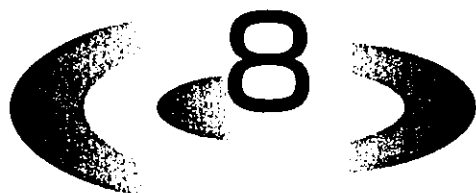


疾患



危ないしびれを見逃すな!

問題編

◀ ▶ 症例呈示

症例：82歳女性。

主訴：口唇，右手のしびれ。

既往歴：高血圧

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

一般理学的所見：血圧が190/95mmHgである以外は特記すべき所見なし。

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

受診後直ちに行った頭部CT検査では，異常所見を認めなかった。

◀ ▶ 設問

問題1 問診，診察所見で本症のしびれの原因は何が最も疑われるか。

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

問題2 手口感覚症候群の責任病巣になりうる部位は次のうちどれか。

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

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

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

問題4 中枢性のしびれ，疼痛に対して有効でないと考えられる薬剤はどれか。

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

解 説 編

◀ ▶ 問題 1

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

本症例においては、発症は突然で、右手だけでなく、

表1 しびれをきたす疾患

末梢神経障害

単神経障害

外傷性、絞扼性など

多発単神経障害

結節性多発性動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、SLE、RA、糖尿病、らい病など

多発性神経障害

遺伝性

癌性

中毒性：砒素、有機溶媒、アルコールなど

薬剤性：ピンクリスチン、シスプラチン、SMON、INHなど

免疫介在性：GBS、CIDP、POEMSなど

栄養障害：脚気、ペラグラなど

代謝障害：糖尿病、アミロイドーシスなど

内分泌障害：甲状腺機能低下など

腎不全

その他：サルコイドーシスなど

後根障害

傍腫瘍症候群、シェーグレン症候群、AIDSなど

背髄・脊椎障害

脊髄腫瘍、脊髄空洞症、亜急性連合性変性症、脊髄ろう、多発性硬化症、HAMなど

脊椎変性疾患（椎間板ヘルニア、後縦靭帯骨化症、変形性脊椎症）

中枢神経障害

脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、多発性硬化症、ベーチェット病、サルコイドーシスなど

心因性

ヒステリー、うつ病

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

◀ ▶ 問題 2

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

◀ ▶ 問題 3

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

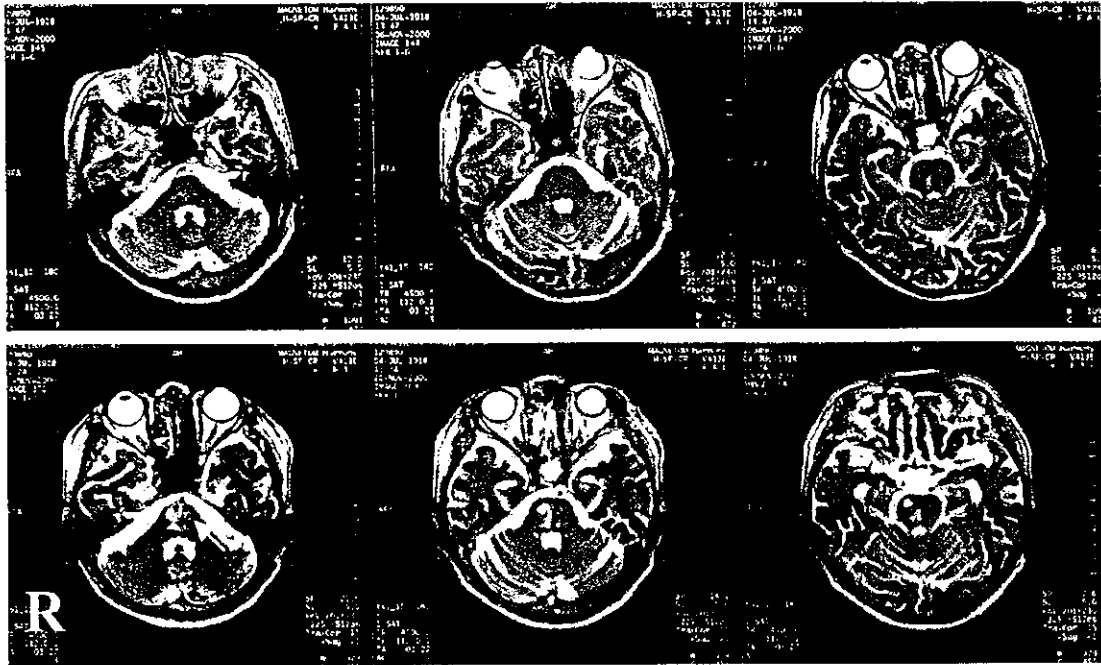


図1 入院時(上段)および入院後15日目(下段)の頭部MRI (T₂強調画像)

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



図2 入院時の頭部MRA
脳底動脈の閉塞を認めた(矢印)。

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

◀ ▶ 問題 4

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

◀ ▶ ま と め

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

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

め、個々の症例に応じて治療を工夫しているのが現状である。



解答

- 問題1 d
 問題2 c
 問題3 c
 問題4 d

◀ ▶ レベルアップをめざす方へ

しびれを訴える患者で脳梗塞を疑ったら

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

[野村 栄一]

I 各種併用療法の実態——有効性と使い分け

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

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

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

単独療法の解析

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

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

併用療法の解析

1. アルガトロバンとオザグレールあるいはアルガトロバンとエダラボン

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

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

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

2. アルガトロバンとヘパリン

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

表1・各臨床病型に対する脳梗塞治療法の実態

	症例数	臨床病型				
		一過性脳虚血発作	アテローム血栓性梗塞	心原性脳塞栓	ラクナ梗塞	その他
アルガトロバン	432	10.4%	47.7%	20.0%	18.2%	3.7%
オザグレール	1001	7.1%	29.4%	4.5%	54.0%	5.0%
エダラボン	111	8.1%	11.7%	66.7%	6.3%	7.2%
ヘパリン	461	12.6%	13.4%	57.5%	5.4%	11.1%
抗血小板・凝固薬の内服	60	16.7%	15.0%	28.3%	28.3%	11.7%
アルガトロバン・オザグレール	78	3.8%	55.1%	5.1%	28.2%	7.7%
アルガトロバン・エダラボン	82	7.3%	63.4%	4.9%	22.0%	2.4%
アルガトロバン・ヘパリン	42	2.4%	45.2%	42.9%	4.8%	4.8%
オザグレール・エダラボン	71	4.2%	25.3%	7.0%	60.6%	2.8%
オザグレール・ヘパリン	74	6.8%	29.7%	13.5%	41.9%	8.1%
エダラボン・ヘパリン	59	0.0%	15.3%	72.9%	6.8%	5.1%

