

や内頸動脈分岐部の潰瘍性アテローム硬化巣に付着した血小板血栓が遊離して小さな栓子となり、血管を閉塞して発症する。脳血管不全性 TIA は、脳内主幹動脈が狭窄・閉塞して、側副血行路により血流がろうじて維持されていた灌流域が、全身血圧の低下などで灌流圧が維持できなくなることで発症し、血圧の回復とともに症状は消失する。治療は、抗血小板療法と灌流圧の低下を防ぐために血圧を高めコントロールする必要がある。ラクナ TIA は、穿通枝動脈そのものによる TIA で、脳血管撮影で所見のないことが多く、同一の穿通枝動脈の TIA を繰り返してラクナ梗塞になる場合がある。

## 2. アスピリン及びチクロピジンの有効性

微小血栓性及び血管不全性 TIA の治療では、脳主幹動脈の狭窄、閉塞があるためアスピリン及びチクロピジンが選択される。American Heart Association (AHA) のガイドラインでは、アスピリンを最も基本的な薬剤として推奨している<sup>15)</sup>。

アスピリンの有効性が示された代表的報告例では、TIA、脳梗塞を対象としてアスピリン300mgが1,200mgと同等の有効性を認めた UK-TIA<sup>16)</sup>の成績、TIA、軽症脳梗塞を対象としてアスピリン30mgが283mgと同等の有効性を認めた Dutch TIA<sup>17)</sup>の成績、TIA、軽症脳梗塞、網膜梗塞を対象としてアスピリン75mgが脳卒中・死亡を18%減少させることができた Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT)<sup>18)</sup>がある。

チクロピジンの有効性が示された代表的報告例では、TIA、RIND、網膜梗塞、軽症脳梗塞を対象として、チク

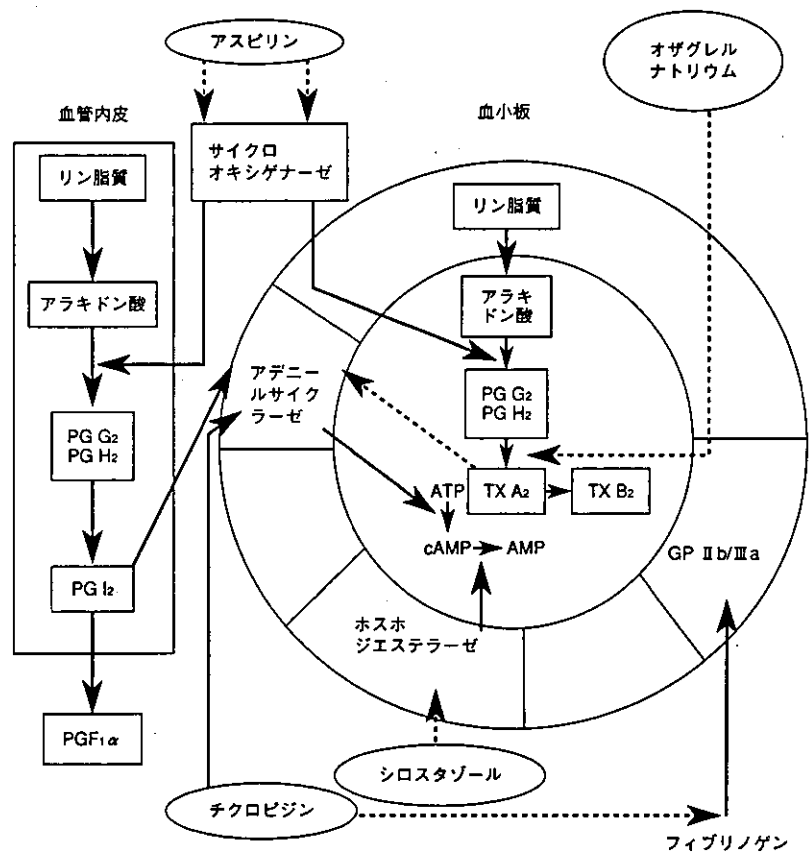


図1 アラキドン酸カスケードと抗血小板薬の作用機序  
抑制作用 ---> 賦活作用 ->

ロピジン500mgがアスピリン1,300mgに比べて脳卒中による死亡が13%低く、脳卒中発症率を21%減少させることができた Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)<sup>19)</sup>の成績、TIAを対象としてチクロピジン200mgがアスピリン500mgに比べてTIA、脳梗塞、心筋梗塞の予防効果がやや有効であった村上<sup>20)</sup>らの報告がある。

チクロピジンは、TIAと脳梗塞の再発予防効果ではアスピリンに比べてやや有効であるが、投与開始2ヵ月以内に重篤な肝障害、顆粒球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)などが発現することがあるので注意が必要で

ある。チクロピジンの抗血小板作用機序は、ADP受容体を阻害し、これと共役する抑制性蛋白質(Gi)による血小板のアデニレートシクラーゼの活性抑制を解除し、cAMPを増加させる作用と血小板膜糖蛋白(GP IIb/IIIa)とフィブリノゲンの結合を阻害する作用が知られている(図1)。

Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT)のメタ解析では、抗血小板薬の投与によって非致命的脳卒中の再発が脳梗塞、心筋梗塞、末梢血管疾患などの高リスク群では31%低下し、TIA及び脳梗塞患者では23%低下した<sup>21)</sup>。抗血小板薬の検討では、チクロピジン

