

observed in a small proportion of patients with lacunar stroke (Fig. 1) [2]. Platelet lysis was also measured by calculating from the ratio in radioactivity of plasma free indium to total indium in whole blood. Marked increases in the percentage of platelet lysis were observed only in patients with cardioembolic stroke, indicating substantial platelet destruction in the heart chamber (Fig. 2) [2].

### 2.3. Shear-induced platelet aggregation

Shear-induced platelet aggregation (SIPA) plays an important role in thrombogenesis at sites of arterial bifurcation, stenosis and spasm. We measured SIPA at a high shear stress of  $108 \text{ dyn/cm}^2$  using a rotational cone-plate streaming chamber in patients with ischemic stroke [3]. SIPA was increased in patients with atherothrombotic stroke and TIA but was not increased in patients with cardioembolic or lacunar stroke (Table 2) [4]. The extent of SIPA was significantly correlated with the amount of larger von Willebrand factor (vWF) multimers displayed by SDS-agarose gel electrophoresis and semi-quantitated by densitometry (Fig. 3) [4]. As for the molecular mechanism of SIPA, it is known that vWF, especially its larger multimers, as well as glycoproteins (GP) Ib/IX and IIb/IIIa are required at high shear. Therefore, these results suggest that SIPA was increased by increases in larger vWF multimers released from injured or stimulated endothelial cells, or decreases in breakdown of the multimers in plasma.

### 2.4. Platelet fibrinogen binding and P-selectin expression

The measurement of binding to platelets or expression on platelets of adhesion molecules is a more sensitive and specific technique to detect activated platelets than conventional platelet aggregometry. We measured platelet fibrinogen binding (PFB) and P-selectin expression (PSE) in whole blood using flow cytometry. Fibrinogen binding to platelets requires lower concentrations of activating stimuli than platelet secretion, and

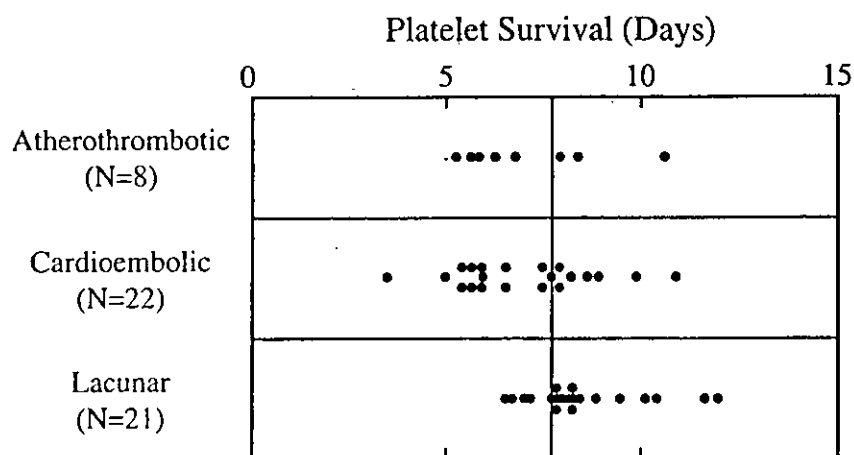


Fig. 1. Platelet survival in patients with three clinical categories of cerebral infarction. The vertical line represents mean minus 2 standard deviations of 10 normal adult non-smoking male volunteers. Significant shortening of platelet survival was frequent in patients with atherothrombotic and cardioembolic stroke, while only minimal shortening of platelet survival was observed in a small number of patients with lacunar stroke.

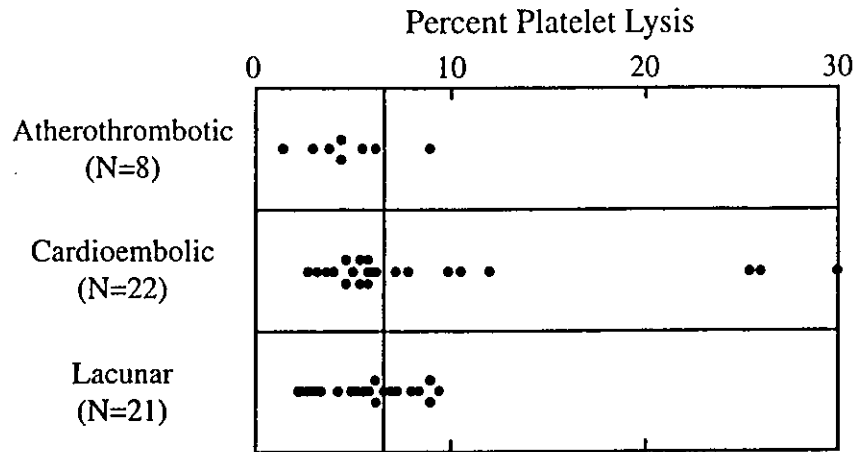


Fig. 2. Platelet lysis in patients with three clinical categories of cerebral infarction. The vertical line represents mean plus 2 standard deviations of 10 normal adult non-smoking male volunteers. A marked shortening of platelet lysis of over 10% was observed only in patients with cardioembolic stroke.

thus an early phase of platelet activation. P-selectin is expressed only by the degranulated platelets, thereby reflecting a late phase of platelet activation. Patients with atherothrombotic stroke showed significant increases in both of them (Fig. 4) [5]. Patients with lacunar stroke also showed significant increases in both of them, but PSE was significantly less than that in those with atherothrombotic stroke. These results indicate that stronger platelet activation occurs in atherothrombotic stroke than in lacunar stroke. Patients with cardioembolic stroke showed a significant increase in PSE without any increase in PFB. One possible explanation for this discrepancy might be an increase in the so-called “empty exhausted platelets”, which are refractory platelets that have undergone release reaction, in this subtype of ischemic stroke [2].

### 2.5. Percentage of reticulated platelets

Circulating platelets do not usually have RNA because they do not have nuclei. However, very young platelets newly produced by bone marrow have residual amounts of RNA. Recently, it was found that the fluorescent dye thiazol orange could stain residual RNA in platelets. These platelets are called “reticulated platelets”. We have established a technique to measure the percentage of reticulated platelets (%RT) as a marker of platelet

Table 2  
Shear-induced platelet aggregation in subtypes of cerebral ischemia

Subgroup	N	Mean	+/-	SD (%)	
Atherothrombotic stroke	21	57.9	+/-	10.4	
Cardioembolic stroke	11	48.3	+/-	11.8	
Lacunar stroke	31	49.2	+/-	8.1	
Transient ischemic attack	12	57.5	+/-	8.6	
Patient control	12	46.3	+/-	10.3	
Normal control	14	44.9	+/-	2.7	

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$ .

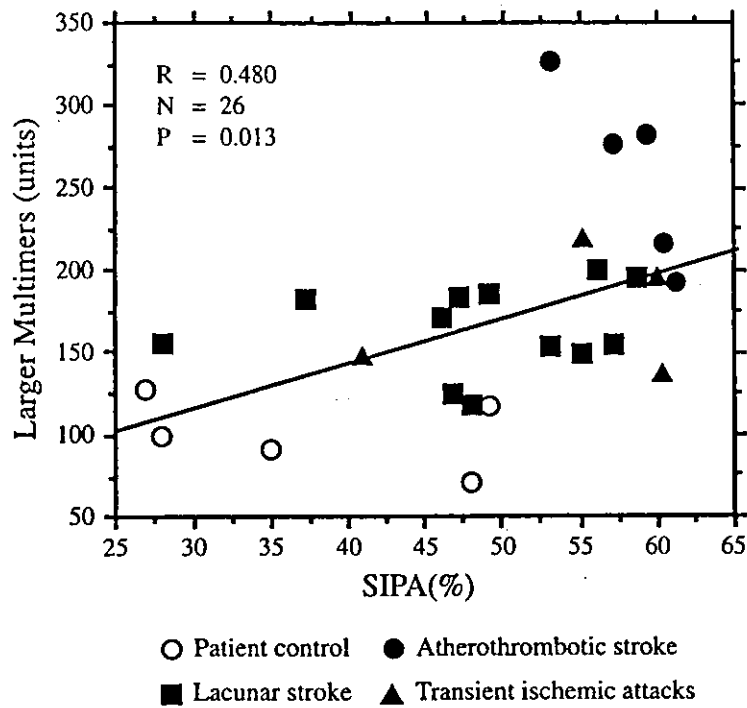


Fig. 3. Correlation between extent of shear-induced platelet aggregation and plasma level of larger von Willebrand factor (vWF) multimers. There was a significant correlation between the amount of larger vWF multimers and the extent of SIPA.

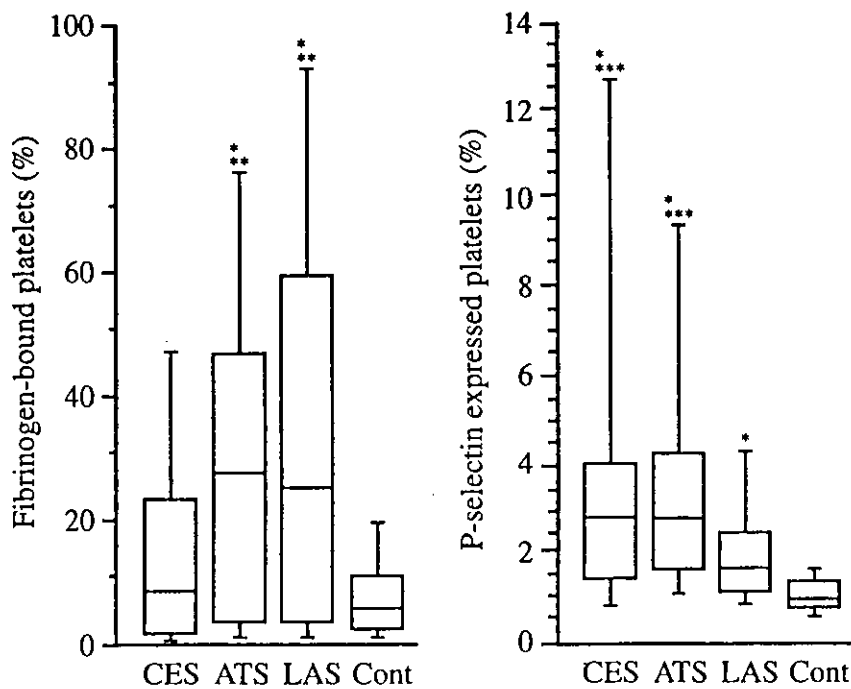


Fig. 4. Platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in subgroups of ischemic stroke patients untreated with antiplatelet agents and patient controls. CES: cardioembolic stroke; CONT: patient control. The box plots display median values with 25th and 75th percentiles, and the bar chart shows 10th and 90th percentiles. \* $p < 0.05$ , compared with control; \*\* $p < 0.05$ , compared with cardioembolic; \*\*\* $p < 0.05$ , compared with lacunar stroke.