表2・脳梗塞各種治療法の症状増悪率と再発率, 在院日数など

	発症から治療開始までの時間 (平均±標準偏差)	入院後の症状増悪	入院中の再発	出血性梗塞	在院日数 (平均±標準偏差)
アルガトロバン	16.8 ± 23.8	13.9%	5.7%	5.5%	33.0 ± 33.9
オザグレール	27.2 ± 33.7	9.2%	3.4%	2.0%	25.8 ± 29.7
エダラボン	10.1 ± 19.3	15.3%	11.9%	24.5%	35.9 ± 34.9
ヘパリン	16.1 ± 26.9	12.4%	6.3%	19.7%	34.5 ± 41.9
抗血小板・凝固薬の内服	44.6 ± 50.2	0.0%	5.6%	6.7%	27.5 ± 50.6
アルガトロバン・オザグレール	20.0 ± 23.0	52.6%	13.3%	6.5%	38.6 ± 28.2
アルガトロバン・エダラボン	19.1 ± 22.6	14.8%	5.0%	5.1%	32.5 ± 31.7
アルガトロバン・ヘパリン	12.7 ± 19.2	24.3%	11.1%	10.3%	43.0 ± 36.8
オザグレール・エダラボン	19.6 ± 25.9	9.8%	4.9%	0.0%	23.6 ± 16.0
オザグレール・ヘパリン	20.7 ± 22.5	40.0%	5.0%	4.2%	28.6 ± 17.6
エダラボン・ヘパリン	8.1 ± 10.6	11.1%	2.2%	20.3%	29.7 ± 16.7

表3・脳梗塞各種治療法の評価

	入院時 JSS (平均±標準偏差)	退院時 JSS (平均±標準偏差)	入院時 NIHSS (中央値)	退院時 NIHSS (中央値)	退院時 mRankin が 0~2 の割合
アルガトロバン	5.5 ± 6.9	3.8 ± 7.1 *	5	2 *	61.8%
オザグレール	2.4 ± 4.1	1.5 ± 4.4 *	3	1 *	78.1%
エダラボン	10.3 ± 8.2	9.7 ± 10.9	11	7	38.7%
ヘパリン	7.6 ± 8.3	5.5 ± 8.4 *	6	3 *	56.4%
抗血小板・凝固薬の内服	3.6 ± 5.3	2.6 ± 4.8 *	3	1 *	76.7%
アルガトロバン・オザグレール	3.8 ± 5.2	3.9 ± 6.5	5	3	42.3%
アルガトロバン・エダラボン	5.1 ± 5.9	3.1 ± 6.0 *	6	2 *	61.0%
アルガトロバン・ヘパリン	8.2 ± 7.3	5.1 ± 7.9 *	7	3.5 *	45.2%
オザグレール・エダラボン	2.4 ± 3.4	1.3 ± 4.1 *	3	1 *	80.3%
オザグレール・ヘパリン	4.4 ± 6.1	4.5 ± 7.6	5	4	54.1%
エダラボン・ヘパリン	10.1 ± 8.7	8.6 ± 9.1	9	6 *	35.6%

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

表4・脳梗塞治療法別の臨床背景

	年齢 (平均±標準偏差)	性別 (男/女)	脳血管障害の既往	高血圧	糖尿病	高脂血症	心房細動
アルガトロバン	71.5 ± 11.5	260 174	29.0%	62.5%	28.9%	26.2%	18.5%
オザグレール	69.7 ± 11.1	604 397	30.7%	67.3%	29.6%	28.0%	5.4%
エダラボン	75.4 ± 12.3	68 43	33.3%	55.5%	22.7%	16.8%	56.9%
ヘパリン	71.3 ± 11.4	267 194	31.5%	56.0%	21.8%	21.9%	55.2%
抗血小板・凝固薬の内服	69.0 ± 12.6	44 16	42.1%	54.2%	25.9%	30.5%	23.7%
アルガトロバン・オザグレール	70.4 ± 10.1	48 30	38.5%	69.2%	32.1%	35.9%	14.3%
アルガトロバン・エダラボン	71.4 ± 11.2	48 34	35.5%	74.1%	29.6%	31.3%	8.6%
アルガトロバン・ヘパリン	71.5 ± 10.1	25 17	24.4%	57.5%	35.7%	35.0%	42.9%
オザグレール・エダラボン	70.4 ± 10.8	46 25	44.3%	63.8%	37.1%	33.3%	7.1%
オザグレール・ヘパリン	69.4 ± 11.3	42 32	31.5%	75.7%	41.1%	21.9%	8.3%
エダラボン・ヘパリン	71.1 ± 11.2	38 21	33.9%	58.6%	21.1%	11.5%	58.9%

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

3. オザグレルとエダラボン,あるいはオザグレルとヘパリン

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

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

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

4. エダラボンとヘパリン

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

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

文献

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

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

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

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

アルガトロバンと抗血小板薬の併用

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

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

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

エダラボンと抗血小板薬の併用

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

表1・併用療法の症状増悪率と再発率など

	発症から治療開始までの時間 分 (平均±標準偏差)	入院後の症状増悪	入院中の再発	出血性梗塞
アルガトロバン単独	16.8 ± 23.8	13.9%	5.7%	5.5%
アルガトロバン・オザグレール併用	20.0 ± 23.0	52.6%	13.3%	6.5%
アルガトロバン・内服の抗血小板・凝固薬併用	19.8 ± 15.9	25.0%	14.3%	11.1%
アルガトロバン・アスピリン併用(自験例)	10.2 ± 13.9	30.8%	11.5%	23.1%
エダラボン単独	10.1 ± 19.3	15.3%	11.9%	24.5%
エダラボン・オザグレール併用	19.6 ± 25.9	9.8%	4.9%	0.0%
エダラボン・内服の抗血小板・凝固薬併用	23.0 ± 32.0	33.3%	0.0%	0.0%
エダラボン・アスピリン併用(自験例)	25.8 ± 37.9	2.8%	2.8%	13.9%

