

Acknowledgements

This work was supported in part by the research grant in aid from the Ministry of Health and Welfare Comprehensive Research on Aging and Health (H11-008), and from the Ministry of Education, Science and Culture (14570604), Tokyo, Japan. We would like to thank the University of Iowa Gene Transfer Vector Core, especially Beverly L. Davidson and Richard D. Anderson, for viral vector preparations.

References

- [1] A. Abbott, Genetic medicine gets real, *Nature* 411 (6836) (2001) 410–412.
- [2] A.L. Betz, G.Y. Yang, B.L. Davidson, Attenuation of stroke size in rats using an adenoviral vector to induce overexpression of interleukin-1 receptor antagonist in brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 15 (4) (1995) 547–551.
- [3] H. Kitagawa, C. Sasaki, K. Sakai, A. Mori, Y. Mitsumoto, T. Mori, Y. Fukuchi, Y. Setoguchi, K. Abe, Adenovirus-mediated gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor prevents ischemic brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19 (12) (1999) 1336–1344.
- [4] B. Hoehn, T.M. Ringer, L. Xu, R.G. Giffard, R.M. Sapolsky, G.K. Steinberg, M.A. Yenari, Overexpression of HSP72 after induction of experimental stroke protects neurons from ischemic damage, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21 (11) (2001) 1303–1309.
- [5] H. Ooboshi, S. Ibayashi, J. Takada, H. Yao, T. Kitazono, M. Fujishima, Adenovirus-mediated gene transfer to ischemic brain: ischemic flow threshold for transgene expression, *Stroke* 32 (4) (2001) 1043–1047.
- [6] H. Yao, S. Ibayashi, H. Sugimori, K. Fujii, M. Fujishima, Simplified model of krypton laser-induced thrombotic distal middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats, *Stroke* 27 (2) (1996) 333–336.
- [7] K. Ueda, Y. Hasuo, T. Ohmura, Y. Kiyohara, H. Kawano, I. Kato, A. Shinkawa, H. Iwamoto, K. Nakayama, T. Omae, M. Fujishima, Cause of death in the elderly and their changing pattern in Hisayama, a Japanese community. Results from a long-term and autopsy-based study, *J. Am. Geriatr. Soc.* 38 (12) (1990) 1332–1338.
- [8] H. Yao, S. Sadoshima, H. Ooboshi, Y. Sato, H. Uchimura, M. Fujishima, Age-related vulnerability to cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats, *Stroke* 22 (11) (1991) 1414–1418.
- [9] M. Davis, A.D. Mendelow, R.H. Perry, I.R. Chambers, O.F. James, The effect of age on cerebral oedema, cerebral infarction and neuroprotective potential in experimental occlusive stroke, *Acta Neurochir., Suppl.* 60 (1994) 282–284.
- [10] A. Kharlamov, E. Kharlamov, D.M. Armstrong, Age-dependent increase in infarct volume following photochemically induced cerebral infarction: putative role of astroglia, *J. Gerontol., Ser. A, Biol. Sci. Med. Sci.* 55 (3) (2000) B135–B141.

2. 小児科領域の脳卒中（もやもや病以外）

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学，誠愛リハビリテーション病院内科 杉森 宏
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授 井林雪郎

key words stroke, MRI, children, angiitis

動 向

一般に小児の脳血管障害，すなわち脳卒中はまれであり，その予後も成人に比して概して良好とされてきた。しかし従来小児科領域の脳卒中は，周産期には脳性麻痺として扱われる多彩な疾患の中の1つとして，小児期では原因疾患の1合併症としてとらえられているにすぎず，1つの独立した疾患としてみなされるようになったのはごく最近のことである。米国ですら2000年になってようやくNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 主催で周産期と小児期の脳卒中についてのワークショップがもたれ¹⁾，概念，診断，治療について総意が形成されつつある段階である。成人の場合もそうだが，診断がいつでも治療方針に違いがない時代が長く続き，臨床家に諦めと nihilism があつたためではないかと推察される。

小児脳卒中患者の5～10%は死亡するとされ²⁾，死を免れたとしても，成長期のしかも生涯にわたるかもしれない障害は大きなハンディキャップであり，患児のその後の人生に与える影響は看過すべきものではない。本稿では注目され始めてきた小児科領域の脳血管障害について最近の知見を交えて概説したい。

A. 頻 度

定義のあいまいさもあって研究者によってばらつきが大きい。CT導入前後の報告では年間2.5/10万人(児)の発症率とされていたが³⁾，最近ではMRIの普及や積極的な検索もあって上昇し続け，現在3.3/10万人・年くらいとされている¹⁾。特に新生児における脳血管障害の発症率は最近の報告で約25/10万人・年とかなり高率であるが¹⁾，これも診断技術の進歩に負うところが大きい。

B. 病型とその原因疾患

出血性と虚血性，さらに動脈性（血栓性と塞栓性）と静脈性とに分類されるが，それ以上の細かい分類については今のところ諸家の一致をみていない。2000年のdeVeberら⁴⁾の報告では静脈性梗塞の頻度が脳梗塞の23%を占め，成人に比して高いことが特徴の1つにあげられる。

虚血性の場合，中心となる機序は凝固異常・血球破壊を中心とする血液異常と血管炎・内皮障害を中心とする血管自体の障害であり，先天性代謝異常，心疾患，自己免疫疾患，血液疾患，感染症，結合織病，炎症性腸疾患といった基礎疾患が原因となる。血栓性か塞栓性かを鑑別するのは必ずし

も容易ではない。注意を要するのは同じ疾患が出血の原因にも梗塞の原因にもなりうることで、鎌状赤血球症 sickle cell disease などの血球破壊をきたす疾患やもやもや病が例としてあげられる。

成人のような高血圧、糖尿病などによる動脈硬化が原因となることはむしろまれであるが、年齢が進むとかかる動脈硬化危険因子の存在が病態を

増悪させるという報告もみられる⁵⁾。また小児は健常児においても脳血流自動調節能の発達成人に比べて不十分であり⁶⁾、注意が必要である。特に超低出生体重児など全身状態が悪い患児は自動調節能の障害の程度とその後起こる脳障害（血圧上昇に伴うであろう脳出血や血圧低下に伴うであろう白質軟化症）発症とに相関があることが示されている⁷⁾。側副血行についても成人に比して十分に発達しておらず、主幹動脈閉塞性病変の影響が強く出やすいと考えられる。

出血性脳卒中の場合、動静脈奇形、外傷、血管腫と脳腫瘍が原因としてあげられる。特に動静脈奇形は小児出血性脳卒中の30～50%を占めるとされる⁸⁾。新生児期は分娩時の操作による外傷性のものを含めた硬膜下血腫が多いが、未熟児においては脳室内や上衣下の出血が多い。血友病など何らかの出血性素因が潜在している例もあり、これらの疾患を検索すべきである。

上述のような疾患を鑑別してもなお小児脳卒中の3割程度は原因不明のままである¹⁾。表1、2に

表1 小児の虚血性脳卒中の原因疾患

A. 塞栓性梗塞の原因となる疾患
心疾患
心弁膜疾患（僧帽弁逸脱症を含む）
心奇形（心房中隔欠損症，心室中隔欠損症，Fallot 四徴症など）
心筋症
伝導異常
結節性硬化症
動脈解離（突発性，外傷性，Ehlers-Danlos 症候群など）
B. 血栓性梗塞（静脈性や血管炎を含む）の原因となる疾患
代謝異常症
ホモシスチン尿症
Fabry 病
Menkes 病
プリンヌクレオチドリン酸化酵素欠損症
線維筋性異形成
Ehlers-Danlos 症候群
神経線維腫症
家族性高コレステロール血症
多血症
鎌状赤血球症
凝固・線溶系異常
ヘパリン補酵素欠損症
プロテインS・プロテインC欠損症
第V因子Leiden，第XII因子欠損症
プラスミノゲン欠損症
アンチトロンビンIII欠損症
プリカリクレイン欠損症
自己免疫疾患（全身性ループスエリテマトーデスなど）
悪性腫瘍
炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎，Crohn 病など）

表2 小児の出血性脳卒中の原因疾患

血液疾患
血友病その他の凝固因子異常
遺伝性血小板異常症
白血病
鎌状赤血球症
血管異常
動静脈奇形
海綿状血管腫
血管芽腫
動脈瘤
動脈解離
線維筋性異形成
偽性黄色腫
神経線維腫症
Osler-Weber-Rendu 症候群（遺伝性出血性血管拡張症）
血管（組織）破壊
脳膿瘍などの感染症
脳腫瘍（原発性，転移性）

病型別に原因となりえる疾患をまとめたが、今後分類自体が変わる可能性もあるので参考程度にみていただきたい。

C. 発症時期による特徴・症状

前述のNINDSワークショップでは周産期（妊娠第28週から生後28日まで）と小児期（生後29日から18歳まで）では脳卒中の原因ないし背景因子が明らかに異なり、区別して扱われるべきとされている¹⁾。

