは明らかに増加する 抗凝固療法中の脳出血は徐々に増大する可能性がある	
対処法	基本的に中止し, 症例によってはリバースを行う ビタミンKの静脈注射によるリバース, 強力な抗凝固療法が行われている場合は 新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体を用いたリバースも考慮	

や, 抗血小板・抗凝固の併用療法を行っている場合は積極的なリバースを考慮すべきかと思われる。ただし今のところ, 血小板輸血による抗血小板薬のリバースは一般的には行われていない。

抗凝固薬のリバースについて Wijckicks らは, 入院し, 直ちに新鮮凍結血漿を用いることで良好な結果が得られたと報告している<sup>36)</sup>。ただし, 新鮮凍結血漿に含まれるビタミンK依存性の凝固因子の量は一定ではなく, たとえば INR を 1.3 以下にするために平均 2,712 mL を要したとの報告もあり, 過剰輸液による肺水腫などの副作用も報告されている。このため, 乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体を用いての補正が提唱されている<sup>37)</sup>。

抗血小板・抗凝固療法の再開時期については, 今のところ明確な基準はない。人工弁置換術後,

心房細動などの塞栓症のハイリスク患者においても 3, 4 週間の中断期間に塞栓症が発生する確率はそれほど高くはないと考えられている<sup>32, 36)</sup>。どのような症例に早期に抗凝固療法の再開を考慮すべきかについての定まった見解はないが, diffusion MRI による新鮮な多発微小塞栓の有無のチェックなどは有用な手段となる可能性がある。

出血性脳血管障害に合併し, その対処が予後に影響を与えると考えられる高血圧, 糖尿病(高血糖), 凝固異常について述べた。これらの合併症が予後に与える影響についてはまだまだ不明な点も多く, 今後の研究が期待される。最後に, これらの合併症の対処法を表2にまとめた。

(野村栄一, 梶川 博; 松本昌泰)

## 文 献

- 1) Philips DJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain: The National High BP Educational Program. Arch Intern Med 1992; 152: 938-45.
- 2) 清原 裕ほか. 脳卒中の疫学. 井村裕夫ほか編. 最新内科学大系 66, 東京: 中山書店: 1996. p.3-11.
- 3) 藤 彰郎ほか. 脳内出血の内科的治療の実際とその限界. 日本臨床 1993; 51(増刊): 102-7.
- 4) Jorgensen S, et al. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. Lancet 1994; 344: 156-9.
- 5) Broderick JP, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 1999; 30: 905-15.
- 6) 神谷達司. 内科的治療. 脳血管障害の全て. 神経内科 2003; 58: 428-33.
- 7) 矢田健一郎ほか. 外科的治療の適応と治療成績. 神経内科 2003; 58: 434-40.
- 8) 松本昌泰ほか. 脳出血急性期/くも膜下出血急性期の高血圧の治療法. 片山茂裕ほか編. 高血圧診療ガイドランス. 東京: メジカルビュー社; 2002. p.190-2.
- 9) Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: A preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. Neurosurgery 1983; 13: 479-81.
- 10) Roos YB, et al. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A prospective hospital based cohort study in the Netherlands. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 337-41.