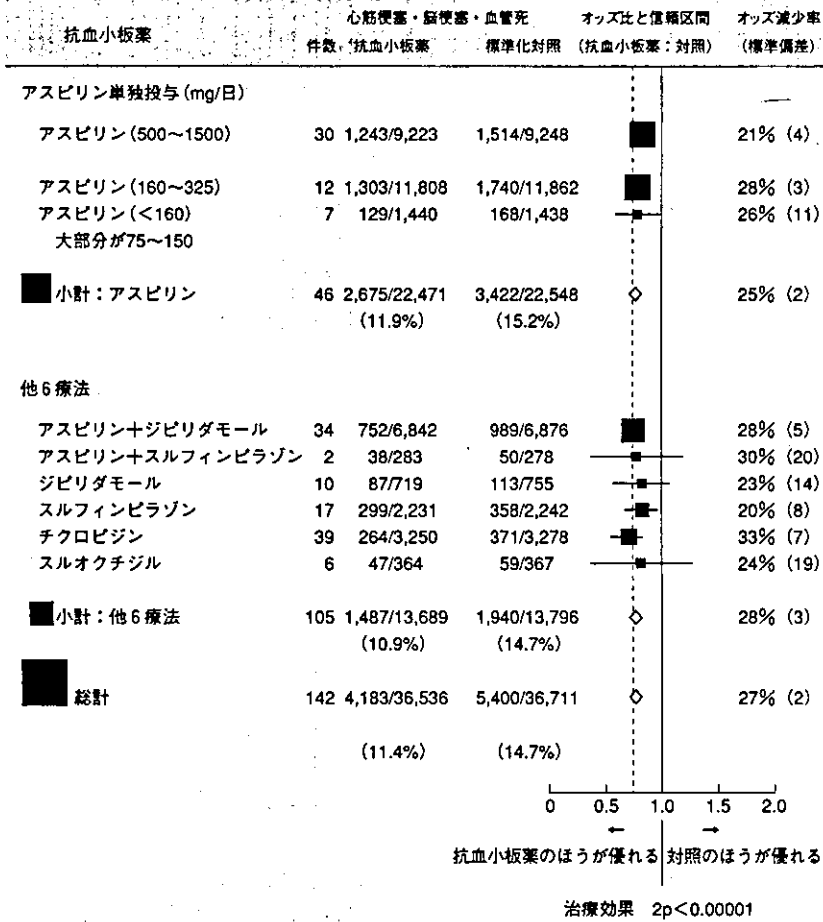


図2 高リスク患者における各種抗血小板薬による血管性疾患の予防効果  
アスピリン3用量間の比較:有意差なし  
7薬剤(アスピリンと他の6剤):有意差なし (文献21から引用改変)

が心筋梗塞・脳梗塞・血管死の発生率を33%減少させ、アスピリンが25%減少させた(図2)。

European Stroke Prevention Study (ESPS) 2では、TIA及び脳梗塞6,602例を対象として、アスピリン50mg、ジピリダモール徐放薬400mg、アスピリン・ジピリダモール併用、プラセボの4群に分類して、脳梗塞の再発予防効果を検討した。脳梗塞再発率は、プラセボに比べてアスピリン、ジピリダモール及び併用群では、それぞれ18%、16%、37%低下し、特に併用群で再発

予防効果が相加的に高かった<sup>22)</sup>。そのため、Food and Drug Administration (FDA)では2000年からTIAと脳梗塞患者に対してアスピリン25mgとジピリダモール200mgの合剤の1日2回投与の適応を承認した。

### 3. アスピリンの至適用量

APTのメタ解析では、アスピリン高用量500~1,500mg/日、中用量160~325mg/日、低用量75~150mg/日の心筋梗塞、脳梗塞、血管死の減少率は、それぞれ21%、28%、26%と用量間に

有意差がなく、予防効果がほぼ同等であった(図2)。胃腸障害などの副作用は、低用量及び中用量に比べて高用量ほど高率に発生したため、アスピリンの至適用量は75~325mgと考えられている<sup>21)</sup>。ESPS 2の検討では、脳梗塞再発予防効果をアスピリン50mgでも認めため<sup>22)</sup>、AHAのガイドラインではアスピリン50~325mgを推奨している<sup>18)</sup>。しかし、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)の解析結果では、アスピリン75mg未満の有効性は認めなかった。

アスピリンの作用機序は、血小板のサイクロオキシゲナーゼを阻害することで、トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)の合成を抑制して抗血小板作用を発揮する(図1)。しかし、抗血栓作用を持つアスピリンを高用量投与した時、血管内皮のプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)が抑制されて血栓形成性に傾くアスピリン・ジレンマという問題が生じる。

アスピリンが低用量の場合は、アスピリンに対する感受性が血管内皮に比べ血小板で高く、この問題は生じないと考えられているため、アスピリン・ジレンマの解決法としてアスピリンの少量投与方法が試みられている。

我々は、アスピリン・ジレンマを考慮にいたした至適用量を検討するため、慢性期脳血栓症患者22例にアスピリン40、320、1,280mg/日を投与し、血小板凝集能、TXA<sub>2</sub>及びPGI<sub>2</sub>の代謝産物を測定した<sup>23)</sup>。血小板凝集能の抑制作用はアスピリンの投与量が多いほど強く、1,280mgが最も強かった。TXA<sub>2</sub>の代謝産物である血清TXB<sub>2</sub>は用量依存性に有意に低下し、血漿11-dehydro-TXB<sub>2</sub>は320mgから低下し、有意の低下は1,280mgのみみられた。このように、アスピリンの抗血小板作用は用量依存

性であるが、320mgと1,280mgの差が小さい測定項目があることが重要ではないかと思われる。一方、PGI<sub>2</sub>の代謝産物である血漿6-keto-PGF<sub>1</sub> α は、320mgまで有意の変動はないが、1,280mgで有意に低下しアスピリン・ジレンマを起こした。アスピリン・ジレンマの影響が少なく、最も有効と考えられるアスピリン用量は300mg前後であると考えられ、APTの解析結果とはほぼ同じであった。

#### 4. シロスタゾールの有効性

シロスタゾールは、我が国では慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感などの虚血症状の改善に保険適応を持つが、脳梗塞では保険適応がなく、AHAのTIAガイドラインにない抗血小板薬である。作用機序は、血小板のホスホジエステラーゼを阻害して、cAMPを増加させて血小板凝集を抑制し、同時に血管拡張作用を示し(図1)、副作用では頭痛、ほてり、動悸などがあり注意しなければならない。

ラクナ梗塞における抗血小板薬の再発予防の検討では、Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Groupがアスピリン500mg/日未満、チクロピジン200mg/日又は両者の併用による抗血小板薬投与群と非投与群に分類して、抗血小板療法の再発予防効果をprospectiveに検討した結果では、ラクナ梗塞における抗血小板薬の再発予防効果は証明されなかった<sup>24)</sup>。

しかし、Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)では、脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)1,095名を対象として、シロスタゾール200mg/日投与群とプラセボに分けて再発予防効果を検討した。脳梗塞の年間再発率は、シロスタゾール3.37%に対して、プラセ