表2・併用療法の臨床背景と各病型への使用頻度

	症例数	年齢 (平均±標準偏差)	性別 (男/女)	臨床病型				
				TIA	AT	CE	LI	その他
アルガトロバン単独	434	71.5 ± 11.5	260/174	10.4%	47.7%	20.0%	18.2%	3.7%
アルガトロバン・オザグレール併用	78	70.4 ± 10.1	48/30	3.8%	55.1%	5.1%	28.2%	7.7%
アルガトロバン・内服の抗血小板・凝固薬併用	9	64.0 ± 14.0	3/6	11.1%	55.6%	0.0%	33.3%	0.0%
アルガトロバン・アスピリン併用(自験例)	26	67.9 ± 11.2	17/9	3.8%	30.8%	15.4%	50.0%	0.0%
エダラボン単独	111	75.4 ± 12.3	68/43	8.1%	11.7%	66.7%	6.3%	7.2%
エダラボン・オザグレール併用	71	70.4 ± 10.8	46/25	4.2%	25.3%	7.0%	60.6%	2.8%
エダラボン・内服の抗血小板・凝固薬併用	3	74.3 ± 7.5	1/2	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%
エダラボン・アスピリン併用(自験例)	36	70.8 ± 12.9	20/16	2.8%	33.3%	25.0%	30.6%	8.3%

TIA：一過性脳虚血発作，AT：アテローム血栓性梗塞，CE：心原性脳塞栓，LI：ラクナ梗塞

表3・併用療法の評価

	入院時JSS (平均±標準偏差)	退院時JSS (平均±標準偏差)	入院時NIHSS (中央値)	退院時NIHSS (中央値)	入院時mRSが 0-2の割合
アルガトロバン単独	5.5 ± 6.9	3.8 ± 7.1*	5	2*	61.8%
アルガトロバン・オザグレール併用	3.8 ± 5.2	3.9 ± 6.5	5	3	42.3%
アルガトロバン・内服の抗血小板・凝固薬併用	1.8 ± 1.3	1.3 ± 1.5*	3	1*	88.9%
アルガトロバン・アスピリン併用(自験例)	4.1 ± 5.0	2.4 ± 3.9*	4	2*	69.2%
エダラボン単独	10.3 ± 8.2	9.7 ± 10.9	11	7	38.7%
エダラボン・オザグレール併用	2.4 ± 3.4	1.3 ± 4.1*	3	1*	80.3%
エダラボン・内服の抗血小板・凝固薬併用	1.2 ± 2.7	1.2 ± 2.7	2	2	66.7%
エダラボン・アスピリン併用(自験例)	6.1 ± 7.4	3.2 ± 6.6*	3	1*	72.2%

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

自験例の検討

筆者の所属する梶川病院では最近アルガトロバン⁴⁾あるいはエダラボンにアスピリンを急性期より積極的に併用している。今後データベースへの登録予定例も含め自験例の成績を表に示した。アルガトロバンとアスピリンの併用は、その半数をラクナ梗塞に使用した(表2)。JSSは入院時の4.1から退院時の2.4へと有意に改善したが(表3)、出血性梗塞が23%にみられたことは注意を要する(表1)。高木らは急性期アテローム血栓性梗塞においてアルガトロバンにチク

ロピジン⁵⁾を併用した場合、高血圧を合併した高齢者においては出血時間の異常延長をきたすおそれが否定できないと報告している⁵⁾。アスピリン併用においても、当初から併用するか、アルガトロバンが持続投与から間欠投与へ移行する3日目から併用するかなど検討する必要がある。一方、エダラボンとアスピリンの併用療法は比較的各病型に万遍なく用いられていたが(表2)、入院後の症状増悪、入院中の再発も少なく(表1)、JSSも入院時の6.1から3.2へと有意に改善した(表3)。アスピリンは安価であり、費用対効果を考えると今後効果を検証していく価値がある治療法と考えた。

文献

- 1) 原 啓人ほか. 血小板機能に対するArgipidine (MD-805)の影響. 薬理と治療1986; 14 Suppl.5: 875-81.
- 2) 福内靖男ほか. 脳血栓症急性期におけるargatrobanの効果—sodium ozagrelとの比較臨床試験—. 神経治療2001; 18: 273-82.
- 3) 安東堅太郎ほか. 新規ラジカル消去薬3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186)の一般薬理作用. 薬理と治療1997; 25 Suppl.7: 1723-53.
- 4) 野村栄一ほか. 急性期からのアルガトロバンとアスピリンの併用療法が奏功した進行性脳梗塞の3症例. 新薬と臨床2001; 50: 952-60.
- 5) 高木 誠ほか. 急性期アテローム血栓性脳梗塞に対するアルガトロバンと塩酸チクロピジン併用療法の検討. 脳卒中2002; 24: 164.(抄録).

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

書 籍

(平成16年度)

脳 梗 塞

松本昌泰

脳梗塞はラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症の3つの臨床病型に分けられているが, その発生機序からは血栓性, 塞栓性, 血行力学性に分けられる¹⁾。動脈に壁在血栓が生じて閉塞する血栓性機序では, 通常血流障害が緩徐に進行するため側副血行路が形成されやすく, 当該動脈の灌流領域全体が梗塞に陥ることは比較的少ない。しかしながら, 側副血行路のまったく形成されない場合や側副血行路のほとんどない穿通枝などの終末動脈に血栓性閉塞を生じた場合には, その灌流領域全体に梗塞病変が形成される。また, 心臓や頸部の血管などから飛来する栓子により塞栓性に動脈が閉塞される場合には, 突然の血流低下のため当該動脈の灌流領域全体の梗塞巣が形成される場合が多い。一方, 頭蓋内外の主要脳動脈に高度の狭窄や閉塞病変が存在する場合に, 血圧の低下, 脱水, 体位, 頭位の変換などのため病変より末梢部の脳血流量が低下して虚血または梗塞が形成される場合があり, これを血行力学性機序による脳梗塞という。

脳梗塞の発症頻度は地域ごとに異なっており, わが国における正確な病型別発症頻度は不明である。秋田県での脳卒中発症登録²⁾のデータによれば, 1984~1993年の10年間の脳卒中発症者数は24631人であり, 脳卒中年齢調整発症率(人口10万人対)は, 男性193.6, 女性105.2, 男女合わせて144.2とされている。このデータに基づいて推計されたわが国における年間脳卒中発症者(再発を含む)は男性約13万7千人, 女性約9万8千人, 合計23万4千人と推計されている。秋田県脳卒中登録では脳卒中全体の62%が脳梗塞とされてお