1. 周産期

周産期における脳卒中は多くの場合出生時の麻痺（動きの悪さ）や痙攣，仮死状態の際に疑われている。原因として脱水や呼吸不全など全身的な病的状態が関与していることが多い。従来は先天的な異常や分娩時の操作，その他原因不明の脳性麻痺と診断されていた患児もMRIを撮ってみるとすでに胎児の段階で脳卒中を起こしている例があることがわかってきた。先に述べた周産期の発症率が高いのもこういった事情による。また，生後一定期間が経過し麻痺はないかめだたないにもかかわらず成育が遅い乳幼児を精査して初めて，慢性期のおそらくは周産期に発症した脳卒中がみいだされることもある。幼児脳の代償能力が大きいためや，周産期管理がよくなって多少の障害があっても救命，成育されているという事情もあつてかかる現象が起こると推察される。

2. 小児期

周産期を過ぎると発症率は大幅に減り，先天性の心疾患，凝固異常，さらには脳腫瘍が基礎疾患として前面に出てくる。症状としては突然発症する麻痺（片麻痺，四肢麻痺）や失語，行動異常などである。成人でも当てはまることであるが，てんかん（症候性かどうかを問わず）によるTodd

の麻痺や感染症，さらにMELAS (mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episode) に代表される代謝障害など脳卒中様の症状を呈する疾患との鑑別はときに困難である。

脳静脈洞血栓症においても2001年に発表された160例の検討では⁹⁾，新生児期には脱水や周産期合併症など急性の全身的な病変が原因なのに対して，小児期には結合織病，血液疾患，悪性新生物など慢性疾患が原因となる例が多い。

D. 画像診断

MRI，特にdiffusion imageの応用により超急性期の神経細胞障害が検出できるようになり診断精度は格段に高まった。しかし新生児の場合，正常信号化 (false negative) するのが1週間と成人の2週間に比して早く¹⁰⁾，経過が異なることが示唆されている。撮像法の原理や所見自体は成人の場合と特に違いはないので成書を参考にされたい。

頭蓋内血管の評価についてMRAと脳血管撮影を比較検討した報告^{11,12)}では，少なくとも主幹脳動脈の評価に関しては小児科領域においても頭部MRAは満足すべき解像度を有することが示されている。小児脳卒中患者の80%はMRAか血管撮影で検出できる血管異常を有しており⁵⁾，積極的に検索すべきであろう。ただし塞栓源となるかどうかなど血管壁の細かい評価については，MRAでは脳血管撮影ほど十分な観察はできないので¹¹⁾，病態にあわせて検査法を選択すべきである。

神経超音波検査（特に経頭蓋超音波ドプラ法）も即時性と簡便性，非侵襲性さらには観察のしやすさからみて小児科領域への応用が望ましい。Nishimakiら¹³⁾は新生児の2例について経頭蓋超音波法で中大脳動脈血流速度を測定し，その左右差が脳障害の推定に重要であったと報告している。また海外では，鎌状赤血球症のフォローアッ

ブに経頭蓋超音波法による血流速度測定が有用であることが示唆されている。

E. 予後・治療について

発症年齢によって予後は異なる。障害の程度に左右されるが、一般に発症年齢が高いほど後遺症も高度である。さらに再発率は30%/3年近くに達するが¹⁴⁾、基礎疾患のコントロールが難しいものほど高いと考えられる。

高次脳機能についてはHoganら¹⁵⁾が興味深い報告を行っている。5歳以下で発症した脳卒中患児では、知能指数(Wechsler IQ Test)をみるかぎり言語IQ、動作IQともに健常児の正常下限程度で障害半球による差はないのに対し、6歳以上では左半球が傷害された患児の方が右半球障害児に比べて言語性IQが低いことを示している。すなわち5歳以下では優位半球が十分に確定していないことが示唆される。

急性期治療については血圧管理ひとつとっても一致した見解はない。成人の虚血性脳血管障害では唯一確立した治療薬として組織プラスミノゲンアクチベータがあるが、小児脳卒中に関してはその有効性が確立しておらず、少数例の使用経験が報告されているにすぎない¹⁶⁾。よって現時点では基礎疾患の治療と保存的加療が最優先される。本邦ではまずみられないが、鎌状赤血球症における輸血療法は脳梗塞発症のリスクを92%（すなわち1/12）減少させることが無作為試験で証明されており¹⁷⁾、1次予防としての有効性が確立している数少ない疾患である。

慢性期治療、特にリハビリテーションについても諸家の見解は一致していない。ごく最近になって、発症から1年以上経過した片麻痺患児を対象に、健常側を拘束して強制的に麻痺側を使用させる訓練を行ったところ、通常の訓練を行った患児よりも著明に麻痺の改善がみられたという報

告¹⁸⁾が出たが、成人に対してさえ賛否がわかれる治療法であることに留意しなければならない。

F. 各疾患における特徴、トピックス

脳卒中、特に虚血性をきたす疾患の中で比較的研究が進んでいるものや重要なものを以下に取り上げて述べてみる。

1. 1次性凝固・線溶系異常

プロテインCやプロテインSは線溶系の亢進により凝固亢進状態にならないように制御しているが、これらの糖蛋白が欠損ないし活性低下すると若年ないし小児の脳梗塞発症の危険因子となる。凝固因子の中でも第V因子のアミノ酸置換体(506番目のアミノ酸がアルギニンからグリシンに置換されている)が存在することが知られており、第V因子Leiden (factor V Leiden) とよばれている。近年欧米ではこの第V因子Leidenが新生児や小児の脳梗塞の危険因子として重要視されているが^{19,20)}、現在のところ詳細な機序は不明で本邦での報告例はない。

陰性荷電リン脂質と交差反応する抗体、すなわち抗カルジオリピン抗体やループス型循環凝集素などが血清中に存在し、血栓症や塞栓症を繰り返すいわゆる抗リン脂質抗体症候群は母体にとっても流産を繰り返すなどの症状を示すが、胎児がこの症候群に罹患すると、脳梗塞発症リスクはオッズ比で6倍に達することが示されている¹⁹⁾。この機序についても詳細は不明だが、1. 血管内皮細胞の障害、2. 血小板の活性化、3. プロテインC、プロテインSの作用減弱化などが示唆されている。

2. 心疾患、カテーテル操作など医原性

成人と同様に心疾患は重要な塞栓源であるが、小児の場合にはFallot四徴症、心房中隔欠損症、

心室中隔欠損症，心内膜炎などが主な原因となる。これらの診断に用いられる心血管撮影検査によるカテーテル操作も，Liuら²¹⁾の報告では0.38%と頻度は低いながら脳血管障害の原因となりうるので注意が必要であろう。

3. 血管炎，血管障害（自己免疫性や原因不明）

大動脈炎症候群（高安病），線維筋性異形成 fibromuscular dysplasia, Ehlers-Danlos 症候群，全身性ループスエリテマトーデスや Wegener 肉芽腫症，リウマチ性血管炎，多発性血管炎，炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎）などによる血管炎が報告されている。当科でも大動脈炎症候群（高安病），線維筋性異形成や Ehlers-Danlos 症候群による脳梗塞患者（多くは成人）の脳循環代謝をポジトロン CT で検討した経験があるが²²⁾，血流，代謝ともに病巣よりやや広い範囲で低下しており，血行力学性の機序が示唆された。

Lanthier ら²³⁾は小児の原因疾患がない孤発性中枢神経系血管炎（isolated angiitis of the CNS）の 10 例（1～16 歳，小血管病変患児 5 例，中等度から主幹動脈病変患児 5 例）を検討している。小血管が主座の場合，症状としては頭痛，痙攣，進行性の神経障害，行動異常を特徴とし，画像的には小梗塞か腫瘍様の病変を示し病的には非肉芽腫性血管炎であった。一方，中～大血管を病変とする場合には頭痛，意識障害を主症状とし，3 例は脳梗塞ないし一過性脳虚血発作で 2 例はくも膜下出血を呈し，病的には肉芽腫性血管炎であった。予後は小血管型 1 例が死亡しているのに対して，中～大血管型は全例が死亡している。もともとこの疾患自体，除外診断の性格が強いので，これほど異なる臨床像を示すにもかかわらず 1 つの疾患としてまとめてよいかどうかは疑問が残るところであるが，症例の集積とともにその病態も明らかになっていくであろう。

4. 感染症

衛生状態がよくなったため頻度は減ったが，新生児の細菌性髄膜炎は相変わらず致死率の高い疾患である。起病菌として溶連菌，ブドウ球菌，大腸菌，クレブシエラ菌，インフルエンザ桿菌の頻度が高い。血管に対し外膜側から浸潤するので動脈は内膜まで傷害されず血栓を生じにくい，静脈系では静脈炎を起こし出血性梗塞のような像を呈する。細菌による細胞障害に加えてこのような血管障害による虚血が脳症発症に寄与していると考えられる。

