

するとリスクは減少します。逆にリハビリテーションの開始が遅れると深部静脈血栓症などが増加しています。

福内 リハビリテーションを行うときのリスクということですね。

眞野 ええ。

福内 そうするとそういうことを慎重に評価したうえでリハビリテーションをしている……

眞野 やっているということです。

福内 脳血管障害の危険因子というと糖尿病とか、高脂血症があります。高脂血症は以前は脳血管障害に対しては心臓ほどの影響はないと言われていたのですが、……

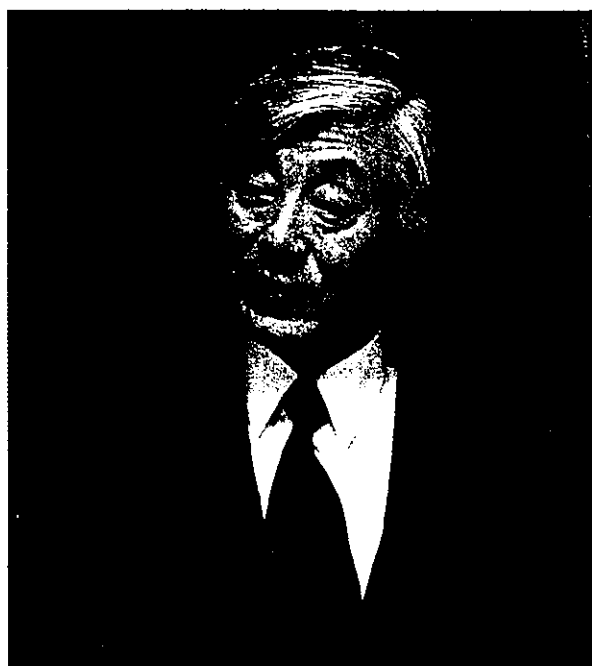
高木 最近一番注目されているのは高脂血症だと思います。確かに脳は心臓ほどコレステロールの影響はないと思うのですが、最近のいろいろなデータを見ても、やはりコレステロールの多い方は、それが脳梗塞の発症要因になっていますし、コレステロールを下げることによって脳梗塞の発症率も下がるということが明らかになっていますので、高脂血症も大変重要だと思います。

それと、先ほど小川先生もおっしゃって、私も同感ですが、最近高齢者の方が増えて、しかもいろいろな多臓器の合併症を持っている、疾患を複合して持っているという方が非常に増えてきているということです。従来は脳だけを診ていればよかったのかもしれませんが、全身のいろいろな臓器を注意して診療しなければいけない。そういうことが大きな変化かなと思っています。

福内 それに最近、重症の脳梗塞というのはたいてい高齢者の心房細動による大きな脳塞栓症ですね。それも昔は心原性と言うと、弁膜症からの脳塞栓症だった。最近は大体脳の非弁膜性の AF からくるものです。このように、いろいろな面で変わってきていると思います。

脳血管障害の診断

福内 脳卒中の治療はまず、時間との勝負です。患者さんにできるだけ早く来院していただくということが重要です。病型によって、重症度に



小川 彰先生

よって患者さんは病院にすぐ来るか、あるいは1日ぐらい自宅で様子を見てから来るか、という問題がありますが、小川先生、最近の傾向はいかがでしょうか。

小川 重症の脳卒中であれば、救急車に乗って救急センターにいらっしゃるので問題はないと思います。では、そのような重症の患者さんはちゃんと治療したら助かるかと言うと、なかなかそういうわけにはいかない。むしろ軽症の患者さんをピックアップして重症にしないように、あるいは再発予防をするというのが基本だと思います。脳卒中の中で脳梗塞が一番多いわけですが、例えば、その前ぶれである一過性脳虚血発作(TIA)などを考えますと、非常に遅れてやってくるというものがあります。脳の一過性虚血発作はTIAですが、心臓の一過性心筋虚血発作は狭心症です。狭心症は患者さん自身に「心臓が止まりそう」、「痛い」、「苦しい」、「もう助けて!」という状態が必ずありますから、必ず病院に行くわけですが、ところがTIAは非常にsilentで、本人も分かりにくいし、周りも分かりにくい。ただ、「何だか手が動かないな」、「ろれつがまわらなくてちょっと言葉がしゃべれないな」、というぐらいで、家族も重症感がないからそのままにします

し、本人もまあ痛くもないし、死にそうでもないからそのままにする。そのうちに治るんじゃないか。一過性で治ってしまえばそれで終わるし、なかなかその段階で来院しません。病院に行っただとしても一般医家がそういうものをピックアップしてくれない。家族も重症感がない。本人も重症感がない。そうすると医師も緊急感がないですから、専門病院まで運び込まれて来ない。そういう特性があるのではないかということです。私は少々その辺が心配です。一般医家、開業の先生方がそれをピックアップしてくれるような体制を広めない限り、なかなか引っかかってこないのではないか、という気がします。

福内 これは日本だけの問題ではなくて、アメリカでも最近 heart attack に対して brain attack と呼んで、患者さんを啓発しようとしています。しかし、患者さんが脳卒中の前ぶれというか、TIA がどういう症状があるとか、どうなるかということを理解されていない。心臓の場合は痛い、苦しいで単純ですけれども、単純と言ったら怒られる。(笑い) 脳の場合は虚血の場所によっていろいろ症状が出てくるのですが、その辺の患者さんの理解度は高木先生、どうですか。……

高木 TIA と間違われることが多い病態に失神があります。失神は一過性に意識がなくなるので比較的重症感を持つのかも知れません。開業の先生方からも TIA ではないかということで、よく紹介を受けるのですが、実際には TIA ではないことが多いのです。TIA は通常は意識も比較的はっきりしているわけですし、症状が局所神経症状で一過性に終わるということもあって、患者さんもそうですし、それを診察された開業医の先生も深刻さに今一つ欠けるところがあると思います。ですけれども TIA の診断で一番大事なのは、そういう何らかの局所神経症状があるかどうかで、一番多いのは半身の運動麻痺だと思います。最近難しいと思うのは、椎骨脳底動脈系の虚血によるめまいです。めまいの原因としては末梢性のめまい、良性発作性頭位眩暈症 (BPPV) などの三半規管由来のめまいが多いのですが、その中に確実にめまいだけで発症してくる椎骨脳底動脈

系の TIA があって、それを見落とすと後で大変なことになるということを最近何例か経験しました。我々の方もこういうめまいは絶対に紹介してくださいと、もっと啓蒙していかなければいけないと思います。

眞野 脳卒中になった人を見ていますと、脳卒中になった人がめまいが起ったとか、ちょっと手がしびれるという、非常に神経質になると思います。しかし、脳卒中になっていない人はそういうことに対して無神経だろうと思うのです。心臓の場合は心因性の狭心症様の症状もあると思うのですが、狭心症に対してかなり心配です。だからひょっとしたらプロパガンダとか、あるいは皆に対する脳卒中の初期症状、あるいは TIA というのはどういうものかという意識を持たせる知識の普及がうまくいっていないのかなと思います。

福内 これは患者だけじゃなくて医師の方も、TIA は目の前に患者さんが来たときには症状がないのであまり相手にしないということもありますし、アメリカの専門家グループが作った診断基準の中では、めまいだけの発作は TIA としないとされています。これは疑い例を除外して確実例だけを集めたクライテリアであって、臨床の現場でこの基準のみで診断することは問題があります。その辺は医者側も少し誤解している面があります。これは私も以前から言っていて、とにかくめまいだけだったら TIA じゃない。これは血管障害の可能性がないということじゃなくて、ほかに原因がなければやはり、血管障害の可能性があると対処すべきです。椎骨脳底動脈系の循環障害の可能性が一番あるわけですから、やはり脳血管障害の予備軍だと思います。画像診断は格段の進歩がありますけれども、脳血管障害の診断、特に救急時には CT スキャンが中心になると思います。現状はいかがでしょうか。

小川 救急病院も含めて救急とか、あるいは脳卒中を多少扱っている病院は、ほとんどは CT スキャンは 24 時間使えます。これはもうすでにスタンダードな救急の診断法になったと言えます。ですから CT スキャンはいいのですが、実は世界的に見ると、MRI の普及が日本はアメリ

カとほとんど肩を並べて世界一です。100万人あたり約20台が稼働しているのですが、どうも救急としてMRIが使える施設はまだまだ限られているというのが現状です。脳出血とか、くも膜下出血の診断に関してはCTスキャンだけでいいのですが、脳梗塞急性期の治療を考えたときに、MRIというのはかなり強力な武器で、それが発症から数時間以内の救急の現場で使えるか使えないかが非常に大きな問題です。その辺が今後の問題ではないかなと思います。

福内 確かにCTスキャンでは梗塞の場合は早い時期だと変化がないわけですね。そこでMRIが重要になってくるわけですね。MRIが24時間稼働しているところは非常に少ないですね。小川先生のようなところは少ないですね。

小川 我々の施設では昨年やっとそういうシステムを立ち上げたばかりです。実は中大脳動脈局所線溶療法ランダム化比較試験(MELT JAPAN)を今、全国で実施しているのですが、全国100施設の救急病院が参加をして、いろいろ検討したのです。そうしたら救急の現場でSPECTが使えるというのは数施設です。MRIが使えるというのが10施設ちょっとぐらい。ですから1割にも満たない数です。大体はCTスキャンで診断しているということです。結局、MELT JAPANでは、CTの初期虚血変化(early ischemic sign)の有無で適応を決定せざるをえなかったという経緯がありました。せっかくこれだけ先端医療のいろいろな機器がそろっているにもかかわらず、救急医療の現場に使えない状況というのは緊急に是正すべきではないかなと思います。

福内 将来は救急でMRI検査をして、CTで変化が出る前の初期の梗塞の状況を把握する。そして梗塞であるとの診断だけでなくそれがどの範囲でどの程度で、どのような治療の適応になるかどうかということも判断する。現状としては、脳卒中が疑われる患者さんは、とにかくCTはある施設へ運ばれていると思います。