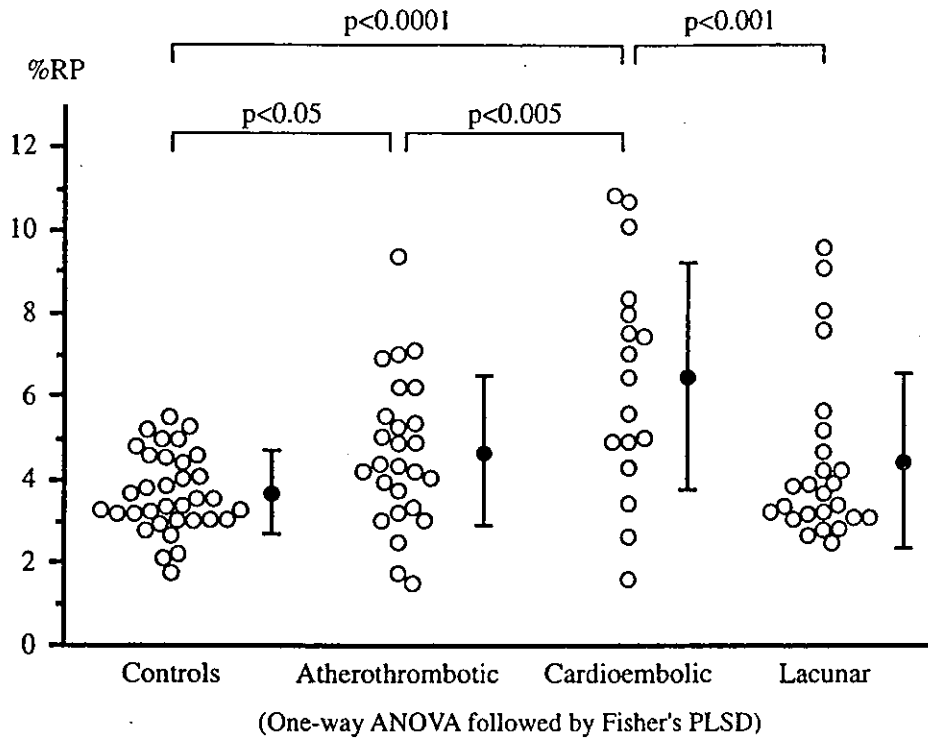


Fig. 5. %RP in ischemic stroke subtypes and controls.

turnover using thiazol orange by flow cytometry. %RT was significantly increased in patients with cardioembolic and atherothrombotic stroke but was not significantly increased in those with lacunar stroke (Fig. 5) [6]. In addition, patients with cardioembolic stroke had significantly higher %RT not only than controls but also than patients with atherothrombotic and lacunar stroke (Fig. 5) [6]. These results indicate that enhanced platelet turnover as a result of platelet consumption is most prominent in cardioembolic stroke among subtypes of ischemic stroke.

### 3. Inhibition of platelet function by antiplatelet therapy

#### 3.1. Aspirin

According to the meta-analysis by the Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT), antiplatelet therapy can significantly reduce vascular events including stroke, myocardial infarction and vascular death in high-risk patients with occlusive vascular disease [1]. Rates of risk reduction in vascular events were 23% with aspirin, 32% with ticlopidin, and 30% with aspirin plus dipyridamole [1].

As to the optimal dose of aspirin, according to the previous meta-analysis by the Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) [7], there was no significant difference in risk reduction of vascular events between high doses of 500 to 1500 mg, medium doses of 160 to 325 mg, and low doses of 75 to 150 mg, while gastrointestinal side effects were more frequent in high dose than in medium or low dose. Therefore, it was our consensus among

collaborators of the APT that an aspirin dose of 75 to 325 mg is recommended for the long-term prevention of vascular events.

On the other hand, in the new ATT's meta-analysis including very low doses of less than 75 mg, aspirin showed a J-shaped effect on vascular events [1]. That is, relative risk reductions of vascular events were 19% with high dose, 26% with medium dose, and 32% with low dose, all of which were statistically significant, while it was only 13% with very low dose, which was not statistically significant. Therefore, it is our new consensus among collaborators of the ATT that 75 to 150 mg of aspirin is recommended for long-term prevention of vascular events.

We studied the effects of aspirin on platelet aggregation in more than 600 consecutive patients with suspected cerebrovascular disease. A very low dose of 40 mg was enough to almost completely inhibit platelet aggregation induced by arachidonic acid, which is totally dependent on thromboxane (TX) A<sub>2</sub>. In contrast, platelet aggregation induced by ADP and platelet-activating factor, which is only partially dependent or independent on TXA<sub>2</sub>, was inhibited in a dose dependent manner (Fig. 6) [8].

Plasma levels of BTG and PF4 were not different between patients treated with 40 mg aspirin and those not treated with any antiplatelet agent (Fig. 7) [8]. They were significantly lower in patients treated with 81 mg of aspirin than in those untreated patients, although the mean values were almost the same as those in patients treated with 40 mg of aspirin. Finally, clear reductions in these platelet specific proteins were observed only in the patients treated with 162 mg or more doses of aspirin.

In addition, we studied the effects of aspirin on prostaglandin synthesis in stroke patients. Not only 11-dehydro-TXB<sub>2</sub>, a stable metabolite of TXA<sub>2</sub>, but also 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin (PG) F<sub>1</sub>-alpha, a stable metabolite of PGI<sub>2</sub>, in urine was reduced by 81 mg of aspirin, while neither 2,3-dinor-6-keto-PGF<sub>1</sub>-alpha nor 11-dehydro-TXB<sub>2</sub> in urine was significantly reduced by 40 mg of aspirin (Table 3) [8]. All of these issues described above might be related to the J-shaped effect of aspirin on vascular events.

### 3.2. Thienopyridines

According to the meta-analysis by the ATT on randomized controlled trials (RCTs) for direct comparison of aspirin with another antiplatelet agent, risk reductions of vascular events with ticlopidine and clopidogrel were 12% and 10% higher than that with aspirin, respectively, although these differences were not statistically significant [1]. However, another meta-analysis of RCTs for direct comparison of thienopyridines, which were ticlopidine and clopidogrel, with aspirin showed a statistically significant difference, that is, risk reduction of vascular events was significantly higher with thienopyridines than with aspirin [9].

We studied the effects of antiplatelet agents on SIPA in stroke patients. SIPA was not inhibited by aspirin but was inhibited by ticlopidine (Fig. 8) [4]. We observed in a phase II trial in Japanese stroke patients that clopidogrel inhibits SIPA as well. Therefore, the difference in the inhibition of SIPA between thienopyridines and aspirin might be attributable at least in part to the difference in risk reduction of vascular events between them. The target of thienopyridines such as ticlopidine and clopidogrel on the inhibition of platelet aggregation is ADP receptor on platelet membrane. This receptor is a 7-trans-