水疱瘡（varicella zoster virus）の罹患が脳卒中の発症率を高めるという報告がなされており²⁴⁾，最近注目されている。実際に MRA で頭蓋内主幹動脈の狭窄がみられており，ウイルスが動脈の中膜に侵入して，血管炎をきたした結果という説もあるが，病的な検討が充分なされておらず詳細な機序は不明である。

5. 外傷

硬膜外血腫など外傷にしばしば伴う疾患はもちろんのこと，外傷性動脈解離による出血性ないし虚血性脳血管障害にも注意が必要である。特に小児は日常の生活や遊びの中で自然と頸部の過伸展をしている場合も多く，念頭に置いておくべきであろう。動脈解離に関しては 118 例の小児患者を解析した Fullerton ら²⁵⁾の検討から，男児に多く，頸動脈領域の動脈解離が頭蓋内に発生する頻度が高いことが明らかになっている。

Kieslich ら²⁶⁾は小児において転倒などの比較的軽度の外傷が発端となって穿通枝領域の脳梗塞をきたした 8 例を報告している。この 8 例のうち 2 例には lipoprotein (a) の上昇か第 V 因子 Leiden がみられたが，残りの 6 例は凝固異常などの危険因子を有しておらず，動脈解離は疑われたものの機序は不明であった。

また周産期でも，妊娠 19 週時の外傷による小

脳出血が片側性小脳無形成の像へと変化していく過程を超音波検査でとらえた例が報告されており²⁷⁾、先天的な脳形成異常とされていた中にも妊娠中の外傷（羊水穿刺を含む）による二次的な障害が含まれている可能性が示されている。

6. 代謝異常症

a. ホモシスチン尿症

ホモシスチンはメチオニンの代謝過程でつくられるアミノ酸の1つで、古典的にはシスタチオンinβ合成酵素の欠損によりホモシスチンが代謝されずに血中濃度が上昇することで、ホモシスチン尿症をきたす。しかしホモシスチンがメチオニンに再変換される経路もあり、この経路に重要な5, 10-methylenetetrahydrofolate還元酵素をコードする遺伝子の異常が原因で5-methyltetrahydrofolate濃度が減少し、ホモシスチンが上昇することも知られており、この遺伝子異常がヘテロかホモかで酵素活性が異なり、重症度も異なるという。

しかし、かかるアミノ酸の血中濃度上昇と血管障害の関連についての詳細な機序はいまだに明らかではない。ホモシスチンが直接血管内皮を障害することと、凝固亢進状態をきたすという2つの機序が推定されている。治療としてメチオニンの制限、葉酸、ビタミンB₆、B₁₂といったホモシスチン代謝酵素の補酵素を投与することで合併症を予防する可能性があり、早期発見が重要であろう。

b. Fabry病

伴性劣性遺伝形式をとる糖脂質代謝異常の1つでα-ガラクトシダーゼAの欠損による trihexosyl ceramideの沈着が自律神経系に広範にみられるのが本態である。全身血管の特に内皮への沈着も著しく、病状が進むほどに脳卒中のリスクは高まるが、18歳以下で発症する例は少ない。実際、50例のFabry病患者に頭部MRI検査を施行して

頭蓋内血管病変を検索した検討では²⁸⁾、26歳未満の患者には皮質、白質ともに病変はみられていない。

7. 腫瘍

直接的に原発性ないし転移性脳腫瘍が脳に組織破壊性に浸潤することで出血するのはもちろんだが、小児においては悪性腫瘍に伴う凝固異常などの全身状態の悪化が脳梗塞や静脈洞血栓症の原因となりうる点に注意したい。

8. 常習性薬物（麻薬）

米国では若年者の心血管系事故の原因として、コカインなどの麻薬の影響は大きいとされている。幸い本邦ではまだ深刻な問題にはなっていないが、今後の社会情勢次第では重要な因子になりえるであろう。

むすび

小児科領域の脳卒中はようやくその存在と重要性が認識され始めた段階であり、十分な研究がなされているとはいえない。小児においてもリスクや原因疾患には明らかな人種差があると予想されるが、本邦での大規模かつ系統的な報告が乏しく、欧米の結果を中心に紹介せざるをえなかったのは残念である。また紙幅の関係で基礎的研究について触れなかったが、この領域での神経保護薬の有効性も多数報告されている。近い将来優れた治療薬が臨床応用されることを願うものである。

文献

- 1) Lynch JK, Hirtz DG, deVeber G, et al. Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-23.
- 2) Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology* 2002; 59: 34-9.
- 3) Shoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG.

- Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978; 28: 763-8.
- 4) deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, et al. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316-24.
 - 5) Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DKM, et al. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307.
 - 6) Vavilala MS, Newell DW, Junger E, et al. Dynamic cerebral autoregulation in healthy adolescents. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 393-7.
 - 7) Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000; 106: 625-32.
 - 8) Oglivly CS, Stieg PE, Awad I, et al. Recommendation for the management of intracranial arteriovenous malformation: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American stroke association. *Stroke* 2001; 32: 1458-71.
 - 9) deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23.
 - 10) Mader I, Schönning M, Klose U, et al. Neonatal cerebral infarction diagnosed by diffusion-weighted MRI: pseudonormalization occurs early. *Stroke* 2002; 33: 1142-5.
 - 11) Rollins N, Dowling M, Booth T, et al. Idiopathic ischemic cerebral infarction in childhood: depiction of arterial abnormalities by MR angiography and catheter angiography. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 549-56.
 - 12) Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, et al. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke* 2002; 33: 1280-5.
 - 13) Nishimaki S, Seki K, Yokota S. Cerebral blood flow velocity in two patients with neonatal cerebral infarction. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 320-3.
 - 14) Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, et al. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 290-4.
 - 15) Hogan AM, Kirkham FJ, Isaacs EB. Intelligence after stroke in childhood: review of the literature and suggestions for future research. *J Child Neurol* 2000; 15: 325-32.
 - 16) Thirumalai SS, Shubin RA. Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator. *J Child Neurol* 2000; 15: 558.
 - 17) Adams RJ. Lessons from the stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP) study. *J Child Neurol* 2000; 15: 344-9.
 - 18) Willis JK, Morello A, Davie A, et al. Forced use treatment of childhood hemiparesis. *Pediatrics* 2002; 110: 94-6.
 - 19) Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283-8.
 - 20) Mercuri E, Cowan F, Gupte G, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001; 107: 1400-4.
 - 21) Liu XY, Wong V, Leung M. Neurologic complications due to catheterization. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 270-5.
 - 22) Takano K, Sadoshima S, Ibayashi S, et al. Altered cerebral hemodynamics and metabolism in Takayasu's arteritis with neurological deficits. *Stroke* 1993; 24: 1501-6.
 - 23) Lanthier S, Lortie A, Michaud J, et al. Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology* 2001; 56: 837-42.
 - 24) Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-62.
 - 25) Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001; 57: 1155-60.
 - 26) Kieslich M, Fiedler A, Heller C, et al. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 13-6.
 - 27) Mancini J, Lethel V, Hugonenq C, et al. Brain injuries in early foetal life: consequences for brain development. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 52-5.
 - 28) Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998; 50: 1746-9.

a 脳梗塞病型の時代的推移と国際比較 (久山町, 欧米との比較)

- ▶ 近年, アテローム血栓性梗塞の頻度が増加しているが, その原因として本調査参加施設の特徴とわが国における食生活の欧米化などが考えられた。
- ▶ 入院時と退院時のNIHSS, JSSを比較すると, 特に心原性脳塞栓において他病型に比べ有意な改善がみられた。

脳梗塞病型分布について

脳梗塞は発症機序や責任血管の大きさによって, ラクナ梗塞, アテローム血栓性梗塞, 心原性脳塞栓の3つの臨床病型に分けられる。全国の急性期脳卒中救急診療の拠点病院を中心に, 1999～2001年度までの3年間に集積した4,979例の急性期脳梗塞患者(発症後1週間以内)の病型別内訳では, ラクナ梗塞(1,528例)よりも血栓性と塞栓性を合わせたアテローム血栓性梗塞(1,535例)がやや多い結果となった。アテローム血栓性塞栓の確定診断は, MRA, 頸部血管エコーや経食道心エコーまで行わなければ困難な場合が多い。したがって, 6%にアテローム血栓性塞栓が認められたことは, 本研究の診断精度の高さを示している。結果的に脳梗塞の各臨床病型はいずれも3割ずつの分布を示した(図1)。また, 性別頻度では, アテローム血栓性塞栓(7%)が男性に多く, 心原性脳塞栓(32%)が女性に多い結果となった。なお, 図には含まれないが, 一過性脳虚血発作は478例(男性307, 女性171例)に存在した。