脳血流測定検査その他いろいろありますけれども、リハビリテーションの領域で患者を選択する



高木 誠先生

ためなど、特別な診断技術の進歩は……

眞野 そうですね。我々も画像を参考にしながら、特に早期からリハビリテーションをやるという場合、非常にactiveにやるのか、あるいは最初はpassiveで例えば関節可動域を見て廃用を起さないとか、そういうことだけにするのか、あるいはもう少しactiveにするのかというときに、ペナンプラ(penumbra)とか、そういう領域がどれほどなのか、あるいは浮腫の状態がどうだろうかとか、そういう場合にMRIが非常に参考になると思うのです。そういう意味で画像の質が大切だと思っております。

脳血管障害の治療

福内 治療の話題に入りたいと思います。

まず第1に最近の治療のトピックスというか、いろいろ話題になっているのは血栓溶解療法です。ただし、日本では使える薬剤の問題がありますが、その辺の現状は高木先生どうですか。適応になる患者さんがどれくらいいるかなど。

高木 動脈性の方は小川先生がお話しになられると思いますので、私は内科の立場から、経静脈性の血栓溶解療法についてお話しします。今までのいろいろなデータ、研究の結果を見ても、適応は

発症3時間以内の脳梗塞に限られてくると思います。全国の調査で見ますと、3時間以内に病院に来る患者さんは、大体3割いらっしゃるということですが、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の血栓溶解療法はいろいろな条件がありますので、そういう条件を満たして治療を行える患者さんは、今の段階ではそこまではいないのではないかと思います。何%ぐらいいるのか分からないのですが、米国でも、適応になっている患者さんは脳梗塞全体の5%程度ということですので、非常に限られてしまうことが問題です。今、日本で発症3時間以内の脳梗塞に対する頸静脈性のt-PAの治療を開始しているところで、私どもの病院も参加していますが、なかなか大変と言いますか、非常にうまくやれば有効な治療法だとは思いますが、適応を誤ると逆に出血を多くしたりしますので、危険な治療法でもあります。この治療を行う施設のマンパワーの点においても、設備の点においても、ちゃんとセレクトしたところでやらないと危険だと思っています。

福内 小川先生は経動脈投与による血栓溶解療法のエビデンスを作ろうとされている検討グループの中心的な立場におられると思うのですが、現状と今後の問題はどうかでしょうか。

小川 t-PAに関しては、脳梗塞は急性期に血行を再開すれば回復できるのではないかというアイデアを提供したのは日本です。結局エビデンスを作るまでにはいかにいうちに米国に先行されて、大規模スタディをやられてしまったというのが現状だと思います。

我々はいろいろな血管を評価することからすべて救急の現場でやっていたものですから、例えば血管撮影室で中大脳動脈が閉塞している、完全片麻痺で来院し、全く手足が動かない、それが血管撮影中に血行再開が起き、あっという間に全く症状がなくなる患者さんもいらっしゃる。20数年前、脳梗塞の超急性期の患者さんを血栓除去術とか、あるいは急性期のバイパスを緊急で手術し治療するというを行なっておりました。非常に有効な患者さんでは次の日にはもう歩けるというように劇的に改善する方もいらっしゃいま

す。しかし、血行再開治療の効果としてなかなか認めていただけなかった。「それはTIAだったのじゃないの」と、こう言われれば終わりです。ですから自然経過と治療効果の相違を明らかにし、治療効果を証明するエビデンスを出すということは非常に難しい。実は先ほど先生がおっしゃったように、日本で急性期の局所線溶療法ランダム化比較試験(MELT JAPAN)を行っているのです。それも班としてはt-PAを使いたいと初めから申し上げていたのですが、今の日本ではt-PAは使えません。ウロキナーゼにならざるをえなかったという現状もありました。ですから、早くt-PAの静注療法が世に出てもらわないと困ります。少し光明が見えるのは、現在、薬事法の改正を行っているようで、医師主導で薬の治療ができるルールを作ろうという流れがあるようです。そうなればt-PAを使った動注治療のエビデンスもちゃんと出せるようになるのではないかと期待しています。

福内 発症1~2時間以内に病院に行って、3時間以内に治療が始まれば、そういう良い結果の出る可能性のある治療を受けられるとは限らない、というのが残念ながら現状ですね。運の悪い方は出血性の合併症が起こるということは一番ネックというか、そのために患者の選択を厳重にしようということが行われていています。

梗塞で血栓溶解療法の適応にならない患者さんが現状では大部分だと思うのです。そういう方の治療について、現在、日本で使用できる薬は抗血小板薬と抗凝固薬だと思うのですが、最近は脳保護薬も1種類出ています。

高木 現在のごく一般的な方針をお話しすれば、脳梗塞についてはある程度急性期に受診された段階で病型の鑑別を考えて、アテローム血栓性脳梗塞の場合ですと、我々はアルガトロバンを使います。ラクナ梗塞はオザグレル。一番問題は心原性の塞栓症です。今、血栓溶解療法ができないとすると、従来は再発予防ということで早期ヘパリンということも言われていましたが、最近、再発率があまり高くないということと、出血性梗塞のリスクもあるということで、急性期は抗血栓

療法を見合わせるという考え方が強くなってきています。そういう意味では心原性脳塞栓症で抗血栓薬を積極的に使えない場合には、最近上市された脳保護薬としてのエダラボンとか脳保護薬が中心になると思います。もちろん脳浮腫に対する対策として、グリセロールの使用も必要だと思います。オザグレルとかアルガトロバンというのはまだ日本だけにしかエビデンスがないので、世界的に認められてはいないと思うのですが、今、日本で使える薬の中で選択すると、そういう方針になると思います。

福内 アルガトロバン、オザグレル、エダラボンが上市されて、まだそれほど年月は経っていないのですが、眞野先生がご覧になって、リハビリテーションにいらっしゃる患者さんの後遺症というか、重症度は多少変わってきたという感じはありますか。

眞野 脳血管障害を診たときに、どういうふうにはリハビリテーションを始めるかと言いますと、大体3つのグループに分けようと思っています。座位にする、立位にするということをそれほどディスカッションしなくてもいい非常に軽いグループが一部あると思います。それに対して早期、数日のところであまり進行していない。そして症状が大体固定している、そういう患者さんに対しては積極的に臥位から座位、立位に持っていくのです。もちろん、血圧とか、脈拍とか、あるいは浮腫の状態とか、医師が付き添って患者さんの状態を非常によく観察しながら行います。三つ目のグループは症状がまだ変動しているということです。進行しているものに対しては、どうして進行しているのかよく考察しながらそれに対応すると同時に、比較的保存的な関節可動域とか、体位変換とか、そういうのをしながら、一度少し座位をとってみて血圧の変動を観察する。30分ぐらい座位をとってあまり血圧が変動しなかったら、次のステップというふうにステップアップしていく。そのときに画像が参考になります。比較的早期の段階でグループ分けをします。

福内 急性期を過ぎて慢性期の脳梗塞の治療は、抗血小板療法のアスピリンあるいはチクロピ

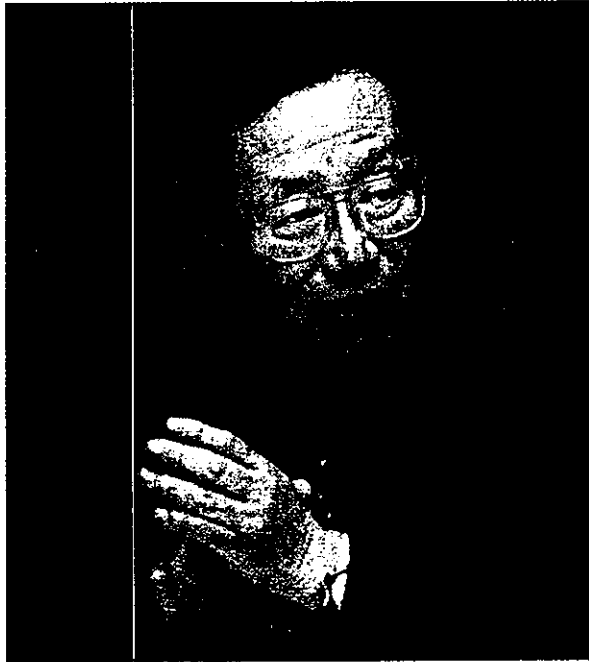
ジンが使われているという現状で、今日は急性期中心でお話ししたいと思っています。

次にくも膜下出血、これは先ほどお話にありましたように、脳血管障害における比率はそれほど変わっていない。これはリスクと申しますか、動脈瘤が原因ということが言われています。最近は無症候性と言いますか、未破裂の動脈瘤の発見率も高まっているのですが、くも膜下出血の治療の現状はいかがでしょうか。

小川 くも膜下出血に関しては、急性期に再破裂防止のためにクリッピングをして、そしてくも膜下出血後の脳血管攣縮の予防が基本になると思います。この辺に関しては、治療成績は随分向上しました。原因はよく分かっていないのですが、血管攣縮の頻度も全身状態の管理によって非常に減少してきました。ただ問題は、重症のくも膜下出血で昏睡状態で運び込まれてくるような患者さんです。手術をしてもしなくても、何をしてもどうしても救命できない。あるいは寝たきりの状態から戻してやることができないことが問題です。これにはくも膜下出血の初発時の診断がちゃんとなされているかという問題が一つあります。よく間違えられているのは、頭痛発作で受診しても風邪だとか、血圧を測って高血圧のために頭が痛いと言われる。一番初期の頭痛発作のときにくも膜下出血と診断されないでしまって、チャンスを失う患者さんがいまだにいらっしゃるのが問題だと思います。

治療としては、開頭してクリッピングを行うのが基本ですが、最近には血管内治療というのも開発されて、コイルで塞栓(embolization)する治療が行われるようになりました。これは実は長期予後がどうなっているかということは全く分かっていません。本当に従来のクリッピングと比べてリスクベネフィットとして有意性がある治療なのかまだ分かっていない。これがもう一つの問題かなと思います。

