

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に特徴的である。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(突発完成型という)を示すことが多い。一方、突発的に発症し数分から数日のうちに麻痺などの症状が徐々に悪化し、意識障害も伴ってくるパターンは脳内出血に典型的といえる。

2 診察のポイントと脳卒中重症度スケール

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、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脳卒中重症度スケール(Japan Stroke Scale ; JSS)を提示する(図1)²⁾。本スケールは①比例尺度である、②評価項目が重み付けされている、③計算されるスコアは真

表3 くも膜下出血の重症度分類⁴⁾

Grade	臨床所見	WFNSのくも膜下出血重症度分類		
		Grade	Score	Prognosis
0	未破裂脳動脈瘤症例			
I	意識清明で神経症候(局所的な脳神経麻痺以外)のない例、またはあっても軽度の頭痛や頸部硬直の症例	I	15	-
II	固定した神経学的異常がある慢性例			
II	意識清明で中等度ないし強度の頸部硬直はあるが、脳神経麻痺以外の神経症候を有しない例	II	14-13	-
III	傾眠、錯乱状態または軽度の局所神経症候のある例	III	14-13	+
IV	昏迷、中等度-高度の片麻痺、時に初期除脳硬直を思わせる所見および自律神経障害のある例	IV	12-7	+or-
V	深昏睡、除脳硬直、瀕死状態の症例	V	6-3	+or-

重症全身性疾患、例えば高血圧症、糖尿病、重症動脈硬化または慢性肺疾患があるか、脳血管写上高度の血管萎縮があれば重症度を1度下げる。

の数量である、④再現性、信頼性が確認されている、⑤世界で唯一の定量的脳卒中重症度スケールであるなどの優れた特徴を有している。また、本スケールは非専門の医師やほかの医療スタッフによる評価も可能な簡便なスケールとなっており、救急医療に携わる看護スタッフにとって、脳卒中の重症度を評価する共通語として必須のスケールとなりつつある³⁾。

なお、脳卒中慢性期の機能予後を評価するスケールとしては、介助の程度に基づいて6段階にカテゴリー分類する改訂RankinスケールやADLを評価するBarthelインデックスが従来よりよく用いられている。



表 4 a 高血圧性脳出血の重症度分類
高血圧性脳出血の神経学的重症度
(Neurological grade ; NG)

重症度	神経学的重症度	JCS
意識清明あるいは錯乱		0-1
傾眠		10
昏迷		20,30
脳ヘルニア症候*を伴わない半昏睡		100
脳ヘルニア症候*を伴う半昏睡		200
深昏睡		300

*脳ヘルニア症候 1 一側あるいは両側の瞳孔散大 (5 mm以上) と対光反射消失
2 一側あるいは両側の除皮質あるいは除脳硬直

表 4 b 高血圧性脳出血の重症度分類
高血圧性脳出血のCT分類

被殻出血		視床出血	
I	内包外に限局	IIa	視床に限局し、脳室穿破 (-)
		IIb	視床に限局し、脳室穿破 (+)
II	内包前脚に進展	IIa	内包へ進展し、脳室穿破 (-)
		IIb	内包へ進展し、脳室穿破 (+)
IIIa	内包後脚に進展し、脳室穿破 (-)	IIIa	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破 (-)
		IIIb	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破 (+)
IIIb	内包前・後脚に進展し、脳室穿破 (-)	IIIa	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破 (-)
		IIIb	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破 (+)
IV	内包前・後脚に進展し、脳室穿破 (+)	IIIa	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破 (-)
		IIIb	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破 (+)
V	視床視床下部へ進展		

脳血管障害の重症度スケール

脳神経外科領域で汎用される重症度分類

上述のJCSは脳出血、脳梗塞のどちらの臨床病型にも適用可能な重症度スケールであるが、脳神経外科の手術対象となるくも膜下出血の重症度分類としてはHunt and Kosnikの重症度分類やWFNS (World Federation of Neurological Societies) 分類が用いられてきており⁴⁾、参考までに表3に両者を提示する。また、高血圧性脳出血については脳卒中の外科研究会の定めた神経学的重症度とCT分類の組み合わせが、治療法の選択や予後推定に用いられてきており⁵⁾、参考までに表4に提示する。

引用・参考文献

- 1) 松本昌泰 ほか. Brain attack (脳発作). Medical Technology. 28, 2000, 1428-9.
- 2) 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, 1997, 1-5.
- 3) 大槻俊輔 ほか. 脳卒中・脳循環代謝異常による症状と早期発見のポイント. プレインナーシング. 17 (3), 2001, 34-41.
- 4) 中込忠好 ほか. くも膜下出血の治療. 日本医師会雑誌. 125, 2001, S160-3.
- 5) 中込忠好 ほか. 脳出血の治療. 日本医師会雑誌. 125, 2001, S156-9.

特集

脳梗塞急性期治療のグローバルストラテジー
—臨床最前線に求められるもの

1. 病態と診断

2. 脳梗塞の臨床病型と発症機序

Matsumoto Masayasu
松本 昌泰*

*広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)教授

はじめに

わが国では、従来より脳梗塞の臨床病型として脳血栓症と脳塞栓症が用いられてきている。しかしながら、今日世界的に最も広く用いられている脳梗塞の臨床病型分類は、1990年に米国のNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)により発表された脳血管障害の分類第Ⅲ版(CVD-Ⅲ)に準拠した臨床病型分類である。本分類の特徴は、臨床経過、機序、部位による診断を統合し、臨床病型としてまとめた点にあり、治療法の選択や管理方針を決定する上でも極めて実用的にできていることである。したがって、脳卒中診療を専門とする施設ではCVD-Ⅲによる分類を用いることが主流となっている。表1にはCVD-Ⅲにおける脳梗塞の臨床病型と厚生省研究班による病型分類との関係を提示する。また、脳梗塞の発症機序としては、血栓性、塞栓性、血行力学性の3つの機序が区別されているが、症例によってはその明確な弁別が不可能なことも少なくない。

本稿では、まずはじめに脳梗塞の発症機序に関する一般的事項を整理するとともに、臨床病型別の病態や発症機序と臨床診断上の留意点につき、まとめることとする。

脳梗塞の発症機序

脳梗塞の発症機序は血栓性、塞栓性、血行力学性に分けられる。動脈に壁在血栓が生じて閉塞する場合は、通常血流障害が緩徐に進行するため側副血行路が形成

表1 脳梗塞におけるNINDS分類と従来の病型分類の関係

NINDS分類		従来の病型分類
臨床病型	発症機序	
心原性脳塞栓症	塞栓性	心原性脳塞栓症
アテローム血栓性脳梗塞	塞栓性	動脈原性脳塞栓症
	血栓性	皮質枝系脳血栓症
	血行力学性	
ラクナ梗塞	細小動脈硬化	穿通枝系脳血栓症
	微小塞栓	
	血行力学性	