脳梗塞病型分布の国際比較, 時代的推移について

脳梗塞病型分布を国際的に比較すると, 欧米では日本と逆にアテローム血栓性梗塞と心原性脳塞栓の頻度がラクナ梗塞より高い(表1)^{1)~5)}。

久山町3集団の脳梗塞発症例(65歳以上)を病型別に比較すると, 男性ではラクナ梗塞が時代とともに減少していることがわかる(図2)⁶⁾。したがって, 相対的にアテ

ローム血栓性梗塞, 心原性脳塞栓の頻度が増加している。一方, 女性では明らかな時代的变化はみられなかった。かかる脳梗塞病型別の時代的变化は, 日本人の脳梗塞が欧米化しつつあることを示唆している。本全国調査におけるアテローム血栓性梗塞の頻度が高い原因についても, 前述の調査施設の特徴に加え, 食生活の欧米化の関与が指摘できよう。

年齢階級別にみた脳梗塞の発症患者数・発症頻度

本調査における年齢階級別の脳梗塞発症患者数をみると, 男性は加齢に伴い増加し65～74歳に頂値があるのに対し, 女性では75～84歳に頂値があった(図3)。

Framingham studyでは, 1950年に5,184名(30～62歳)の住民を対象に40年間の追跡調査を行い, その後のアテローム血栓性梗塞の患者数につき検討している(図4)⁷⁾。男女ともに発症率は加齢に従って増加していた(男性では85～94歳は絶対数が少なく測定不能であった)。

脳梗塞病型別の脳卒中スケール(NIHSS, JSS)と予後

全脳梗塞症例4,979例のうち脳卒中スケールの記入のない者を除外した3,895例に対し, 脳梗塞病型別の脳卒中スケール(NIHSS, JSS)を解析した。内訳はアテローム血栓性梗塞26%, アテローム血栓性塞栓6%, ラクナ梗塞31%, 心原性脳塞栓30%とその他の脳梗塞8%であった。退院時における脳卒中スケールを入院時のそれと比較するとすべての病型で改善がみられ, なかでも心原性脳塞栓で他群に比しNIHSS, JSSともに有意な改善が認められた(図5)。

文献

- 1) Tanizaki Y, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population. The Hisayama study. Stroke 2000; 31: 2616-22.
- 2) Mohr JP, et al. The Harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. Neurology 1978; 28: 754-62.
- 3) Kunitz SC, et al. The Pilot stroke data bank: Definition, design, and data. Stroke 1984; 15: 740-6.
- 4) Petty GW, et al. Ischemic stroke subtypes: A population-based study of incidence and risk factors. Stroke 1999; 30: 2513-6.
- 5) Bogousslavsky J, et al. The Lausanne stroke registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083-92.
- 6) 清原 裕. 脳卒中の動向—疫学調査から—。診断と治療 2001; 89: 1924-8.
- 7) Philip A, et al. Epidemiology of stroke. In: Henry JM, et al, editors. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (3rd edition). Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p3-29.

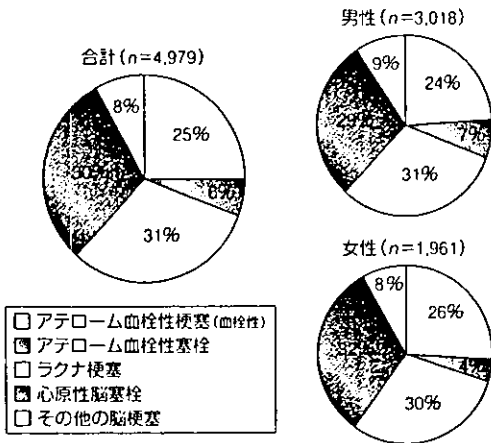


図1 脳梗塞病型分布

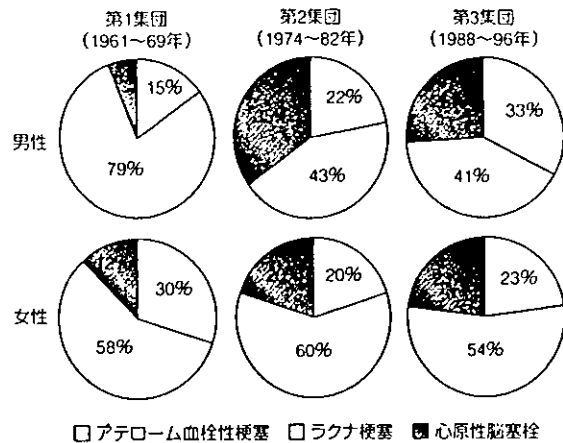


図2 脳梗塞発症例の病型分布の時代的推移 (久山町3集団, 65歳以上, 追跡各8年)

第1集団と第3集団を比較すると、男性では近年アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓の頻度が増加しつつある。一方、女性では明らかな時代的变化はみられなかった。

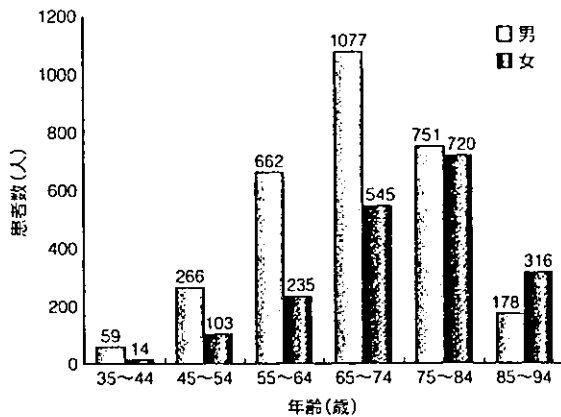


図3 年齢階級別みた脳梗塞発症患者数
男性は加齢に伴い増加し65~74歳に頂値があるのに対し、女性では75~84歳に頂値があった。

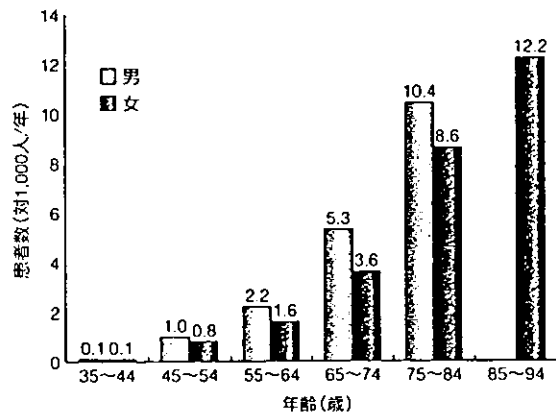


図4 年齢階級別みたアテローム血栓性梗塞の発症率 (Framingham study, 追跡40年)
男性の発症率は加齢に伴い増加し75~84歳に頂値があり、85~94歳は絶対数が少なく計測不能であった。一方、女性は加齢に伴い増加していた。

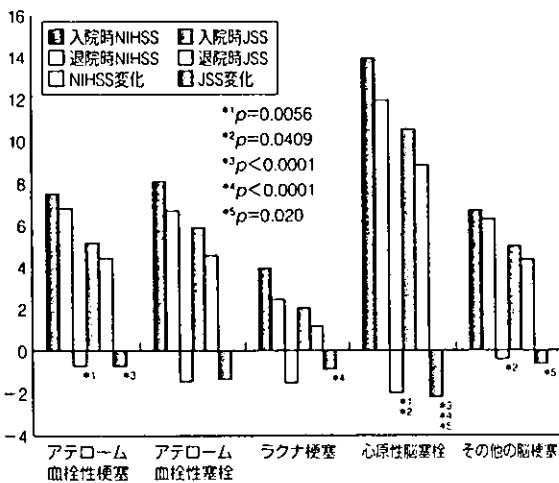


図5 脳梗塞病型別にみた入院時と退院時脳卒中スケール (NIHSS, JSS) およびそれらの変化の比較
脳卒中スケールによる改善度を比較すると、すべての病型で改善がみられ、なかでも心原性脳塞栓で他群に比しNIHSS, JSSともに有意な改善が認められた (pの値はそれぞれ同じ記号間で比較したもの)。

表1 脳梗塞病型分布の国際比較

調査	期間	人数	脳梗塞			
			アテローム血栓性梗塞	ラクナ梗塞	心原性脳塞栓	その他の脳梗塞
本調査	1999~2001	4979	31%*	31%	30%	8%
久山町	1961~1993	298	21%	56%	19%	4%
国立循環器病センター	1978~1991	1216	22%	42%	27%	9%
米国1	1972~	583	40%	23%	37%	0%
米国2	1980~1981	708	24%	14%	28%	33%
米国3	1985~1989	290	26%	25%	46%	4%
スイス	1982~	778	55%	19%	26%	0%

*: アテローム血栓性梗塞 (25%), アテローム血栓性塞栓 (6%)
米国1: Harvard cooperative stroke registry, 米国2: Pilot stroke data bank, 米国3: Rochester epidemiology project medical records linkage system, スイス: Lausanne stroke registry.