それから、福内先生がおっしゃった、そういう重症のくも膜下出血があるのなら、破裂する前に動脈瘤を見つけて治療してしまえばいいではないかという考えがあります。これは日本では脳ドク



眞野行生先生

クが非常に普及をしているという状況があって、無症候性の未破裂動脈瘤が日本では非常によく見つかる。それをでは治療すれば良いのかという問題です。実は無症候性未破裂動脈瘤が年間でどのくらい破裂をするのか、という自然経過が分かっていないのです。先生方よくご存じのように、全く何も無い患者さんを剖検したときに、動脈瘤が見つかったというのはよくあることです。ということは未破裂動脈瘤があった場合でも、一生破裂しないで何らその人の生活に悪影響を及ぼさない動脈瘤が存在するということですね。ですからそういう意味では無症候性の未破裂動脈瘤が見つかったら、何でもかんでも治療すれば良いかと言うとそうではないのです。ただ、外科医側としては、動脈瘤が破裂して重症化して、夜寝ないで治療しても助からない患者さんを見ていますから、どうにかして破裂させないようにしたいという気持ちがある。破裂する動脈瘤なのか、破裂しない動脈瘤なのかというのは分からないですね。実はそこに問題がある。何でもかんでも治療するということで、今、訴訟問題も含めていろいろ問題になっているわけです。その辺は今、UCAS (unruptured cerebral aneurysm) Japan という日本全国の脳神経外科医を対象とした未破裂動脈瘤悉皆

調査が行われております。また、5 mm 以下の小動脈瘤を2年間全く何もしない様子を見るといいう SUAVE (Small Unruptured Aneurysm Verification) study が国立病院を中心に進行中です。それらの結果が出てくれば手術治療のリスク/ベネフィットが非常にクリアになるのではないかと期待しています。

福内 現在、特に患者さんから、「動脈瘤があると言われたけれども手術すべきかどうか」、それから「開頭クリッピングではなくコイルでも良いのではないかと」と質問を受けるのですが、我々もはっきりとどうしなさいということとは言えない現状ですね。サイズだけでは決められない場合も多いと思いますが、大体サイズで5 mm 以上だと手術をすとか、今後そういう基準を作っていただくことを期待しているのが現状だと思います。なぜ、薬剤とか、治療法の大きな進歩はないのに、全身管理のみで血管攣縮が起るのが少なくなったのでしょうか。

小川 両方あると思います。脳血管攣縮に対して特効薬が出て、急に良くなったというものではありません。ただ、昔は脳浮腫だから何でもかんでも脱水、脱水と言って、脱水療法をすると皆悪くなっている、ということがありました。むしろ今は昔の治療とは違って、くも膜下出血の術後に関しては、どちらかというとも血圧を上げて循環血漿増加療法 (hypervolemia) をする。昔は脱水療法に傾いていましたが、今はむしろお水を入れましょうという治療がスタンダードになってきています。そして何か取り立てて非常に良い特効薬が出てきたわけではないのですが、脳血管攣縮の頻度そのものは全体的には下がってきたと思います。しかし、いまだに施設によって非常に差があります。年間数%の施設から、いまだに40%の発症率の施設までありますので、そういう点は診断基準も含めて問題じゃないかと思っています。

福内 同じ出血性の脳血管障害の中で、脳出血に話題を移したいと思います。施設によっては出血は外科の病気で梗塞は内科の病気だというようなことを言われるのですが、出血も梗塞もいずれにしても内科、外科両方の病気だと思うのですが、

脳出血について内科の立場から高木先生いかがでしょう。

高木 最初にもお話がありました、全体から見ると確かに脳出血は軽症化していると言いますか、重症の脳出血は減ってきている印象があります。ただ内科の立場として脳出血の患者さんを診ていて一番困るのは、発症後進行するタイプです。血腫が大きくなって徐々に症状が悪くなっていくケースがあります。それは急性期の血圧の管理の問題とも関連してくると思うのですが、なかなか十分に血圧が下がらないことも多いのです。どういうケースが血腫が増大する危険があるのか、その辺の見極めが重要です。大体数時間以内に血腫が増大することが多いので、発症後数時間を越えた場合にはあまり心配はないのですが、比較的早期に入院された患者さんほど血腫増大のリスクがあるということで、脳出血ではその辺の管理が一番問題かなと思います。

福内 外科的手術にも開頭から吸引、その他いろいろあって適応も変わってはきていると思いますが、現在は適応は一般的にはどのように考えられるのでしょうか。

小川 開頭手術のほかに定位的な手術がありまして、最近では定位的な手術に内視鏡を使います。そういう治療法の進歩があります。そういう意味では、血腫を取り除くこと自体は外科医にとってそんなに面倒なことではなくなってきました。ただ、血腫を取ることによって、取らないときに比べてどのぐらい患者さんの状態を良くできるのだろうか、というところがありまして、被殻出血とか視床出血に関して、かなり適応が限定されてきているところはあります。というのは、眞野先生に関係すると思うのですが、内包を壊してきた患者さんに幾ら頑張っても血腫を取っても、結局麻痺は治らないわけです。ところが内包を圧迫しているだけで取ればその次の日にもう何もなくて歩けるようになる人も中にはいらっしゃいます。ただ、そういう患者さんは内科的治療というか、保存的治療でも3週間か、4週間ぐらいすると同じぐらいのレベルにいくのではないかと。同じ患者さんで比べることができないものですから、手術をして

取った方が良いというエビデンスがなかなか出にくいということがあります。一方、小脳出血に関しては閉塞性水頭症での脳ヘルニアの問題がありますので、それは手術による血腫除去が良いということは明らかです。また、重症の被殻出血とか視床出血については、命は助けることはできるけれども、重症の障害を残して、寝たきり状態にすることが本当に患者さんのためになっているのだろうかということがあるわけです。

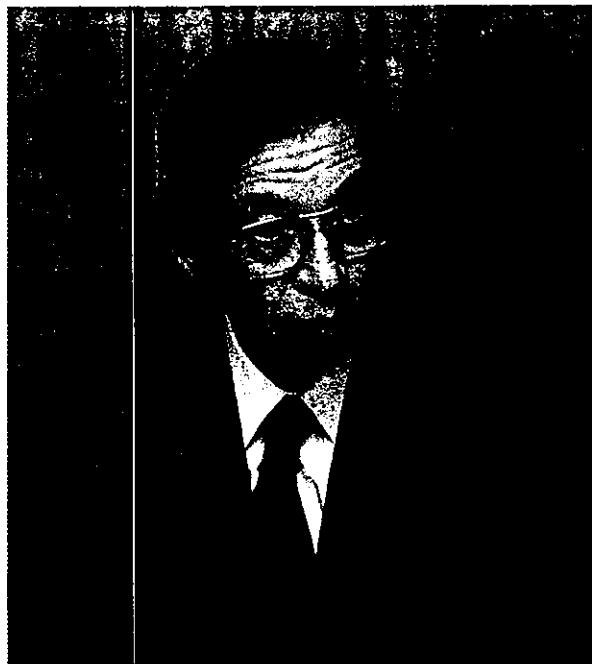
福内 救命効果は絶対あると思いますが、手術後の患者さんのQOL、あるいは介護の問題など、脳出血に関してはその辺の問題がかなりあります。特に発症直後の家族は、とにかく助けて欲しいと言う……それには外科的な手術は非常に有効ですけれども、問題はその後です。その辺は外科の先生方も悩んでいらっしゃるのではないかと思っています。

リハビリテーション

福内 最後にリハビリテーションです。最近の傾向としては、脳卒中に関しても急性期というか、早期あるいは回復期のリハビリテーションの必要性が非常に強調されています。それから stroke care unit とか、そういう特殊な施設でやるのが良いのかどうか、その辺の眞野先生のご意見はいかがでしょう。

眞野 リハビリテーションをする目的には幾つかあると思います。一つは廃用を防止するということ。1週間じっとしていると、筋電図のデータで筋放電のパターンがかなり変わってきます。2週間ですと筋の萎縮(atrophy)が進みます。重症だから、少し安静にしましょう、とやっていると、麻痺側も atrophy になるとともに、健側も atrophy になってしまう。あるいは筋力低下になってしまう。筋力低下だけではなくて、そのほかいろいろなところの廃用症候群が起ってきます。そういう意味では、まず廃用症候群を防止しよう、ということをしてリハビリテーションの早期からやる。それは1週間以内からできれば発症直後から始めることです。

それからもう一つは、脳出血にしる脳梗塞にし



福内靖男先生

ろ、その機能を失ったとします。そうすると脳はネットワークでできているものですから、再構成を行う必要があります。再構成をするためには訓練をしなければいけない。ある回路を動かそうとするためには、そこをよく使う、使用頻度によって再構成の程度に関与する。それは同側の周囲の場所で起るかもしれないし、あるいは対側の脳で起るかもしれないし、あるいはもう少し違うことで起るかもしれない。代償を早く引き出すということが必要だと思います。

具体的には、寝た状態でやるよりもむしろ抗重力筋を早く使った方がよい。目的は座位とか立位が保てるようにするということです。座位とか立位をとれるようになるならば、装具などは比較的早く使う、長下肢装具そして短下肢装具を使用する。筋の力がなかなか出てこない場合、電気刺激をして、あるいはバイオフィードバックトレーニングと言って、筋力をできるだけ誘発させるようにする。activeにやった方がよいといういろいろなエビデンスが、最近報告されてきていると思います。

福内 以前、リハビリテーションという言葉が急性期の話ではなくて、ある程度落ち着いてから、今で言う維持期のリハビリテーションとして使わ

れていました。そういう考えからは全く変わって、急性期から積極的にリハビリテーションをやるということですね。実際に急性期からリハビリテーションができるような施設、全国的にどの施設でもそういうことが可能なかどうかは……