細小動脈硬化：類繊維素変性

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が、側副血行路の全く形成されない場合もあり、また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、血圧の低下や体位、頭位の変換、その他の理由により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虚血または脳梗塞という。血行力学

表2 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
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), まれに段階状増悪
意識障害	・ほとんどない	・あまり強くない	・高度のことが多い
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(塞栓性でときどき)	・多い
圧排(脳浮腫)	・ない	・比較的少ない	・高度のことが多い
脳血管撮影所見			
動脈閉塞	・ない	・高頻度にみられる	・早期には高頻度 (数日で消失することが多い)
		主幹動脈分岐直後 まれに皮質動脈末梢(塞栓性)	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	・常に存在	・不定(年齢による)

(文献5より引用)

示す。また、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。これらの表や図に脳梗塞の3つの臨床病型の診断上のポイントが集約されているが、以下にその発症機序や病態を含めて、個々の病型別にまとめを試みた。

1. アテローム血栓性脳梗塞

1) 発症機序と病態

アテローム血栓性脳梗塞は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、塞栓性のすべてがあり、時にはこれらが組み合わさって複合的な発症機序を示す場合もある。血栓性機序とは、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場合をいう。また、血行力

学性とは、主幹動脈に既に高度の狭窄や閉塞があるが側副血行路の発達のために血流が保たれているところに、起立、歩行、血圧低下などの血行力学的負荷が加わり血流が低下して発症する場合をいう。一方、塞栓性とは、プラーク病変に形成された壁に血栓などが遊離して末梢部に塞栓を来す(artery-to-artery embolism)ことにより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は、短時間のうちに溶解しやすいため、臨床的には一過性脳虚血発作(TIA; transient ischemic attack)で終わる場合が多く、壊れた粥腫が栓子となる場合は、容易には溶解されず梗塞を来すことが多い。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。

2) 臨床診断上の特徴

アテローム性動脈硬化の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などを有し、虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などの合併症をもつことが多い。

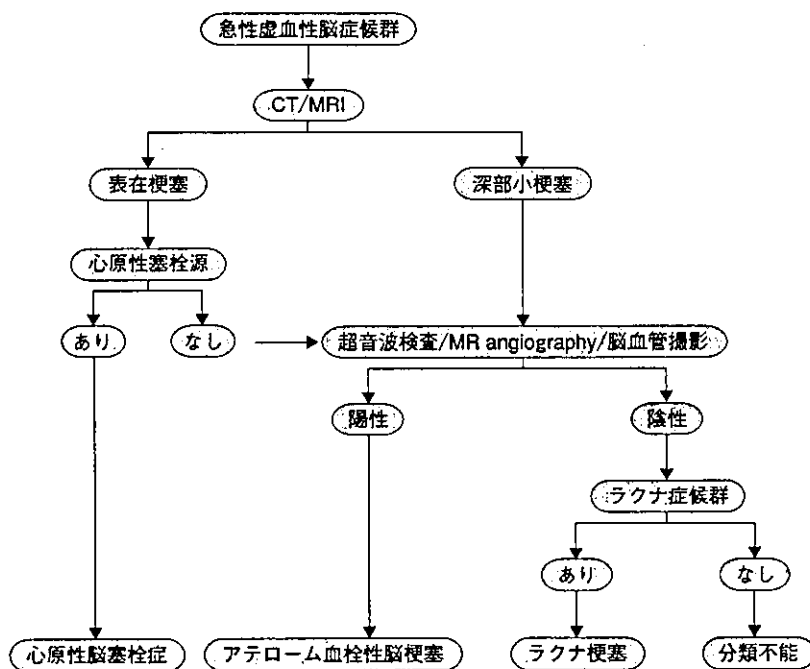


図2 脳梗塞の病型鑑別のフローチャート (NINDS Stroke Data Bank)
(文献6より引用)

臨床経過としては、TIAを前駆することもあり、また神経症状が段階的に悪化することが多いのが特徴である。発症時の臨床症候は責任血管により異なるが、急性期には意識障害、皮質症状(失語、失行、失認、半側空間無視など)や同名半盲などを伴うことが多く、ラクナ梗塞との鑑別上重要である。なお、画像診断上の特徴については他稿に譲る。

2. ラクナ梗塞

1) 発症機序と病態

ラクナ(小窩 lacuna)とはラテン語で小さな空洞を意味し、ラクナ梗塞とは病理的には脳深部や脳幹にみられる小さい空洞よりなる小梗塞である。病理学的には、高血圧などによる穿通枝の脂肪硝子変性や血管壊死などの病変を基盤とした血栓性閉塞により、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、本邦では最も頻度の高い脳卒中である。通常、ラクナ梗塞の発症機序は血栓性が大部分を占めるが、微小栓子による塞栓性や分岐部のアテローム硬化性狭窄や血行力学的機序によるものもあり、臨床的には下記のごとく15 mm以下の梗塞をラクナ梗塞と呼ぶ場合が多い。

2) 臨床診断上の特徴

ラクナ梗塞の診断は神経症候を説明し得る部位に

CTやMRIの画像上15 mm以下の小梗塞を認める場合と定義されている(CVD-Ⅲ)。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するとしている。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、①pure motor hemiparesis (PMH)、②pure sensory stroke (PSS)、③ataxic hemiparesis (AH)、④dysarthria-clumsy hand syndrome (DCHS)、⑤sensorimotor stroke (SMS)の5型が古典的ラクナ症候群と呼ばれている。①から④はFisherにより提唱されたものであり、⑤は、後にMohrらにより追加されたものである。通常、PMHが50~60%でSMSが15~20%と両者でラクナ梗塞の大半を占める。ラクナ梗塞では、意識障害、失語・失行・失認や半側空間無視などの皮質症候、同名半盲や痙攣を来すことは原則的にない。以下に、古典的ラクナ症候群の概要をまとめる。

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

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

③AH：一側上下肢の麻痺と同側の運動失調を示す。

病巣は反対側の内包・放線冠・橋底部であり、責任動脈はレンズ核線条体動脈、橋傍正中枝である。

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

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

3. 心原性脳塞栓症

1) 発症機序と病態

心原性脳塞栓症のほとんどは、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得る。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(non-valvular atrial fibrillation; NVAF)の頻度が増加しつつある。脳動脈が栓子により突然閉塞されるため、側副血行路の発達する時間的余裕がなく、閉塞血管の灌流領域が急速に重度の虚血に陥り、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ため、内頸動脈系、なかでも中大脳動脈の閉塞の頻度が非常に高い。閉塞好発部位は血管径が急に細くなる主幹動脈の分岐部直前や末梢脳動脈である。また、栓子の分裂や塞栓症の多発のため、複数の栓子が異なる動脈に流入し、多発性の脳梗塞病巣を形成することも少なくない。さらに、栓子の溶解、分裂、移動などにより数日以内に閉塞動脈の再開通現象が観察されることも多く(70~90%)、このため梗塞巣内への出血を来すこと(出血性梗塞)もまれならずみられる(約40%)。