病型別にみた脳梗塞危険因子の年代別・性別頻度

- ▶ 脳梗塞危険因子の頻度を臨床病型別, 年代別, 性別ごとに分け比較検討した。
- ▶ 動脈硬化を基盤としたラクナ梗塞, アテローム血栓性梗塞には高血圧, 糖尿病, 高脂血症が多く合併し, 心原性脳塞栓では心房細動の合併が多かった。
- ▶ 若年群では喫煙, 飲酒歴が多く, 加齢に伴って高血圧, 糖尿病, 高脂血症の頻度が高くなる傾向があった。
- ▶ 老年群では高血圧に加え, 心房細動の頻度が高く, 加齢の影響が考えられた。
- ▶ 男性では脳卒中既往歴, 糖尿病, 喫煙, 飲酒歴が, 女性では高血圧, 高脂血症の合併頻度が高かった。

はじめに

近年, わが国では高齢人口の急速な増加や, 食生活を含む生活習慣の欧米化によって, 心血管病の疾病構造に変動がみられ, 脳梗塞の病態も変化しつつある。今回, 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究 (JSSRS) 登録症例のうち, 脳梗塞症例5,400例をもとに高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙, 飲酒, 家族歴, 脳卒中既往歴を中心に, わが国における脳梗塞の危険因子の特徴と実態につき検討した。

病型別・年代別の危険因子

アテローム血栓性梗塞 (ATBI), ラクナ梗塞 (LI), 心原性脳塞栓 (CES), 分類不能の脳梗塞 (UNCLASS) の臨床病型に分け, 病型別に危険因子の合併頻度を表1に示した。また, 若年群 (49歳以下), 壮年群 (50歳以上69歳以下), 老年群 (70歳以上) の危険因子の合併頻度を表2に, 10歳ごとの合併頻度のトレンドを図1に示した。

1. 家族歴 CESに比べ, ATBIに多く認められた。年代別では3年齢群間に差はなかった。
2. 既往歴 脳卒中既往歴はCES, UNCLASSと比較してATBIに多く認められた。また, 若年群<壮年群<老年群と, 加齢に伴いその既往が増える傾向にあった。
3. 高血圧 LIとATBIに頻度が高く, 年代別では50歳以上の壮年・老年群での合併頻度が高かった。脳梗塞の最大のリスクである高血圧¹⁾は, 他の危険因子と比較しても高頻度にみられ, 日本人に多い危険因子であるとともに, CESやUNCLASSに比べるとLIやATBIへの寄

与度が高いと思われた。

4. 糖尿病 ATBIとLIに頻度が高く, 50歳以上の壮年・老年群での頻度が目立った。LIに対する糖尿病の寄与度は, 久山町研究でも指摘されているように²⁾, CESやUNCLASSに比べると危険因子としての寄与度が高いと思われた。
5. 高脂血症 高血圧と同様にATBIとLIに頻度が高く, 若年・壮年群に多い傾向があった。高脂血症は高血圧, 糖尿病と同様に動脈硬化の原因として脳梗塞^{3, 4)}, 特にATBIに関連する危険因子と考えられている。LIへの高脂血症の関与は少ないとされているが, 今回の成績ではLIにおける高脂血症の合併頻度も高かった。
6. 心房細動 CESで圧倒的に合併頻度が高く, 若年群<壮年群<老年群と, 加齢に伴って合併頻度が増加⁵⁾し, 年齢の関与が示唆された。
7. 喫煙歴 LIの危険因子として報告されている²⁾が, 今回の比較ではUNCLASSに最も多く, 他の病型間には差がみられなかった。年代別の特徴として若年群に多いことがあげられるが, 逆に喫煙による高齢者の悪性腫瘍などに与える影響も否定はできない。
8. 飲酒歴 喫煙歴と同様にUNCLASSで最も多く, 若年群に多くみられた。

性別の危険因子

性別ごとに危険因子合併頻度を比較した (表3)。喫煙, 飲酒については嗜好の関連があるが, 男性では糖尿病, 喫煙, 飲酒歴の頻度が高く, 女性では高血圧, 高脂血症の頻度が高かった。再発 (脳卒中既往歴) に関しては男性が多かった。

文献

- 1) Ueda K, et al. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community; Results from a long-term prospective study. *J Hypertens* 1988; 6: 991-7.
- 2) Tanizaki Y, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: The Hisayama study. *Stroke* 2000; 31: 2616-22.
- 3) Benfante R, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814-20.
- 4) Boysen G, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988; 19: 1345-53.
- 5) Feinberg WM, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.

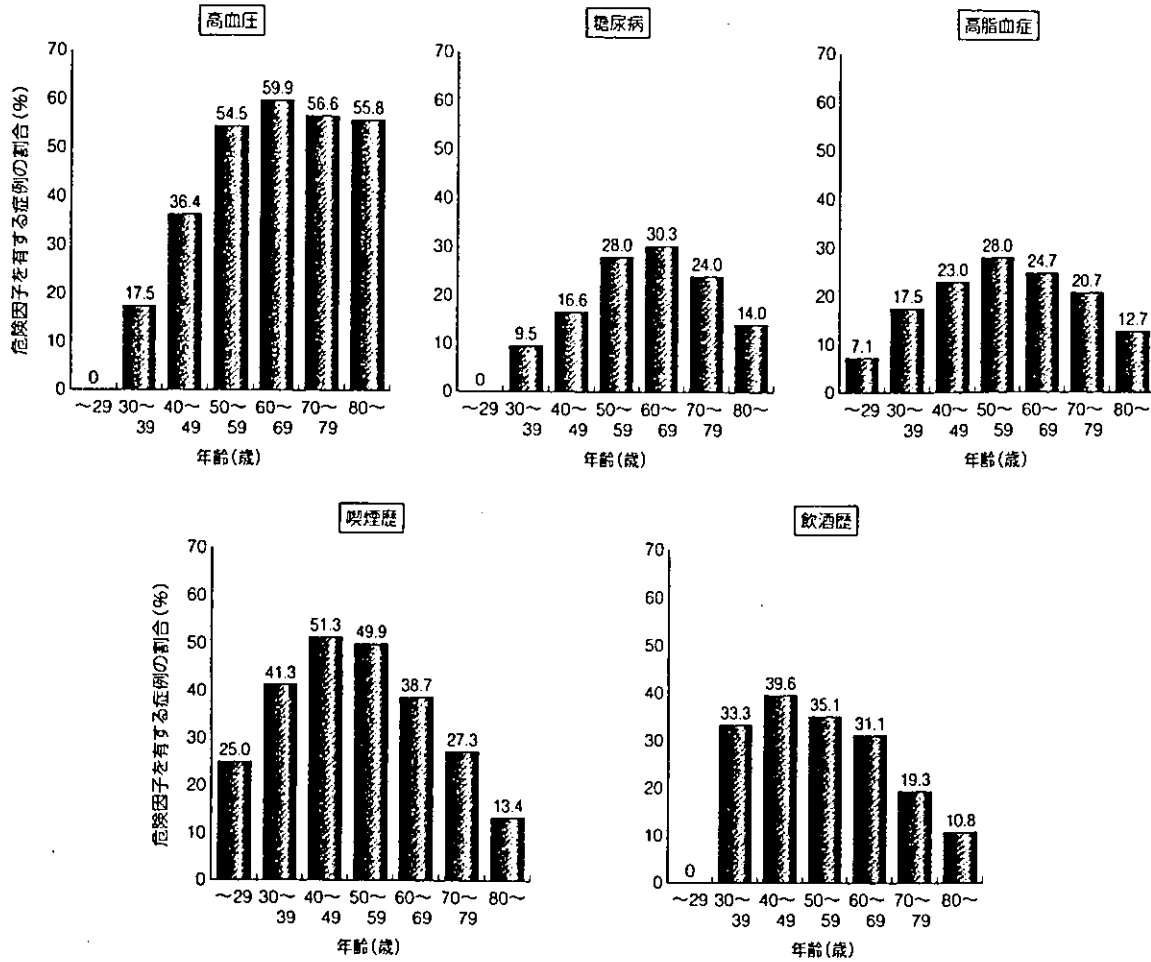


図1・年齢別の危険因子合併頻度

表1・各病型別の危険因子頻度の比較

	ATBI (1,710例)	LI (1,642例)	CES (1,585例)	UNCLASS (463例)
家族歴	246* ³ (14.4%)	213 (13.0%)	183 (11.5%)	66 (14.3%)
既往歴	476** (27.8%)	438 (26.7%)	394 (24.9%)	103 (22.2%)
高血圧	1016* ¹ (59.4%)	1059* ¹ (64.5%)	763 (48.1%)	199 (43.0%)
糖尿病	490* ¹ (28.7%)	461* ¹ (28.1%)	256 (16.1%)	77 (16.6%)
高脂血症	404* ² (23.6%)	421* ² (25.6%)	196 (12.4%)	85* ² (18.3%)
心房細動	101* ¹ (5.9%)	72* ¹ (4.4%)	1028 (64.9%)	22* ¹ (4.8%)
喫煙歴	554 (32.4%)	564 (34.3%)	396 (25.0%)	175* ¹ (37.8%)
飲酒歴	401 (23.5%)	384 (23.4%)	326 (20.6%)	123* ³ (26.6%)

*¹ χ^2 検定: vs CES: $p < 0.0001$. ** χ^2 検定: vs CES: $p < 0.001$. *³ χ^2 検定: vs CES: $p < 0.01$. ** χ^2 検定: vs CES: $p < 0.05$.