表1 脳血栓症に対するシロスタゾールの再発予防効果の成績(臨床病型別)

	発症数	年間発症率(%)	相対リスク減少率(%) (95%信頼区間)	p値
ラクナ梗塞				
シロスタゾール	20	2.97	43.4(3.0~67.0)	0.0373
プラセボ	39	5.25		
アテローム血栓性脳梗塞				
シロスタゾール	7	6.37	39.8(-55.4~76.7)	0.2620
プラセボ	11	10.58		

(文献25より引用改変)

表2 NVAFによる心原性脳塞栓症の再発予防に関する我が国の成績

	INR2.2~3.5群 (n=55)	INR1.5~2.1群 (n=60)	p値
一次エンドポイント 脳梗塞(発症数)	1	2	0.99
二次エンドポイント 重篤な出血性合併症(発症数)	6	0	0.01

(文献30より引用改変)

ボ5.78%であり、シロスタゾールで41.7%の相対リスクの低下を示し、脳梗塞の再発予防効果を認めた。臨床病型別分類では、ラクナ梗塞では脳梗塞再発率がシロスタゾール3.37%、プラセボ5.25%であり、シロスタゾールで43.4%の相対リスクの低下を示したが、アテローム血栓性脳梗塞では有意差がなかった(表1)。シロスタゾールは、脳梗塞でも特にラクナ梗塞で再発予防効果を認めた<sup>25)</sup>。

ラクナTIAの治療では、脳血管撮影で異常所見のないことが多く、穿通枝動脈そのものによるTIAであるため、現時点ではシロスタゾールを選択することが望ましいのではないかと考えられる。

長く、脳梗塞に移行しやすい。心原性TIAの治療は、フィブリン血栓が塞栓源となるため抗凝固療法が選択され、有効性が示されている。また、脳梗塞の発症が切迫しているクレッシェンドTIAにも抗凝固療法が選択される。

The European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groupでは、TIA、軽症の脳梗塞の既往のあるNVAF患者1,007例をワルファリン(INR 2.5~4.0)、アスピリン300mg、プラセボの3群に分類し、ワルファリンとアスピリンの再発予防効果を検討した<sup>26)</sup>。年間脳梗塞発症率は、プラセボ12%に比べてワルファリンでは4%で、プラセボに比べて66%再発が低下した。年間死亡率では、プラセボ9%に比べてワルファリン8%と変わらなかった。アスピリンでは、血管障害発症率が15%であり、プラセボ19%に比べて相対リスクの低下が21%だった。NVAFに伴う脳塞栓症の二次予防においてワルファリンが第一選択薬と考えられた。

Hartらのメタ解析では、ワルファ

#### 抗凝固療法の適応

心原性TIAは、非弁膜性心房細動(NVAF)、人工弁などが原因で左房、左室内に形成されたフィブリン血栓が脳動脈を閉塞して発症し、持続時間が

リンによる年間の虚血性脳卒中の発症率はプラセボに比べて68%減少し、アスピリンに比べて47%減少した<sup>27)</sup>。

NVAFの脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群のINRと非再発群のINRを比較した場合、INR 2未満では脳梗塞の再発率が有意に増加し、INR4.0~5.0では出血性事故が多いためワルファリンによる脳梗塞再発予防のINRは2.0~3.0を目標<sup>19)28)</sup>にし、人工弁のある患者ではINR3.0~4.0を目標<sup>29)</sup>に抗凝固療法を実施する。

しかし、我が国におけるワルファリンの至適用量はINR2.0~3.0でよいのだろうか。Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Embolism-Secondary Prevention Cooperative Study Groupでは、NVAFによる心原性脳塞栓症患者115例に対するワルファリンの至適用量を検討するため、低用量ワルファリン(INR1.5~2.1, 平均1.9)と常用量ワルファリン(INR2.2~3.5, 平均2.3)の2群に分類し、脳塞栓症の再発率及び重篤な出血性合併症を検討した<sup>30)</sup>。脳塞栓症の再発率は、低用量群では60例中2例の3.3%、常用量群では55例中1例の1.8%であり、両群間に差がなかった。しかし、重篤な出血性合併症は、低用量群ではなかったが、常用量群では6例生じ、両群間に有意差を認めたため、心原性脳塞栓症の再発予防では低用量群が有効と考えられた(表2)。重篤な出血性合併症は、いずれも平均74歳の高齢者に生じ、出血時のINRは2.25~3.55であった。我が国では、特に高齢者の場合はINR 2.0~3.0のコントロールよりINR1.9前後が望ましいのではないかとと思われる。

急性期の心原性TIAの治療は、ヘパリン1~2万単位/日持続点滴で

APTTを対照の1.5~2倍でコントロールし、慢性期のワルファリン経口投与はINR2.0~3.0(あるいはINR 1.9前後)にコントロールする。ヘパリンからワルファリンに切り替える場合は、ヘパリンを5,000単位/日以下に減量後、ワルファリンを1mgから増量し、3日ごとのINRでワルファリンが治療域に入ったことを確認してからヘパリンを中止する。

おわりに

薬物療法は、TIAの成因に対応した抗血栓薬が選択されるため、TIAの成因を解明する必要がある。TIAの抗血小板療法は、微小塞栓性及び血管不全性TIAではアスピリン及びチクロピジン、ラクナTIAではシロスタゾールを選択するのが望ましいと考えられる。アスピリンの至適用量は75~325mgである。TIAの抗凝固療法は、心原性TIAではワルファリンを選択し、至適用量は国際的にはINR2.0~3.0であるが、我が国の高齢者ではINR1.9前後が望ましいのではないかとと思われる。