2) 臨床診断上の特徴

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示す。一般的に、程度の差はあるが意識障害を伴うことが多く、運動麻痺や感覚障害に加えて大脳皮質症候(失語、

失行、失認など)を呈する重症例が多い。また、脳底動脈先端部の閉塞により生ずる、意識障害、記憶力障害や眼症候を呈する臨床症候群を paramedian thalamic syndrome または top of the basilar syndrome と称する。一方、発症時に広範な半球症状を呈する脳塞栓症例の一部(10%前後)には数時間から数日のうちに急速に症候の改善をみる例があり、spectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。CTやMRIでは閉塞脳動脈の灌流領域全域またはその一部に、皮質を含む辺縁の比較的明瞭な梗塞巣をみることが多い。また、上述のごとく、出血性梗塞を呈することもある。診断には、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重要である。また、要すればホルター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アンギオグラフィー、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-dimer, fragment F1+2などの凝固線溶系の分子マーカーの測定が有用であり、これらの値が高値を示す例では心腔内血栓をもつものが多く、再発の可能性も高い。



献

- 1) Committee Established by the Director of the NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990
- 2) 内山真一郎: 血液凝固異常と脳血管障害。最新内科学大系66 神経・筋疾患2 脳血管障害(荒木淑郎, 金澤一郎, 柴崎 浩ほか編), pp.54-64, 中山書店, 東京, 1996
- 3) Hashimoto, H., Kitagawa, K., Hougaku, H. et al: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. Circulation 104: 63-67, 2001
- 4) 桑原敬介, 北川一夫, 松本昌泰ほか: 脳血管の動脈硬化。最新・分子動脈硬化化学 pp.115-126, メディカルレビュー社, 東京, 2000
- 5) 松本昌泰, 堀 正二: 脳血管障害の病因と高リスク群。ICUとCCU 24: 715-723, 2000
- 6) 松本昌泰: 臨床診断と脳卒中スコア。Mebio 18 (3): 71-76, 2001

慢性合併症

脳血管障害の病態と治療

松本昌泰*

要 旨

脳血管障害の病態診断法や治療法には著しい進歩が見られる。脳血管障害には少なくとも8種類の臨床病型があり、病態や治療もそれぞれの病型ごとに異なる。このうち糖尿病との関連が深いのは、脳梗塞(特にラクナ梗塞およびアテローム血栓性脳梗塞)、一過性脳虚血発作、無症候性脳梗塞などである。脳梗塞を中心に、これらの臨床病型ごとにその病態と治療に関する最新情報の整理を試みた。

はじめに

脳血管障害は極めて多様な病態であり、それぞれの臨床病型に応じて病態や治療法も異なる。脳血管障害の臨床病型分類として、現在国際的に最も広く用いられているのが1990年に発表されたNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)分類Ⅲ¹⁾である。本分類では、脳血管障害は①無症候性、②局所性脳機能障害、③血管性痴呆、④高血圧性脳症の4病型に大別されている。さらに、②は一過性脳虚血発作(TIA)と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、くも膜下出血、動静脈奇形からの頭蓋内出血、脳梗塞の4病型がある。したがって、脳血管障害の病態や治療について論じる際に

は、これら8つの臨床病型に分けて解説する必要があるが、ここでは一般に3大脳卒中とされる脳出血、脳梗塞、くも膜下出血のうち、主として糖尿病専門医が診る機会の多い脳梗塞を中心に取り上げる。また、脳梗塞の予防上ハイリスク対策の対象となるTIAと無症候性脳血管障害についても触れることとする。

脳梗塞病態診断法の進歩

一般に内科的診療の基本は、患者の病態を的確に計測(問診、診察、諸検査などによる)、評価(診断)し、予後を予測するとともに、その治療制御により病態の悪化を防ぎ、できれば可及的に障害を残すことなく治癒または病態改善が得られるように、内科的にコントロールすることにある。その意味でも、脳卒中診療の変革を推し進めるうえで、各種画像診断法の進歩が果たした役割は極めて大きい。中でもX線CTの登場は、出血性と虚血性の脳卒中を峻別するうえで決定的役割を果たしたが、その後の脳血管病変や脳内病巣

* 広島大学大学院 病態探究医科学脳神経内科
(第三内科) 教授

キーワード：ラクナ梗塞，アテローム血栓性脳梗塞，
ペナンプラ，一過性脳虚血発作，
無症候性脳梗塞

の画像診断法の発展には目をみはるものがあり、SPECT, PET, MRI, MRA, MRS, 超音波法など枚挙にいとまがないほどであり、すでにこれらの画像診断法の使用に関するガイドラインも作成されている²⁾。特に MRI の拡散強調画像法の登場は、超早期の脳虚血病巣をとらえる有力な手段となっており、brain attack 時代の画像診断法として中心的役割を果たしつつある³⁾。Koroshetz & Gonzalez⁴⁾ による 'Diffusion-weighted MRI: An ECG for "Brain Attack"?' と題した論説は、まさにこのことを象徴するものと言える。

一方、その的確な病態診断や治療法の進歩には、基礎病態の究明が欠かせない。中でも脳梗塞の基礎病態究明の進歩は著しく、虚血の発生から神経細胞死に至る分子メカニズムの詳細が明らかにされ、治療戦略の再構築が図られつつある⁵⁾⁶⁾。重度の虚血に曝された脳領域（これを虚血中心という）では、神経細胞を含む虚血領域の構成細胞は急速に不可逆的障害を被り、典型的な神経細胞壊死による梗塞巣を形成し、治療の主たるターゲットとはなり得ない。一方、虚血の持続時間が短時間の場合や、持続時間が長くても虚血が軽度の場合や虚血中心の周辺部に見られる可逆性のある不完全虚血部位（これをペナンプラ領域と言う）などでは、血流低下による障害が徐々に発現し、アポトーシス様の選択的神経細胞死や微小循環の障害が発生することが認められている。このペナンプラ領域は脳梗塞超急性期治療の最も重要なターゲットであり、治療的介入によりこの領域を救うことができる therapeutic time window は治療法により異なるものと考えられている。また、実際に各種治療法の適応の有無を判断するためには、分子レベルでの病態を臨床的に評価しその可逆性をできるだけ短時間の間に決定できるようにする必要がある。その意味でも、画像診断法を中心とした各種の臨床計測法の進