表2・各年代別の危険因子頻度の比較

	若年群 49歳以下 (245例)	壮年群 50~69歳 (2,083例)	老年群 70歳以上 (3,072例)
家族歴	35 (14.3%)	300 (14.4%)	373 (12.1%)
既往歴	33* (13.5%)	513 (24.6%)	865* (28.2%)
高血圧	72** (29.4%)	1230 (59.0%)	1735 (56.5%)
糖尿病	35** (14.3%)	633 (30.4%)	616** (20.1%)
高脂血症	48 (19.6%)	528 (25.3%)	530** (17.3%)
心房細動	14** (5.7%)	349 (16.8%)	860** (28.0%)
喫煙歴	115 (46.9%)	904 (43.4%)	670** (21.8%)
飲酒歴	86 (35.1%)	688 (33.0%)	491** (16.0%)

* χ^2 検定: vs 壮年群: $p < 0.001$. ** χ^2 検定: vs 壮年群: $p < 0.0001$.

表3・性別の危険因子頻度の比較

	男性 (3,285例)	女性 (2,115例)	p
家族歴	439 (13.4%)	269 (12.7%)	N.S.
既往歴*	914 (27.8%)	497 (23.5%)	0.0001
高血圧	1801 (54.8%)	1236 (58.4%)	< 0.01
糖尿病*	823 (25.1%)	461 (21.8%)	< 0.01
高脂血症	644 (19.6%)	462 (21.8%)	< 0.05
心房細動	724 (22.0%)	499 (23.6%)	N.S.
喫煙歴*	1534 (46.7%)	155 (7.3%)	< 0.0001
飲酒歴*	1181 (36.0%)	84 (4.0%)	< 0.0001

*男性に高頻度な危険因子。N.S.: 有意差なし

めまい患者に対する脳血管障害鑑別のポイント

高田 潤一, 井林 雪郎 (九大)

日常診療のなかでめまいを訴える患者は多く、とりわけ脳血管障害の既往、あるいはその危険因子を複数有する高齢者では少なくない。なかには、最初めまい以外に何も訴えていなかった患者が、脳幹・小脳の広範な脳血管障害によって数日以内に急激に意識障害あるいは昏睡に陥り、診断・治療の遅れが致命的になることさえあり、めまい患者に対する急性期脳血管障害の鑑別は大変重要である。現在ではdiffusion MRIやMRA、超音波検査の施行により急性期脳血管障害の鑑別が容易になってきているが、ここではめまい患者をこのような画像診断へと進めていく前の診察上のポイントについて述べる。その後の画像による鑑別診断については他項を参照されたい。

持続時間と随伴症候から鑑別する

めまいはその発生機序によって持続時間が異なり、ある程度の鑑別が可能である(①)が、随伴症候と合わせることでより明確となる。

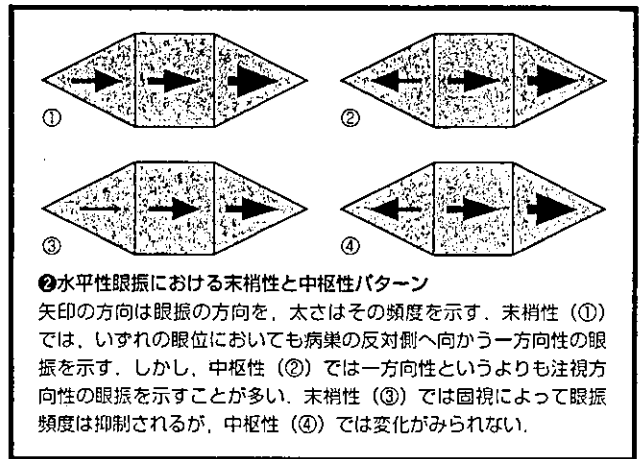
良性発作性頭位めまいは、一定の頭位で30秒以内の回転性めまいが誘発されるが、蝸牛症状や中枢神経症状を伴わない予後良好な疾患である。一過性脳虚血発作や片頭痛ではめまいのみのことはなく、それぞれ中枢神経症状や拍動性頭痛を随伴する。Ménière病では耳閉感、聴力低下や耳鳴を伴うことが多く、本態は特発性内リンパ水腫と考えられており、めまい発作は数時間～1日程度持続する。前庭神経炎では聴力低下を伴わず数時間かけて増悪し、多くは数日間持続する。脳血管障害ではその危険因子の存在や、前庭系以外の神経脱落症状が重要となってくる。しかし、急性期小脳梗塞のなかにはめまい以外に明らかな症候がみられない場合もあり、注意する必要がある。

眼振により鑑別する

前庭系の障害では、めまいのほかに他覚的神経症候として眼振が観察され、末梢性では眼位、注視方向に関係なく一方向性の水平性眼振(主に水平性で回旋性を複合する場合もある)を示す。しかし、中枢性では多くの場合、注視方向性の水平性眼振、すなわち、注視した方向に眼振がみら

① 主要な疾患のめまい持続時間

秒単位	良性発作性頭位めまい
分単位	一過性脳虚血発作、片頭痛
時単位	Ménière病、片頭痛
日単位	前庭神経炎、脳血管障害(特に小脳・脳幹)、外傷



れ、対側を向かせることでそれまでとは反対方向への眼振がみられる(②)。その他、病変部位によっては垂直性や回旋性の眼振がみられ、さらに、中脳レベルで生じるシーソー眼振や、眼球運動障害を伴った特殊な眼振もあり、中枢性の診断に有用である。

一方向性眼振を伴うめまいの落とし穴

後下小脳動脈領域の脳血管障害では、初期はめまい、嘔吐のみで、かつそのときの眼振も一方向性であることをよく経験する。特に下部小脳梗塞では最終的にめまい以外に明らかな症候がなく、眼振も一方向性眼振を呈するため、危険因子を有する場合は脳血管障害が疑われるが、そうでない場合には末梢性めまいと誤る可能性がある。しかし、中枢性めまいでは凝視(固視)の有無にかかわらず眼振の頻度は変わらないが、末梢性めまいでは暗室などで焦点を合わせないようにする(固視できないようにする)と眼振が増強し、逆に一点を凝視(固視)させると眼振が軽減する(②)。判別が難しい場合には、明らかな危険因子を有していなくとも画像診断まで行うべきであろう。

Ca拮抗薬で血圧を下げると 脳虚血のおそれがありますか

薬理作用

分類

病態と治療

EBM

併用療法

Q&A

・使用上の注意
・副作用対策・薬物代謝と
相互作用

A

Ca拮抗薬は降圧薬として本邦では最も頻用されている薬剤である。確実な降圧効果が得られるということと、副作用が少なく、使用禁忌となる病態がほとんどないことがその理由と思われる。加えて、脳循環に及ぼす作用として、脳血管拡張および脳血流増加、脳血流自動調節域の左方への移動が知られており、ほかの薬剤と比較して脳循環に関して有利に働くと考えられる。したがって、脳虚血のリスクや既往を有する患者、高齢者などにも投与しやすい薬剤であり、高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH 2000)¹⁾ではCa拮抗薬の積極的適応に脳血管障害が新たに加えられた。降圧薬としてCa拮抗薬を用いる目的は、

- ① 脳卒中を含む心血管系イベントの発症予防(一次予防)
- ② 脳卒中急性期の降圧療法
- ③ 脳卒中慢性期の再発予防(二次予防)

に大別される。

高血圧に起因する心血管病の一次予防としての降圧療法の有用性はすでに確立している²⁾が、慢性の高血圧患者では脳血流自動調節域が右方に偏位、つまりより高い血圧レベルに移行しているため、正常血圧者では問題のないレベルの血圧低下に対しても、脳虚血が起こりやすくなっていることを考慮しなければならない³⁾。したがって、降圧治療そのものが脳虚血を引き起こす可能性を考えるのは当然のことである。しかし、冒頭でも述べたように、Ca拮抗薬は一般に脳血管を拡張し脳血流を増加させる作用があることが知られている。とくに長時間作用型のアムロジピンは高血圧における脳血流自動調節域を改善し、脳血流を維

持しながら緩徐に降圧すると報告されており⁴⁾、作用持続の長いCa拮抗薬を高血圧治療に用いることは脳循環の観点から有益と考えられる。ただし、同じCa拮抗薬でも短時間作用型のものを使用して逆に脳虚血を生じたとの報告もあり、急激で過剰な降圧は脳虚血の危険があることは十分認知しておかなければならない。