## 文献

- Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, et al : Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* **21** : 637-676, 1990
- 片山宗一 : 一過性脳虚血発作. *医薬ジャーナル* **23** : 293-297, 1987
- 山口武典 : 脳血管障害の予知(危険因子を含む). *Clinician* **341** : 31-35, 1985
- Falke P, Stavenow L, Young M, et al : Differences in mortality and cardiovascular morbidity. *Stroke* **20** : 340-344, 1989
- Rothrock JF, Lyden PD, Yee J, et al : Crescend transient ischemic attacks : clinical and angiographic correlation. *Neurology* **38** : 198-201, 1988
- Donnan GA, O'Malley HM, Dip LQ, et al : The capsular warning syndrome : pathogenesis and clinical features. *Neurology* **43** : 957-961, 1993
- 紺野 衆, 高橋弘明, 渡辺活見, 他 : 抗血小板薬連続内服による血小板凝集能の経時的変動—粒子計測型血小板凝集能測定装置(AG-10)による検討. *脳卒中* **19** : 340-348, 1997
- 小泉大造, 紺野 衆, 渡辺活見, 他 : 抗血小板薬投与開始後2週間における血小板凝集能の経時変化—クロピドグレル, チクロピジン, シロスタゾールおよびアスピリンの比較—. *岩手医誌* **51** : 563-572, 1999
- International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* **349** : 1569-1581, 1997
- CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : CAST : randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* **349** : 1641-1649, 1997
- Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* **346** : 1509-1514, 1995
- Millikan CH : The pathogenesis of transient focal ischemia. *Circulation* **32** : 438-445, 1965
- Denny-Brown D : The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of vasospasm. *Med Clin North Am* **35** : 1457-1474, 1951
- Hankey GJ, Warlow CP : Lacunar transient ischemic attacks : a clinically useful concept? *Lancet* **337** : 335-341, 1991
- Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al : Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks ; A statement from the ad hoc committee on guidelines for the management of tran-

- sient ischemic attacks, Stroke council, American Heart Association. *Stroke* **30** : 2502-2511, 1999
- 16) UK-TIA study group : The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial : final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **54** : 1044-1054, 1991
- 17) The Dutch TIA Trial Study Group : A comparison of two doses of aspirin (30mg vs. 283mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* **325** : 1261-1266, 1991
- 18) The SALT Collaboration Group : Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* **338** : 1345-1349, 1991
- 19) Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al : A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* **321** : 501-507, 1989
- 20) 村上元孝, 豊倉康夫, 尾前照夫, 他 : 一過性脳虚血発作(TIA)に対するチクロピジンおよびアスピリンの効果. *医学のあゆみ* **127** : 950-971, 1983
- 21) Antiplatelet Trialist' Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* **308** : 81-106, 1994
- 22) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al : European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* **143** : 1-13, 1996
- 23) 紺野 衆, 木村文祥, 田村乾一 : チクロピジンおよびアスピリン投与における血小板凝集反応, 血中, 尿中プロスタグランデインの比較検討. *岩手医誌* **45** : 141-152, 1993
- 24) Yamaguchi T, Nishimura K, Minematsu K : Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease. *J Jpn Coll Angiol (脈管学)* **34** : 279-285, 1994
- 25) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol stroke prevention study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **9** : 147-157, 2000
- 26) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group : Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* **342** : 1255-1262, 1993
- 27) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. *Ann Intern Med* **131** : 492-501, 1999
- 28) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al : Prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Neurology* **51** : 674-681, 1998
- 29) Gannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al : Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* **333** : 11-17, 1995
- 30) Yamaguchi T for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Embolism-Secondary Prevention Cooperative Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* **31** : 817-821, 2000

## 6. 頭蓋内出血

*Intracranial hemorrhage*

紺野 衆  
KONNO Shu

東儀 英夫<sup>1</sup>  
TOHGI Hideo

岩手医科大学神経内科 講師 教授

Key words: 高血圧性脳出血, クモ膜下出血, 手術適応

### 1. 病態生理

頭蓋内出血をきたす疾患は多数あるが、頻度の高い疾患である高血圧性脳出血およびクモ膜下出血の病態生理について述べる。

#### 1. 高血圧性脳出血

脳出血の病態は、血腫による直接的な脳実質破壊による一次的脳損傷と圧迫による周囲組織の二次的脳損傷から構成される。前者は血腫の大きさと血腫増大の速度などに影響を受け、後者は続発する血腫周囲の脳浮腫、微少循環障害による脳実質壊死の進行、急性水頭症および脳ヘルニアによる脳幹損傷などの影響を受けるため病態がさらに装飾される。脳出血の治療は、血腫増大および二次的脳損傷を予防することである。

高血圧性脳出血は、脳実質内に血腫が形成される脳出血の約60%を占め、発症は仕事、用便、食事、入浴などの活動時に多い。発症機序は、高血圧の持続による動脈壁の障害で発生した血管壊死とこれを基盤とした小動脈瘤(microaneurysm)の破綻により血腫が形成されると考えられている。

小動脈瘤は、直径100~300 $\mu$ mの穿通枝動脈に好発し、レンズ核線条体動脈の内・外側枝、視床への穿通枝動脈に多発するとされており、脳出血の好発部位である被殻の外側、視床と一致する。動脈の病理組織学的所見は、中膜平滑筋細胞の消失、内弾性板の融解、内膜の線維性肥厚、フィブリノイド変性などである。

#### 2. クモ膜下出血

クモ膜下出血の原因は、半数が脳動脈瘤であり、脳動脈奇形が次に続く。脳動脈瘤は、大部分が先天性であり、細菌性および動脈硬化性動脈瘤は少なく、形態的には嚢状(saccula)および紡錘状(fusiform)に大別されるが、破裂しやすいのは嚢状の動脈瘤である。動脈瘤の壁は、組織学的には中膜欠損がみられ、肉眼的には体部(body or dome)と頸部(neck)に分けられる。体部には、時に鶏冠(bleb)と呼ばれる小さな隆起部がみられ、多くの場合、ここが破裂部になる。

脳動脈瘤の発生部位は、ほとんどが内頸動脈系の分岐部に発生し、特に前交通動脈瘤および内頸動脈・後交通動脈分岐部動脈瘤が多い。多発性脳動脈瘤は、約20%の頻度で存在するため、脳血管

撮影の読影において慎重を要する。

## II. 検査計画

検査計画では、全身状態の把握および経過観察のための一般検査、確定診断・重症度・合併症把握のための検査、外科的治療の適応決定のための検査を中心に述べたい。

### 検査計画1：一般検査

1. バイタルサイン
2. 血算,血液生化学,凝固機能,血液ガス,尿
3. 胸部 X-P, 心電図

#### 1. バイタルサイン

バイタルサインでは、高血圧性脳出血では特に血腫増大を防ぐために発症初期の血圧のコントロールが重要であり、持続点滴が可能なCa拮抗薬を用いて収縮期血圧160mmHg以下を目標とする。しかし、脳出血では血圧の自動調節能が障害されているため、過度の降圧は脳循環の低下を来す危険性がある。脳血流低下への影響が少ない降圧目標値は、受診時血圧の20%以内の緩徐な降圧であるとする報告がある<sup>1)2)</sup>。