歩の意義は大きく、虚血性脳卒中の発症超急性期からの病態診断やその治療法に革命的とも言える変化が生じつつある⁷⁾ (図1)。

脳梗塞の病態とその治療

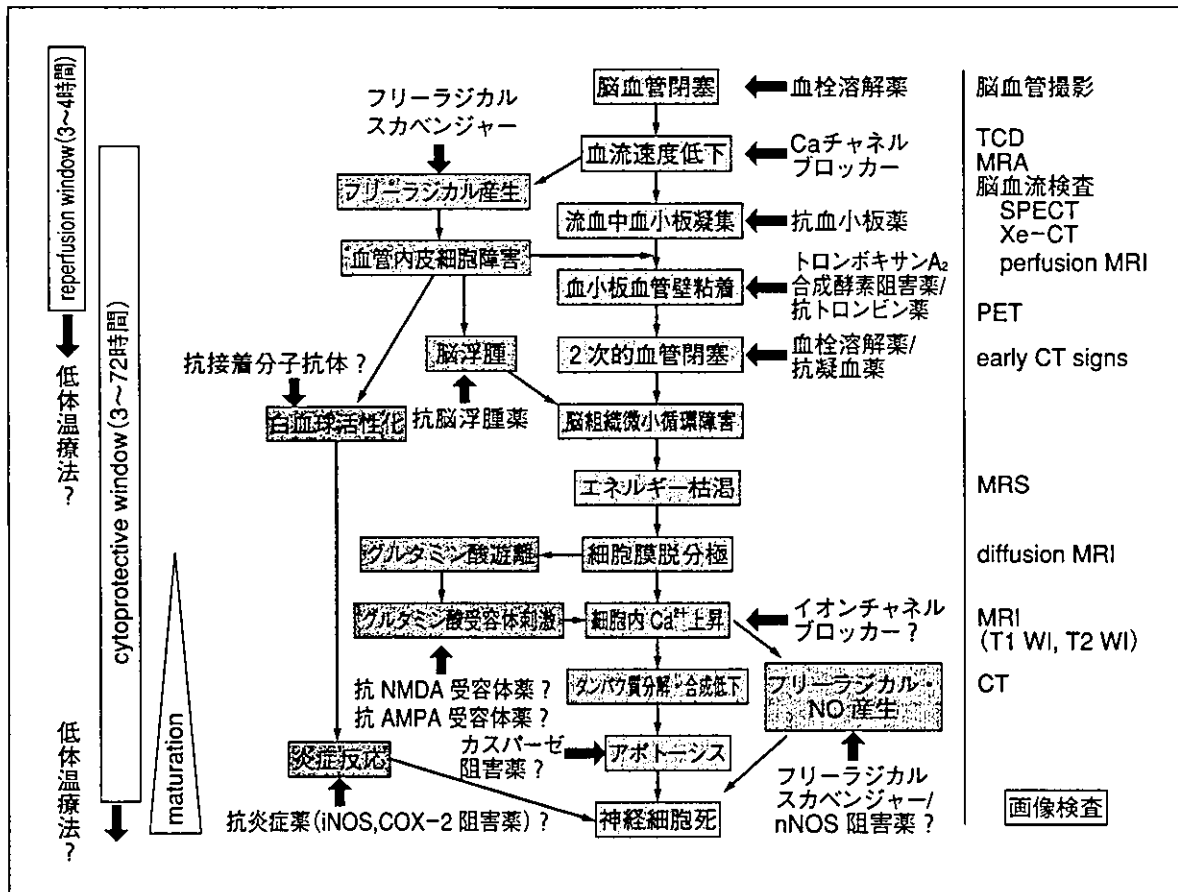
1. 病態

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⁸⁾。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、側副血行路の全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、心臓や頭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虚血または脳梗塞と言う。血行力学性脳梗塞では終末部梗塞 (terminal-zone infarct) や分水嶺部梗塞 (watershed infarct) などを含む境界領域梗塞 (border-zone infarct) を形成し、特徴的な病変分布を示す。

2. 主な臨床病型の特徴

以下には、脳梗塞のうち糖尿病患者に合併しやすいラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の特徴について整理する。

図1 脳虚血後の病態生理学的変化と therapeutic window (文献⁷⁾より引用改変)



必ずしも時間経過とパラレルではなく、順序が逆になる場合もありうる。右欄に各時期に有用と思われる画像検査を示す。

略語：巻末の「今月の略語」参照

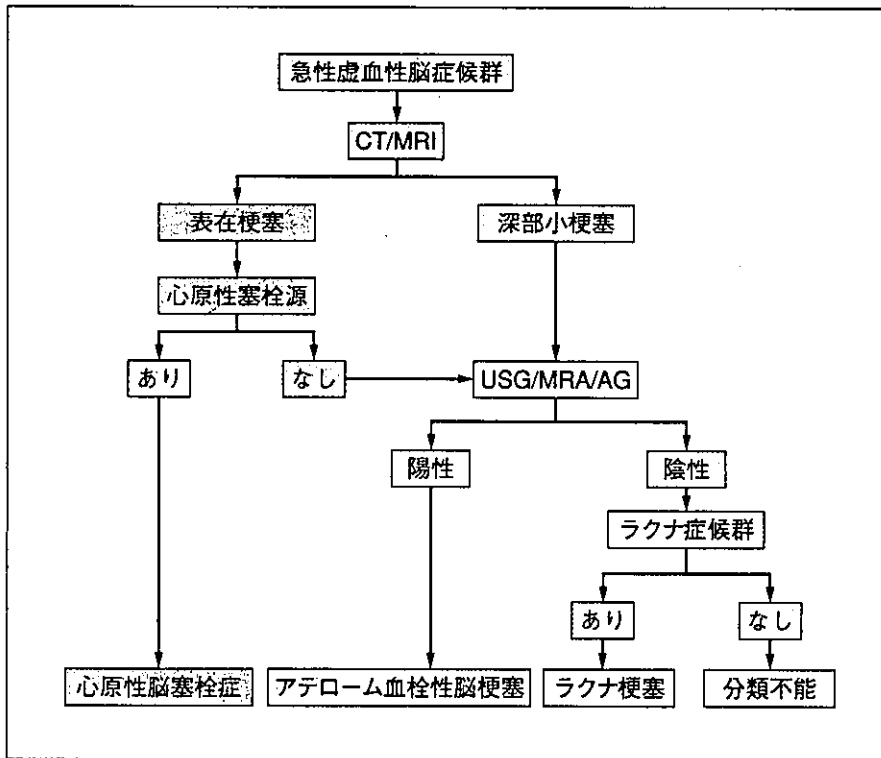
1) ラクナ梗塞

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、本邦では最も頻度の高い脳卒中である。通常、ラクナ梗塞の発症機序は血栓性が大部分を占めるが、微小栓子による塞栓性や分岐部のアテローム硬化性狭窄や血行力学的機序によるものもある。したがって、最大の危険因子である加齢と高血圧以外に、糖尿病や高脂血症なども無視できない危険因子として注目されている。

2) 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、血行力学的、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、血行力学的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

図2 脳梗塞の病型鑑別のフローチャート (NINDS Stroke Data Bank)

(文献⁹⁾より引用改変)

USG：超音波検査，MRA：magnetic resonance angiography，AG：脳血管撮影

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血栓などが遊離して末梢部に塞栓を来して (artery-to-artery embolism) 発症する場合を言う。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来すことが多い。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。