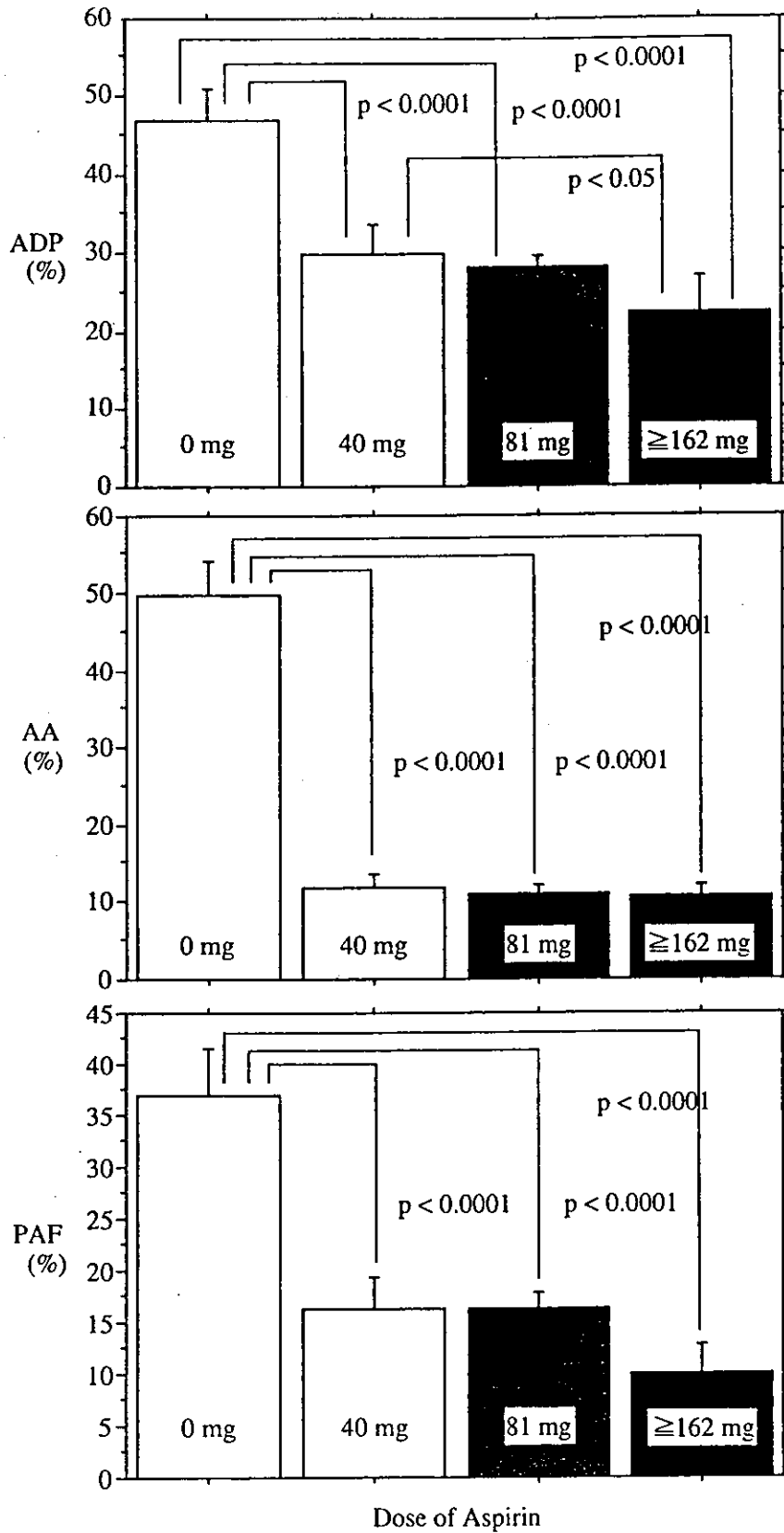
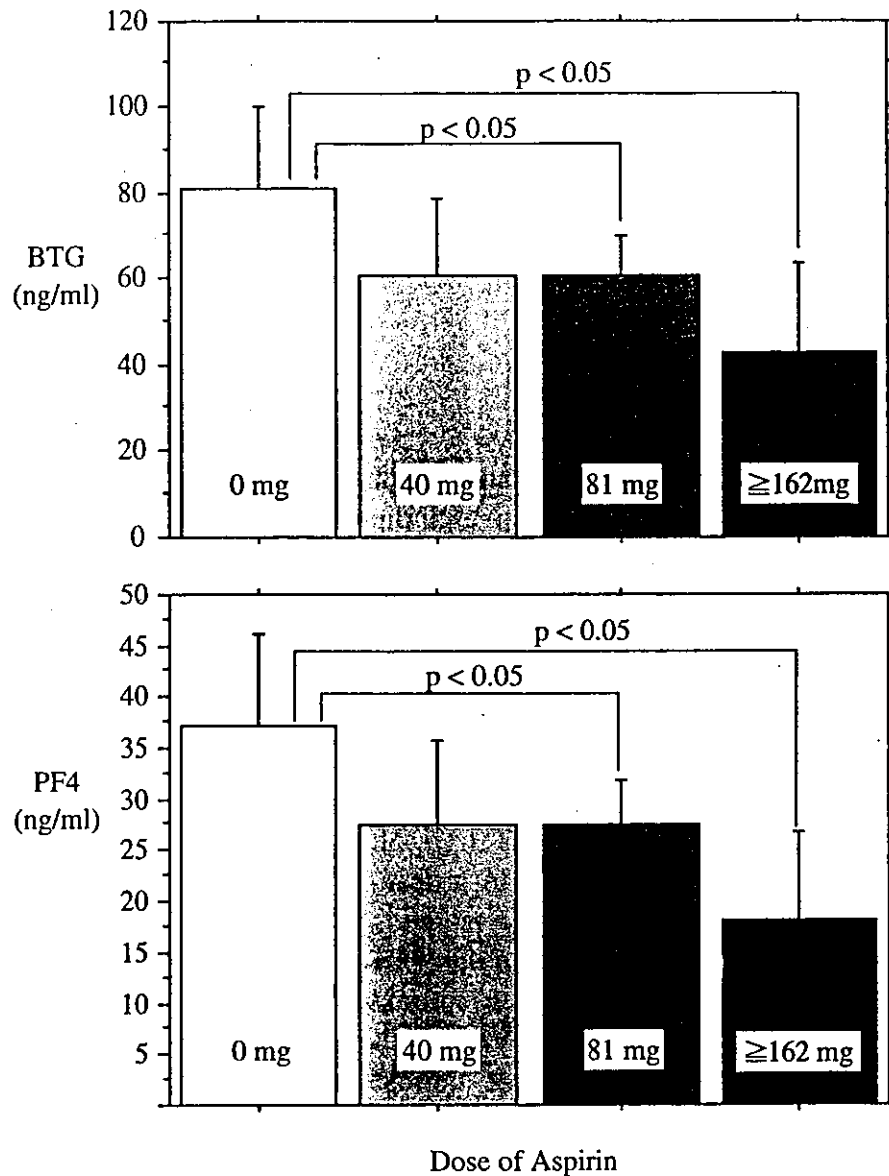


Fig. 6. Platelet aggregation induced by ADP, arachidonic acid (AA), and platelet-activating factor (PAF) in patients treated with or without various doses of aspirin.



ANOVA followed by Fisher's PLSD  
Error bars mean 95% confidence interval

Fig. 7. Plasma levels of beta-thromboglobulin (BTG) and platelet factor 4 (PF4) in patients treated with or without various doses of aspirin.

membrane type, which is coupled with inhibitory G-protein. Cloning of this receptor has currently been successful and it was named "P2Y<sub>12</sub>" [10]. It is known that SIPA at high shear requires ADP as a co-factor. Therefore, the mechanism mediated by ADP receptor might be related to the mechanism in the inhibition of SIPA by thienopyridines.

### 3.3. Dipyridamole

According to the meta-analysis by the ATT [1] on RCTs including European Stroke Prevention 1 (ESPS-1) [11] and ESPS-2 [12] for direct comparison of aspirin alone with aspirin plus another antiplatelet agent, there was no significant difference in risk reduction

Table 3

Effects of aspirin on urinary levels of 11-dehydro-thromboxane (TX) B<sub>2</sub> and 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin (PG) F<sub>1α</sub>

Dose (mg)	N	Eicosanoids	Before (pg/ml/cr.)	After (pg/ml/cr.)
40	7	11-dehydro-TXB <sub>2</sub>	969 ± 687	350 ± 212
		2,3-dinor-6keto-PGF <sub>1α</sub>	194 ± 92	176 ± 60
81	9	11-dehydro-TXB <sub>2</sub>	997 ± 543	373 ± 514*
		2,3-dinor-6keto-PGF <sub>1α</sub>	420 ± 200	177 ± 95**

\* $p < 0.05$ .

\*\* $p < 0.001$ .

of vascular events between aspirin alone and aspirin plus dipyridamole. However, ESPS-2 showed that the combination of aspirin and dipyridamole has an additive effect on secondary stroke prevention compared with either agent alone [12]. We have recently reported in an *in vitro* experiment that SIPA in whole blood was inhibited by only a high concentration of dipyridamole alone but was not inhibited by any concentration of aspirin alone, while it was clearly inhibited by combination with even low concentrations of dipyridamole and aspirin (Fig. 9) [13]. These results may explain at least in part the additive effect of aspirin plus dipyridamole in secondary prevention of stroke, which was shown by ESPS-2.

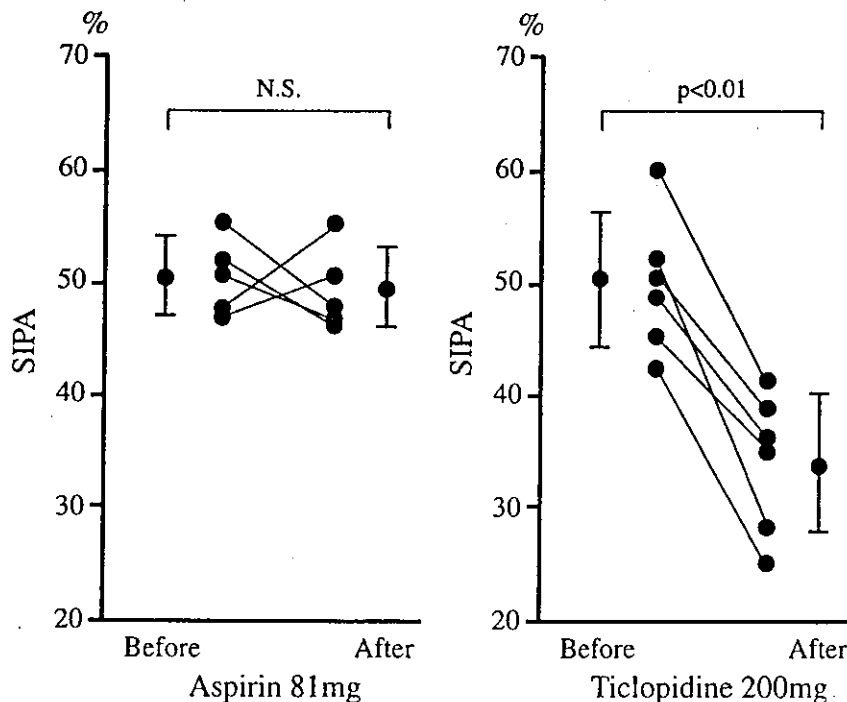


Fig. 8. Graphs show effects of oral aspirin (81 mg/day) and ticlopidine (200 mg/day) for 7 days on shear-induced platelet aggregation (SIPA) in patients with cerebral ischemia. Aspirin was administered to three patients with chronic cerebral infarction and two with transient ischemic attack, and ticlopidine was administered to four patients with chronic cerebral infarction and two with transient ischemic attack, who were supposedly in a steady state, among those entered into this study.



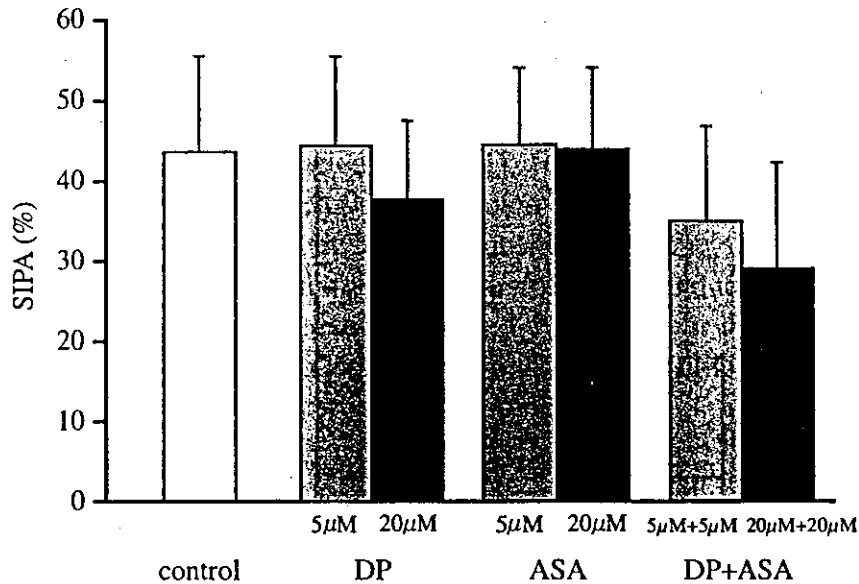


Fig. 9. Effects of dipyriamole (DP) and/or aspirin (ASA) on shear-induced platelet aggregation (SIPA).