- 発症後6時間以内の脳梗塞症例への血小板GP IIb/IIIaに対するモノクローナル抗体アブシジマブ(abciximab)の投与は3ヵ月後の機能予後を有意に改善する

GP IIb/IIIa 阻害薬(アブシジマブなど): 最近, 急性期の虚血性脳卒中に対するGP IIb/IIIaのモノクローナル抗体アブシジマブの有効性が示され, 発症6時間以内の脳梗塞を対象に臨床第3相試験が実施されている。

発症後6時間以内でNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) が4~22の急性期脳梗塞患者(400症例: 年齢18~90歳)を対象とした無作為化二重盲検比較臨床試験Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT)の結果によれば, abciximab 0.25 mg/kg ボーラス静注後12時間にわたり0.125 mg/kg/min 点滴静注することにより3ヵ月後の改変ランキンスケール(mRS)が0の例が13.5%から23.5%に有意に増加しており, 死亡率も12.5%から9%に低下していた。脳梗塞急性期の新しい抗血小板療法の安全性と有効性が示され, 今後の治療法として期待される。

- Adams HP Jr et al: Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT). *Stroke* 34: 252, 2003
- The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators: Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 31: 601-609, 2000

り, 年間14万5千人の脳梗塞発症があると推計される。また, 山口らにより報告されたJ-MUSIC (Japan Multicenter Stroke Investigators Collaboration)の全国調査結果³⁾では, 16922例の急性期脳梗塞症例の内訳はラクナ梗塞36.3%, アテローム血栓性脳梗塞31.1%, 心原性脳塞栓症20.5%, 一過性脳虚血発作5.7%, その他の脳梗塞6.4%となっており, アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症の頻度が相対的に増加しつつあることが示されている。また, 正確な病態診断に基づく臨床病型別の治療を発症後できるだけ早期に施行することにより予後が改善することが明らかとなっており, 超急性期治療(発症後3~6時間以内)の重要性が広く認識されつつあり, 急性期治療を

Japan Stroke Scale調査票

患者名: 年齢: 歳 男・女 発症日時: / / 時頃 検査日: / /
 診断名: 麻痺側(右, 左, 両) 利き手(右, 左, 両) 検査者:

1. Level of Consciousness (意識):

a) Glasgow Coma Scale:

開眼(Eyes Open):	言語(Best Verbal Response):	運動(Best Motor Response):
4 自発的に開眼する	5 見当識良好	6 命令に従う
3 呼びかけにより開眼する	4 混乱した会話	5 痛風に適切に反応
2 痛み刺激により開眼する	3 不適切な言葉	4 屈曲逃避
1 全く開眼しない	2 理解不能の応答	3 異常屈曲反応
	1 反応なし	2 伸展反応(除脳姿勢)
		1 反応なし

E V M Total
 () + () + () =

A:15 B:14~7 C:6~3

A=7.74
 B=15.47
 C=23.21

b) Japan Coma Scale:

I. 刺激しなくても覚醒している状態

9 全く正常
 8 大体意識清明だが、今一つはっきりしない (I-1)
 7 時・人・場所がわからない(見当識障害) (I-2)
 6 自分の名前、生年月日が言えない (I-3)

II. 刺激すると覚醒する状態

5 普通の呼びかけで容易に開眼する (II-10)
 4 大きな声または体を揺さぶることにより開眼する (II-20)
 3 痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する (II-30)

III. 刺激しても覚醒しない状態

2 痛み刺激に対してはらいのける様な動作をする (III-100)
 1 痛み刺激で少し手足を動かしたり顔をしかめる (III-200)
 0 痛み刺激に全く反応しない (III-300)

A:9 B:8~3 C:2~0

2. Language (言語):

1. 口頭命令で拳を作る(両側麻痺の場合は口頭命令で閉眼する)

2. 時計を見せて“時計”と言える

3. “サクラ”を繰り返して言う

4. 住所、家族の名前が上手に言う

A: All B: 3/4 or 2/4 C: 1/4 or 0/4 (None)

A=1.47
 B=2.95
 C=4.42

3. Neglect (無限): (可能な限り裏面の線分を使用のこと)

A: 線分二等分試験正常

B: 線分二等分試験で半側空間無視

C: 麻痺に気がつかない、あるいは一側の空間を無視した行動をする。

A=0.42
 B=0.85
 C=1.27

4. Visual Loss or Hemianopia (視野欠損または半盲):

A: 同名性の視野欠損または半盲なし

B: 同名性の視野欠損または半盲あり

A=0.45
 B=0.91

図 1 Japan Stroke Scale 調査表 (日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会)

中心に解説する。

■ 治療のための診断と検査

診断にさいして最も重要なことは、まず“脳卒中ではないか”と疑ってみることである。急性症状を有する患者が来院したときには、まずバイタルサインのチェックと、要すれば気道・呼吸・循環確保などの応急処置を施し、その後脳卒中の鑑別診断を進めるために以下に述べる点に留意して問診と神経学的検査を行う。

① 問診のポイント

問診は脳血管障害の診断に非常に重要で不可欠である。どのようなときに(発症状況)、どのように発症し(初発症候)、どのような経過をたどっているか(症候の時間経過)を聞き出すのが問診上の重要ポイントである。脳卒中では一般に発症日時を特定できることが多く、特に脳塞栓症などでは分単位で発症日時を明らかにできる場合が多い。発症が、睡眠中などの安静時で大量飲酒の翌朝などの脱水を起こしやすい状況であった場合は