3. 急性期治療の実際

脳梗塞の急性期治療は病期 (超急性期か否か)、病型、重症度 (意識障害、脳浮腫、ヘルニアの有無など) により対応が異なるが、実際の治療に当たってはこれらの病態診断を

進めつつ、連続的に治療を進める必要がある。脳卒中発作の疑われる患者は原則として設備の充実した施設 (X線 CT は必須) へ可及的速やかに搬送し、的確な病型診断と他疾患との鑑別を行う必要がある。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、脳梗塞臨床病型に応じた特殊治療については表1に提示する。中でも、昨年6月に世界初の脳保護薬として臨床での使用が開始されたエダラボンは、発症24時間以内の急性期脳梗塞患者のすべてに投与可能な薬物として注目を集めている。また、脳梗塞の重症度の評価や治療効果の確認には、日本脳卒中学会により作成された Japan Stroke Scale¹⁰⁾ (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

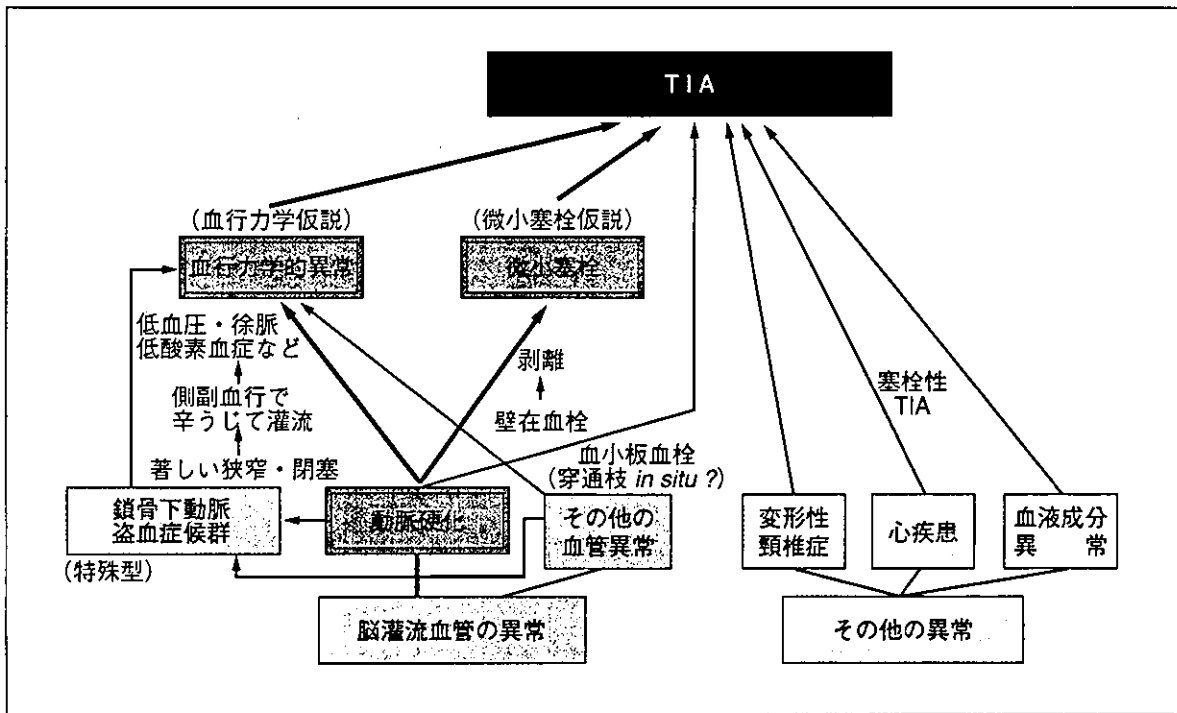
表1 脳梗塞急性期の病型別治療 (文献⁹⁾より引用改変)

処置・薬剤	病型	ラクナ梗塞	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓症
オザグレル		発症早期に投与開始し、14日間使用可。80mg/2時間を1日2回投与		禁忌
アルガトロバン		保険適用なし	発症48時間以内開始、7日間使用可、2日間60mg/日持続点滴、5日間10mg/3時間を1日2回投与	禁忌
ヘパリン ワルファリン		進行型脳梗塞への適応：低用量ヘパリン(1万~1万5,000U/日持続点滴)、またはAPTTを前値の1.5~2倍に調節。頭頸部主幹動脈高度狭窄例でときにワルファリン使用		急性期再発予防：低用量ヘパリン(1万~1万5,000U/日)の持続点滴。途中でワルファリンに変更(INRは2.0~3.0に調節。高齢者NVAFはINR 2.0前後)
エダラボン		発症24時間以内開始、14日間使用可。30mg/30分を1日2回投与		
AT-Ⅲ製剤		適応なし(アンチトロンピンⅢ欠損症による脳梗塞を除く) DIC合併例：AT-Ⅲ80%以下→AT-Ⅲ製剤投与		
アスピリン (チクロピジン)		アテローム硬化性病変合併例	160~300mg/日 (100~200mg/日)	適応なし
ウロキナーゼ(静注)		発症後5日以内6万U/日を7日間		禁忌*
デキストラン40製剤		ときに使用(Ht高値時) 500m//5時間を1週間	血栓：血行力学性機序に良い 適応：500m//5時間を1週間	使用せず(心臓・腎臓の負担、脳浮腫増強)
グリセロール		原則として必要なし	200m//1~2時間×2~3回	200m//1~2時間×2~4回 (脳浮腫著明時は4~6回) 心不全時には慎重投与
D-マンニトール				高度の脳浮腫、切迫脳ヘルニア
シチコリン		脳梗塞急性期意識障害：1,000mg/日を2週間		
ステロイド		使用せず合併症の危険(感染症、消化管出血、糖尿病) ただし骨髄炎や膠原病などの血管炎による脳梗塞には使用		

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

INR：international normalized ratio, NVAF：nonvalvular atrial fibrillation
他の略語：巻末の「今月の略語」参照

図3 一過性脳虚血発作 (TIA) の成因 (文献¹⁾より引用改変)



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、本邦では未承認の治療法であり、脳卒中学会による治療ガイドラインの作成や臨床試験による評価が急務である。

一過性脳虚血発作 (TIA)

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

TIA の発症機序としては微小塞栓性と血行力学性がある。前者は、頸部頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血小板/フィブリン血栓が剥離して、微小塞栓として末梢の脳動脈を閉塞し局所神経症

状を呈するが、栓子が容易に溶解して血流が再開され症状が消失する場合であり、TIA の大部分はこの機序により発症する。一方、後者は頭蓋外動脈や脳底部の主幹動脈に高度の狭窄性病変や閉塞が存在するために、無症状ではあるが潜在的な血流不全状態が存在し、頭位・体位の変換または脱水や血圧低下などの血行力学的負荷が加わったときに一過性に血流不全状態が強くなり、局所神経症状を発現する場合である。ただし、真性多血症などのほかの機序により発症する TIA もあり、多様な基礎疾患に留意する必要がある (図3)。欧米のデータでは、TIA の約 30% が 5 年以内に脳梗塞を発症している。また、短期間に TIA が頻発する場合は crescendo TIA と呼ばれ、脳梗塞発症の危険が高く、より迅速な対処を要する。