- 11) 中島義和ほか. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対する治療方針. 神経内科 2003 ; 58 : 446-57.
- 12) Mayberg MR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council. American Heart Association. Stroke 1994; 25: 2315-28.
- 13) 松原俊二ほか. くも膜下出血の血圧管理. 脳と循環 2003 ; 8 : 71-3.
- 14) Fujishima M, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. Diabetes 1996; 45 (Suppl 3): S14-6.
- 15) Cox NH, Lorains JW. The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. Postgrad Med J 1986; 62: 7-10.
- 16) Kiers L, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 263-70.
- 17) Woo J, et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. Arch Neurol 1990; 47: 1174-7.
- 18) Van Kooten F, et al. hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. Stroke 1993; 24: 1129-32.
- 19) Wier C, et al. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? : Results of a long term follow up study. BMJ 1997; 314: 1303-6.
- 20) 吉成元孝. 脳卒中急性期における糖尿病管理. 脳と循環 2000 ; 5 : 249-53.
- 21) 卜部貴夫. 脳血管障害. 水野美邦編. 神経内科ハンドブック. 東京: 医学書院; 2002. p.561.
- 22) Wolf PA, 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.
- 23) Antithrombotic Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
- 24) Gotoh F, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovas Dis 2000; 9: 147-57.
- 25) He J, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1998; 280: 1930-5.
- 26) Hart RG, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492-501.
- 27) Goldstein LB, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280-99.
- 28) Hart RG, et al. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Stroke 1995; 26: 1471-7.
- 29) Yamaguchi T, Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Stroke 2000; 31: 817-21.
- 30) Uchiyama S. Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 2001; 40: 1166-7.
- 31) Yasaka M, et al. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 2001; 40: 1183-8.
- 32) Cannegieter SC, et al. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation 1994; 89: 635-41.
- 33) 糟谷英俊ほか. 抗凝固療法中に発症した脳卒中の管理—外科の立場から. 脳と循環 2000 ; 5 : 221-5.
- 34) 藤山二郎, 栗山 勝. 脳出血重症度とPVH, 脳卒中既往歴, 抗血小板・抗凝固薬使用歴. 小林祥泰編. 脳卒中データベース. 東京: 中山書店; 2003. p.78-9.
- 35) Keir SL, et al. Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial haemorrhage: A systematic review of the available controlled studies. Cerebrovasc Dis 2002; 14: 197-206.
- 36) Wijidicks EFM, et al. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Neurosurgery 1998; 42: 769-73.
- 37) Boulis NM, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45: 1113-9.



## 無症候性脳血管障害（未破裂脳動脈瘤を除く）

Asymptomatic Cerebrovascular Disorder

松本昌泰 広島大学大学院教授・脳神経内科学

### 病態と診断

無症候性脳血管障害はCT, MRI, MR アンジオグラフィー, 超音波エコー法などの画像診断法の進歩により診断されるようになった脳血管障害の一臨床病型である。通常, 無症候性脳梗塞や脳出血などの脳実質に病変を認める場合と, 未破裂脳動脈瘤や血管狭窄などを認める無症候性脳血管病変に大別されている。また, TIA を含む臨床的な脳卒中発作の既往がなく, かつ脳病変に起因する神経症候（腱反射の左右差, 痲呆を含む）がないことを無症候の定義としているが, めまい, 頭痛, 頭重感などの非特異的自覚症状やうつ状態などはあっても本病型に含めている。脳梗塞既往例にしばしば認められる責任病巣とはならない梗塞病巣は無症候性脳梗塞病巣とよび, 無症候性脳梗塞とは区別されることに注意を要する。

無症候性脳血管障害の診断基準については, 以上のような無症候の定義と画像上の病変の診断基準が重要であり, その詳細については厚生労働省委託の研究班による「無症候性脳血管障害の診断基準」(日医誌 118: 653, 1997) を参照されたい。

無症候性脳血管障害の病態は有症候性脳血管障害のそれと大差ないものと考えられているが, その臨床的意義についてはいまだ確定していない。ただし, 最も高頻度に見いだされる無症候性脳梗塞は有症候性脳梗塞発症の高リスク群となることが明らかとされており, その基礎となる病態に応じた適切な対応が求められている。また, 生活習慣の欧米化や高齢者の増加とともに, 頸動脈の狭窄性病変を認める症例が増加しつつあり, その対策が重要となってきている。

### 治療方針

無症候性脳血管障害を指摘された症例への治療方針は, 各医療機関で診療に当たる医師の専門領域や

考え方の違いにより大きく左右され, 間違った指導や不必要な治療が施されている例をみることもまれではない。1997年に日本脳ドック学会によりまとめられた「脳ドックガイドライン」でも, その治療指針についてはわずかに触れられているにすぎず, いまだ定まったものはないのが現状である。また国際的にも, その臨床的意義に関する検討は報告されているものの, いかに対処すべきかに関して明確な解答を与える介入試験の報告はほとんどなされておらず, 十分なコンセンサスも確立されていない。したがって, まず最も重要なことは, 安易な薬物療法や適応の確立していない外科的治療を極力避けることである。以下には無症候性脳血管障害の主な臨床病型別に治療方針の実際を紹介する。