脳卒中急性期の脳循環動態は正常時とは著しく異なる。すなわち、頭蓋内圧亢進に伴う脳灌流圧低下および脳血流量減少が存在するのに加えて、脳血流自動調節能が障害され梗塞巣周辺は血圧依存性に脳血流量が低下しやすい状態にある(灌流不全領域「ペナンプラ」)。したがって、この時期に降圧を行うと脳虚血が起これ梗塞巣の拡大を引き起こす可能性があるため、急性期は原則として積極的な降圧は行わない⁵⁾。急性期の血圧上昇は一過性で、安静と脳浮腫の治療で自然に降圧することが多い。しかし、異常な血圧上昇や、脳出血で血腫拡大のおそれがあるもの、抗血栓療法下で出血の危険があるものなどについては慎重に降圧を行う。この目的ではおもに注射用Ca拮抗薬(ジルチアゼム、ニカルジピン)が用いられるが、これらの注射薬には血管拡張作用があるので、脳内盗血現象(健常部の血管のみが拡張し、虚血部の血管は拡張せず、虚血領域の血流が健常部に奪い取られること)には十分な注意が必要である。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は強い降圧効果があるが、降圧程度の調節はほとんど不可能で、急激な降圧をきたして反射性に交感神経活性の亢進をもたらし、脳虚血だけでなく、心筋虚血、不整脈などを誘発する可能性がある¹⁾、原則的に禁忌となっている¹⁾。

脳卒中発症後1ヵ月経つと、脳血流の自動調節能は回復し、再発予防が重要となる。脳血管障害の既往のある患者における二次予防効果についてはPROGRESS(Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)研究(ACE阻害薬ペリンドプリルと利尿降圧薬インダパミドを



用いた前向き研究)⁶⁾により、慢性期のさらなる降圧が再発を有意に減少させることが明らかになったが、Ca拮抗薬を用いた大規模試験の報告はない。しかし、Ca拮抗薬が脳血流を増加させ、脳血流自動調節能を左方に移動させることを考えれば、Ca拮抗薬による慢性期の緩徐な降圧は有益と考えられる。ただし、慢性期の降圧に関してはJカーブ現象⁷⁾(降圧しすぎると再発率が増加する現象)も報告されており、くれぐれも過度の降圧は避けることが肝要である。

黒田淳哉／井林雪郎

(九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)

●References

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編：高血圧治療ガイドライン2000年版。日本高血圧学会，2000
- 2) Collins R, Petro R, MacMahon S et al : Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2 : Short term reduction in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335 : 827-838, 1990
- 3) 藤島正敏：脳血管障害を伴った高血圧。日本内科学会雑誌 79 : 65-70, 1990
- 4) Cai H, Yao H, Ibayashi S et al : Amlodipine, a Ca²⁺ channel antagonist, modifies cerebral blood flow autoregulation in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 313 : 103-106, 1996
- 5) 有廣昇司, 井林雪郎：脳血管障害患者にどの降圧薬を選ぶか。臨床成人病と生活習慣病 32 : 482-486, 2002
- 6) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 7) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24 : 1844-1849, 1993

薬理作用

分類

病態と治療

EBM

併用療法

Q&A

使用上の注意
副作用対策

薬物代謝と
相互作用

処方の実際

合併症のない高齢者高血圧に対して(一次予防)

処方例

アムロジピン(アムロジン[®]、ノルバスク[®])2.5mg、またはアゼルニジピン(カルブロック[®])8mg分1朝食後で開始。血圧をみながら前者は5mg、または後者は16mgに増量。降圧が不十分な場合は必要に応じて適当なACE阻害薬、利尿薬を併用する。

慢性の高血圧患者では脳血流自動調節能の障害を有することが多いため、降圧は緩徐に行う。常用量の半量から開始するのがよい。

脳卒中急性期の降圧療法

処方例

ニカルジピン(ベルジピン[®])0.5 μ g/kg/分、または、ジルチアゼム(ヘルベッサ[®])5 μ g/kg/分より点滴静注を開始し、目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら投与速度を調節。

脳卒中急性期は原則として積極的な降圧を行わないが、異常な血圧上昇や、脳出血で血腫拡大のおそれのあるもの、抗血栓療法下で出血の危険があるものなどについては慎重に降圧を行う。欧米では注射用の α β 遮断薬ラベタロールやACE阻害薬エナラプリルの静脈内投与が推奨されているが、これらの薬剤が発売されていない本邦では、上記に示したような注射用Ca拮抗薬を使用する。

脳卒中慢性期の血圧管理(二次予防)

処方例

アムロジピン(アムロジン[®]、ノルバスク[®])2.5mg分1朝食後で開始。必要に応じて増量、あるいはACE阻害薬などを併用。血圧をみながら、2~3か月かけて目標値まで緩やかに降圧させる。

Ca拮抗薬とACE阻害薬は脳血流を増加させるとともに脳血流自動調節能を改善する作用があるので、脳血管障害を伴う高血圧治療に有用性が期待される。

今日の治療指針 2004年版 (ポケット判)

1990年版	1990年 5月15日発行	第1刷
1991年版	1991年 3月15日発行	第1刷
1992年版	1992年 3月15日発行	第1刷
1993年版	1993年 3月15日発行	第1刷
1994年版	1994年 3月15日発行	第1刷
1995年版	1995年 3月15日発行	第1刷
1996年版	1996年 1月15日発行	第1刷
	1996年 7月15日発行	第2刷
1997年版	1997年 1月15日発行	第1刷
	1997年 6月15日発行	第2刷
1998年版	1998年 1月15日発行	第1刷
1999年版	1999年 1月15日発行	第1刷
2000年版	2000年 1月15日発行	第1刷
	2000年 8月 1日発行	第2刷
2001年版	2001年 1月15日発行	第1刷
	2001年10月15日発行	第3刷
2002年版	2002年 1月 1日発行	第1刷
2003年版	2003年 1月 1日発行	第1刷
2004年版	2004年 1月 1日発行	第1刷©

総編集 山口 徹・北原光夫

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷 5-24-3

電話 03-3817-5600 (社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社医学書院が保有します。

ISBN 4-260-10294-X Y14500

©2004 (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム

(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

脳梗塞急性期 (Brain Attack) の治療

Acute Treatment of Brain Attack

井林雪郎 九州大学大学院助教授・病態機能内科学

治療方針

脳梗塞急性期は今や脳血管緊急症すなわち brain attack として対応すべき疾患である。わが国では t-PA (tissue plasminogen activator) が現時点では保険適用外で使えないが、代替の薬剤は少ない。脳梗塞の発症機序 (血栓性, 塞栓性, 血行力

学性), ならびに臨床病型 (ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症) を可及的速やかに診断し治療を開始する。

A. 専門病棟への収容と早期リハビリテーションの開始

急性期脳卒中患者は脳卒中専門医 (stroke specialist または strokologist) がいて stroke (care) unit のある施設に搬入することが望ましい。神経学的, 身体的所見はもとより, バイタルサインをモニターしながら全身管理を行い, たとえ軽症でも発症後 1 週間程度は専門病棟での治療が望ましい。可能な症例はクリニカルパスに乗せ, 効率のいいチーム医療を施すべきである。廃用症候群, 深部静脈血栓症, 褥瘡, 肺炎などの予防のために体位変換, 良肢位保持, 可動域運動などの早期ベッドサイドリハビリテーションならびに早期離床を積極的に行う。胸郭タッピング, 口腔内ケア, 麻痺側下肢の弾性ストッキング装着なども併せて行う。

B. 呼吸・循環管理

動脈血液ガスで PaO₂ 90 mmHg あるいは SaO₂ 95% 以下であれば酸素を投与してもよい。心電図, 心エコーで不整脈や心不全の有無をチェックし, 必要に応じて心電図モニター, 尿量測定, 中心静脈圧測定などを行う。脱水予防や循環改善のため十分な輸液計画を立て, 水分バランスは尿量 + 500 mL を目安に, 発症後数日間は 24 時間持続点滴静注を行う。高血糖は速効型インスリンで治療することもあるが, 低血糖には十分注意する。重症度に応じて経口・経管栄養, 高カロリー輸液などで十分な栄養を早期から確保する。

C. 血圧管理

降圧する際には, 脳血流減少や自動調節能を考慮しながら, 下記の基準を参考に慎重に行うべきである。

(a) 拡張期血圧 > 140 mmHg (5 分以上の間隔で 2 回測定) では静注薬で降圧。

(b) 収縮期血圧 > 220 mmHg あるいは拡張期血圧 121 - 140 mmHg (20 分以上の間隔で 2 回測定) では静注・経口 (舌下は禁忌)・貼付で降圧。