TIA の治療の目的は、その発症予防のみならず脳梗塞発作を未然に防ぐことにある。このため、TIA の原因となった病態に応じた治療が基本となる。非心原性の微小塞栓に

表2 無症候性脳梗塞を指摘されたときの対応 (文献¹⁹⁾より引用改変)

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

Ht:ヘマトクリット

よる TIA では、抗血小板薬 (チクロピジン 200～300mg/日, サルボグレラート 150～300mg/日またはアスピリン 75～325mg/日) が適応となる。しかし、このような抗血小板薬は無効な場合も多く、その際には古くから用いられてきたヘパリンも考慮されねばならない。心原性の微小塞栓が原因の TIA では抗凝固療法が第1 適応となる。一方、血行力学性機序による TIA では、日常生活の注意や降圧薬の再調整などにより、脱水や過降圧などを除くように努めるべきであるが、頸動

脈内膜剥離術や頭蓋外-頭蓋内動脈吻合術 (EC-IC バイパス) などの外科的治療が必要な症例を見逃さないことも肝要である。

無症候性脳血管障害

無症候性脳血管障害は CT, MRI, MRA などの画像診断の進歩により診断されるようになった病型である。無症候性脳血管障害の診断基準については、厚生省委託の研究班による試案が発表されている¹²⁾。

無症候性脳血管障害の病態は有症候性脳血

管障害のそれと大差ないものと考えられているが、その臨床的意義についてはいまだ確定していない。ただし、最も高頻度に見いだされる無症候性脳梗塞は、有症候性脳梗塞発症のハイリスク群となることが明らかにされており、その基礎となる病態に応じた適切な対応が求められている(表2)。また、Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)¹⁴⁾において多数のラクナ梗塞を含む脳梗塞症例での再発予防効果が示されたシロスタゾールには、糖尿病例における無症候性脳梗塞の進展・発症を抑制する効果も観察されており¹⁵⁾、今後より大規模な臨床試験による検証が欠かせないものと思われる。

文 献

- 1) Committee Established by the Director of the NINDS: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637-676, 1990.
- 2) Culebras A, et al: Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 28: 1480-1497, 1997.
- 3) 松本昌泰: 脳卒中治療の戦略的展開. *神経進歩* 45: 399-409, 2001.
- 4) Koroshetz W J, et al: Diffusion-weighted MRI: An ECG for "Brain Attack"? *Ann Neurol* 41: 565-566, 1997.
- 5) 松本昌泰: 急性期脳梗塞 1. 病態と診断 1. 虚血性神経細胞傷害. *神経内科* 52: 1-9, 2000.
- 6) 松本昌泰: 脳虚血の細胞障害. *神研の進歩* 45: 972-976, 2001.
- 7) 野川 茂: Therapeutic time window とは. *医のあゆみ* 191: 700-706, 1999.
- 8) 内山真一郎: 慢性期治療. *臨床医* 23: 79-83, 1997.
- 9) 橋本洋一郎, 他: 付1 脳梗塞急性期の治療試案. *ブレインアタック-超急性期の脳卒中診療* (藤井清孝, 他 編), p370-371. 中山書店, 東京, 1999.
- 10) 後藤文男: 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール(急性期)の発表にあたって. *脳卒中* 19: 1-5, 1997.
- 11) 松本昌泰, 他: 脳血管障害の病因と高リスク群. *ICUとCCU* 24: 715-723, 2000.
- 12) 澤田 徹: 無症候性脳血管障害の定義と診断基準. *日医師会誌* 118: 653-659, 1997.
- 13) 松本昌泰, 他: 無症候性脳梗塞の危険因子. *Overview 変貌する脳卒中*, p121-132. メディカルレビュー社, 東京/大阪, 1998.
- 14) Gotoh F, et al: Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 (4): 147-157, 2000.
- 15) Shinoda-Tagawa T, et al: A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with type II diabetes. *Diabetologia* 45: 188-194, 2002.

Cerebrovascular Disease: Pathophysiology and Treatment

Masayasu Matsumoto

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics,
Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

急性期脳卒中の臨床試験における効果判定法 -既報の臨床試験の系統的解析結果と今後の改善への提言-

表1 急性期脳卒中の臨床試験(第ⅡおよびⅢ相試験)に採用されたエンドポイント

	臨床試験 (n)	一次エンドポイント として採用(n)
病態生理学的指標(血圧、血液凝固系、Ht、 再開通の有無、程度など)	9	1
死亡率	34	12
障害度(mMathew scale、NIHSS、SSS など)	42	7
活動度(Barthel Index、Rankin Scale など)	39	20
社会参加(かつての handicap)	0	0
QOL/健康状態	1	0
組み合わせスコアまたはグローバルスコア	4	1

mMathew scale (modified Mathew scale)
NIHSS (NIH Stroke Scale)
SSS (Scandinavian Stroke Scale)
(一部改変)

Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT : Outcome measures in acute stroke trials. A systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke* 31 : 1429-1438, 2000

Summary

近年、急性期脳卒中を対象とした多くの臨床試験が実施されてきているが、最も有効な治療法とされる血栓溶解療法でさえ、その結果はトライアルにより一定していない。ところが、事後解析により評価法を変えると有意な有効性が証明される場合もあり、適切な評価法を適切なタイミングで実施することの重要性が浮き彫りにされている。本論文では過去20年余りの間に実施された臨床第ⅡおよびⅢ相試験、計51試験(57,214例)で採用された臨床効果判定法を詳細に解析し、その問題点を明らかとしている。また、今後の臨床試験の企画に際して、効果判定法の採用時にぜひ考慮すべき9項目の勧告案をまとめて提示している。

近年の脳卒中急性期治療は、超急性期における血栓溶解療法の有効性を証明したNINDS rtPA トライアル¹⁾以来大きく様変わりしつつあり、急性期治療に有効と想定される候補薬物の臨床試験が多数実施されてきている。しかしながら、ある臨床試験で有効とされた薬物が別の臨床試験では有効性を確認できないなど、必ずしも一定した結果が得られない場合があり、問題となっている。たとえば、NINDS rtPA トライアルを受けて欧州で実施されたECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) IではITT解析でrtPAの有効性が証明されなかったが、NINDS rtPA トライアルで採用された薬効判定法と同様な判定法を用いて実施された事後解析では有効な結果が得られている²⁾。また、引き続き実施されたECASS IIでもrtPAによる血栓溶解療法の有効性を確認できなかったが、有効性の判定に採用された改変Rankinスケールのカットオフ点を変更した事後の再解析では推計学的に有意な予後改善効果が得られることが確認されている³⁾。つまり、臨床効果を評価する最適の方法が採用されない場合には、有効な薬物も無効と判定されることがあり得ることを象徴する事例といえよう。また脳卒中では、ある率および速度で自然緩解がみられるため、どの時期に効果判定を行うかによっても結果が異なることが予測される。