眞野 かなり普及はしてきたと思います。特に、回復期リハビリテーション病棟というのがこの1,2年でできてきました。欧米では stroke unit とか、stroke rehabilitation unit と言われて、専門の病棟でリハビリテーションを集中的に行う、それと同時に、リハビリテーションも組み合わせながらやっていくと非常に効果があるというエビデンスがたくさん出ています。

脳血管障害の治療のガイドライン

福内 先ほどから治療のエビデンスという言葉が盛んに出ています。最近、いたるところに evidence based medicine という文字があふれていますが、脳卒中の領域についても evidence based medicine という波を避けられない状況です。今日お話ししていただいたいろいろな治療法について、エビデンスに基づいた治療のガイドラインを作ろうという動きがあります。厚生労働省の班研究としては脳梗塞、それからくも膜下出血について報告書としてでき上がっています。それから脳出血のガイドラインが今年から策定活動を始めます。それとは別に、脳血管障害は先ほどからいろいろお話ししていますように、脳神経外科、神経内科、一般内科あるいはリハビリテーション、それからコメディカルの方などかなり多くの方が関係する、いろいろな領域にまたがる疾患です。そこで、日本脳卒中学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会、神経治療学会、リハビリテーション学会の5つの学会が協力して、今年度末を目標に脳卒中合同ガイドラインが作られる予定ですが、問題はt-PAも含めて、日本ではまだ使えない薬剤がかなりありますし、エビデンスのほとんどない治療法もあります。日本に限らず、外国でも特に外科系の治療法に関してはガイドラインを作るのは大変なことだと思います。そこでこの治療のガイドラインについて何かご意見はございま

すか。特に小川先生は新しいエビデンスを作るため、非常に努力されているのですが、何か……

小川 ガイドライン作りに関しては、福内先生が脳梗塞のガイドラインを作られたとき、その班に私も参画させていただいていろいろなエビデンステーブルを作ったのですが、日本の論文が少ないのです。だから日本人のためのガイドラインを作ろうと思っているのに、日本人をベースにしたデータがなくて、外国人をベースにしたデータでガイドラインを作らなければならないというのは非常に情けないというのが、論文をスクリーニングしていて一番感じることです。

1990年頃に、急激に北米、イギリス、ドイツあたりを中心にして、randomized studyとか、そういうデータについての非常に多数の成績が報告されるようになりました、そのときに日本が乗り遅れたという事情があります。日本では先端医療というか、非常に高いレベルの技術を持っているのに、なぜそういう大規模な study ができないのだろうかというので、頭蓋外内バイパス手術が再発を予防するのかを証明するための JET (Japanese EC-IC Bypass) study とか、超急性期の血行再開治療が脳梗塞の症状を軽減できるかを証明する MELT (Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) JAPAN とかを始めたのですが、そういうスタディをやるときに実は大問題があるのです。物差しが違うのです。日本は、個々の施設では非常によく勉強し研究もしている。しかし研究をしているがゆえに、例えば脳循環測定法一つとってみても、隣の大学と違う方法でやるのです。物差しが違うのです。驚いたのは、MELT study をやるときに初期虚血変化を適応基準にするわけですが、CT スキャンぐらいは全国同じレベルでやられているだろうと思っておりました。全国 100 施設から CT スキャンを取り寄せて、ある一人の放射線医の目で見たら、実に半分がだめなのです。CT スキャンが同じ CT スキャンでないのです。50% が脱落。それで、こういう撮影条件にしてくださいということで再判定をしてもらったのですが、それでもまだ 10% 脱落です。最後はどう

にかなったのですが、昨日 MELT の班会議があつて、それでもまだまだ十分ではありません。その辺の標準化というか、診断の標準化と患者さんの評価の標準化が十分になされていないというのが大変な問題です。このようなことが multi center trial が日本でなかなか進まない原因の一つになっているのではないかと私は思います。

福内 眞野先生にも脳梗塞のガイドラインの作成にご協力いただいたのですが……

眞野 脳梗塞のガイドライン作りで大変勉強になったのですが、確かに小川先生がおっしゃるように、外国での EBM はかなり報告されています。リハビリテーションは何が目標かと言いますと、社会適応とか、生活適応ということです。患者さんを自宅に帰そうということです。そのときに日本の在宅事情と、外国の在宅事情はかなり違うということが一つですね。外国で強調されているのは、これはたぶん日本と共通しているのかもしれないですが、脳卒中になった患者さんが自立するには、家族への教育が非常に大切だということです。患者さんの教育も大切ですが、それと同時に家族の理解がないといけません。家へ帰ろうとしても、家族が気持ちとして患者を受け入れる姿勢がかなり前からできていないといけませんということです。そういう点は外国でかなりきれいなエビデンスが作られているということは非常に参考になります。しかしもう一つ、病院でいろいろな訓練を受けるのと同じように、在宅で訓練を受けても同じ効果があるというエビデンスが、外国ではかなり報告されているのです。そうした場合、日本では今、介護保険などができつつあるときですが、外国で在宅ではどのような訓練ができるか、あるいは指導体制ができているのか、というのはひょっとしたら日本と違うかもしれないということです。そこら辺、日本なりのエビデンスを作らなければならないということも感じました。

福内 ガイドラインという言葉自体が一人歩きしていて、一部から過大な期待を持たれていて、それがまたいろいろ誤解を産む可能性もあると思うのですが、高木先生、治療のガイドラインにつ

いて何かご意見がございますか。

高木 臨床の立場から言うと、やはりガイドラインを作っていただいた方が良いと思いますし、先ほど小川先生もおっしゃいましたが、日本の中の脳卒中の治療も含めた診療の実態というのはかなりばらばらだと思えます。それぞれの施設によって考え方がかなり違うと思います。私はある程度日本の、ガイドラインというものが作られてそれが普及するということが、日本の脳卒中の診療のレベルを均質化させるうえでは役立つのではないかと思います。そういう意味で大変期待しています。

福内 ガイドラインを作る一つの目的は、医師の裁量権を損なわず、それは尊重しつつも治療の

いわゆるばらつきというか、いろいろな施設によって治療法が大きく違うというようなことをできるだけなくそうということがあるわけです。それで厚生労働省の音頭で、ガイドライン作成班が立ち上がりました。ただ、やってみたら日本にはエビデンスが全然ないに等しいということが分かってきて、現在は厚生労働省もエビデンスを作ることにもお金を出しますよ、という方向に変わりつつあります。これは良い傾向だと思います。何年か先にその成果が出ると思います。

本日はどうもお忙しいところをいろいろ参考になるお話を伺いまして、ありがとうございます。

(とき：平成14年10月6日 ところ：東京 山の上ホテル)

問題編

症例呈示

症例：66歳男性

主訴：言語障害，ふらつき。

既往歴：高血圧，糖尿病，心房細動にて加療中。

現病歴：平成14年1月20日の夜，突然吐き気を催し，同時にろれつが回りにくくなった。また，ふらつきがひどく，歩行が困難で，右側の物にぶつかるようになった。翌朝まで様子を見るも改善がみられないため，1月21日当院内科外来を受診，頭部CTにて脳梗塞が疑われて緊急入院となった。

身体所見：血圧180/94mmHg，脈拍86/分・不整，体温36.0℃，貧血，黄疸なし，胸腹部異常所見なし。

神経所見：意識レベルI-3。時間，場所に対する見当識障害，近時記憶の障害を認めるが，失語なし，構音障害あり，右同名半盲以外，その他の脳神経に異常なし。バレー徴候が右で軽度陽性。明らかな感覚障害

なし。歩行は不安定で，継ぎ足歩行不能。深部腱反射は全般に低下しているが左右差なし。病的反射なし。

画像所見（図1）：入院時のMRIでは，陳旧性梗塞巣の他に拡散強調画像で左後大脳動脈領域に高信号域がみられた。MRAでは左後大脳動脈分枝に閉塞所見を認めたが，その他の頭蓋内動脈には明らかな異常はみられず，また頸部血管超音波検査でも頸動脈，椎骨動脈に異常はみられなかった。

設問

問題1 本例の入院時における暫定診断として最も妥当なものはどれか。

- a. ラクナ梗塞
- b. アテローム血栓性梗塞
- c. 心原性脳塞栓症
- d. その他の原因による脳梗塞
- e. 単純ヘルペス脳炎

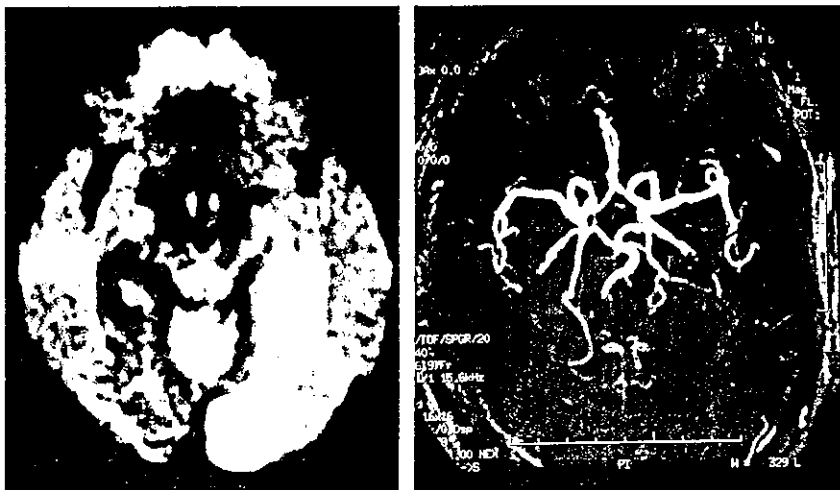


図1 入院時(1月21日)のMR画像
左：MRI拡散強調画像
右：MRA
拡散強調画像では，左後大脳動脈領域の側頭葉および後頭葉内側面の高信号域を認め，MRAでは左後大脳動脈分枝に閉塞所見を認める(矢印)。