クモ膜下出血では、収縮期血圧140mmHg以上でコントロールした場合に再破裂が多いため、140mmHg以下を降圧目標値とする。発熱の発症機序では、感染症によるものではないクモ膜下腔の血液が再吸収されることによると考えられる38~39℃台の高熱が高頻度に見られる。

#### 2. 凝固機能,血算,血液生化学,血液ガス,尿

高齢者では、脳梗塞、心筋梗塞などの治療薬として抗血小板薬、抗凝固薬を服用していることが多いため服薬歴の確認が必要である。特にワルファリン内服患者の場合は、ワルファリンを中止し、ビタミンKを投与するが中和に12時間程度

かかることを考慮し、血腫の増大傾向が強い症例には新鮮凍結血漿による積極的な凝固因子の補充が必要である。

消化管出血の頻度が高く、貧血のチェックとともに抗潰瘍薬の投与が必要である。

#### 3. 胸部 X-P, 心電図

合併症による死因では、肺炎、うっ血性心不全、腎障害が多い<sup>3)</sup>。胸部 X-Pによる誤嚥性肺炎、神経原性肺水腫および心電図による洞性徐脈、洞性頻脈、QT延長症候群などの管理が重要である。

### 検査計画2：脳出血の診断・重症度・合併症

#### 把握のための検査

1. 神経学的所見
2. 頭部 CT (頭部 MRI)
3. 脳血管撮影  
(頭部 MR Angiography, CT Angiography)

#### 1. 神経学的所見

脳出血は、頭蓋内圧亢進症状の頭痛、悪心、嘔吐などを伴い、重症型では意識障害が出現する。局所神経症状は、血腫の部位と量で異なるが、片麻痺、感覚障害、言語障害などのほかに、部位による特徴的な神経症状を示す(表1)。

日本脳卒中の外科学会では、意識障害に脳ヘルニアの所見を加えた神経学的重症度(Neurological Grading: NG)分類を提唱している<sup>4)5)</sup>(表2)。保存療法と外科療法の比較、手術適応および治療成績の評価に有用である。

#### 2. 頭部 CT(頭部 MRI)

高血圧性脳出血は、頭部 CTで高吸収域として描出されるため診断は容易であり、血腫の拡がり硬くて抵抗性の強い灰白質に比べて柔らかくて抵抗性の少ない白質に向かう傾向がある。出血部位は、被殻、視床、皮質下、小脳、橋に多く、頭

表1 脳出血の部位と臨床徴候、頻度

	被殻	視床	皮質下	小脳	橋
頻度(%)	40~50	20~30	10~20	10未満	10未満
瞳孔	正常	縮小 病巣側の Horner 徴候	正常	縮小	高度縮小 pin point
眼球位置	病巣側への共同偏視	下方への共同偏視	病巣側への共同偏視	健側への共同偏視	正中固定
眼振				水平	水平 ocular bobbing
対光反射	+	±~+	+	+	+
意識障害	-~+	-~+	-~+	-~+	-~++
片麻痺	+	+	-~+	-	四肢麻痺
感覚障害	+	++	-~+	-	+
その他	同名半盲		同名半盲 失語, 失行 失認	めまい 頭痛 運動失調	脳神経麻痺

部 CT から出血量の測定が可能である。頭部 CT による推定出血量の計算方法は、推定出血量(ml) = 最大血腫の長径(cm) × 短径(cm) × スライス数 × 1/2 であり、頭蓋内圧亢進が始まる血腫量は成人では 30~40ml である。

血腫の大きさは、来院時には完成されていることが多いため、血圧のコントロールを十分に行えば血腫が増大する症例は多くはないが、抗血栓療法、肝機能障害、慢性腎不全などで止血機能に異常がある場合には血腫増大の可能性が高い。視床および小脳出血などで脳室穿破を伴うような症例では、急性水頭症を併発して症状が増悪する場合があるので、発症時から経時的に神経学的所見の変化を注意深く観察し、変化がみられる時には頭部 CT の再検が必要である。神経学的所見に変化がない場合でも、来院時の CT から少なくとも 24 時間以内、頭部 CT の再検による血腫増大の有無を確認しなければならない。

### 3. 脳血管撮影

(頭部 MR Angiography, CT Angiography)

皮質下出血、脳室内血腫およびクモ膜下出血を伴う血腫など非典型例では、脳動脈奇形、脳動脈瘤からの出血の可能性があり、鑑別のため脳血管撮影を行う必要がある。

検査計画 3: クモ膜下出血の診断・重症度・合併症のための検査

1. 神経学的所見
2. 頭部 CT (頭部 MRI)
3. 髄液検査
4. 脳血管撮影 (頭部 MR Angiography, CT Angiography)

#### 1. 神経学的所見

髄膜刺激または脳圧亢進に伴い多くの場合、早期から悪心・嘔吐がみられ、約半数に意識障害が認められる。重症例では、発症直後から昏睡に落ち入り死に至ることも稀ではなく、クモ膜下出血の 20~30% が来院時死亡であったという報告がある。神経学的には、脳内血腫を伴うクモ膜下出血でなければ、運動麻痺および失語症などの局所巣症状を示さないことが多く、高血圧性脳出血および脳梗塞との鑑別点であると思われる。項部硬直などの髄膜刺激症状は、急性期には見られないのが一般的であるが、最終的には約 70% にみられる。未破裂の内頸動脈・後交通動脈瘤では、圧迫症状として動眼神経麻痺を示す場合が多く、完全麻痺では内眼筋障害による瞳孔散大、対光反射消失に始まり、眼瞼下垂、上直筋麻痺、下直筋麻痺、内直筋麻痺の順に障害が生じるが、眼瞼下垂を示さ