そこで本論文では、過去20年間に急性期の脳卒中を対象に実施された臨床第ⅡおよびⅢ相のランダム化臨床試験計51トライアル(57,214例)を子細に調査して、効果判定に用いられた指標やその判定のタイミングなどについても調べ、急性期脳卒中に有効な候補薬物の臨床試験を企画する際にどのような効果判定基準をどの時期に用いるのが適切と考えられるかについて勧告案を策定することを試みている。その結果、表1に示したごとく各種の指標が効果判定に用いられており、また一次エンドポイントとしては活動度が最も多くの臨床試験で採用されていたが、臨床試験ごとに評価法やカットオフポイントも大きく異なることが明らかとなった。また、一次エンドポイントで有効性が証明された試験は51試験中21試験であり、事後解析でカットオフ点を変えれば有効となる試験もあることが明らかとされている。さらに、本論文の末尾には、脳卒中急性期の臨床試験において効果判定法を選ぶ際に考慮すべき9項目に及ぶ勧告案(重症例を含むトライアルでは一次エンドポイントを発症後6か月後にする必要があるので)が提示されており、今後の臨床試験のプロトコル作成時に大いに参考になるものと思われる。

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)教授 ————— 松本昌泰

References

- 1) NINDS rtPA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 333 : 1581-1587, 1995
- 2) Hacke, W., Bluhmki, E., Steiner, T. et al. : Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set : post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 29 : 2073-2075, 1998
- 3) Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C. et al. : Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) : Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352 : 1245-1251, 1998

脳血管障害合併高血圧の降圧治療における BEST CHOICE とは

第6回アンジオテンシンIIリセプター拮抗薬
—合併症をもった高血圧のBest Choiceを探る—

松本昌泰

広島大学大学院病態探究医科学 (第3内科)

- ◇ 日常臨床において脳血管障害を伴う高血圧例に遭遇する機会は今後もますます増加するものと予想される。高血圧治療ガイドライン (JSH 2000) では、脳血管障害の病期に応じた適切な降圧療法のあり方がまとめられており、わが国特有の事情を加味したガイドラインとしてきわめて意義深い。ただし、脳卒中の急性期治療法は発症後 3~6 時間の超急性期治療の導入が急速に進みつつあり、すでに Brain Attack 時代とも称すべき新たな時代に突入している。また、昨年報告された PROGRESS 試験の結果は慢性期脳血管障害例の降圧治療のあり方にきわめて大きなインパクトを与えつつある。その意味で本稿では、この 2 点を中心に JSH 2000 改訂時に配慮されるべき事項の整理を試みた。

はじめに

近年の脳卒中急性期治療法の進歩や致死的な脳出血の減少に伴い脳卒中の死亡率は減少しているが、なお死因の第3位を占め、その罹病率は人口構造の高齢化の進行によりむしろ増加しつつある。このため、日常臨床において脳血管障害を伴う高血圧例に遭遇する機会は多く、今後もますます増加するものと予想される。従来より脳血管障害を伴う高血圧例の降圧療法については、降圧の是非やその程度などについての議論が数多くなされてきたが、具体的な降圧手順、再発予防のための降圧レベルの設定などに確固とした基準はなく、個々の担当医の判断に任せざるを得ない状態がづづいてきた。しかしながら、脳血管障害の病態診断法の長足の進歩により、脳卒中の各臨床病型の診断が確実になされるようになり、各臨床病型の病期における脳循環動態をふまえた降圧治療が可能となってきている。

また、脳血管障害を合併した高血圧例の降圧治療を考える際には、脳血管障害の病期別の治療の進歩をふまえた降圧治療指針の作成が欠かせない。その意味でも、日本高血圧学会より発行された高血圧治療ガイドライン 2000 年版 (JSH 2000) では、脳血管障害の病期に応じた

適切な降圧療法のあり方がまとめられており、わが国特有の事情を加味した治療ガイドラインとしてきわめて意義深い。ただし、脳卒中の急性期治療法は発症後 3~6 時間の超急性期治療の導入が急速に進みつつあり、すでに Brain Attack 時代とも称すべき新たな時代に突入している。また、2001 年に報告された PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke) 試験の結果は慢性期の脳血管障害例の降圧治療のあり方に PROGRESS ショックともいうべき大きなインパクトを与えつつある。本稿では、JSH 2000 に盛り込まれた脳血管障害合併高血圧例の降圧治療の概要とその考え方を紹介するとともに、本ガイドラインの改訂時に盛り込まれるべき最近の考え方を紹介した。以下には、その内最も重要と思われる 2 項目についてまとめる。

Brain Attack 時代の降圧治療

1996 年に米国 FDA が発症 3 時間以内の虚血性脳卒中例への t-PA による血栓溶解療法を認可し、超急性期における治療の重要性が強調されるようになるとともに、脳卒中急性期治療は Brain Attack 時代とも呼称されるべき新たな時代に突入している。欧米では、その後この

血圧 vol.9 no.6 2002 81 (639)

表 1. Brain Attack キャンペーンに用いられている脳卒中警告症状

身体の片側の顔、腕、脚に突然脱力や痺れが出現する。
 突然目が見えなくなったり、物がぼやけて見える、とくに片目におこる。
 言葉が喋れなくなったり、話をしたり、理解するのが困難となる。
 突然の原因不明の激しい頭痛
 訳の分からないめまい感、ふらつき感や突然の転倒、とくに上記症状を伴う場合

表 2. 脳梗塞急性期の血圧治療のガイドライン (橋本, 岡田, 峰松による) (藤井清孝ほか 1999⁹⁾, より引用)

降圧基準と使用薬剤
①拡張期血圧 140 mmHg 以上の場合 (5 分以上の間隔で 2 回測定): 微量点滴静注できる薬剤 (ジルチアゼム, ニカルジピン) で降圧
②収縮期血圧 220 mmHg 以上, または拡張期血圧 121~140 mmHg, または平均血圧 130 mmHg 以上の場合 (20 分以上の間隔で 2 回測定): 微量点滴静注, 経口薬 (Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬), 湿布薬 (亜硝酸薬) にて降圧, Ca 拮抗薬の舌下投与は避ける。
③収縮期血圧 185~220 mmHg, または拡張期血圧 105~120 mmHg の場合では, 左心室不全, 大動脈解離, 急性心筋梗塞の合併がなければ緊急治療の必要がない (血栓溶解療法をおこなう際を除く)。
④収縮期血圧 185 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下の場合は原則として降圧しない。
降圧目標
①合併症がなければ収縮期血圧 185~220 mmHg/拡張期血圧 105~120 mmHg
②左心不全, 心筋梗塞, 大動脈解離を合併する場合: 収縮期血圧 185 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下
③血栓溶解療法中と投与後 24 時間: 収縮期血圧 180 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下