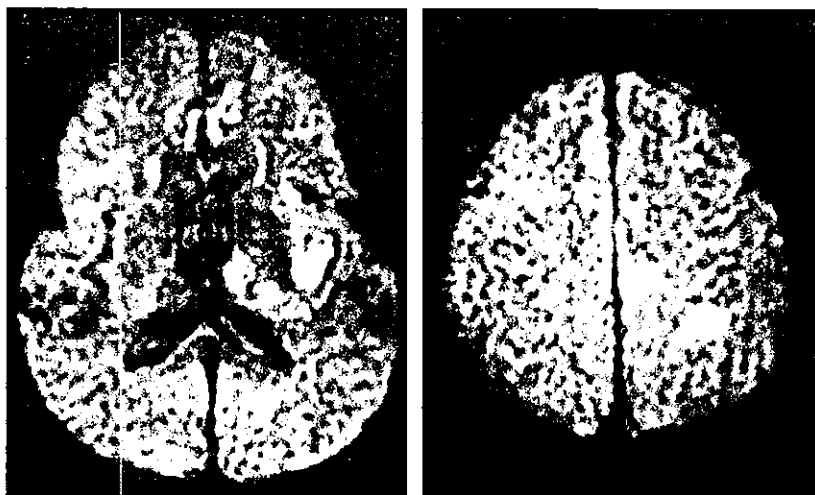


図2 入院6日目(1月26日)のMRI
拡散強調画像
入院時はみられなかった左中大脳動脈
領域の島回(左図)、半卵円中心(右図)
に新たな高信号域を認める。

問題2 本例の入院時に適応となる治療薬剤として妥当なものを2つ選べ。

- a. グリセロール
- b. ヘパリン
- c. アスピリン
- d. エダラボン
- e. アシクロビル

本例の入院後の経過

入院後の経過は順調で、入院翌日には意識は清明となり、その後、失見当識、構音障害も改善傾向がみられた。しかし、1月26日の午後7時、急に構音障害が悪化し、右不全片麻痺も増悪した。緊急に行った頭部CTでは、新たな異常所見は認められなかったが、MRI拡散強調画像では左中大脳動脈領域に入院時にはみられなかった新たな高信号域が出現した(図2)。

問題3 本例の症状の増悪の原因として最も妥当なものはどれか。

- a. 脳ヘルニア
- b. 出血性梗塞
- c. 脳梗塞の再発
- d. てんかん発作
- e. 低血糖

問題4 本例の脳梗塞の再発予防薬として最も妥当なものはどれか。

- a. ワルファリン
- b. アスピリン
- c. チクロピジン
- d. ジゴギシン
- e. ベラパミル

解 説 編

◀ ▶ 脳塞栓とは

脳塞栓とは、他の血管や臓器から流れてきた栓子が脳血管を閉塞する現象で、脳血栓と並び、脳梗塞の主要な発症機序の一つである。脳塞栓は塞栓源により心原性、動脈原性、奇異性の3つに分けることができる。

心原性脳塞栓は心臓内にできた血栓が栓子となるもので、塞栓源となる心疾患のうち、最も頻度が高いものは高齢者に多い非弁膜症性心房細動(NVAF)である。その他、急性心筋梗塞、弁膜症、心筋症、感染性

心内膜炎なども塞栓源となりうる。

動脈原性脳塞栓(artery-to-artery embolism)は脳を灌流する動脈内にできた血栓やアテロームプラークの一部が塞栓を起こすもので、アテローム硬化の好発部位である大動脈(上行大動脈または大動脈弓部)、頸動脈(総頸動脈分岐部から内頸動脈起始部)、椎骨動脈(椎骨動脈起始部または遠位部)などの主幹動脈が塞栓源となることが多い。

奇異性脳塞栓とは、右心系や静脈系にできた血栓が、本来起こり得ない脳塞栓を起こすことで、卵円孔開存(PFO)や肺動静脈瘻などの右左シャントの存在下に

限って起こる現象である。近年、原因不明の若年性脳梗塞の原因疾患としてPFOと奇異性脳塞栓が注目されている。

● 心原性脳塞栓症¹⁾

1. 疾患概念

NINDSによる脳血管障害の分類第3版によれば、脳梗塞はアテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞の4つの臨床病型に分けられる。心原性脳塞栓症は、上述したように心内血栓を塞栓源とする塞栓性脳梗塞で、急性期脳梗塞全体の約20%を占める。心原性脳塞栓症は脳梗塞のなかでも最も重症なタイプで、現在でも10%近い死亡率があることから、その予防、診断、治療は、脳卒中の臨床において、重要なテーマの一つである。

2. 病因

上述したように、近年、塞栓源として最も重要なものはNVAFである。NVAFでは拡張した左心房（左心耳）内に凝固系の活性化によりフィブリン血栓が生じ、これが栓子になって塞栓を起こす。塞栓症の既往、65歳以上の高齢者、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、左室機能の低下などはNVAFによる塞栓症発症のハイリスク要因である²⁾³⁾。

3. 症候

突発完成型の発症様式が重要な特徴である。内頸動脈や中大脳動脈などの主幹動脈が閉塞することが多いので、虚血領域が広く、また皮質に及ぶため、当初から意識障害や失語、失行、失認などの大脳皮質症候を伴いやすい。ときには発症時の重篤な神経症候が、その後24時間以内に急速に回復することがあり (spect-

acular shrinking deficit (SSD))⁴⁾、心原性脳塞栓症の特徴の一つとされている。

4. 診断

表1に米国のCerebral Embolism Task Force⁵⁾⁶⁾による心原性脳塞栓症の臨床像の特徴を示す。CTやMRIなどの画像上の梗塞巣の特徴は、territorial infarctionといわれる、ある動脈の支配領域に一致した境界明瞭な梗塞巣で、皮質を含むことが多い。

5. 治療

1) 抗血栓療法

(1) 超急性期の血栓溶解療法

1995年に米国から組織プラスミノノーゲンアクチベータ (t-PA) による発症3時間以内の脳梗塞に対する経静脈性血栓溶解療法の有効性が報告されて以来⁷⁾、脳梗塞超急性期の血栓溶解療法が注目されているが、この療法の最も良い適応として期待されているのが心原性脳塞栓症である。その理由は、上述したように心原性脳塞栓症は、脳梗塞のなかでも最も重篤で、他の病型に比べ有効な治療薬に乏しいこと、また同時に、心原性脳塞栓症は脳梗塞のなかで病院に来院するまでの時間が最も短く、発症3時間以内という血栓溶解療法のtherapeutic time windowを満足することが多いためである。最近行われた厚生労働省の研究班による脳梗塞急性期医療の実態に関する全国調査では、発症3時間以内の来院患者の比率は、心原性脳塞栓症は62%で、アテローム血栓性梗塞 (33%)、ラクナ梗塞 (22%) よりも明らかに高かった⁸⁾。

現在のところ、t-PAによる血栓溶解療法はわが国では未承認であるが、現在治験が進行中であり、近い将来使用可能となることが期待されている。

表1 心原性脳塞栓症が示唆される臨床像

Primary features
1. 突発完成型の発症
2. 塞栓源となりうる心疾患の存在
3. 複数の血管領域に渡り、大脳皮質または小脳を含む多発性の梗塞巣
Secondary features
4. CT上の出血性梗塞
5. 脳血管造影にてアテローム硬化性血管病変を認めない
6. 脳血管造影における閉塞血管の再開通 (vanishing occlusion)
7. 他臓器塞栓症の証拠
8. 心エコー、心カテ、心CT・MRIによる心内血栓の証明

(Cerebral Embolism Task Force, 1986⁵⁾)

(2) 再発予防のための抗血栓療法

一般にNVAFからの脳梗塞の発症率は年間約5%である。しかし、ひとたび塞栓症を発症した例では、その後の再発率は年間約12%と高率であることがEuropean Atrial Fibrillation Trial (EAFT)⁹⁾により明らかとなっている。したがって、心原性脳塞栓症の患者では再発予防のための何らかの抗血栓療法が必須である。しかし、問題は、いつから再発予防を始めるべきかという点と、抗血栓薬として何を選択するべきかという点である。これらの問題は現在のところ、必ずしも明快な解答が得られているわけではないが、本稿のテーマでもあるので、少し詳しく解説する。

a. いつから再発予防を始めるべきか：上述のEAFTは、塞栓症の発症3ヵ月以内のNVAF患者を対象に、再発予防に対する抗血栓療法の有効性を検討した無作為化対照試験(RCT)で、プラセボ群からの心原性脳塞栓症の再発率は年間約12%という結果であった。しかし、発症から2週間以内にエントリーされた症例は約40%にすぎず、この年間12%という再発率には、発症後間もない急性期(特に2週間以内)の再発率は十分に含まれていない。上述の1986年に発表されたCerebral Embolism Task Forceによるreview⁵⁾では、心原性脳塞栓症の発症後2週間以内の再発率は約12%と高率であるとされていた。しかし、その後に発表されたいくつかの疫学研究や脳梗塞急性期の抗血栓療法についてのRCTの成績をみると、報告によりばらつきはあるものの¹⁰⁾、主としてNVAFを

塞栓源とする心原性脳塞栓症の急性期(発症2~4週間以内)の再発率は従来指摘されていたほど高くはなく、約5%程度と考えるのが妥当である¹¹⁾。

一方、心原性脳塞栓症では、急性期のこの時期(特に発症3~5日以内)に、閉塞血管の再開通により出血性梗塞を高率に生じることが明らかにされている。画像上の出血性梗塞は約40%と高率にみられるが¹²⁾、このうち症状を悪化させる重篤な例は1~2%で、特に大梗塞例で重篤な出血性梗塞を生じやすい¹³⁾。また、この時期に抗凝固療法を行っているとう重篤な出血性脳卒中の発生率が増加すること、頭蓋内以外の他臓器の出血性合併症の頻度も高くなることが報告されている。