### 3.4. Combination with aspirin and thienopyridine

According to the meta-analysis by the ATT, there was no significant difference in risk reduction of vascular events between aspirin alone and aspirin plus ticlopidine because there was only one RCT for direct comparison in patients with post-stenting acute coronary syndrome [14]. However, combination therapy with aspirin and ticlopidine is expected to be more effective on stroke prevention than monotherapy with either alone. Because, we have previously reported that combination of aspirin and ticlopidine can inhibit multipathway of platelet aggregation, thereby inhibiting *in vivo* platelet release reaction, consumption, and destruction [15]. We also studied the effects of aspirin and/or ticlopidine on PFB and PSE using flow cytometry. PFB was not inhibited by aspirin alone nor by ticlopidine alone, but it was inhibited by aspirin plus ticlopidine (Fig. 10) [5]. PSE was not inhibited by aspirin alone but by ticlopidine alone, although it was more markedly inhibited by aspirin plus ticlopidine (Fig. 10) [5]. It was suggested from these results that the combination of aspirin and ticlopidine is at least more potent than aspirin alone in the inhibition of platelet activation. An RCT is ongoing in Europe to compare aspirin alone versus aspirin plus another thienopyridine clopidogrel for the prevention of stroke or other vascular events in 7600 patients with TIA or minor stroke and at least one risk factor.

### 3.5. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Platelet GP IIb/IIIa inhibitors are potent antiplatelet agents because they block the binding of fibrinogen to platelet membrane GPIIb/IIIa, which is the final common pathway of platelet aggregation induced by all known platelet receptor agonists to date [16]. According to the meta-analysis by the ATT, risk reduction was significantly higher with aspirin plus GP IIb/IIIa inhibitor than with aspirin alone [1]. However, combination

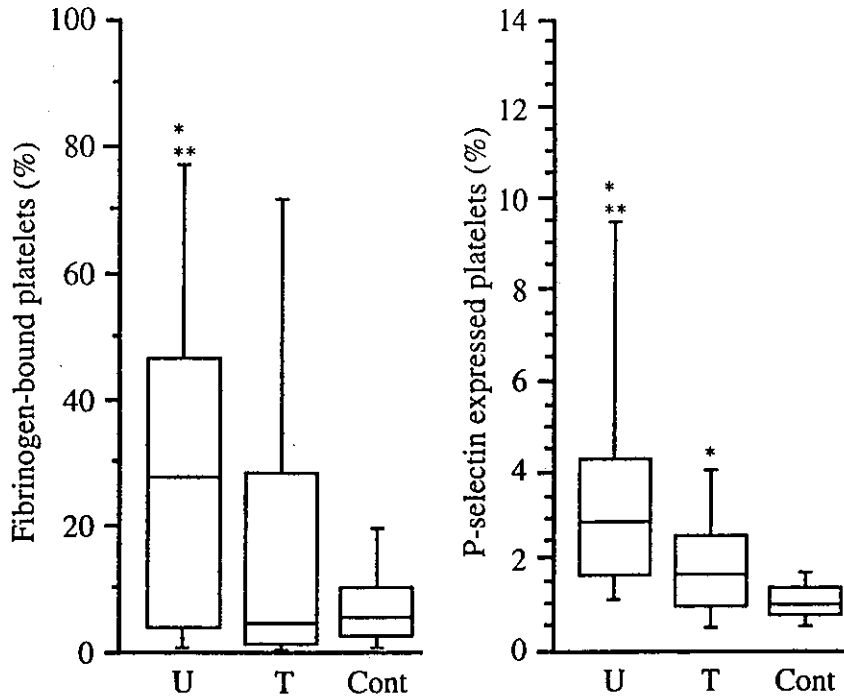


Fig. 10. Comparison of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression between patients treated and not treated with antiplatelet agents in atherothrombotic stroke. U: untreated, T: treated, CONT: patient control. The box plots display median values with 25th and 75th percentiles, and the bar chart shows 10th and 90th percentiles. \* $p < 0.05$ , compared with control group; \*\* $p < 0.05$ , compared with treated group.

therapy with aspirin and GP IIb/IIIa inhibitor produced major hemorrhagic complications more frequently than monotherapy with aspirin alone. In addition, RCTs to compare aspirin plus GP IIb/IIIa inhibitors with aspirin alone have been conducted in patients with acute coronary syndrome but have never been conducted in patients with acute stroke.

Platelet activation	Inducer	Concentration (nM)				
		0.1	1	10	100	1000
Fibrinogen binding	ADP	→	↓	↓	↓	↓
PAC-1 binding	ADP	→	↓	↓	↓	↓
P-selectin expression	ADP	→	→	→	→	→
	Shear stress	→	→	→	↑	↑
PMP** formation	A23187	→	→	→	→	→
	Shear stress	→	→	→	↑	↑

\* Abciximab, Tirofiban, Lamifiban

\*\* Platelet-derived microparticle

↓ Inhibition; → Unchanged; ↑ Accerelation

Fig. 11. Effects of GPIIb/IIIa inhibitors\* on platelet activation.

We studied in vitro effects of the GP IIb/IIIa inhibitors abciximab, tilofiban, and lamifiban on platelet activation. These GP IIb/IIIa inhibitors strongly inhibited ADP-induced platelet fibrinogen and PAC-1 binding, which is a marker of GP IIb/IIIa activation, even at lower concentrations (Fig. 11). However, they did not inhibit platelet PSE induced by ADP and platelet-derived microparticle formation induced by the calcium ionophore A23187 even at higher concentrations (Fig. 11). In addition, they rather enhanced platelet PSE and microparticle formation induced by shear stress at higher concentrations (Fig. 11). These unexpected results appear to be related to the fact that many oral GP IIb/IIIa inhibitors failed to show any clinical efficacy in RCTs conducted in patients with acute coronary syndrome [16].

### Acknowledgements

The studies described in this article have been supported in part by research grants for cardiovascular diseases from the Japanese Ministry of Health and Welfare (62-A-2, 9-A-8 and 12-A-2) and the Japanese Ministry of Education, Science, and Culture (0370425 and 11670645).

### References

- [1] Antithrombotic Trialists' Collaboration, Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *Br. Med. J.* 324 (2002) 71–86.
- [2] S. Uchiyama, M. Yamazaki, Y. Hara, et al., Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke, *Semin. Thromb. Hemost.* 23 (1997) 535–541.
- [3] S. Uchiyama, M. Yamazaki, S. Maruyama, et al., Shear-induced platelet aggregation and its inhibition by antiplatelet agents in cerebral ischemia, *Clin. Hemorheol.* 13 (1993) 623–626.
- [4] S. Uchiyama, M. Yamazaki, S. Maruyama, et al., Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia, *Stroke* 25 (1994) 1547–1551.
- [5] M. Yamazaki, S. Uchiyama, M. Iwata, Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease, *Thromb. Res.* 104 (2001) 197–205.
- [6] T. Nakamura, S. Uchiyama, M. Yamazaki, et al., Flow cytometric analysis of reticulated platelets in patients with ischemic cerebrovascular disease, *Thromb. Res.* 106 (2002) 171–177.
- [7] Antiplatelet Trialists' Collaboration, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients, *Br. Med. J.* 308 (1994) 81–106.
- [8] S. Uchiyama, T. Nakamura, M. Yamazaki, et al., Dose-dependent and dose-independent failure of platelet activation inhibition by aspirin in patients with cerebrovascular disease, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 9 (Suppl. 1) (2000) 47–48.
- [9] G.J. Hankey, C.L.M. Sudlow, D.W. Danbabin, et al., Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials, *Stroke* 31 (2000) 1779–1784.
- [10] H. Hollopeter, H. Jantzen, D. Vincent, et al., Identification of the platelet ADP receptor targeted by anti-thrombotic drugs, *Nature* 409 (2001) 202–207.
- [11] H.C. Diener, L. Cunha, C. Forbes, et al., European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke, *J. Neurol. Sci.* 143 (1996) 1–13.
- [12] ESPS Group, European Stroke Prevention Study, *Stroke* 21 (1990) 1122–1130.

- [13] T. Nakamura, S. Uchiyama, M. Yamazaki, et al., Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma, *Cerebrovasc. Dis.* 14 (2002) 264–282.
- [14] M.B. Leon, D.S. Baim, J.J. Popma, et al., A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting, *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 1665–1671.
- [15] S. Uchiyama, T. Nagayama, R. Sone, et al., Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia, *Stroke* 20 (1989) 1643–1647.
- [16] B.S. Coller, Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions, *Thromb. Haemost.* 86 (2001) 427–443.

## Section II. 神経・筋疾患の entity

### 1. 脳血管障害

#### 【概念】

脳血管障害は脳の血管に1次的な原因があつて脳組織に障害を生じる病態であるが、外傷によるものは除かれる。また、脳卒中 stroke とは、脳血管障害によって急激に局所神経症状を生じる病態であり、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血がある。アメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所による脳血管障害の分類第3版(NINDS-III)では、脳血管障害を無症候性、局所脳機能不全、血管性痴呆、高血圧性脳症に分類し、さらに局所脳機能不全を一過性脳虚血発

表 II-1-1 アメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所(NINDS)による脳血管障害分類第3版(NINDS-III)

- I. 臨床病態
  - A. 無症候性
  - B. 局所性脳機能不全
    1. 一過性脳虚血発作(TIA)
      - a. 頸動脈系
      - b. 椎骨脳底動脈系
      - c. 両動脈系
      - d. 動脈系不明
      - e. TIAの疑い
    2. 脳卒中
      - a. 経過
        - 1) 改善型
        - 2) 悪化型
        - 3) 安定型
      - b. 脳卒中中の病型
        - 1) 脳出血
        - 2) くも膜下出血
        - 3) 脳動脈奇形に伴う頭蓋内出血
        - 4) 脳梗塞
          - a) 発生機序：(1)血栓性、(2)塞栓性、(3)血行動態性
          - b) 臨床概念：(1)アテローム血栓性、(2)心塞栓性、(3)ラクナ、(4)その他
          - c) 部位による症候：(1)内頸動脈、(2)中大脳動脈、(3)前大脳動脈、(4)椎骨脳底動脈系 [(a)椎骨動脈、(b)脳底動脈、(c)後大脳動脈]
  - C. 血管性痴呆
  - D. 高血圧性脳症

作 transient ischemic attack(TIA)と脳卒中に分類し、脳卒中中の病型として脳出血、くも膜下出血、動脈奇形による頭蓋内出血、脳梗塞に分類している(表 II-1-1)。

無症候性とは脳卒中は発症していないが、各種画像検査により脳梗塞、動脈瘤、頸動脈狭窄等の病変がみられるものである。血管性痴呆とは多発性脳梗塞(多発梗塞性痴呆)やBinswanger病(進行性皮質下性動脈硬化性脳症)により痴呆を呈する病態である。Binswanger病は大脳白質のびまん性の虚血性脱髄病変を特徴とする。高血圧性脳症は悪性高血圧や褐色細胞腫等において著明な血圧上昇により脳浮腫を生じ、頭痛、意識障害、痙攣等を呈する病態である。