#### A. 無症候性脳血管障害

1. 無症候性脳梗塞 脳ドック受診者の検討では, 脳卒中の年間発症率は無症候性脳梗塞のない例0.28%に比べて, 無症候性脳梗塞がある例では2.8%と高く, 脳梗塞発症の危険因子としての認識が重要である。ただし, その治療に際しては, 年齢層や病態に応じたきめの細かい対応が必要であり, まず非薬物療法による脳梗塞危険因子の管理を強化することを優先する必要がある。無症候性脳梗塞の大半は画像上直径1.5 cm以下の小梗塞からなるラクナ梗塞を呈し, その最大の危険因子は加齢と高血圧である。したがって, 高血圧合併例では脳循環不全の症状の有無に注意しながら正常血圧(140/90 mmHg未満)を目標に徐々に降圧治療を進める必要がある。原則としては日内変動の少ない長時間作用型のCa拮抗薬もしくはACE阻害薬を第一選択薬とする。

④処方例 下記のいずれかを用いる

- 1) アムロジウム錠 2.5-5 mg 分1 朝食後
- 2) ニバジール錠 (4 mg) 2錠 分2 朝・夕食後
- 3) コバシル錠 2-4 mg 分1 朝食後

一方, ラクナ梗塞の再発予防における抗血小板療法の有効性については, なお議論のあるところであり, 十分な降圧療法なく使用することはむしろ脳出血の危険性を増す可能性もあり, 厳につつまなければならない。ただし, 一見ラクナ梗塞様の病変を呈していても, 糖尿病や高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子を有し頸動脈エコーなどの検査により有意な頸動脈プラーク病変などがみられる際には, アテローム血栓性脳梗塞と同様に抗血小板薬の適応も考慮する必要がある。

- 4) バファリン 81 mg 錠 1錠 分1 朝食後
- 5) パナルジン錠 (100 mg) 2錠 分2 朝・夕食後

また、心原性脳塞栓症による梗塞が強く疑われる場合は、抗凝血薬による治療が必要な場合もある。

6) ワーファリン錠 (1mg) 1錠/分1-3 朝食後・毎食後 INR 2前後を目標に

2. 無症候性脳出血 MRIのT2・撮像法により発見率が向上しつつある。無症候性ラクナ梗塞と併存することが多い。高血圧を合併する場合はそのコントロールが最も重要である。

【服薬処方例】 下記のいずれかまたは適宜組み合わせて用いる

- 1) ノルバスク錠 (5mg) 1錠/分1 朝食後
- 2) コバシル錠 (4mg) 1錠/分1 朝食後
- 3) ナトリッグス錠 (2mg) 1錠/分1 朝食後

#### B. 無症候性脳血管病変

1. 無症候性脳主幹動脈狭窄・閉塞 頸部エコー法などにより頸動脈の閉塞性病変の検出される頻度が増加している。軽度の内中膜壁厚 (IMT: intima-media thickness) の肥厚のみの場合は、糖尿病、高脂血症などの危険因子の管理でよい。ただし、虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症の合併例も多く注意深い検索が必要である。特に、隆起性の低エコー輝度病変を有し、虚血性心疾患を合併する高脂血症例では HMGCoA 還元酵素阻害薬が適応となる。

【服薬処方例】 下記のいずれかを用いる

- 1) メパロゲン錠 (5-10mg) 分1 夕食後
- 2) リボバス錠 (5mg) 1錠/分1 夕食後

中等度以上の狭窄性病変や潰瘍病変を伴う際には、同側の脳半球に無症候性脳梗塞を合併することも多く、抗血小板療法の適応となる。また、70%以上の高度狭窄病変例では、血管内膜剝離術の適応となる例があり、経験豊富な脳外科施設に紹介する。

- 3) バネアスピリン錠 (100mg) 1錠/分1 朝食後
- 4) パナルジン錠 (100mg) 2錠/分2 朝・夕食後

2. 無症候性脳動静脈奇形 原則として経験豊富な脳神経外科施設に紹介する。小さいものではガンマナイフの適応となる。

#### 患者説明のポイント

- ・無症候性脳血管障害は脳の機能になんらの障害をきたさない。
- ・放置すれば脳卒中になりやすいため、生活習慣の改善や高血圧などの危険因子の継続治療の重要性を説明。
- ・危険因子がない場合は脳卒中発症の危険性は低いので、あまり心配しないように説明。

#### 服薬指導上の注意

- ・薬物療法を開始する際には、無症候状態での治療

のため、予測される副作用 (咳, 出血傾向, 顆粒球減少症など) について特に詳しく説明して納得を得ておく必要がある。



## Platelet activation and antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke

Shinichiro Uchiyama\*, Tomomi Nakamura, Masako Yamazaki,  
Yukiko Tsutsumi, Makoto Iwata

*Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho,  
Shinjuku, Tokyo 162-8666, Japan*

Received 18 December 2002; accepted 4 February 2003

---

### Abstract

In patients with ischemic stroke, findings of platelet activation are frequent in platelet function tests. They include increases in plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4, shortening of platelet survival and increasing of platelet lysis, enhancing of shear-induced platelet aggregation (SIPA), and increasing of reticulated platelets as well as platelet fibrinogen binding (PFB) and P-selectin expression (PSE). Aspirin can reduce vascular events including stroke, myocardial infarction and vascular death in high-risk patients with occlusive vascular disease. Aspirin's effect on vascular events is J-shaped, which appeared to be related to the effects on platelet aggregation and release reaction as well as prostaglandin synthesis. Thienopyridines can reduce vascular events even more than aspirin. SIPA was inhibited by thienopyridines but not by aspirin. Combination of aspirin and dipyridamole has an additive effect on preventing subsequent stroke. Aspirin enhanced an inhibitory effect of dipyridamole on SIPA in whole blood. PFB and PSE were not inhibited by aspirin but were partially inhibited by ticlopidine, and markedly inhibited by aspirin plus ticlopidine. Glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors can block the final common pathway of platelet aggregation. However, PSE and platelet-derived microparticle formation induced by shear stress were never inhibited at lower concentrations and were rather enhanced at higher concentrations of GP IIb/IIIa inhibitors. These results might be related to the fact that many oral GP IIb/IIIa inhibitors fail to show efficacy in patients with acute coronary syndrome.

© 2003 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

*Keywords:* Stroke; Platelet activation; Aspirin; Thienopyridine; Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor

---

\* Corresponding author. Tel.: +81-3-3353-8111; fax: +81-3-5269-7324.

*E-mail address:* suchiyam@nij.twmu.ac.jp (S. Uchiyama).

## 1. Introduction

In the majority of cases, ischemic stroke is caused by the obstruction of brain arteries by a blood clot. Platelets play a major role in arterial thrombosis. Atherothrombotic stroke and transient ischemic attack (TIA) are platelet-dependent disease states since they are attributable to platelet-rich thrombi formed on atheromatous plaques in extracranial or intracranial major arteries. In fact, findings of platelet activation are frequently observed in these patients. Therefore, antiplatelet therapy is indicated for the secondary prevention in these categories of patients. According to a recent meta-analysis by the Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) [1], antiplatelet therapy can significantly reduce vascular events including stroke, myocardial infarction, and vascular death in high-risk patients with occlusive vascular disease. However, risk reduction of vascular events by antiplatelet therapy is to date not satisfactory. Thus, combination therapy with different types of antiplatelet agents and monotherapy with more potent antiplatelet agents is under investigation.

## 2. Platelet activation in patients with ischemic stroke

### 2.1. Platelet release reaction

Plasma levels of the platelet specific proteins beta-thromboglobulin (BTG) and platelet factor 4 (PF4) were increased in patients with acute phase of atherothrombotic and cardioembolic stroke but were not increased in those with lacunar stroke (Table 1) [2]. These results suggest an increase in platelet release reaction of alpha granules probably in the arterial lumen in patients with atherothrombotic stroke and in the heart chamber in those with cardioembolic stroke, while it was not prominent in those with lacunar stroke, which is a platelet-less dependent small vessel disease.

### 2.2. Platelet survival and lysis

Marked shortening of platelet survival time measured using platelets labelled with indium-111-tropolone was frequent in patients with atherothrombotic and cardioembolic stroke, indicating platelet consumption by thrombus formation in the arterial lumen and the heart chamber, respectively, while only minimal shortening of platelet survival was

Table 1

Platelet aggregation and release reaction in patients with cerebral infarction during 7 days after onset

Clinical category	PA score		PR score	
	N	Mean ± S.D.	N	Mean ± S.D.
Atherothrombotic	29	6.7 ± 2.8	23	246.1 ± 161.9*
Cardioembolic	28	6.5 ± 3.4	20	195.9 ± 129.9*
Lacunar	48	7.9 ± 3.0	38	98.2 ± 95.4
Control	25	7.2 ± 2.1	25	48.6 ± 51.1

PA score, platelet aggregation score (3 to 15); RR score, release reaction score ( $\beta$ -TG + PFR × 2). \* $p < 0.05$ .