表2は急性期脳梗塞に対するヘパリンとアスピリンの有効性を検討したRCTであるInternational Stroke Trial (IST)¹¹⁾のNVAF例についての成績である。ヘパリン治療群では非ヘパリン治療群に比し、急性期の虚血性脳卒中の再発率は有意に減少したが、逆に出血性脳卒中の頻度が有意に増加したため、急性期の全脳卒中再発率や死亡率については両群間に差はみられなかった(表2-1)。アスピリン治療群でも同様の傾向がみられるが、非アスピリン群との間に明らかな有意差はみられなかった(表2-2)。

以上をまとめると、心原性脳塞栓による脳梗塞例に対する抗血栓療法は、出血性梗塞を生じやすい発症後の約1週間(少なくとも3~5日)を過ぎてから開始するのが妥当である。また開始にあたっては、CTに

表2-1 心房細動患者の発症2週間以内の脳卒中再発に及ぼすヘパリンの効果

	ヘパリン N=1,557	非ヘパリン N=1,612	1,000人あたりの 事象の予防効果 (SD)
虚血性脳卒中の再発	2.8%	4.9%	21 (7)**
出血性脳卒中	2.1%	0.4%	-16 (4)***
虚血性脳卒中の再発 または出血性脳卒中	4.9%	5.3%	5 (8)
死亡または非致命的脳卒中	19.1%	20.7%	16 (14)

2P<0.01 *2P<0.001
(International Stroke Trial Collaborative Group, 1997¹¹⁾)

表2-2 心房細動患者の発症2週間以内の脳卒中再発に及ぼすアスピリンの効果

	アスピリン N=1,622	非アスピリン N=1,547	1,000人あたりの 事象の予防効果 (SD)
虚血性脳卒中の再発	3.3%	4.5%	13 (7)
出血性脳卒中	1.4%	1.1%	-3 (4)
虚血性脳卒中の再発 または出血性脳卒中	4.6%	5.6%	10 (8)
死亡または非致命的脳卒中	19.8%	19.9%	-2 (3)

(International Stroke Trial Collaborative Group, 1997¹¹⁾)

より出血性梗塞の合併を否定しておくべきであろう。ただし、TIAやSSDの症例で大きな梗塞巣を生じていない場合は、出血性梗塞の危険性は少ないので、再発予防のために直ちに抗血栓療法を開始すべきであると考えられる。

b. 抗血栓薬として何を選択するのか：心原性脳塞栓症の再発予防には抗血小板療法（アスピリン）よりも抗凝固療法（ワルファリン）のほうが有効であることはすでに確立されている。EAFTにおける脳卒中の年間発症率は、プラセボ群；12%、アスピリン群（300mg/日）；10%（ハザード比 0.86）、ワルファリン群（平均INR 2.9）；4%（ハザード比 0.34）で、ワルファリン群で明らかに低く、また重大な出血性合併症の発生頻度も低かったことから、ワルファリンの有効性が証明された⁹⁾。

急性期には非経口薬のほうが使いやすいので、抗凝固薬としてヘパリンないしその類似薬が用いられることが多い。しかし、上述したISTの結果と同様に、心原性脳塞栓症を含めて、これまで脳梗塞急性期にヘパリンないしその類似薬が有効であることを明確に証明したRCTはない¹⁰⁾。最近のいくつかの大きなRCTの結果も、いずれもnegativeな結果に終わっている。Heparin in Acute Stroke Trial (HAEST)¹⁴⁾は、心房細動を合併する急性期脳梗塞に対する低分子量ヘパリンとアスピリンの有効性を比較検討したRCTであるが、両薬剤の効果に差はみられなかった。

以上をまとめると、心原性脳塞栓症の再発予防の第一選択薬はワルファリン（INR 2.0～3.0）ということになる。筆者は原則として発症後1週間を目途にワルファリンによる抗凝固療法を開始している。抗凝固作用の速やかな発現が必要な場合（TIA、SSDなど）は、ワルファリンの効果発現までの期間（約5～7日）は、ヘパリンを併用すべきであろう。急性期など、経口投与が困難または好ましくない場合はヘパリンで代用せざるを得ないが、この場合も経口投与が可能となり次第、速やかにワルファリンに移行すべきである。特別な理由がない限り、NVAF例では抗凝固療法は生涯にわたって続ける必要がある。ワルファリンは、投与に際して継続的なモニタリングを要するなど煩雑な点が多いのが欠点であるが、最近、経口用の選択的抗トロンビン薬が開発され、現在ワルファリンとの比較試験が進行中である²⁾。この薬剤は煩雑なモニタリングを必要としないため、ワルファリンと同等の有効性を持つことが証明されれば、ワルファリンに代わりNVAF例に対する第一選択の抗血栓薬となる可能性がある。

2) その他の治療

心原性脳塞栓症では強い脳浮腫を伴うことが多いの

で、軽症例を除き、原則として抗脳浮腫薬（グリセロール）を使用する。

最近、わが国ではラジカル消去薬のエダラボンが脳保護薬として発症24時間以内の急性期脳梗塞に認可されたが、大量のラジカルを発生する再灌流現象を伴いやすい心原性脳塞栓症はエダラボンの良い適応と考えられる。

6. 予 後

すでに述べたように、脳梗塞のなかでも心原性脳塞栓症の予後は最も不良である。当院の最近の成績では、平均在院日数42日、急性期死亡率10%、退院時ADL自立（修正Rankin scale II以下）63%、施設退院率（転院）30%であった。

◀ ▶ 鑑別すべき疾患

最も鑑別すべきは、動脈原性塞栓を発症機序とするアテローム血栓性梗塞である。血管超音波検査やMRAなどで、脳主幹動脈に50%以上の狭窄性または閉塞性病変が認められるかどうかポイントとなる。臨床的に脳塞栓症が疑われるが、心臓に明らかな塞栓源がなく、また脳主幹動脈にも明らかな病変がない場合は、大動脈由来の脳塞栓症、卵円孔開存を介する奇異性脳塞栓症などを考えて、経食道心エコーなどによる検索を行うべきである。

◀ ▶ 患者への説明

心原性脳塞栓症の急性期には、患者およびその家族に想定される病態や合併症（脳浮腫や脳ヘルニアの進展、出血性梗塞、塞栓の再発など）によって病状が悪化する可能性について話しておかなければならない。入院時には意識障害が軽度でも、その後2～3日にわたって脳浮腫の進行に伴い、意識レベルが悪化していくことは稀ではない。

また、抗凝固療法を行う場合には、そのリスク、投与中の注意点についても話しておく。特にワルファリン投与中の食事内容や併用薬についての注意は重要である。

◀ ▶ 問題の解説

問題 1

心房細動の合併、突発する神経症候、意識障害や大脳皮質症候、画像所見の特徴（territorial infarction、無症候性陳旧性皮質梗塞、MRAにおける後大脳動脈

分枝閉塞)より心原性脳塞栓症が考えやすい。最も鑑別を要するのは、高血圧や糖尿病などの危険因子があることから、アテローム血栓性梗塞、特に椎骨脳底動脈からの動脈原性脳塞栓であろう。後大脳動脈の分枝閉塞は血栓性(アテローム硬化)より塞栓性機序に多くみられることから、心原性脳塞栓症以外に動脈原性脳塞栓の可能性も否定できない。しかし、MRAや頸部血管超音波検査にて椎骨脳底動脈系の上流に明らかな主幹動脈病変がないことから、本例ではアテローム血栓性梗塞は否定的である。単純ヘルペス脳炎も、画像上、側頭葉内側面に病変を呈することが多く、本症例でも一応鑑別診断の一つには入れておくべきであるが、発症様式の点から、まず脳卒中を考えるべき症例である。

問題 2

この問題の解答は議論が多いと思われる。aとdを選択することには異論は少ないであろう。問題はヘパリンとアスピリンの適応である。筆者は上述したような理由から、現在は心原性脳塞栓症の急性期における積極的な抗凝固療法(ヘパリン)の適応には否定的な立場である。アスピリンの有用性に関しては決着がついていないが、少なくとも心房細動例については急性期脳梗塞例における有効性を証明したRCTはない。実際に本例でも入院時に抗血栓療法は行われなかった。

問題 3

心原性脳塞栓症における急性期の症状の増悪要因と

しては、まず脳ヘルニア(脳浮腫の進展による)、出血性梗塞、脳塞栓の再発のいずれかを考えるべきである。本症例では、画像所見から脳ヘルニアと出血性梗塞は否定でき、MRIにて新たな梗塞巣が出現していることから、脳塞栓の再発と診断した。本例では、不幸にも上述した5%の急性期再発例に相当した症例であるが、幸い再発梗塞は軽症で、その後ほぼADLは自立するまでに回復した。

脳塞栓急性期にててんかん発作を合併することは稀であるが、本例では陳旧性の皮質にかかる梗塞巣があることから、てんかん発作による一時的な神経症候の増悪(Toddの麻痺)も考慮に入れておく必要がある。また、低血糖も稀に局所神経症候を呈することがあるが、血糖値を迅速に測定することにより容易に鑑別できる。

問題 4

これは本稿のメインテーマの問題であるが、解説のなかで述べたようにワルファリンを選択すべきことは明らかである。抗血小板薬はワルファリンが使用できない場合の二次選択薬である。ジゴキシン、ベラパミルは心拍数のコントロールに使われることが多いが、再発予防には無効である。

解答

- 問題1 c
- 問題2 a, d
- 問題3 c
- 問題4 a



レベルアップをめざす方へ

心原性脳塞栓症のヘパリンによる急性期抗凝固療法(immediate anticoagulation)に対して、以前は肯定的な考えが強かったが¹⁹⁾、最近はその実証する証拠に乏しいことから、否定的な立場をとる専門家が多くなっている¹⁰⁾。筆者もその立場である。本症例は急性期の再発例であるが、再発後ワルファリンによる抗凝固療法を導入し、現在まで3度目の再発はみられていない。