脳卒中は日本人の死因として癌に次いで心臓病と第2位を競っている。脳出血の減少により死亡率は減少しているが、受療率・有病率では高齢化と糖尿病や高脂血症の増加により増加し続けている。中でも、脳梗塞患者が増加しており、脳梗塞が全体の約75%を占め、脳出血が15%、くも膜下出血が10%というのが最近の疫学動向である。

#### 【病態生理】

##### a) 脳梗塞

脳梗塞は脳血管が閉塞することにより脳組織が虚血から壊死に陥る病態であり、NINDS-IIIでは発生機序により血栓性、塞栓性、血行動態性に、臨床概念によりアテローム血栓性、心塞栓性、ラクナ、その他に分類している(表 II-1-1)。

血栓性とは頸部や頭蓋内の動脈硬化巣に血栓が形成されて脳血管が閉塞するもので、塞栓性には心原性と動脈原性(動脈-動脈塞栓)があり、血行動態性とは主幹動脈病変(閉塞や高度狭窄)の存在下に灌流圧低下が原因となって生じる境界域梗塞や終末域梗塞のことである。

アテローム血栓性梗塞は頭蓋外の大血管や頭蓋内の主幹動脈に形成された粥腫斑 atheromatous plaque に生じた血小板主体の血栓に起因する脳梗塞であり(表 II-1-2)、動脈-動脈塞栓と境界域梗塞はアテローム血栓性梗塞に含まれる(図 II-1-1)。心塞栓性梗塞(心原性脳塞栓症)は心疾患(心房細動、弁膜症、心筋症、心筋梗塞、左心室瘤、洞不全症候群、卵円孔開存等)が原因となり、左心房、左心室、深部静脈(奇異性塞栓)に形成されるフィブリン主体の血栓に起因する脳梗塞であり、ラクナ梗塞は穿通枝の細動脈硬化に起因する直径15mm以下の深部小梗塞である(表 II-1-2)。

その他の脳梗塞の原因には血液凝固異常(多血症、血小板増加

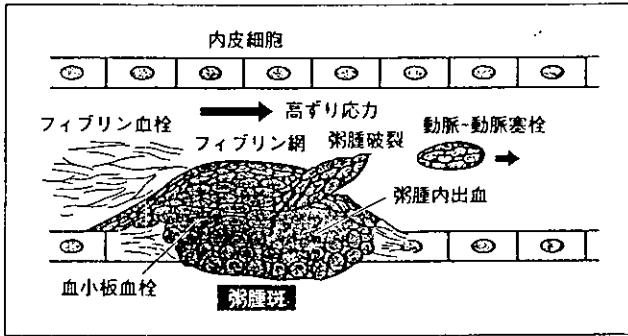


図 II-1-1 アテローム血栓性脳梗塞の発生機序

症, DIC, 過粘稠症候群, 先天性血栓性素因, 抗リン脂質抗体症候群等), 動脈硬化以外の血管壁の異常(血管炎症候群, 動脈解離, 線維筋性形成異常症 fibromuscular dysplasia, 動脈瘤等), 血管攣縮(くも膜下出血, 片頭痛, 薬物中毒等)等がある。

b) 一過性脳虚血発作(TIA)

TIA は脳梗塞の前兆として重要な病態であるが, 24 時間以内に消失する局所脳虚血症状と定義され, 20-40% は脳梗塞に移行する。TIA の大部分は持続が数分(2-15 分)であり, plaque に形成される血小板主体の血栓の剥離による微小塞栓に由来するのでアテローム血栓性梗塞の前段階として重要である(図 II-1-2)。心原性 TIA は微小塞栓性 TIA より持続が長く, 起立や血圧低下により

誘発される症例では血行動態性 TIA を疑う必要がある。また, 血液凝固異常, 動脈硬化以外の血管壁の異常, 血管攣縮等, 脳梗塞の原因となる病態はすべて TIA の原因になる。

c) 脳出血

脳出血は高血圧による穿通枝の血管壊死(lipohyalinosis)に起因する小動脈瘤が破綻して生じ, 被殻, 視床, 橋, 小脳に好発し, 特に前 2 者が多い。皮質および皮質下の出血は高血圧の他に, 血液疾患(出血性素因), 薬剤(抗血栓薬等), 脳腫瘍(原発性, 転移性), 血管奇形(動静脈奇形, 血管腫, モヤモヤ病等), アミロイドアンギオパチー amyloid angiopathy 等が原因となる。特に, 高齢者で皮質出血(脳葉型出血)を多発・再発する場合にはアミロイドアンギオパチーを疑う必要がある。

d) くも膜下出血

くも膜下出血は中・高年では脳動脈瘤, 若年では動静脈奇形(AVM)の破綻が原因となる。脳動脈瘤は嚢状と紡錘状があるが, 破綻しやすいのは嚢状であり, Willis 動脈輪の前半部, 特に前交通動脈, 内頸動脈・後交通動脈分岐部, 中大脳動脈分岐部に好発し, 後半部では脳底動脈先端部に多い。嚢状動脈瘤では病理学的に中膜や内弾性板に欠損がみられるが, 先天性の素因に後天性の要因が加わって生じると推測されている。紡錘状動脈瘤は動脈硬化が原因となり, この他に細菌性(感染性心内膜炎), 解離性, 外傷性動脈瘤もくも膜下出血の原因となる。脳血管奇形は胎生期の異常により生じる先天奇形であり, 毛細管拡張, 静脈瘤, 海綿状

表 II-1-2 脳梗塞の臨床概念による病型分類

臨床概念	アテローム血栓性	心塞栓性	ラクナ	その他
病 因	大血管の粥状硬化	左房・左室・静脈血栓	穿通枝の細動脈硬化	血液凝固異常, 血管壁の異常, 血管攣縮等
リスクファクター	高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙	心内塞栓源	高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙	
梗塞の部位・大きさ	皮質/中〜大	皮質/大	皮質下/小	皮質または皮質下
血栓の組成	血小板主体	フィブリン主体	不明	フィブリン主体またはフィブリン・血小板複合体
抗血栓療法	抗血小板療法	抗凝固療法	抗血小板療法	抗凝固療法または抗血小板療法

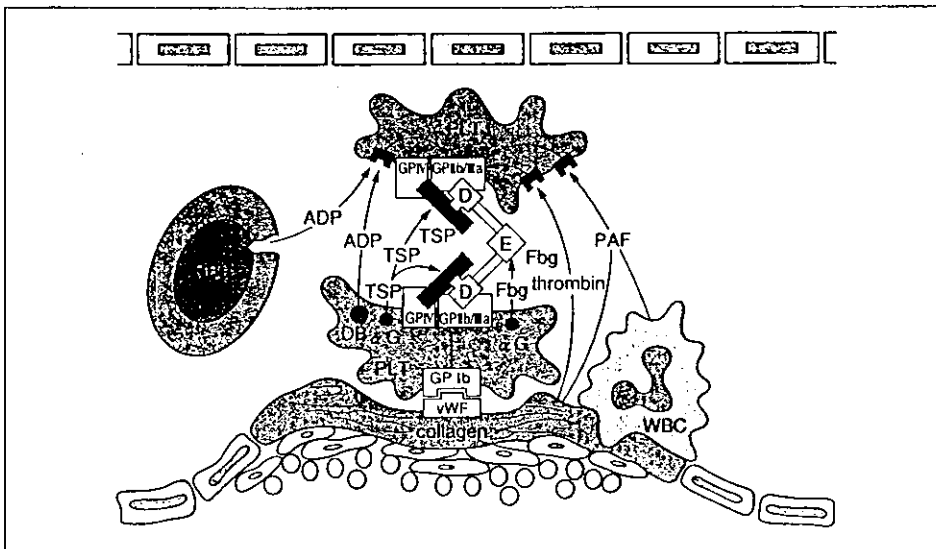


図 II-1-2 血小板の粘着と凝集の分子生物学的機構

- ADP: アデノシン 5'-ニリン酸
- αG: α 顆粒
- D: D ドメイン
- DB: 濃染顆粒
- E: E ドメイン
- Fbg: フィブリンノーゲン
- GP: 糖蛋白
- PAF: 血小板活性化因子
- PLT: 血小板
- RBC: 赤血球
- TSP: トロンボスポンジン
- vWF: von Willebrand 因子
- WBC: 白血球

血管腫, AVM, 静脈性血管腫に分類されるが, くも膜下出血の原因としては AVM が重要であり, 海綿状血管腫は主として脳出血の原因となる。

## 【臨床症状】

### a) 脳梗塞

NINDS-III では脳卒中を時間経過(temporal profile)により悪化型, 安定型, 改善型に分類している(表 II-1-1)が, アテローム血栓性脳梗塞では進行性脳卒中 progressing stroke を呈しやすいので悪化型が多く, 心原性脳塞栓症は突発完成型とよばれ, 安定型が多いが, 大梗塞により悪化型を示す症例と超早期再開通により劇的に軽快する spectacular shrinking deficit とよばれる改善型を示す症例もある。ラクナ梗塞は穿通枝が終末枝のため短時間で完全虚血に陥るので大部分は安定型または改善型を示す。

アテローム血栓性梗塞や心原性塞栓では主幹動脈やその分枝を閉塞させるため皮質徴候や半球徴候を呈しやすい。皮質症候群として, 内頸動脈系梗塞では失語, 失行, 失認, 同名半盲, 共同偏視等の皮質・半球症状がみられ, さらに優位半球では Gerstmann 症候群, 劣位半球では視空間失認等を呈する。半球症候群では皮質徴候とともに顔面を含む反対側の片麻痺と感覚鈍麻を伴う。また, 内頸動脈閉塞症では眼動脈分枝部より近位で閉塞すると同側の視力障害を伴い, 前大脳動脈閉塞症では運動領野の傍正中部のみに梗塞を生じるため下肢の単麻痺を呈する。

椎骨脳底動脈系梗塞では後頭葉, 視床, 側頭葉内側(辺縁葉), 小脳, 脳幹の各症候群を示す。後大脳動脈閉塞症では後頭葉梗塞により黄斑回避を伴った同名半盲, 両側の閉塞症では皮質盲を呈し, 塞栓症が多く, 脳底動脈閉塞症では両側橋腹側梗塞による全遠心路遮断のため閉じ込め症候群 locked-in syndrome を呈し, 椎骨動脈や後下小脳動脈の閉塞による延髄外側梗塞では Wallenberg 症候群を生じる。また, 脳幹梗塞では同側の脳神経麻痺と対側の片麻痺を呈する特徴的な症候群がみられ, 中脳梗塞では動眼神経交代性片麻痺(Weber 症候群), 橋梗塞では顔面神経交代性片麻痺(Millard-Gubler 症候群), 延髄内側梗塞では舌下神経交代性片麻痺(Jackson 症候群)を呈する。脳幹梗塞では種々の異常眼球運動が出現するのも特徴で, 内側縦束(MLF)症候群, one and a half 症候群, Parinaud 症候群, 対側を向く共同偏視, 斜偏視等がみられる。