(c) 収縮期血圧 185 - 220 mmHg あるいは拡張期血圧 105 - 120 mmHg では左心不全・大動脈解離・急性心筋梗塞がなければ降圧せず。

(d) 収縮期血圧 < 185 mmHg あるいは拡張期血圧 < 105 mmHg では降圧せず。

(e) 血栓溶解療法中と投与後 24 時間は 180/105 mmHg 以下にコントロールする。

(f) 降圧薬で血圧低下時には頻回の神経学的診察を行う。

(g) 血圧低下時には補液，心不全や徐脈の治療，必要ならば昇圧薬も使用。

【処方例】 下記のいずれかを用いる

- 1) ペルジピン注 0.5-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$
- 2) ヘルベッサ注 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$
- 3) ニバジル錠 (4 mg) 2錠 分2

D. 抗血栓療法

血栓溶解療法としては，中大脳動脈などの主幹動脈閉塞例に対するウロキナーゼ動注やt-PAの静注・動注（保険適用外）などが試みられている。閉塞部位，年齢，血圧高値など厳格な除外基準があり安易な血栓溶解療法は慎まねばならない。ノバスタン注（スロンノン注）は発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞，キサノン注（カタクロット注）はラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に適応がある。海外ではアスピリンなどの抗血小板薬を早期に開始すると予後がよいとの成績もあるが，出血のリスクには用心する。心原性脳塞栓症急性期の再発予防に対するヘパリンの使用は，感染性心内膜炎がない，複数の主幹動脈病変ではない，180/100 mmHg以上の高血圧がない，発症24時間以降のCTで血腫を認めないなどの基準を参考に用いる。ワーファリンを開始し有効域になったところでヘパリンを中止する。プロトロンビン時間INR (international normalized ratio) を2-3にコントロールするが，高齢者では1.5-2.1程度に保つ。ヘパリンは進行性のラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の場合にも用いられている。

【処方例】 下記のいずれかを用いる

- 1) ノバスタン注（スロンノン注） 初めの2日間は60 mg/日の持続点滴，その後の5日間は10 mg/3時間を1日2回
- 2) キサノン注，またはカタクロット注 80 mg/2時間 1日2回 約14日間
- 3) ヘパリン注 10,000-15,000 単位/日 持続点滴
- 4) アスピリン 160-300 mg 分1 内服

E. 脳保護療法

本邦開発，世界初の脳保護薬（フリーラジカルスカベンジャー）であるラジカット注は，発症24時間以内の脳梗塞に適応がある。肝・腎機能障害には十分注意する。

【処方例】

ラジカット注 30 mg/30分 1日2回 14日以内投与

F. 脳浮腫治療

グリセオール注はアテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症に，マンニトール注は高度の脳浮腫や

切迫脳ヘルニアの症例に投与する。心不全や水電解質バランスに注意する。ステロイド薬は脳梗塞には用いないが，髄膜炎や膠原病などの血管炎に随伴する脳梗塞に投与する。生命に関わる重症脳浮腫には開頭外減圧術を行う場合もある。

【処方例】 下記のいずれかを用いる

- 1) グリセオール注 1回200 mL/1-2時間で点滴静注 1日2-5回
- 2) マンニトール注 (20%) 1回300 mL/30分で点滴静注 1日1-3回

G. 合併症対策

併発するストレス潰瘍に対しては経口あるいは静注の抗潰瘍薬を投与する。発熱時は体表冷却，あるいは血圧低下に注意しながら経口薬または坐薬で体温をコントロールする。感染症が明確でない限り抗生物質の予防的投与は安易に行わない。嚥下性肺炎に対しては嫌気性菌をもカバーできるものを用いる。

【処方例】 ストレス潰瘍に対して下記のいずれかを用いる

- 1) ガスター注 1回20 mg 1日2回 静注，または点滴静注
- 2) ゼンタック注 1回50 mg 1日2回 静注，または点滴静注

H. その他

アテローム血栓性脳梗塞に低分子デキストランL，脳梗塞急性期の意識障害にニコリン注を用いる場合がある。

【処方例】 下記を抗血栓療法と併用

- 1) 低分子デキストランL注 500 mL/5時間で点滴静注 1日1回
- 2) ニコリン注 1回1,000 mg 1日1回 点滴静注

脳内出血の治療

Treatment of Intracerebral Hemorrhage

中川原謙二 中村記念病院・脳神経外科部長（北海道）

病態と診断

脳内出血の最大のリスク因子は高血圧であり，高血圧性脳内出血は脳内動脈に生じた微小動脈瘤の破綻により生じ，被殻，視床，皮質下，小脳，脳幹（橋）に好発する。非高血圧性脳内出血としては，高齢者のアミロイド血管症，若年者の動脈瘤，動脈奇形，血管腫に随伴するものが多い。

8章 頻度の高い症状

07 頭痛

高木 誠

Clinical rules

- 1 現在、最も広く用いられている頭痛の分類は国際頭痛学会による分類である（表1）。この分類の1～4は頭痛の原因となる明らかな器質的疾患が認められない頭痛で機能的頭痛といわれる。また5～11は頭蓋内または頭蓋周辺組織の疾患や薬物性・代謝性疾患による頭痛で、原因が明らかなことから症候性頭痛といわれる
- 2 日常遭遇する頭痛の多くは機能的頭痛である。しかし、頭痛のなかには頻度は低いが見逃すと致命的となり得るくも膜下出血や急性細菌性髄膜炎などの症候性頭痛が含まれるので、鑑別診断ではこれらの危険な頭痛を除外することをまず優先すべきである
- 3 頭痛の鑑別診断では問診が最も重要である。危険な症候性頭痛の多くは突発性、急性に発症することが多いので、問診では特に頭痛発症時の状況と時間経過について注意深く聴取する必要がある
- 4 症候性頭痛が否定的な頭痛の多くは機能的頭痛で、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛のいずれかであることが多い。同じ機能的頭痛でも上記の3者では治療法、予防法が異なるので、病歴により頭痛の特徴を明らかにして、正しく鑑別することが重要である（表2）

1 頭痛の機序

① 頭蓋内占拠性病変による頭痛

脳腫瘍を始めとする頭蓋内占拠性病変による頭痛は、頭蓋内の痛覚感受性組織（静脈洞および流入静脈、頭蓋底部の硬膜や主幹動脈）に対する牽引性の頭痛である。痛覚感受性組織の牽引は腫瘍による局所的な圧迫、脳浮腫や水頭症などによる頭蓋内圧亢進によって起こる。

② くも膜下出血・髄膜炎による頭痛

くも膜下出血の激しい頭痛は、脳動脈瘤の破裂により大量の血液が瞬時にくも膜下腔に広がり痛覚感受性

組織が急激に刺激されるために起こる。また髄膜炎による頭痛も髄液中に放出される種々の化学伝達物質により痛覚感受性組織が刺激されることが主因と考えられている。

③ 機能的頭痛

片頭痛の機序としては三叉神経血管説が有力である（図）。この説はトリプタン製剤の片頭痛に対する特異的効果をよく説明できる。緊張型頭痛の機序には諸説あるが、種々の精神的、肉体的ストレスに対する頭頸部の持続的筋収縮が痛みの主因であるとする考え方が有力で、筋収縮性頭痛とも言われる。ただし、筋緊張を伴わない緊張型頭痛もある。

2 診察時に収集すべき基本情報

症候性頭痛の鑑別診断は頭痛の時間経過を念頭において進める。鑑別のための検査としては頭部CTと髄液検査（腰椎穿刺）が重要である。

① 突発性の頭痛 → 脳卒中ではないか？

突発した激しい頭痛では、まず最も危険なくも膜下出血を念頭におく。発症時の状況をよく聞いて、後からバットで殴られたように激しい頭痛が突発したという病歴が得られたならば、その可能性が高い。くも膜下出血では、発症当日はしばしば項部硬直は陰性であることに注意。くも膜下出血以外の頭蓋内血腫（脳出血）では頭痛は数分から数時間の経過で進行、増悪する。脳梗塞では通常、発症時に頭痛が主訴となることは稀である。

脳卒中による急性の頭痛が疑われるときは、直ちにCTを行うべきである。くも膜下出血の多くは発症から24時間以内であればCTで診断できる。しかし、出血量が少ない場合、また発症から時間が経過している場合はCTで診断できないことがあるので、この場合は髄液検査を行う。

② 急性の頭痛 → 頭蓋内感染症ではないか？

数時間から数日の経過で増悪する急性の頭痛では、頭蓋内感染症（急性髄膜炎、急性脳炎）、急性緑内障、急性副鼻腔炎などを見落とさないように注意する。髄膜炎では頭痛のほかに、発熱と項部硬直が重要な所見である。頭蓋内感染症、特に急性細菌性髄膜炎が疑われるときは治療開始の遅れが致命的となるので、CTで占拠性病変の存在が否定できれば直ちに髄液検査を行う。急性副鼻腔炎は原因不明の頭痛の原因として頻