心原性脳塞栓症の診断、治療に関して、さらにレベルアップをめざす方は、以下の文献を参照して頂きたい。

文献

- 1) 高木 誠: 心房細動による脳塞栓の診断と予後。循環器Today 1: 678-684, 1997
- 2) 内山真一郎: 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防における抗凝血薬と抗血小板薬の優劣。Clin Neurosci 20: 182-185, 2002
- 3) Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. Stroke 32: 803-808, 2001
- 4) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T: Spectacular shrinking deficit: Rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. Neurology 42: 157-162, 1992
- 5) Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43: 71-84, 1986
- 6) Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. The second report of the cerebral embolism task force. Arch Neurol 46: 727-743, 1989
- 7) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute

脳動脈解離 (Cerebral arterial dissection) の診断と治療の手引き

脳動脈解離ワーキンググループ

東京都済生会中央病院 神経内科 高木 誠

厚生労働省循環器病研究委託費12指-2「若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国多施設共同研究 (SASSY-Japan)」(主任研究者 峰松一夫) 脳動脈解離ワーキンググループは, 脳動脈解離について平成13年度には主に「診断」, 平成14年度には主に「治療」をテーマに年2回の会議を開催し, 研究班によって行われた本邦症例調査ならびに文献調査の結果をもとに検討を重ねてきた。本手引きの内容は, 脳動脈解離ワーキンググループにおける2年間の検討の結果をまとめたものである。

定義と分類

1) 脳動脈解離は脳を灌流する動脈に生じる解離で, 解離の原因, 部位, 症候によってそれぞれ分類される (表1)。

表1. 脳動脈解離の病型分類

A. 原因による分類
I. 外傷性
II. 非外傷性 (特発性)
1) 解離と関連する基礎疾患 (表2) あり (基礎疾患を明記)
2) 解離と関連する誘因あり (誘因を明記)
3) 基礎疾患と誘因ともにあり (基礎疾患, 誘因を明記)
4) 明らかな基礎疾患または誘因なし
B. 部位による分類 (解離動脈名を明記)
I. 頸動脈系
1) 頭蓋外解離
2) 頭蓋内解離
3) 両者の合併例
II. 椎骨脳底動脈系
1) 頭蓋外解離
2) 頭蓋内解離
3) 両者の合併例
III. 上記 I, II の合併
C. 症候による分類
I. 無症候型
II. 脳虚血型 (TIA または脳梗塞) (いずれかを明記)
III. くも膜下出血型
VI. 上記 II, III の合併型
V. その他の症候型 (脳卒中以外の症候のみ) (症候の内容を明記)
■病型分類の記載例
A-II-2) (ゴルフ)
B-II-2) (椎骨動脈)
C-II) (脳梗塞)

2) 脳動脈解離は解離の原因により, 外傷性と非外傷性 (特発性) に分類される。外傷性は交通事故などの明らかな外傷が契機となって生じた動脈解離で, 非外傷性はそれ以外のものをすべて含む。非外傷性の多くは明らかな基礎疾患や誘因を認めないが, 一部に血管の脆弱性を示す基礎疾患 (表2) がある例や, 種々のスポーツ活動やカイロプラクティックなどに伴う頸部の回転 (いわゆる minor trauma) が解離の誘因となる例がある (表1)。

表2. 脳動脈解離の主な基礎疾患

線維筋形成不全
嚢胞性中膜壊死
Marfan 症候群
IV型 Ehlers-Danlos 症候群
骨形成不全症
弾性線維性仮性黄色腫
その他の遺伝性結合組織疾患

注) 高血圧, 片頭痛, $\alpha 1$ アンチトリプシン欠乏症なども脳動脈解離との関連性が指摘されているが, その因果関係は現在のところ確定されていない。

3) 脳動脈解離は解離の部位により, 頸動脈系と椎骨脳底動脈系の動脈解離に分類され, それぞれはさらに頭蓋外 (頸部) 動脈解離, 頭蓋内動脈解離, 両者の合併例に分類される。 (表1)。

4) 動脈解離の病態には, 解離により血管腔の狭窄または閉塞を起こす場合 (図1-1) と, 逆に血管腔の拡張を起こす場合 (図1-3) があり, 両者はしばしば合併する。動脈が局所的に拡張した状態を解離性動脈瘤 (図1-3) という。解離性動脈瘤は偽性動脈瘤といわれることもあるが, 解離により生じる動脈瘤の多くは病理学的に本来の構成成分である血管外膜によって被われているので, この用語は厳密には正しくない。

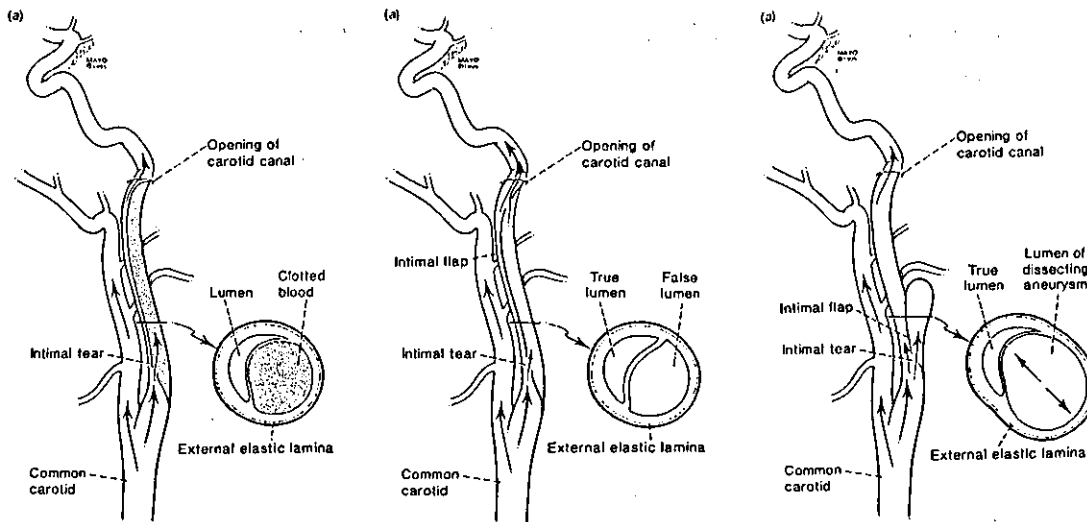
疫学

1) 脳動脈解離は50歳以下の若年脳卒中の原因として重要である。本邦例の調査では50歳以下の脳卒中の3~4%をしめる。動脈解離発症の平均年齢は

1. 壁内血腫と血管狭窄

2. Double lumen (真腔と偽腔)

3. 解離性動脈瘤



(Mokri B, 2001 (文献31) より引用)

図1. 脳動脈解離の病態

40歳代で、男性に多く見られる。わが国では動脈解離による脳卒中は、脳梗塞（TIAを含む）とくも膜下出血の報告例が約半数ずつを占めるが、正確な頻度は不明である。くも膜下出血の多くは解離性動脈瘤の破綻が原因と考えられている。

2) 解離の部位は本邦では西欧諸国と異なり、頸動脈系よりも椎骨脳底動脈系に多く、また頭蓋外（頸部）よりも頭蓋内に多い特徴がある。したがって、頭蓋内椎骨動脈に最も多くみられる。

3) 頭蓋外解離の多くが脳梗塞を生じ、くも膜下出血を生じることは稀であるのに対し、頭蓋内解離は脳梗塞とともにくも膜下出血を起こしやすい。したがって、頭蓋内椎骨動脈解離が多い本邦では西欧諸国と比べ、動脈解離によるくも膜下出血の頻度が高いことが特徴である。

症 候

1) 動脈解離は臨床症候により、無症候型、脳虚血型（TIAまたは脳梗塞）、くも膜下出血型、上記の合併型、その他の症候型の5つに分類される（表1）。稀に脳梗塞とくも膜下出血を同時に発症する例がある。

2) 動脈解離の症候の特徴は、急性に起こる一側の頭部、頸部、顔面などの痛みであり、症例の75%は発症時に何らかの痛みを伴う。頸動脈系では頭蓋外解離では頸部痛が、頭蓋内解離では前頭部から眼窩部の痛みが多く、また椎骨脳底動脈系では後頭部、後頸部痛が多いが、必ずしも特異的ではない。

脳梗塞例では痛みが先行して、数日以内に虚血による症候が現れることが多い。くも膜下出血例では頭痛と同時に発症することが多いが、約2割は頭痛が先行する。頸部内頸動脈解離では同側のHorner症候群を伴うことが多い。

3) 本邦では椎骨動脈解離が多いことを反映して、脳梗塞例ではWallenberg症候群またはその亜型を呈することが多い。脳卒中の危険因子を伴わない若年者のWallenberg症候群では椎骨動脈解離を疑うべきである。

4) 偶然に脳血管造影によって発見された無症候性例や、頭痛、めまい、難聴、下位脳神経麻痺、頸部の拍動性腫瘍などの症状だけを呈し、脳卒中を起こさない症例もあるが、その実態については不明である。

画像所見

動脈解離の診断のための画像検査は、解離腔を描出するために、できるだけ血管の走行と垂直な断面像を得ることが重要である。

A. 脳血管造影

1) 脳血管造影（4 vessel study）は現在でも解離の診断にもっとも有用な検査の一つであり、特にくも膜下出血例では必須の検査法である。しかし、脳血管造影では動脈解離にもっとも特異的な所見であるintimal flapとdouble lumenが証明されることは少ない。

2) Pearl and string signは動脈瘤様の拡張と同

時に、その近位部または遠位部の動脈に狭窄像を伴う所見、string signはある一定の長さを持つ鋸歯状の狭窄像で、いずれも動脈解離に比較的特異性が高い。その他の所見（動脈瘤様の局所的な血管拡張のみ（pearl sign）、先細り状の閉塞（tapered occlusion）など）もしばしばみられるが、必ずしも動脈解離に特異的な所見とはいえない。