ないことがある。

## 2. 頭部 CT(頭部 MRI)

クモ膜下出血は、発症3日以内であれば95%、7日後で30~50%が頭部CTで診断が可能である。クモ膜下出血の診断において最も重要なことは、クモ膜下出血を疑うことである。クモ膜下出血の典型的な頭痛は、「突然に起こる激しい頭痛」であり、「これまで経験したことがない」あるいは「後頭部をいきなりハンマーで殴られたような」などと表現されるため、クモ膜下出血を疑うことは困難ではない。しかし、軽い頭痛で発症する場合があります。普段とは異なる頭痛で来院した患者にはできるだけ頭部CTを行うことが望ましい。再出血の頻度は、発症24時間以内(特に6時間以内)にピークがあり、その後48時間まで低下する。

クモ膜下出血の重症度を示す評価法では、頭部CT所見および意識障害・神経学的所見によるものがある<sup>6)</sup>(表3)。

クモ膜下出血の合併症では、出血が広範囲にクモ膜下腔に広がり、脳脊髄液の循環が障害されるために起こる急性水頭症および出血後3週間以降に発症することが多い正常圧水頭症がある。正常

圧水頭症は、歩行障害、痴呆および尿失禁の3徴候を示し、脳室拡大を認めるが腰椎穿刺による髄液圧は正常であり、脳室腹腔シャントが有効である。

## 3. 髄液検査

臨床的にクモ膜下出血が疑われる症例でも、出血の程度が軽い場合、および出血から時間が経過している場合にはCTで所見が明らかでないことがある。このような症例では腰椎穿刺を行い、血性あるいはキサントクロミー髄液であることを証明すれば診断が確定する。キサントクロミーは、クモ膜下出血後3~4時間で出現し、平均3~4週間持続する。

## 4. 脳血管撮影

(頭部 MR Angiography, CT Angiography)

破裂脳動脈瘤の診断は、脳血管撮影により行われ、部位、形状、方向性、多発性などを確認し、手術時期を含めた根治術の検討が必要である。手術方法は、一般的に脳動脈瘤頸部のクリッピングが行われるが、動脈瘤の形状によっては必ずしもクリッピングが可能でない場合があります。他の方法が選択される。

表2 高血圧性脳出血の神経学的重症度

重症度	基準	Japan coma scale
1	意識清明あるいは錯乱	0~3
2	傾眠	10
3	昏迷	20~30
4a	半昏睡(脳ヘルニア症候を伴わない)	100
4b	半昏睡(脳ヘルニア症候を伴う)	200
5	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)と対光反射消失
- 2) 一側あるいは両側の除皮質硬直または除脳硬直

(脳卒中の外科研究会, 1978)

表3 CTによるクモ膜下出血の重症度分類(Fisher, 1980)

Group I	クモ膜下腔に血腫が認められないもの
Group II	びまん性クモ膜下出血が認められるが、凝血塊はなく、すべての垂直層の髄液槽内(大脳間裂、島回槽、迂回槽)に1 mm以上の血液層を形成していないもの
Group III	クモ膜下腔に凝血塊が局在しており、あるいは垂直層の髄液槽内に1 mm以上の血液層を形成しているもの
Group IV	テント上のクモ膜下腔に血腫がないが、脳内または脳室内に血液を認めるもの

クモ膜下出血に特有の合併症では、発症4日～14日後に多い脳血管攣縮に注意しなければならない。脳血管攣縮は、クモ膜下血腫が溶解する時に放出されるセロトニン、オキシヘモグロビン、トロンボキサン A<sub>2</sub>などの血管攣縮物質が原因であると考えられており、脳血管が攣縮により狭窄をおこし脳梗塞を発症させる。根本的な対策はないが、早期手術によるクモ膜下腔の血腫の除去、脳槽ドレナージの留置および洗浄、血管内の循環血液量が不足しないような点滴管理、脳血管を拡張させる薬物治療などが必要である。

**検査計画4：外科的治療の適応決定のための検査**

1. 神経学的所見
2. 頭部 CT(頭部 MRI)

高血圧性脳出血では、一般に意識清明であれば外科的治療に比べて保存的治療の成績が良好であ

り、深昏睡ではいずれの治療法でも生命・機能予後は非常に悪い。被殻出血の外科的治療の適応は、傾眠から半昏睡の意識レベルと血腫量から検討される<sup>3)7)</sup>(表4)。皮質下出血では、昏迷以上の意識障害、30ml以上の血腫量、正中偏位1cm以上、中脳周囲脳槽の変形例が外科的治療の対象となる<sup>8)</sup>。橋出血および視床出血では、基本的には外科的治療の適応はないが、近年では視床出血で意識障害が昏迷以上、血腫量10ml以上の症例では血腫吸引術が施行されている。小脳出血では、血腫径3cm以上の症例では血腫吸引術が施行されている<sup>9)</sup>。血腫吸引術は、中等度の血腫量では、開頭血腫術に比べて機能予後が良好である<sup>10)</sup>。

クモ膜下出血では、診断がCTで確定した場合、あるいは臨床症状から疑いが強い場合には、すみやかに脳外科専門医に紹介しなければならない。クモ膜下出血では、軽症例であっても根治術を行わない限り、発症24時間以内に再出血を起こし予後不良となる場合が多いためである。

表4 神経学的重症度と治療指針

神経学的重症度	血腫量	血腫部位	治療法
1. 意識清明			保存的治療
2. 傾眠	30ml以下 31ml以上		保存的治療 外科的治療
3. 昏迷	30ml以下 31ml以上	被殻に限局 被殻を越える	保存的治療 保存的治療 外科的治療
4a. 半昏睡*	30ml以下		保存的治療
4b. 半昏睡#	31ml以上 30ml以下		外科的治療 保存的治療
	31ml以上	中脳周囲脳槽消失	外科的治療 保存的治療
5. 深昏睡			保存的治療

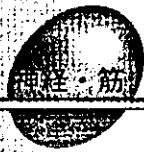
(文献3 金谷春之, 脳卒中12:509-524, 1990を改変)

\*: 脳ヘルニア徴候なし  
#: 脳ヘルニア徴候あり

文 献

- 1) Kuwata N, et al: Dysautoregulation in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. Neurosurg Rev 18: 237-245, 1995.
- 2) 江尻孝夫: 被殻出血における脳血管の autoregulation と CO<sub>2</sub>反応性に関する臨床的研究. 脳神経 38(12): 1165-1174, 1986.
- 3) 金谷春之: 高血圧性脳出血の治療の現状. -全国調査の成績より-. 脳卒中 12: 509-524, 1990.
- 4) 金谷春之, ほか: 高血圧性脳出血における新しい Neurological Grading および CT による血腫分類とその予後について. 血圧性脳出血の外科Ⅲ, 東京, にゅーろん社, 265-270, 1978.