ラクナ梗塞では皮質徴候や半球徴候はみられず, 皮質下の要素的な症候を呈するが, いわゆるラクナ症候群としては pure motor hemiparesis(感覚障害を伴わない片麻痺), pure sensory stroke(片麻痺を伴わない半身感覚障害), ataxic hemiparesis(片麻痺と同側の運動失調), dysarthria clumsy hand syndrome(構音障害と一側の手の巧緻運動障害), sensorimotor stroke(片麻痺と同側の感覚障害)が知られている。また, 多発性ラクナ梗塞では仮性球麻痺, 血管性パーキンソンズム, 皮質下性痴呆を呈する。

### b) 一過性脳虚血発作(TIA)

脳梗塞で生じる症状はすべて TIA でも生じ得るが, NINDS-III の診断基準によれば, 内頸動脈系 TIA では, ①一肢または同側上下肢の運動麻痺, ②一肢または同側上下肢の感覚障害, ③失語,

④一側の視力障害(一過性黒内障), ⑤同名半盲を生じ, 椎骨脳底動脈系 TIA では, ①一肢または左右上下肢のさまざまな組み合わせの運動麻痺, ②一肢または左右上下肢のさまざまな組み合わせの感覚障害, ③両眼の視力消失(皮質盲), ④同名半盲, ⑤平衡障害と運動失調, ⑥複視・嚥下障害・構音障害・回転性めまいの 2 つ以上の組み合わせか ①~⑤ との組み合わせで生じた場合に TIA と診断される。

### c) 脳出血

被殻出血では片麻痺, 半身感覚障害, 水平共同偏視, 視床出血では片麻痺, 半身の感覚障害・疼痛(視床痛), 下方共同偏視, 橋出血では四肢麻痺, pinpoint pupil, ocular bobbing, 小脳出血では回転性めまい, 嘔吐, 後頭部痛, 失立失歩, 小脳失調, 皮質下出血では種々の皮質症状や半球症状を生じる。また, 大出血や脳幹出血では種々の程度の意識障害, 異常呼吸(Cheyne-Stokes 呼吸, 中枢性過呼吸, 群発呼吸, 吸気性無呼吸等), 脳ヘルニア徴候(鉤ヘルニアによる動眼神経麻痺等)を伴う。

### d) くも膜下出血

これまでに経験したことのないような激しい頭痛が特徴であり, 項部硬直や Kernig 徴候等の髄膜刺激症状がみられる。頭蓋内圧亢進や水頭症の程度に応じて意識障害が進行する。局所脳症状は通常みられないが, 動脈瘤や血腫が局所的に進展したり, 血管攣縮により脳梗塞を併発すると巣症状を生じ得る。例えば, 内頸動脈・後交通動脈分枝部動脈瘤では動眼神経麻痺, 前交通動脈瘤では精神症状, 中大脳動脈瘤では片麻痺がみられることがある。

## 【検査所見】

### a) 頭部 CT 検査

脳梗塞は CT 上, 低吸収域として認められる。アテローム血栓性梗塞では皮質を含む中等大以上の梗塞がみられる(図 II-1-3 左)。心原性脳塞栓症では皮質性または半球性の大梗塞がみられることが多く, 出血性梗塞を呈しやすいのが特徴である(図 II-1-4)。ラクナ梗塞では皮質下の直径 15 mm 以下の円形または卵円形の小梗塞を認める(図 II-1-5)。また, アテローム血栓性梗塞や心原性脳塞栓症で中大脳動脈の水平部が閉塞すると, 基底核にラクナより大きなコンマ形の梗塞(線条体内包梗塞 striatocapsular infarction)がみられる(図 II-1-6)。表在性境界域梗塞では低吸収域が前大脳動脈と中大脳動脈の境界域(上前頭溝周辺部)や中大脳動脈と後大脳動脈の境界域(側頭・頭頂・後頭三角)の皮質・皮質下にみられ(図 II-1-7), 深部境界域梗塞では半卵円中心や放線冠に線状または融合性の低吸収域を認める(図 II-1-3 右)。

脳出血は CT 上, 高吸収域として認められる(図 II-1-8)。高吸収域の周辺には浮腫による低吸収域を伴う。高血圧性脳内出血では, 高吸収域は好発部位である被殻, 視床, 橋, 小脳, 皮質下にみられるが, アミロイドアンギオパチーでは皮質に高吸収域がみられ, しばしば多発する(図 II-1-9)。脳出血も陳旧化すると 1 ヶ月前後で辺縁から血腫が吸収され, 数ヶ月で嚢胞状の低吸収域となり, 好発部位も共通なためラクナ梗塞との鑑別を要するが, ラクナ梗塞が円形ないし卵円形なのに対してスリット状を呈することが多い(図 II-1-5)。

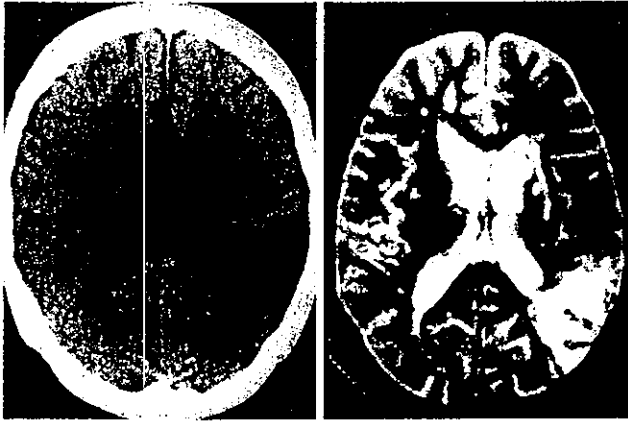


図 II-1-3 アテローム血栓性脳梗塞の CT 像(左)および同一症例の MRI T<sub>2</sub> 強調画像(右)  
CT 像では中大脳動脈領域の皮質を含む中等大の低吸収域がみられる。MRI 像では CT と同一部位に高信号域がみられるが、CT では明らかではない放線冠や前頭葉の小梗塞(ラクネ)や線状の深部境界域梗塞もみられる。

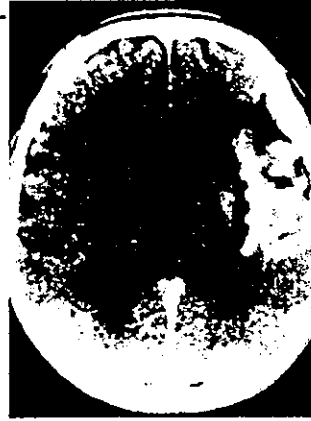


図 II-1-4 僧帽弁狭窄症と心房細動の合併例に生じた出血性梗塞  
中大脳動脈領域の皮質を含む大きな低吸収域の中に不規則な高吸収域がみられる。

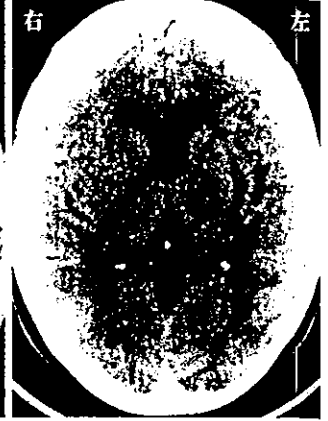


図 II-1-5 基底核の小梗塞と陳旧性脳出血の CT 像  
右基底核には多発性の小さな低吸収域(ラクネ)がみられる。左被殻にはスリット状の細長い低吸収域がみられるが、これは梗塞ではなく陳旧性の脳出血である。



図 II-1-6



図 II-1-7

図 II-1-6 線条体内包梗塞の CT 像  
基底核にラクナより大きなコマ状の低吸収域を認める。

図 II-1-7 境界域梗塞の CT 像  
前大脳動脈と中大脳動脈の境界域である上前頭溝を挟む領域に低吸収域がみられる。

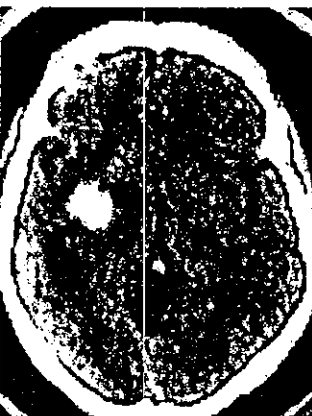


図 II-1-8

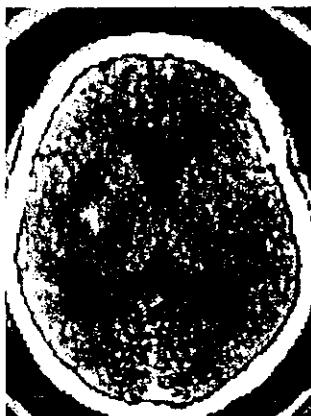


図 II-1-9

図 II-1-8 被殻出血の CT 像  
被殻に高吸収域がみられ、周辺に浮腫を伴っている。このような小出血では臨床症状のみから脳梗塞と鑑別するのはきわめて困難である。

図 II-1-9 アミロイドアンギオパチーの CT 像  
前頭葉に多発性の高吸収域を認める。



図 II-1-10 ラクナ梗塞の MRI  
T<sub>2</sub> 強調画像  
両側の基底核と視床に多発性の小さな高信号域を認める。

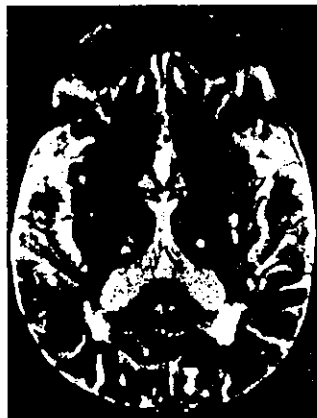


図 II-1-10

図 II-1-11 陳旧性脳出血の MRI  
T<sub>2</sub> 強調画像  
右基底核に多発性の小さな高信号域(ラクナ)とともにヘモジデリン沈着を反映する低信号域を認める。



図 II-1-11

図 II-1-12 心房細動患者に生じた発症当日の脳梗塞の拡散強調画像  
右基底核にラクナより大きな梗塞巣(線状体内包梗塞)を認める。



図 II-1-12

くも膜下出血では脳槽内に高吸収域が認められる。しかし、出血が少量(minor leakage)の場合にはくも膜下腔の不明瞭化または消失しかみられないこともある。続発する水頭症による脳室拡大を伴うことが多い。血管攣縮による浮腫や脳梗塞により脳実質内に低吸収域を認めることがある。