3) 脳動脈解離が疑われるときに脳血管造影を施行する際には、造影剤の注入量や注入速度に注意すべきである（急速な注入は解離を悪化させる危険がある）。また、椎骨脳底動脈系の解離が疑われるときは、診断感度を上げるために、左右両側の椎骨動脈造影を行うこと、椎骨脳底動脈を上方から投影するTowne viewよりもA-P straight viewで撮影することが望ましい。

B. MRIおよびMRA

4) 動脈解離の非侵襲的画像検査としては、現在のところMRIおよびMRAがもっとも優れ、動脈解離に特異的な所見が得られた場合は、診断に必ずしも脳血管造影を必要としない。MRIは磁場強度が1 tesla以上の機種を利用すること、解離が疑われる際には薄いスライスとギャップで撮像すること、in-flow enhancementを避けるためpresaturation pulseをかけること、水平断以外の断面の撮像も合わせて行うことが望ましい。また、MRAは頭蓋内、頭蓋外動脈の両者を合わせて行うべきであり、解離所見の検出感度を上げるために、造影剤を用いて施行することが望ましい。

5) MRIおよびMRAでは、しばしば解離に特異的な所見であるintimal flapとdouble lumen（真腔と偽腔）（図1-2）を検出できる。MRI水平断ではT2強調画像が特に有用である。また、MRAでは血管の走行と垂直な断面像が解離の検出に有用であることが多いので、血管像（投影像）と合わせて元データによる断面再構成画像も検討すべきである。血管像ではこれに加えて脳血管造影上のpearl and string sign, string sign, pearl sign, tapered occlusionなどに相当すると考えられる所見がみられる。

6) MRIにおいて解離に際してもっとも高頻度に見られる所見は、壁内血腫intramural hematoma（図1-1）である。通常、動脈の水平断にて真腔による円形のflow voidを取り囲むようにT1強調画像で三日月型の高信号として描出される（crescent sign）。壁内血腫は脳内血腫と同様の信号強度の変化を示し、高信号は急性期から亜急性期（およそ発症7日～3カ月）にかけての血腫内のメトヘモグロビンの存在を反映する。ただし発症間もない急性

期、また慢性期には解離であっても陽性所見が得られないことも多いので、検査時期に注意する必要がある。壁内血腫の形成は解離に特異的な所見であるが、T1強調画像における動脈内の高信号は、解離以外にMRI上の種々のアーチファクト、血管内血栓などでもみられるため、単独では必ずしも特異度が高い所見とはいえない。

C. その他の非侵襲的画像検査

7) その他の非侵襲的画像検査法として、頸部超音波検査、経頭蓋超音波検査、Helical CTおよび3D-CTAがあるが、現在のところ、脳動脈解離の診断に対する有用性は確立していない。ただし、3D-CTAや超音波検査でも解離血管の断面像が十分に描出できれば、intimal flapやdouble lumenを描出できることがある。頸部超音波検査は、特に大動脈解離に伴う総頸動脈解離の診断に有用である。

D. 画像所見の経時的変化

8) 脳動脈解離では解離に伴う画像所見がしばしば経時的に変化することが特徴である。これは解離の進展、壁内血腫の吸収、動脈瘤内の血栓形成、re-entryなどの局所病態のさまざまな変化により生じるものと考えられ、経過とともに画像検査を繰り返すと、3ヶ月以内に約75%の症例で所見の変化が捉えられる。急性期には狭窄度の悪化や狭窄から閉塞への進行、新たな動脈瘤の形成や動脈瘤の増大などの所見の悪化がみられることが多いが、亜急性期から慢性期には急性期にみられた画像所見は改善または消失することが多い（狭窄の改善、壁内血腫の消失、閉塞血管の再開通、動脈瘤の消失など）。解離の経時的変化の観察にはMRIやMRA、超音波検査などの非侵襲的検査法が適している。

E. 動脈解離の画像診断基準（試案）（表3）

9) 脳血管造影にてintimal flapまたはdouble lumen, pearl and string sign, string signのいずれかの所見が認められた場合は確実例とする。

10) MRI, MRA（断面像）にてintimal flapまたはdouble lumenが認められた場合も確実例とする。3D-CTAや超音波検査でも解離血管の断面像が十分に描出され、明らかなintimal flapやdouble lumenが認められた場合も同様の扱いとする。

11) 脳血管造影における上記以外の非特異的所見（pearl sign, tapered occlusion）、MRA血管像における脳血管造影上のpearl and string sign, string sign, pearl sign, tapered occlusionなどに相当する所見、MRIにおける壁内血腫が示唆されるT1強調画像の高信号は、いずれも解離に対する特異度は必ずしも高くないので、単独では疑い例とし、経時的

に繰り返した画像検査にて各所見に明らかな変化が認められた場合にのみ確実例とする。ただし、アテローム硬化や脳塞栓などの解離以外の病態でも、急性期にはしばしば画像所見に経時的変化がみられるので、この基準は解離以外の原因が否定的な場合にのみ適応できる。

表3. 脳動脈解離の診断基準

A. 画像診断基準	
【確実例】 下記のI, II, IIIのいずれかの基準を満たすもの	
I.	脳血管造影にてintimal flapまたはdouble lumen, pearl and string sign, string signのいずれかの所見が認められる。
II.	MRI, MRA (断面像)にてintimal flapまたはdouble lumenが認められる。3D-CTAや超音波検査でも解離血管の断面像が十分に描出され、明らかなintimal flapやdouble lumenが認められた場合も同様の扱いとする。
III.	下記のIV, V, VIのいずれかの所見が認められ、経時的に繰り返した画像検査にて各所見に明らかな変化が認められる。ただし、解離以外の原因が否定的な場合のみに限る。
【疑い例】 下記のIV, V, VIのいずれかの基準を満たすもの	
IV.	脳血管造影にて上記Iにあげた所見以外の動脈解離が示唆される非特異的所見 (pearl sign, tapered occlusion) が認められる。
V.	MRA血管像にて脳血管造影上のpearl and string sign, string sign, pearl sign, tapered occlusionに相当すると考えられる所見が認められる。
VI.	MRI T1強調画像にて壁内血腫が示唆される高信号が認められる。
B. 病理診断基準	
【確実例】	
VI.	手術時の摘出標本または剖検により、病理学的に脳動脈解離と診断されたもの。

予 後

わが国の脳動脈解離に伴う脳卒中の死亡率は、脳梗塞例の約5%、くも膜下出血例の約20%で、くも膜下出血例の予後が不良である。これはくも膜下出血例の20~30%が急性期に再出血を起こし、再出血例の約半数が死亡するためである。脳梗塞例の急性期の転帰は良好で、約85%は退院時のmodified Rankin Scaleは0~IIであり、急性期再発も少ない(約5%)。再発病型は通常、発症病型と同じであるが、ときにくも膜下出血例が脳梗塞で再発したり、脳梗塞例がくも膜下出血で再発することがある。急性期を過ぎた慢性期の再発率は低い(2~3%)。

急性期の治療

1) 脳動脈解離の急性期治療には、脳血管障害に対する一般的治療のほかに、解離に特有の病態に対する内科的治療と外科的治療(血管内治療を含む)がある。しかし、現在までに脳動脈解離の各治療法についての無作為化対照試験の成績はなく、各治療法の有効性を裏づけるevidenceはない。

A. 虚血発症例の治療

2) 虚血発症例では解離部に形成される血栓とそれによるartery-to-artery embolismが脳梗塞の発症機序として重要であるとの考えから、解離により主幹動脈に狭窄、閉塞が存在する場合には、経験的に抗血栓療法(抗血小板療法または抗凝固療法)が推奨されているが、無作為化対照試験は行われていない。抗血栓療法を行うことによる解離腔の進展、動脈瘤形成の可能性も指摘されているが、この危険性についての明白な証拠はない。

3) 一般的には頭蓋外に限局した動脈解離は、くも膜下出血の危険性はないので、抗血栓療法の有効性が最も期待できる病態である。しかし、頭蓋内解離では、稀ではあるが虚血発症例でも経過とともに動脈瘤が形成され、くも膜下出血を発症した症例が報告されており、抗血栓療法の実施には注意が必要である。抗血栓療法施行中の患者では、初回の画像検査で明らかな動脈瘤形成がみられなくても、解離所見が変化しやすい発症後3カ月以内(特に2週間以内)は繰り返し画像検査を行い、新たな動脈瘤の形成、動脈瘤の増大がみられた場合は抗血栓療法を中止すべきである。抗血栓療法の継続期間、中止時期についても明らかなevidenceはないが、ここでは参考までにSavorらによる頭蓋外動脈解離による脳梗塞例の治療方針を図2に示す。Savorらの方針は頭蓋外動脈解離に対して発症後3カ月間は抗凝固療法(ヘパリンおよびワルファリン)を行い、3カ月後の画像検査の結果により、その後の治療方針を決定するというものである。

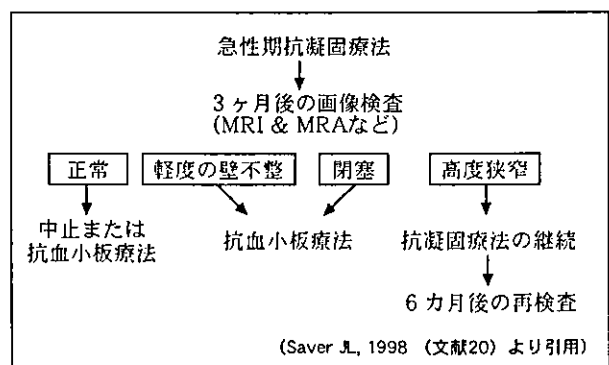


図2. 頭蓋外動脈解離による虚血性脳卒中に対する抗血栓療法の治療方針

4) 虚血発症例に対しても手術療法が試みられることがあるが、その有効性を裏づけるevidenceはなく、第一選択の治療法としては推奨されない。また、近年、頭蓋外内頸動脈解離による狭窄例に対する血管内治療の一つとしてステント留置が試みられ