- 5) 吉田雄樹, ほか: 脳出血の病態と治療法の進歩. 治療学 33(5): 55-59, 1999.
- 6) Fisher CM, et al: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 6: 1-9, 1980.
- 7) 黒田清司, ほか: 脳出血の治療—適応と効果—. 脳と循環 2(4): 59-63, 1997.
- 8) 金谷春之, ほか: 脳白質出血における成因とその治療. 神経治療の進歩 36: 51-59, 1992.
- 9) 黒田清司, ほか: 小脳出血の臨床統計的研究: CT, MRI時代の脳卒中学—新しい治療, 治療体系. 日本臨牀1993年増刊号: 229-142, 1993.
- 10) 小川 彰, ほか: 脳出血. 最新内科学大系第66巻 PART III. 東京. 中山書店, 12-142, 1996.



# ラクナ梗塞, 無症候性脳梗塞

岩手医科大学神経内科 紺野 衆 東儀英夫

はじめに ラクナ梗塞および無症候性脳梗塞は、本邦でもっとも多い疾患である高血圧症を基盤とする疾患である。ラクナ梗塞は、脳梗塞の中でもっとも頻度が高い病型であり、再発予防における抗血小板療法の有効性が長いあいだ疑問視されていたが、近年有効性を認めた薬剤が報告されている。無症候性脳梗塞は、ラクナ梗塞が大半を占め、画像診断法の進歩および脳ドックの普及により発見頻度が高くなっており、脳卒中発症の独立した危険因子である。

本稿では、ラクナ梗塞および無症候性脳梗塞におけるEBM(evidence-based medicine)に基づく治療法の有効性を中心に述べる。

## ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は、脳内主幹動脈から分岐する穿通枝動脈の閉塞で生じる小病巣で、CTやMRI上では直径1.5cm以下の梗塞である。病因は多様であり、穿通枝遠位部のリポヒアリノーシスは高血圧との因果関係が高い。穿通枝近位部や分岐部のマイクロアテローム(branch atheromatous disease)および主幹動脈からの微小血栓は、血小板の関与が高く抗血小板療法の適応が考えられる。

### 1. sodium ozagrel の多施設二重盲検試験

[E- I] (1991年) (Table 1)

sodium ozagrel の作用機序は、トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)合成酵素を選択的に阻害し、TXA<sub>2</sub>と

プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)のバランス異常を改善し、血小板機能亢進および血管収縮を抑制する。

大友ら<sup>1)</sup>は、発症5日以内の脳血栓症急性期の患者278例を対象として、sodium ozagrel 投与群138例、プラセボ群140例に分類し、それぞれ14日間投与して、全般改善度、有用度および安全度を評価した。

全般改善度は、投与終了時で実薬群50.0%、プラセボ群24.4%、28日後で実薬群62.3%、プラセボ群37.2%といずれも実薬群で有意に高かった。安全度は、投与終了時、28日後とも両群間に差がなかった。有用度は、投与終了時で実薬群47.0%、プラセボ群23.5%、28日後で実薬群61.5%、プラセボ群37.2%といずれも実薬群で有意に高かった。sodium ozagrel の効果は、とくに運動障害全般の改善度が高く、改善効果は14日間投与後も持続した。患者背景では、梗塞部位が穿通枝領域に認める症例が63%と多かったことから、穿通枝系により有効である可能性が考えられた。対象は脳血栓症であり、National Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)<sup>2)</sup>の臨床病型での検討はされていないが、穿通枝系梗塞に有効であることから、少なくともラクナ梗塞に適応があると考えられる。

### 2. Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group[E- I] (1994年) (Table 2)

Yamaguchi ら<sup>3)</sup>は、ラクナ梗塞を対象として aspirin(ASA) 500 mg/day 未満、ticlopidine(TIC) 200 mg/day または両者の併用による抗血小板薬投与群332例と非投与群278例に分類して、抗血

リポヒアリスレドール[E- I]～[E-III]の解説は1030ページを参照

Table 1. Sodium ozagrel の多施設二重盲検試験の成績

	sodium ozagrel 群	プラセボ群	p 値
全般改善度(改善以上)			
投与終了時	50.0%	24.4%	<0.01
投与 28 日後	62.3%	37.2%	<0.01
安全度(安全以上)			
投与終了時	93.5%	89.3%	ns
投与 28 日後	96.8%	93.6%	ns
有用度(有用以上)			
投与終了時	47.0%	23.5%	<0.01
投与 28 日後	61.5%	37.2%	<0.01

[文献1)より引用, 改変]

Table 2. ラクナ梗塞に対する抗血小板薬の再発予防効果の成績 (prospective study)

	非投与群 (n=332)	投与群 (n=278)	p 値
平均追跡期間(month)	28.9	29.4	ns
脳梗塞+TIA(発症数)	27(4.1%)	35(4.7%)	ns
脳梗塞+TIA+心筋梗塞(発症数)	32(4.7%)	38(5.1%)	ns
脳出血(発症数)	3(0.4%)	6(0.8%)	ns

カッコ内は年間発症率  
TIA:一過性脳虚血発作

[文献2)より引用, 改変]

Table 3. ラクナ梗塞における血管性疾患の年間発症率(慶應大学, retrospective)

抗血小板薬	(-)	(+)		
		計	aspirin	ticlopidine
症例数	169	190	134	124
脳梗塞	5.9	5.0	5.5	4.4*
TIA	0.4	0.6	0.3	1.0
ischemic stroke	6.3	5.6	5.8	5.4*
脳出血	0.5	0.9	1.4	0.2#
心筋梗塞	0.1	0.5	0.3	0.7
狭心症	0.2	0.5	0.5	0.5

\*: p<0.05(抗血小板薬(-)群との比較)

#: p<0.05(aspirin 群との比較) [文献4)より引用, 改変]

小板療法の再発予防効果を prospective に検討した。結果は、脳梗塞再発率では抗血小板薬投与群 3.4%、非投与群 2.9%であり、ラクナ梗塞における抗血小板薬の再発予防効果は証明されなかつ