5. Gaze Palsy (眼球運動障害) :
 A: なし
 B: 側方視が自由にできない (不十分)
 C: 眼球は偏位したままで反対側へ側方視できない (完全な共同偏視または正中固定)
6. Pupillary Abnormality (瞳孔異常)
 A: 瞳孔異常 (対光反射 and/or 瞳孔の大きさの異常) なし
 B: 片側の瞳孔異常あり
 C: 両側の瞳孔異常あり
7. Facial Palsy (顔面麻痺)
 A: なし
 B: 片側の鼻唇溝が浅い
 C: 安静時に口角が下垂している
8. Plantar Reflex (足底反射) :
 A: 正常
 B: いずれとも言えない
 C: 病的反射 (BabinskiまたはChaddock) 陽性 (1回でも認めたら陽性)
9. Sensory System (感覚系) :
 A: 正常 (感覚障害がない)
 B: 何らかの軽い感覚障害がある
 C: はっきりした感覚障害がある
10. Motor System (運動系) : (臥位で検査する)
- Hand (手) A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5
1. 正常
 2. 親指と小指で輪を作る
 3. そばに置いたコップが持てる
 4. 指は動くが物をつかめない
 5. 全く動かない
- Arm (腕) A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5
- A. 正常
 - B. 肘を伸ばしたまま挙上できる
 - C. 肘を屈曲すれば挙上できる
 - D. 腕はある程度動くが持ち上げられない
 - E. 全く動かない
- Leg (下肢) A: 1 B: 2 or 3 C: 4 or 5
- A. 正常
 - B. 膝を伸ばしたまま下肢を挙上できる
 - C. 自力で膝立てが可能
 - D. 下肢は動くが膝立てはできない
 - E. 全く動かない

TOTAL =
 Constant -14.71
 SCORE =

(文献4より引用)

血栓性機序による脳梗塞、また身体活動開始直後などの循環動態急変時の発症では塞栓性機序による脳梗塞などが疑われる。

脳卒中の初発症候で最も頻度が高いのは、顔面を含む片麻痺や感覚障害であり、逆にこれらの症状が突然発症したときには、脳卒中を疑うのは容易である。言語障害では構音障害と失語症を区別する必要があり、後者では大脳皮質損傷を疑う。発作性めまいを伴う頭痛では、椎骨脳底動脈系梗塞を疑う必要がある。発作性めまいは、内耳前庭

機能障害の場合も多く、椎骨脳底動脈系の脳卒中の診断には、四肢の失調、感覚障害などとともに、視野障害、構音障害や複視などの自覚症状の有無を詳細に確認する必要がある。

脳卒中を疑ったときに神経症候の時間経過 (temporal profile) に注意することもきわめて重要である。一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) は神経症候の持続が24時間以内のものをいうが、多くは局所神経症状が数分から15分以内に消失する。このTIAを前駆症状とし

表 1 脳梗塞各臨床病型の特徴

	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
性別	男>女	男>女	男=女
好発年齢	壮・高年者	壮・高年者	若～高年者
基礎疾患	高血圧, 糖尿病, 多血症	動脈硬化 (高脂血症, 糖尿病, 高血圧)	心房細動, 弁膜症, 心筋梗塞, 心内膜炎
多臓器, 四肢の虚血症状	少ない	間欠性跛行, 虚血性心疾患	発症と相前後してみられることあり
TIA の前駆	中頻度	高頻度	低頻度 (多血管領域)
発作時の状況	睡眠中, 安静時	睡眠中, 安静時	日中活動時, 起床前後など
起こり方	階段状増悪もある	緩徐, 階段状増悪が多い	突発完成 (意識障害を除く), まれに階段状増悪
意識障害	ほとんどない	あまり強くない	高度のものが多い
皮質症候	ない	少なくない	多い
共同偏視	ない	少ない	しばしばみられる
CT 所見 X線低吸収域	脳深部, 橋底部, 小さい	境界域に多く, まだら状塞栓性は皮質を含むが小さい	動脈支配の全域または一部に皮質を含み比較的均等, 大きい
出血性梗塞	ない	少ない (塞栓性で時々)	多い
圧排 (脳浮腫)	ない	比較的少ない	高度のものが多い
脳血管撮影所見 動脈閉塞	ない	高頻度にみられる 主幹動脈分岐直後 まれに皮質動脈末梢 (塞栓性)	早期には高頻度 (数日で消失することが多い) 主幹動脈分岐直前 皮質動脈末梢 (時に多発, 中大脳動脈分岐後半部)
栓子陰影	ない	ない (塞栓性でまれにみえる)	みえることがある
再開通現象	—	まれ	数日～2週で高頻度 (80～90%)
動脈硬化	不定	つねに存在	不定 (年齢による)

(文献2より引用)

て発症し, 段階的に症状の進行する場合や動揺性の経過は血栓性機序で発症する脳梗塞の特徴的時間経過といえる。脳塞栓症の場合は突発的に発症し, 数秒で症状のピークを迎えるような時間経過 (これを突発完成型という) を示すことが多い。

② 診察のポイント

脳卒中の診察では, 要点を押さえた迅速な診察が要求される。まず一般内科的には血圧, 脈拍, 心音, 呼吸状態, 全身の血管雑音や浮腫の有無を評価する。次に, 神経学的所見をとり, 異常所見の有無から問診とも併せて障害血管や病巣の部位を推定し, 重症度の評価とともに臨床病型診断や予後推定を行う。脳卒中急性期にその重症度評価や予後推定のために最低限評価すべき項目としては, 日本脳卒中学会の Stroke Scale 委員会により作成された Japan Stroke Scale (JSS) を提示

する (図1)。

③ 臨床病型診断

表1には脳梗塞の3臨床病型の特徴をまとめて提示し, 図2にはNINDSによる鑑別診断のためのフローチャートを示す。また, 以下には主な臨床病型についてまとめる。

a. ラクナ梗塞

高血圧などによる穿通枝の脂肪硝子変性などの病変を基盤とした血栓性閉塞により, その灌流領域に梗塞が生じ特有の臨床症状を呈したものをラクナ梗塞と呼んでいる。ラクナ梗塞は脳梗塞全体の約30～40%を占めておりわが国では最も頻度の高い脳卒中である。ラクナ梗塞の診断は神経症候を説明しうる部位にCTやMRIの画像上15mm以下の小梗塞を認める場合と定義されている (CVD III)。

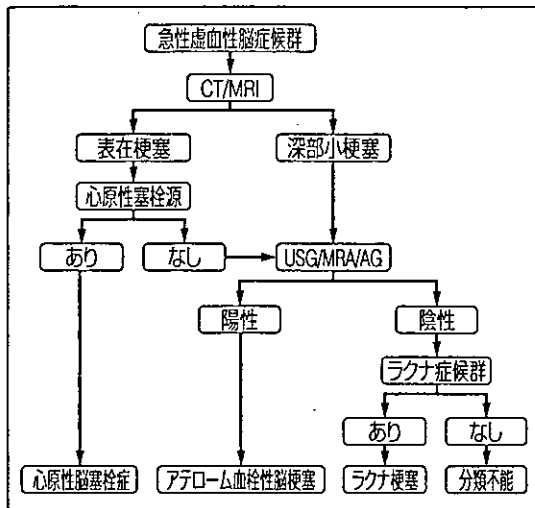


図2 脳梗塞の病型鑑別 (NINDS Stroke Data Bank)