治療を普及させるべく脳卒中を medical emergency として捉えるべきであるとする一般大衆の啓発活動が盛んになっている。brain attack (脳発作) とは, heart attack (心臓発作) に倣って, 脳卒中は心筋梗塞など同様に救急対応すべき疾患であることを周知徹底するために採用されているキャンペーン用語である¹⁾。真に実効性のある脳卒中急性期治療を実施するためには, 何よりもまず, 脳卒中発症の疑いのある患者が専門の医療機関に早期に来院または搬送されることが必須である。ところが, heart attack が胸痛という比較的単純な自覚症状により認識されやすいのに対して, brain attack ではさまざまな症状による発症があるため, その発症を疑うべき主要な症状の知識を普及させることがきわめて重要となる。表 1 にはこの brain attack キャンペーンで取り上げられている 5 つの主要な症状を提示する。

わが国の脳卒中専門医のあいだでも, 脳卒中発症後 3~6 時間以内の超急性期治療の重要性が広く認識されてきており, t-PA の使用はまだ認可されていないもの

の, brain attack の臨床病型に応じたオザグレルやアルガトロバンなどの有効な治療薬の使用も普及しつつある。さらに 2001 年 6 月には, 世界初の脳保護薬であるエグラボンが脳梗塞急性期治療薬として認可され注目を集めている。このような超急性期の脳卒中に有効な治療薬の登場とともに, 血栓溶解療法適応例における降圧治療も出血性脳梗塞を避けるためのより厳格な降圧治療が求められるようになってきている。最近わが国で実施されたアンケート調査でも多数の急性期の脳卒中患者を診療している病院では, 全脳卒中患者の半数が発症後 6 時間以内に入院治療を受けていることが明らかとされており, 超急性期における血圧管理基準の作成が急務となっている。その意味で, 以下には超急性期の脳梗塞および脳出血の血圧管理の実際についてまとめる。

1) 脳梗塞超急性期

表 2 に, 米国 AHA による脳梗塞急性期の血圧管理のガイドライン³⁴⁾を参考とした治療指針⁹⁾を提示する。こ

表 3. 脳出血急性期の高血圧管理 (Broderick JP *et al.*, 1999⁹⁾より引用)

1) 個々の症例ごとに脳出血発症前の高血圧の有無, 脳圧亢進, 年齢, 脳出血の原因, 発症からの期間などの情報を加味して最善の血圧を決定すべきである.
2) 一般的には, 脳梗塞よりも積極的に降圧が勧められる.
3) 前向きな検討はないが, 降圧は血腫増大, 再出血を防ぐ可能性がある.
4) 過度の降圧は, 脳灌流圧を低下させ脳損傷を増悪させる可能性がある.
5) 収縮期血圧 > 230 mmHg もしくは拡張期血圧 > 140 mmHg (5分間隔で2回測定) の場合: ニトロプルシド点滴静注開始.
6) 収縮期血圧 180~230 mmHg もしくは拡張期血圧 105~140 mmHg または平均血圧 130 mmHg 以上 (20分間隔で2回測定) の場合: 静注薬使用開始 (ラベタロール, エスモロール, エナラプリル, もしくはそのほかのジルチアゼム, リシノプリル, ペラパミル等のより少量の点滴静注の可能なもの).
7) 収縮期血圧 < 180 mmHg かつ拡張期血圧 < 105 mmHg の場合: すぐに降圧する必要なし. 他の合併症での使用禁忌を考慮して降圧薬を選択する (喘息の患者ではラベタロールは避けるなど).
8) 頭蓋内圧のモニターは有効で, 脳灌流圧 > 70 mmHg に保つべきである.

の基準はおもに欧米での臨床研究をもとに作成されたものであるが, わが国でも適応可能と考えられる. しかしながら, 脳循環予備能の低下をきたしやすいアテローム血栓性脳梗塞では, わずかな降圧でも病巣の拡大につながりうるため, 脳卒中重症度評価スケール (Japan Stroke Scale⁹⁾などにより臨床症状の変化を頻回に評価するなどのより注意深い降圧が望まれる. 一方, 主幹動脈に狭窄性病変を有さないことを確認したラクナ梗塞では, 降圧による脳血流低下により病巣拡大をきたす可能性はより小さい. これらの病型による差は, アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞に合併しやすい虚血性心疾患, 高血圧性腎障害, 大動脈瘤などの他の重篤な動脈硬化性合併症などのために降圧療法を実施しなければならない際には参考となる. また, 心原性脳塞栓症では閉塞血管の再開通などのために出血性脳梗塞をきたしやすく, 脳出血の場合や血栓溶解療法実施時に準じたより積極的な降圧療法が望ましいものと思われる. 急性期に使用する降圧薬としては, 通常は経口投与可能な長時間作用型の Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬で十分であるが, 即効性の短時間型 Ca 拮抗薬の舌下投与は急激かつ予測不能な過度の降圧をきたす可能性があり, 厳に慎まなければならない. 最近のメタアナリシスの結果でも脳梗塞急性期における Ca 拮抗薬の投与は無効もしくは有害とされており⁷⁾, 緊急降圧が必要な場合は半減期の短い静注可能な降圧薬を臨床症状に注意しながら少量より, 漸増する投与方法を実施することが望ましい.

2) 脳出血超急性期

Brain Attack キャンペーンの浸透とともに超急性期 (発症 3~6 時間以内) の脳出血入院例の割合が増加しつつあり, 脳出血に関する降圧治療の意義も変化してきている. つまり, 超急性期には高血圧を放置することによる血腫の増大や再出血の可能性があり, 脳梗塞よりも積極的な降圧治療が勧められている. 表 3 に AHA による脳出血治療ガイドライン⁸⁾に示された降圧治療の要点を示す. 注目すべき点としては, 降圧療法を開始すべき血圧の基準値が収縮期血圧 > 180 mmHg, 拡張期血圧 > 105 mmHg と脳梗塞の場合より低値に設定されていることと, 最初から静注可能な降圧薬による血圧コントロールが推奨されていることである. 脳出血での積極的な降圧治療が予後を改善するかどうかを検証した臨床試験の成績はいまだない状態ではあるが, 血腫量 1~45 ml 程度の軽度から中等度の出血では平均血圧で前値比 15% 程度の降圧は安全との報告⁹⁾もなされており, 現時点では AHA のガイドラインを参考とした血圧管理が勧められる. また, 超急性期における凝固因子の投与が血腫増大に有効かを検証する臨床試験 (The NovoSeven ICH Trial) も進行中であり, 超急性期における降圧治療の意義もより重要になるものと思われる.

◆ ポスト PROGRESS 時代の降圧治療

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比しはるか