#### b) 頭部 MRI 検査

脳梗塞は T<sub>1</sub> 強調画像で低信号、T<sub>2</sub> 強調画像で高信号に描出される(図 II-1-3 右)。MRI は小梗塞、不全軟化巣、浮腫に CT より高い検出感度を示す(図 II-1-10)。また、軽度の出血性梗塞(漏出性出血や点状出血)も T<sub>1</sub> 強調画像で皮質の線状高信号域や基底核の点状高信号域として鋭敏に検出する。

脳出血は経時的变化を示す。急性期には酸化ヘモグロビン(Hb)により T<sub>1</sub> で低信号、T<sub>2</sub> で高信号を示し、次いで還元型 Hb が増加すると T<sub>2</sub> も低信号となり、その後還元型 Hb がメト Hb に変化するため T<sub>1</sub> 高信号、T<sub>2</sub> 低信号となり、亜急性期には T<sub>1</sub> と T<sub>2</sub> の両方で高信号となり、慢性期になるとヘモジデリンにより T<sub>1</sub> と T<sub>2</sub> の両方で低信号となる。したがって、慢性期の脳出血をラクナ梗塞と鑑別するには T<sub>2</sub> 強調画像が有用であり、ラクナ梗塞では高信号を示すのに対して陳旧性脳出血では低信号を示すことから鑑別可能である(図 II-1-11)。その他、動脈瘤、動静脈奇形、海綿状血管腫、モヤモヤ病が MRI 上、flow void sign として無信号に描出されたり、動脈閉塞が flow void sign の消失として発見されることがある。

最近、MRI の新しい撮像技術として、拡散強調画像 diffusion-weighted image(DWI)や血流強調画像 perfusion-weighted image(PWI)が登場し、脳梗塞の超急性期診断に用いられている。DWI では発症直後から虚血病巣が高信号域として描出される(図 II-1-12)、PWI で血流低下がみられるが、DWI ではまだ虚血には陥っていない領域(diffusion-perfusion mismatch)がペナンプラ penumbra とよばれる可逆的な血流低下部位と判定され、治療の標的とされる。

#### c) 脳血管撮影

脳血管撮影はカテーテルを動脈内に挿入する侵襲的な検査であり、合併症も無視できないことから、CT や MRI のように全例に

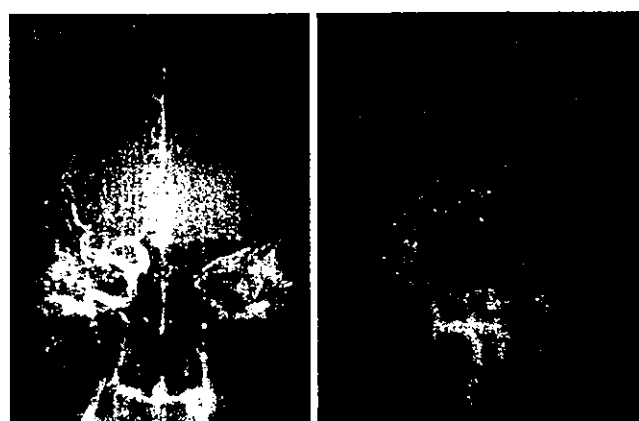


図 II-1-13 内頸動脈造影の正面像(左)と側面像(右)  
中大脳動脈水平部(M1)に閉塞を認める。

スクリーニング検査として施行するわけにはいかない(図 II-1-13)。しかし、くも膜下出血では原因となった動脈瘤(図 II-1-14)や動静脈奇形(図 II-1-15)の検索に必須であり、脳出血でも皮質や皮質下等の出血では原因検索のため脳血管撮影を施行する必要がある。また、スクリーニング検査で頸動脈に 70% 以上の狭窄が疑われる TIA や軽症脳梗塞では内膜摘除術の適応があるので、脳血管撮影により正確な狭窄率を測定する必要がある。さらに、モヤモヤ病、動脈解離、血管炎、線維筋性形成異常症が疑われる症例にも脳血管撮影の適応がある。

#### d) 非侵襲的血管画像検査

頸部超音波検査は TIA や脳梗塞患者における頸動脈病変のスクリーニング検査としてきわめて有用であり、脳梗塞の病型診断には必須である(図 II-1-16, 17)。また最近、脳内に流入する微小塞栓の検出手段として経頭蓋ドプラ法が注目されている(図 II-1-18)。磁気共鳴血管画像(MRA)は頸部や脳内の主幹動脈病変のスクリーニング検査としては血管を全長にわたって観察できる利点があるが、超音波検査より高価なことから脳血管撮影より精度の劣ることが欠点である(図 II-1-19)。



図 II-1-14

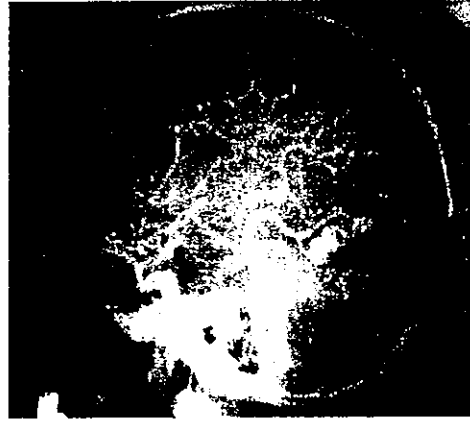


図 II-1-15

図 II-1-14 内頸動脈撮影斜位像  
前交通動脈に囊状動脈瘤を認める。

図 II-1-15 動静脈奇形の内頸動脈撮影側面像  
側頭葉に血管塊(nidus)を認め、中大脳動脈が輸入動脈(feeding artery)、辺縁静脈が導出静脈(drainng vein)になっている。

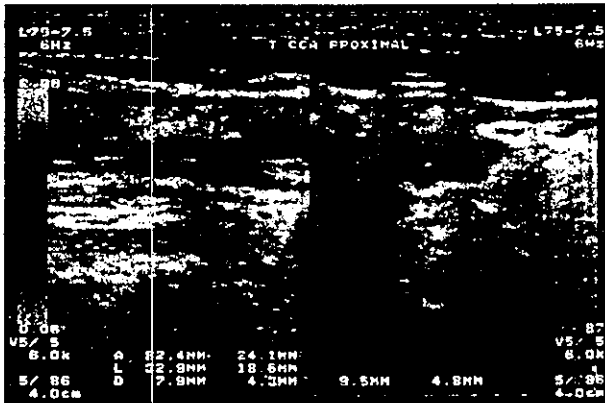


図 II-1-16



図 II-1-17

図 II-1-16 duplex超音波装置による頸動脈分岐部のカラーBモード断層エコー図の縦断像(左)と横断像(右) [巻頭カラー参照]  
内頸動脈の内膜中膜複合体の肥厚と内腔の狭窄を認める。

図 II-1-17 頸動脈分岐部のカラーBモード断層エコー図  
粥腫斑 plaque の内部が低エコーを示しており、粥腫破裂を生じやすい不安定粥腫と考えられる。

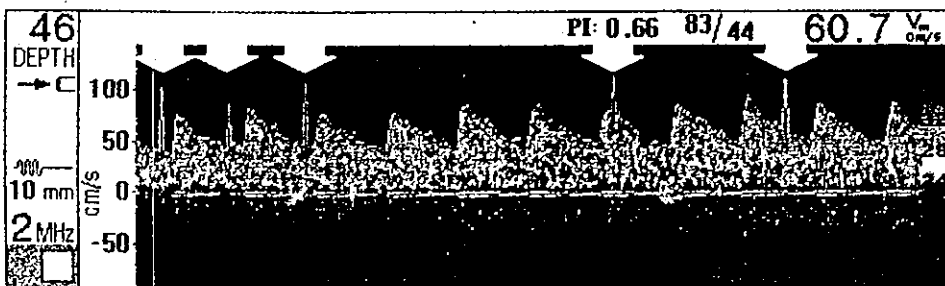


図 II-1-18 TCDにおける embolic signals [巻頭カラー参照]  
心房中隔欠損症例に microbubble を静注すると、microbubble が大循環に流入して、TCD(transcranial Doppler sonography)で high intensity transient signal (HITS)として検出される。

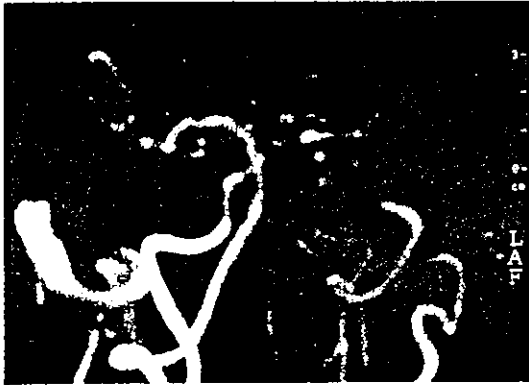


図 II-1-19 頭部 MRA  
内頸動脈系と椎骨脳底動脈系に多発性の狭窄性病変を認める。

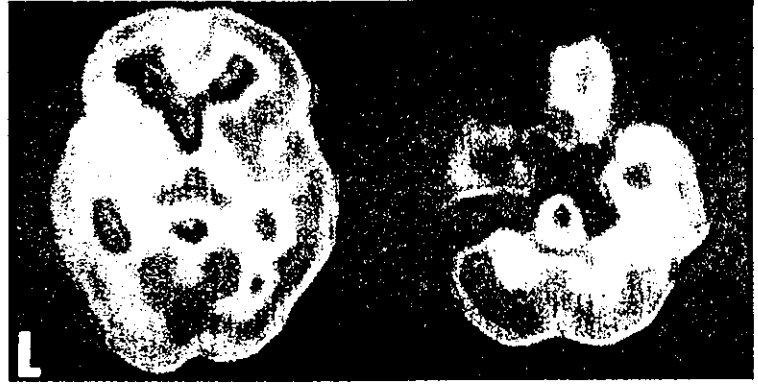


図 II-1-20 左線条体内包梗塞例の脳血流シンチグラフィ(SPECT) [巻頭カラー参照]  
血流低下が左基底核のみならず左内頸動脈領域全体に認められる。

e) 脳血流シンチグラフィ

SPECT(single photon emission computerized tomography)は放射性同位元素(RI)をラベルした hexamethyl-propylene-amine-oxime(HMPAO), amphetamine (IMP), ethyl-cysteinate dimer (ECD)等のアミン化合物を脳血流トレーサーとして RIの集積を脳血流の画像として描出する検査であり、脳虚血による血流低下部位の検出に有用であり、二酸化炭素やダイアモックスの負荷試験により血管の拡張能を評価できる(図 II-1-20)。

f) 凝血学的分子マーカー

アテローム血栓性脳梗塞では血小板活性化を反映して  $\beta$ -thromboglobulin( $\beta$ TG)や血小板第4因子(PF4)等の血小板特異蛋白の血中濃度が増加する(表 II-1-3)。心原性脳塞栓症ではトロンビン生成によるフィブリン血栓の形成とそれに引き続く二次線溶の亢進(フィブリン回転の亢進)を反映して fibrinopeptide A (FPA), thrombin-antithrombin III complex(TAT), prothrombin fragment 1+2(F1+2), soluble fibrin monomer complex (SFMC)等の凝固系分子マーカーや D-dimer, FPA,  $\beta$ 15-42, plasmin- $\alpha_2$ -plasmin inhibitor complex(PIC)等の線溶系分子マーカーの著明な増加が診断に有用である(表 II-1-3)。アテローム血栓性脳梗塞でも進行性・動揺性脳卒中中では凝固系のマーカーが軽度から中等度増加する症例がみられるが、ラクナ梗塞ではこれらの凝固・線溶活性化所見はみられない(表 II-1-3)。