USG: 超音波検査, MRA: MR angiography, AG: 脳血管撮影 (文献5より引用)

ただし、古典的ラクナ症候群を呈する場合は画像上病変を認めないものもラクナ梗塞と診断している。ラクナ症候群とは Fisher により臨床病理学的検討から整理されたものであるが、このうち (1) pure motor hemiparesis (PMH), (2) pure sensory stroke (PSS), (3) ataxic hemiparesis (AH), (4) dysarthria-clumsy hand syndrome (DCHS), (5) sensorimotor stroke (SMS) の5型が古典的ラクナ症候群と呼ばれている。通常、PMHが50~60%でSMSが15~20%と両者でラクナ梗塞の大半を占める。

ラクナ梗塞では意識障害、失語・失行・失認や半側空間無視などの皮質症候、同名半盲や痙攣をきたすことは原則的にない。

b. アテローム血栓性脳梗塞

脳を灌流する頭蓋内・外の主幹動脈のアテローム硬化病変を原因とする脳梗塞である。急性期脳梗塞の30%前後を占めるが、食生活の欧米化とともにアテローム性動脈硬化の危険因子である糖尿病や高脂血症が増え、その頻度が増加しつつある。

発症機序としては血栓性、血行力学性、塞栓性がある。血栓性では、アテローム性のプラーク病変に血栓が形成され狭窄性病変が進展したり閉塞することにより、灌流領域の血流低下を来し梗塞発症に至る。また、血行力学性では、主幹動脈に

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

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

CTやMRIでは皮質枝領域梗塞や分水嶺梗塞を示す場合が多い。分水嶺梗塞は皮質・皮質下を含み大脳の表層に生じる表層型と、深部白質に生じる深部型に分けられる。表層型は、さらに、前方型 (前-中大脳動脈境界部) と後方型 (中-後大脳動脈境界部) に分けられる。また、深部型には皮質枝と穿通枝間に生じる梗塞 (deep border zone infarction) と中大脳動脈終末部の梗塞 (terminal zone infarction) に分けられる。このような症例では、診断上主幹動脈の狭窄または閉塞性病変を確認することが重要であり、頸部超音波ドプラ・断層法 (duplex scan), MRアンギオグラフィ, 経頭蓋超音波ドプラ (TCD) 法などにより非侵襲的に評価する。また、脳循環動態の詳細な評価にはSPECTが用いられ、特別な症例ではPETによる評価も有用である。血行再建術などを考慮する際には側副血行路の発達程度を把握する上でも脳血管造影を実施する必要があるが、脳血管造影は侵襲的診断法であり合併症の生じる可

表 2 脳梗塞急性期の病型別治療

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

* 超急性期血栓溶解療法：米国で発症3時間以内にt-PA（アルテプラゼ0.9 mg/kg投与）。わが国ではインフォームド・コンセントを得て、発症後3～6時間以内にウロキナーゼ動注やt-PA静注・動注を行う専門施設もある（保険適用なし）。t-PAは虚血性脳血管障害に対し、本邦未承認。INR：international normalized ratio, NVAF：nonvalvular atrial fibrillation（文献4より引用改変）

能性があるため適応を慎重に考慮すべきである。

c. 心原性脳塞栓症

ほとんどは心腔内に形成された血栓が遊離して脳動脈に流入し閉塞するために生ずる脳梗塞であるが、心臓に右左シャントが存在する場合は静脈内血栓も塞栓源となりうる。脳塞栓症は脳梗塞全体の約20%を占め、塞栓源となる心疾患には各種のものがあるが、高齢者の増加とともに非弁膜症性心房細動の頻度が増加しつつある。脳動脈が栓子により突然閉塞されるため、側副血行路の発達する時間的余裕がなく、閉塞血管の灌流領域が急

速に重度の虚血に陥り、境界明瞭な比較的大きな梗塞巣を形成し脳浮腫も高度となる場合が多い。閉塞血管としては、血流量に比例して栓子が流入しやすい内頸動脈系、なかでも中大脳動脈の閉塞の頻度が非常に高い。閉塞好発部位は血管径が急に細くなる主幹動脈の分岐部直前や末梢脳動脈である。また、栓子の分裂や塞栓症の多発のため複数の栓子が異なる動脈に流入し多発性の脳梗塞病巣を形成することも少なくない。さらに、栓子の溶解、分裂、移動などにより数日以内に閉塞動脈の再開通現象が観察されることも多く

(70~90%)、このため梗塞巣内への出血(出血性梗塞)もまれならず見られる(約40%)。

診断上は、塞栓源となる心疾患を有する症例に、突発完成型の局所神経脱落症状で発症する特徴的な臨床経過を重視する。一般的に、程度の差はあるが意識障害を伴うことが多く、運動麻痺や感覚障害に加えて大脳皮質症候(失語、失行、失認など)を呈する重症例が多い。また、脳底動脈先端部の閉塞により生ずる、意識障害、記憶力障害や眼症候を呈する臨床症候群を paramedian thalamic syndrome または top of the basilar syndrome と称する。一方、発症時に広範な半球症状を呈する脳塞栓症例の一部(10%前後)には数時間から数日の内に急速に症候の改善を見る例があり、spectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。

CTやMRIでは閉塞脳動脈の灌流領域全域またはその一部に、皮質を含む辺縁の比較的明瞭な梗塞巣を見ることが多い。また、上述のごとく、出血性梗塞を呈することもある。心電図や胸部X線、経食道法を含めた心エコーなどにより塞栓源となる心疾患や心腔内血栓の有無を確認することが診断上必須である。また、要すればHolter心電図により不整脈の精査を実施し、アテローム血栓性脳梗塞や動脈性塞栓との鑑別のためには、頸部エコー検査やTCD検査、MRアンギオグラフィ、さらに必要に応じて脳血管造影などを実施する。また、再発の可能性を予測する上で、心腔内血栓の検索以外にTAT、Dダイマー、fragment F1+2などの凝固線溶系の分子マーカーの測定が有用であり、これらの値が高値を示す例では心腔内血栓を持つものが多く、再発の可能性も高い。

■ 治療の一般方針および処方例

脳梗塞の急性期治療は病期(超急性期か否か)、病型、重症度(意識障害、脳浮腫、ヘルニアの有無など)により対応が異なるが、実際の治療にあたってはこれらの病態診断を進めつつ、連続的に治療を進める必要がある。脳卒中発作の疑われる患者は原則として脳卒中学会認定専門医のいる設備の充実した施設(X線CTは必須)へ可及的速

やかに搬送し、的確な病型診断と他疾患との鑑別を行う必要がある。

また、脳梗塞臨床病型に応じた特殊治療の処方例については表2に提示する。なかでも、世界初の脳保護薬として臨床での使用が開始されたエダラポンは、発症24時間以内の急性期脳梗塞患者のすべてに投与可能な薬物として注目を集めている。また、脳梗塞の重症度の評価や治療効果の確認には上述のJSSを用いることが推奨される。一方、一部の施設では発症後3~6時間以内の超急性期にX線CTにより早期の脳虚血所見(脳溝の狭小化やレンズ核の不鮮明化など)を認めない例でウロキナーゼやt-PAを用いた血栓溶解療法も試みられているが、わが国では未承認の治療法であり、臨床試験による評価が急務である。また、一部の施設ではカテーテルを用いたインターベンションも実施されているが、なお未確立の治療法であり、適応の決定は慎重でなければならない。

■ 生活指導

慢性期における生活指導は後遺症のレベルにより異なるが、脳梗塞の病型別の再発予防対策が最も重要であり、原則的にはその原因となる高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動などの危険因子に対する生活指導と同様である。なお、高齢者が多いため、脱水をきたさないように注意することが肝要である。

● 文 献

- 1) Committee Established by the Director of the NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637, 1990
- 2) Suzuki K et al: Stroke incidence and case fatality in Finland and in Akita, Japan: a comparative study. Neuroepidemiology 13: 236, 1994
- 3) 山口武典: わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. 脳卒中 23: 261, 2001
- 4) 後藤文男: 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール(急性期)の発表にあたって. 脳卒中 19: 1, 1997
- 5) 松本昌泰: 脳梗塞. 実地医家のための糖尿病合併症診断・治療ハンドブック, 松岡健平ほか編, エルゼビア・ジャパン, 東京, 142頁, 2003

1. 脳出血の予防

推奨

1. 過度の食塩摂取、肥満、運動不足を解消し、バランスの取れた食事習慣を維持することが脳出血の予防に重要で、多量の飲酒を控えることが推奨される(グレードB)。
2. 脳出血の発症および再発予防として、高血圧症に対する降圧薬治療が強く推奨される(グレードA)。
3. 低総コレステロール血症を呈している症例には、栄養状態を改善し血清総コレステロール値を正常域に保つことが推奨される(グレードB)。
4. 定期的な運動は、脳出血の予防に有効である可能性がある(グレードC1)。

●エビデンス

脳出血は数十年前まで我が国の死因の主要な地位を占めていた。1960年代、1970年代に開始された40歳以上の一般本邦住民を対象としたコホート研究では、脳出血の発症率は年間千人あたり男性で2.8~3.1人(1960年代)、1.2~1.3人(1970年代)、女性では0.6~1.5人(1960年代)、0.6~0.7人(1970年代)と著明に減少している¹⁻³⁾(Ⅱb)。また死亡率が著明に減少したことは前述の通りである。脳出血の発症の危険因子として幾つかのコホート研究で確立されているものは、年齢、性別を除けば、高血圧、過量飲酒、血清総コレステロール低値である。また抗血小板薬・抗凝固薬のみならず、その他の薬物(塩酸フェニルプロパノールアミンなど)(註1)による脳出血も知られる。このうち高血圧、飲酒習慣、血清総コレステロール値には生活習慣が強く関連するため、脳出血を予防する上で生活習慣改善を主とした予防(集団的アプローチ)、高血圧症などの危険因子となる疾病を是正し初発脳出血を予防する発症予防(高リスクアプローチ)、脳出血を一旦発症した患者における脳出血再発を予防する再発予防がある。以下、各要因ごとに脳出血への関与についてまとめる。

1. 高血圧症

高血圧に関しては、正常血圧者に比べ拡張期血圧が95mmHg以上の例では、脳出血の相対危険度が、40~59歳で9.0倍、60歳以上で3.4倍高まることが報告されている⁴⁾(Ⅱb)。久山町研究で、1961年から追跡調査が開始された集団と1974年から追跡調査が開始された集団を比較した検討では、追跡調査開始時には同等の高血圧を呈した群が、前者では数%程度しか降圧薬治療を受けなかったのに対し、後者では半数近くが降圧薬治療を受けた結果、血圧値が低下するとともに、脳出血発症率が激減した⁵⁾(Ⅱb)。降圧薬治療による介入試験の成績の中で脳出血にはっきり言及しているものにSHEP研究⁶⁾とPROGRESS研究⁷⁾がある。60歳以上の収縮期性高血圧4,736例を利尿薬、β遮断薬またはプラセボで4.5年間フォローしたSHEP研究で、脳出血の発症頻度が実薬治療群ではほぼ半減しているが、発症数が少ないため有意ではなかった。しかし、脳卒中、一過性脳虚血発作を過去5年以内に発

症した7,121例を対象としたPROGRESS研究では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(ペリンドプリル)、および利尿薬(インダパミド)による実薬治療群で、プラセボ群に比し脳出血の発症頻度が50%低下した(Ib)。70~89歳の高齢者で軽症ないし中等症高血圧患者4,964例に対してアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるカンデサルタンの有効性を検討したSCOPE試験では、カンデサルタン投与群で非致死性脳卒中の発症が28%減少することが報告されているが、脳卒中の病型別にみた解析はされておらず、脳出血発症に対する有効性は未だ不明である。