【診 断】

a) 脳梗塞

急性局所性脳症候群を呈した症例のうち、CT(図 II-1-3 左, 4~7)や MRI(図 II-1-3 右, 10)で梗塞巣を認めれば診断は確実となるが、梗塞巣が明らかになるには数日を要するので、発症直後の症例では緊急 CT で頭蓋内出血が否定されれば脳梗塞とみなして治療を開始することになる。また、CT で梗塞巣が出現していない超早期でも SPECT で血流低下部位を検出することにより脳梗塞と診断できる場合がある(図 II-1-20)。さらに最近では DWI で発症直後から脳梗塞を診断できるようになった。

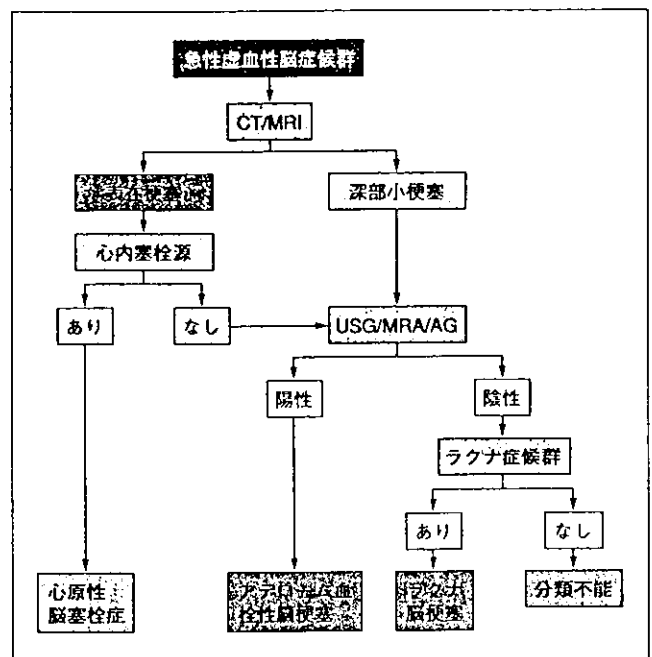


図 II-1-21 NINDS Stroke Data Bank による脳梗塞病型分類法  
CT: computerized tomography, MRI: magnetic resonance imaging, USG: ultrasonography, MRA: magnetic resonance angiography, AG: angiography.

表 II-1-3 脳梗塞の臨床病型と血小板・凝固・線溶活性化

病 型	血小板	凝固	線溶
アテローム血栓性梗塞			
安定型/改善型	↑↑	→	→
進行性/動揺性	↑↑	↑	↑
心原性脳塞栓症	↑	↑↑	↑↑
ラクナ梗塞	→	→	→

↑活性化, ↑↑著明な活性化, →不変。

NINDS Stroke Data Bank による脳卒中診断のアルゴリズムによれば、脳梗塞の病型診断は図 II-1-21 のようになる。すなわち、急性局所性脳症候群を呈した症例のうち、CT や MRI で表在

性梗塞(皮質梗塞)を認め、心内塞栓源が発見されれば心原性脳塞栓症と診断され、心内塞栓源がなく、MRA(図 II-1-19)、超音波(図 II-1-16, 17)、血管造影(図 II-1-13)等の血管画像検査により大血管病変(粥腫斑)が発見されればアテローム血栓性脳梗塞と診断され、CT(図 II-1-5)やMRI(図 II-1-10)で深部小梗塞を認め、大血管病変が発見されればやはりアテローム血栓性脳梗塞と診断され、大血管病変がなく、ラクナ症候群を呈した症例のみがラクナ梗塞と診断される。また、凝血学的検査において、アテローム血栓性脳梗塞では血小板活性化所見、心原性脳塞栓症では凝固線溶活性化所見を認めることも補助診断として参考になる(表 II-1-3)。

#### b) 一過性脳虚血発作(TIA)

問診により症状が前述したような診断基準を満たし、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙歴等のリスクファクターを有し、MRA、超音波(図 II-1-16, 17)、血管造影等の血管画像検査で大血管病変(粥腫斑)があり、凝血学的検査で血小板活性化所見(表 II-1-3)を認めれば診断は確実である。また、心原性塞栓、血行動態の変化、血液凝固異常、粥状硬化以外の血管壁の異常もTIAの原因となることも念頭において検索を進める。

#### c) 脳出血

高血圧患者が突然、急性局所性脳症候群を示した場合、脳梗塞か脳出血かを鑑別するため緊急CTを施行する必要がある(図 II-1-8)。発症様式、頭痛、意識障害は鑑別診断の決め手にはならず、特に近年増加した軽症の小出血は臨床症候から脳梗塞と鑑別することはほとんど不可能である。しかし、CTを施行すれば、急性期には好発部位の被殻、視床、橋、小脳に高吸収域を認めることから診断は容易である。慢性期になると血腫が吸収されてスリット状の低吸収域として観察されることがあり、ラクナ梗塞との鑑別が問題となるが、形態によってある程度鑑別が可能であり、MRI T<sub>2</sub>強調画像での低信号により陳旧性脳出血と診断できる(図 II-1-11)。

高血圧歴のない患者や若年者でCT上、皮質-皮質下に高吸収域を認めた場合には血管奇形を鑑別するため脳血管造影が必要となる。また、出血性素因が疑われる場合には血小板機能や血液凝固能の精査が必要である。高血圧のない高齢者でCT上、脳葉型の高吸収域(図 II-1-9)を認めた場合には第1にアミロイドアンギオパチーを疑うべきであり、確定診断には生検や剖検でcongo red染色によりアミロイドの沈着を証明する必要があるが、多発性出血や再発性出血を示す場合には本疾患の可能性が非常に高い。

#### d) くも膜下出血

典型例では、激烈な頭痛で発症し、髄膜刺激症状を認め、緊急CTで脳槽内に高吸収域を認めれば診断は確実なので、腰椎穿刺を施行する必要はないが、小出血(minor leakage)ではCTで高吸収域を認めにくいので腰椎穿刺を施行して血性髄液またはキサントクロミー xanthochromia を証明する必要がある。くも膜下出血の原因検索には脳血管造影が必須である。

## 【治療】

### a) 脳卒中急性期

脳卒中患者が来院したら、まず意識レベル、血圧、脈拍、瞳孔をチェックする。バイタルサインに何らかの異常を認めたら、速やかに気道、呼吸、循環の確保を行う。舌根沈下、呼吸抑制のある患者にはエアウェイを挿入し、それでも不十分な場合には気管内挿管を行う。意識障害のある患者には酸素吸入を行う。補助呼吸が長期間に及ぶと考えられる場合には気管切開を行う。意識障害患者には経鼻胃管と尿道カテーテルを挿入する。意識障害患者には輸液による脱水の是正が必要であり、72時間後、腹部膨満がなく、腸管蠕動が良好なら経管栄養を開始する。

脳卒中に伴い予後に重大な影響を及ぼす病態に脳浮腫があり、意識障害を伴う患者に必発なので、浸透圧利尿薬であるグリセロールやマンニトールを投与する。軽度の脳浮腫はグリセロールでよいが、初期の海馬鉤回ヘルニアにはマンニトールを用いるべきである。晩期の海馬鉤回ヘルニアは救命不能である。グリセロールは10%溶液を1回200 mL、1-2時間かけて400-800 mL/day 点滴静注する。マンニトールは20%溶液を1回5-15 mL/kg、100 mL/3-10 min、1,000 mL/day まで点滴静注する。マンニトールは反跳現象を生じやすいので、減量は徐々に行うかグリセロールに変更していく。グリセロールやマンニトールは大量を急速に静注しすぎると血尿、腎不全、心不全を誘発しかねないので注意が必要である。抗浮腫療法は臨床経過を観察しながら通常は長くても7-10日で漸減、中止する。

脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は脳梗塞の最も本質的な治療法である。アテローム血栓性脳梗塞の典型的経過とされる進行性脳卒中には抗凝固薬(ヘパリン)の適応があると考えられてきたが、有効性を証明するエビデンスがあるわけではない。また、脳梗塞急性期には血栓溶解薬(ウロキナーゼ)、トロンボキササンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬(オザグレール)、抗トロンビン薬(アルガトロバン)が用いられる。ヘパリンは初回に3,000単位前後を急速単回静注し、次いで15,000単位/day前後を持続点滴静注し、以後活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が対照の1.5-2.0倍になるように調節するが、重篤な頭蓋内外の出血合併症を回避するため、APTTによる調節なしに1万単位/dayを投与した方がよいという国際共同研究の結果が報告されている。ウロキナーゼは6万単位/dayの7日間点滴静注が認可されているが、実際にはこのような少量での血栓溶解作用は期待できない。オザグレールは80 mg/2 hrsを2回/day、約2週間点滴静注する。アルガトロバンは最初の2日間は60 mgを持続点滴静注し、その後の5日間は10 mg/3 hrsを2回/day点滴静注する。

心原性脳塞栓症は発症直後の再発が多いので、大出血を誘発する危険性がある感染性心内膜炎、出血性梗塞、大梗塞、中等症以上の高血圧合併例を除いて早期抗凝固療法の適応がある。心原性脳塞栓症では発症後2週間以内に12%に再発がみられるが、早期抗凝固療法により4%に減らすことができるといわれてきたが、心房細動では必ずしも早期の再発は多くないので、ヘパリン投与