2. 飲酒

飲酒と脳出血の関与については、randomized controlled trial(RCT)はないものの、本邦・海外のコホート研究、ケースコントロール研究で多量の飲酒が脳出血の危険因子になることが報告されている。The Honolulu Heart Programに登録された7,878例を12年間フォローした研究では、脳出血発症頻度は、飲酒量に比例して増大すること⁸⁾(IIb)、脳卒中入院621例と年齢、性別をマッチした573例を比較したケースコントロール研究では、1週間に400g以上飲酒する多量飲酒者では、非飲酒者に比し他の危険因子で補正しても約2倍脳卒中の発症頻度が高いこと⁹⁾(IIb)が判明している。初回脳出血を起こした331例と、社会経済的側面が同一であることまで考慮した対照331例を対比させたケースコントロール研究でも、男性では60g、女性では40g以上のアルコール摂取群において、脳出血のオッズ比は3.4(1.4~8.4)と大量飲酒者で脳出血例の頻度が高かった¹⁰⁾。本邦でも久山町研究では、男性ではアルコール摂取量とともに有意に脳出血発症率が増加すること、高血圧患者の多量飲酒者は、非飲酒者に比べ約3倍脳出血の発症率が高いことが報告されている¹¹⁾(IIb)。40歳以上の四国在住民1,673例を対象としたコホート研究でも、多量飲酒者からの脳出血発症が有意に多いことが報告されている³⁾(IIb)。最近のメタアナリシスによれば、多量飲酒で脳出血のリスクが上がる(1日60g以上で2.18倍)¹²⁾(Ia)。

3. コレステロール

血清コレステロール値と脳出血の関連については、本邦、海外のコホート研究で血清コレステロール低値が脳出血の危険因子であることが報告されている。35~57歳の男性35万人を6年間および12年間フォローしたMRFIT研究^{13, 14)}では、血清コレステロール値が160mg/dL未満の例では、それ以上の例に比べ2~3倍脳出血による死亡率が高く、また血清コレステロール低値は拡張期血圧90mmHg以上の例でのみ脳出血の危険度を高めていることが報告されている(IIb)。我が国の四国在住民1,673人³⁾、秋田農村住民1,814人¹⁵⁾、心血管合併症の既往のない40~69歳男性1,237人¹⁶⁾を対象としたコホート研究で、血清コレステロールの低値は脳出血の有意な危険因子であることが報告されている(IIb)。しかし、血清コレステロールを上昇させることにより脳出血を減じ得たという臨床成績はなく、血清コレステロール低値そのものが危険因子というより、血清コレステロール低値に反映される全身の不良な栄養状態が脳出血の危険因子と考えるほうが妥当と思われる。実際、虚血性心疾患の予防にコレステロール低下作用を有するスタチン系薬剤による治療が有効であることが明らかとなっているが、スタチンによる治療でコレステロールが低下しても脳出血の危険性を高める根拠はない^{17, 18)}(Ib)。

4. 運動

定期的な運動を行うことが、脳出血の危険性を減じることを示唆するコホート研究とケースコントロール研究の成績がある。米国のPhysician's Health Studyに参加した21,823人を11年間追跡調査したコホート研究では、脳出血が84人発症したが、週に2回以上精力的

に運動を行う人では、運動しない人に比べ脳出血の発症頻度は約半分であった¹⁹⁾ (IIb)。またオーストラリアで、331例の脳内出血例と年齢、性別を一致させたコントロール331例を比較検討したケースコントロール研究では、定期的な運動は脳出血の危険度を約50%低下させていることが報告されている²⁰⁾ (III)。しかしどちらの研究結果でも、血圧、コレステロールなど他の危険因子で補正すると運動の脳出血に対する寄与は有意ではなくなる。

5. 食事習慣

食事習慣と脳出血との関連については、50歳から69歳の喫煙男性29,246例を6年間追跡した研究で、βカロチンの摂取は脳出血の危険性を62%増大させていた²¹⁾ (Ib)。Framingham研究では心血管疾患を有さない男性832人を20年間追跡し、1日3種類の果物や野菜を取るごとに脳出血の危険性が51%減少することが示された²²⁾ (IIb)。

6. ホルモン補充療法

閉経後女性におけるホルモン補充療法が脳出血の頻度を上げるかどうかについての検討では、70,553例の女性を約20年経過観察したNurse's Health Studyの成績が存在する。エストロゲン0.625mg/日以上の使用により全脳卒中発症率は約1.5倍増加したが、脳出血における差は明らかでなかった²³⁾ (IIb)。

7. 遺伝子多型

脳出血と遺伝子多型との関連では、アミロイドアンギオパチーを基盤として高齢者に発症する脳葉型出血とApoE遺伝子多型との関連が調べられている。米国Greater Cincinnati地域住民約125万人を対象とした調査では、1年間に183例の脳出血が発症し、そのうち約4割が脳葉型出血であった²⁴⁾ (IIb)。1997年から前向き調査を施行し、脳出血連続188症例(うち脳葉型67例)と366例のコントロールを比較したケースコントロール研究では、脳葉型出血にアルコール、脳卒中既往、脳卒中家族歴とならんでApoEε2、またはε4アレルの存在が独立して関与していた²⁵⁾ (IIb)。さらに脳葉型出血患者71例を2年間前向きに追跡調査した結果では、脳出血再発の危険要因として、脳出血の既往とともにApoEε2またはε4アレルの存在が寄与していることが明らかになった²⁶⁾ (IIb)。

脳出血の既往を有する患者の脳卒中中の再発に関しては、約半数が脳出血だが、残り半数が脳梗塞であり、その頻度はともに年間2～3%であることが本邦から報告されている^{27, 28)} (III)。脳出血の再発予防を考える上では、脳出血のみならず、脳梗塞発症の危険性も同等に高いことを念頭において管理すべきである。

註1：平成12年、大規模疫学調査の結果、医療用医薬品として総合感冒薬に含有される塩酸フェニルプロパノールアミン(PPA)を女性が食欲抑制薬として服用すると、出血性脳卒中の発生が有意に高いとの結果が得られた。その後、脳出血などの副作用例4例を含めて、一般用医薬品で5例、医療用医薬品で2例の副作用例が発生した。その多くが、用法・用量の範囲を超えた服用、または禁忌とされる高血圧症例への使用などの不適正使用例であった(いずれも回復または軽快)。これを受けて厚生労働省は、より安全と考えられる塩酸ブソイドエフェドリンまたは硫酸ブソイドエフェドリンを含有する医薬品等への速やかな切替え、などの指示を通告している(以上、2003年8月8日付け厚生労働省報道発表資料を改変)。