た。脳出血の副作用は、両群間で有意差がなかった。しかし、非投与群の再発率が低かった原因として、抗血小板作用をもつ脳循環改善薬を使用している症例が多くみられたなどの問題点がある。ラクナ梗塞における抗血小板薬の有効性は証明されなかったが、ラクナ梗塞の発症機序は多様であり、穿通枝近位部や分岐部の微小血栓および主幹動脈からの微小血栓には血小板の関与が十分考えられるので、すべてのラクナ梗塞に抗血小板療法の適応がないとする考えは望ましいものではないと思われる。

### 3. 慶應 retrospective study[E-II](1995年)(Table 3)

慶應 retrospective study<sup>4)</sup>では、ラクナ梗塞 359 例の抗血小板薬投与群と非投与群のあいだでは再発予防効果に差は認めなかった。しかし、ASA と TIC に分けて検討すると、抗血小板薬非

Table 4. 脳血栓症に対する cilostazol の再発予防効果の成績(臨床病型別)

	発症数	年間発症率(%)	相対リスク減少率(%) (95%信頼区間)	p 値
ラクナ梗塞				
cilostazol	20	2.97	43.4(3.0~67.0)	0.0373
プラセボ	39	5.25		
アテローム血栓性脳梗塞				
cilostazol	7	6.37	39.8(-55.4~76.7)	0.2620
プラセボ	11	10.58		

[文献5)より引用, 改変]

投与群に比較して ASA 群は再発率に有意差がなかったが, TIC 群では有意に脳梗塞の再発率が低下した。ラクナ梗塞の再発予防では, TIC の効果が期待できる可能性が考えられた。脳出血の年間発症率は, 抗血小板薬投与群と非投与群で差はなかったが, ASA 群 1.4%/yr, TIC 群 0.2%/yr であり, ASA 群で高率であった。

#### 4. CSPS(Cilostazol Stroke Prevention Study)[E-I](2000年)(Table 4)

CSPS<sup>5)</sup>は, 約 200 施設が参加した多施設無作為二重盲検臨床試験で, 脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)慢性期の症例 1,095 人を対象として, cilostazol(CIL)200 mg/day 投与群とプラセボ群に分けて比較検討した。

結果は, 脳梗塞の年間再発率では CIL 群 3.37%に対して, プラセボ群 5.78%であり, CIL 群で 41.7%の相対リスクの低下を示し, 脳梗塞の二次予防効果を認めた。臨床病型別分類では, ラクナ梗塞は脳梗塞再発率が CIL 群 3.37%, プラセボ群 5.25%であり, CIL 群で 43.4%の相対リスクの低下を示したが, アテローム血栓性脳梗塞では有意差がなかった。死亡, 脳出血, くも膜下出血, 心筋梗塞の発症率, 副作用の発生率では, 両群間で差がなかった。CIL は, 脳梗塞でもとくにラクナ梗塞で二次予防効果を認め, 脳出血発現の危険性は少なかった。

CIL は, 本邦では慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍, 疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善に保険適用をもち, 脳梗塞では保険適用がない抗血

小板薬である。作用機序は, 血小板のホスホジエステラーゼを阻害して, cyclic AMP を増加させて血小板凝集を抑制し, 同時に血管拡張作用を示す。

#### 5. ATT(Antithrombotic Trialists' Collaboration)[E-I](2002年)(Table 5)

欧米では, 抗血小板療法はラクナ梗塞および原因不明の脳梗塞にも適応があると考えられている。Antiplatelet Trialists' Collaboration(APT, 1994年)<sup>6)</sup>のメタ解析では, 抗血小板薬は非致死性脳卒中の再発を脳梗塞および TIA 患者で 23%, TIC では心筋梗塞・脳梗塞・血管死の発生率を 33%, ASA は 25%それぞれ低下させた。APT の解析結果による ASA の至適用量は, 75~325 mg と考えられている。APT を引き継いだ ATT のメタ解析<sup>7)</sup>では, その後の研究を加えて解析したところ ASA の至適用量は 75~150 mg であり, J カーブ現象がみられ, 血管イベントがもっとも低下した。

### ● 無症候性脳梗塞

#### 1. Framingham Study[E-II](1989年), Hisayama Study[E-II](1995年)

無症候性脳梗塞は, 脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。Framingham Study<sup>8)</sup>では, 頭部 CT で初発脳卒中 124 例の 10%に無症候性脳梗塞を認めたが, 大きな皮質枝梗塞であり, 無症候性脳梗塞の危険因子は糖尿病であった。本邦の Hisayama Study<sup>9)</sup>では, 脳梗塞の 12.9%に

Table 5. Antithrombotic Trialists' Collaboration のメタ解析による aspirin の血管性疾患の予防効果

aspirin 単独投与 (mg/day)	件数	血管イベント		オッズ減少率 (標準偏差)
		抗血小板薬	標準化対照	
500~1,500	34	1621/11215 (14.5%)	1930/11236 (17.2%)	19% (3)
160~325	19	1526/13240 (11.5%)	1963/13273 (14.8%)	26% (3)
75~150	12	366/3370 (10.9%)	517/11862 (15.2%)	32% (6)
<75	3	316/1827 (17.3%)	354/1828 (19.4%)	13% (8)
小計: aspirin	65	3829/29652 (12.9%)	4764/29743 (16.0%)	23% (2)

[文献7)より引用, 改変]

無症候性脳梗塞を認め、86.1%がラクナ梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は年齢、拡張期血圧、心房細動であった。

## 2. 島根難病研究所脳ドック[E-II](1997年)

Kobayashi ら<sup>10)</sup>の報告では、脳ドック受診者の検討において脳卒中の年間発症率は無症候性脳梗塞のない群0.28%に比べて、無症候性脳梗塞がある群2.8%と10倍であった。無症候性脳梗塞から発症した脳卒中の病型では、約20%が脳出血であるので、抗血小板薬の投与は慎重を要し、二次予防では高血圧の厳重な管理が必要である。

おわりに ラクナ梗塞の治療は、急性期では sodium ozagrel が有効であり、慢性期の再発予防では本邦において抗血小板療法の有効性に疑問がもたれていたが、TIC および CIL の有効性を示す結果が報告されている。無症候性脳梗塞は、脳梗塞の危険因子であるが、エビデンスに基づいた治療法はいまだに確立されていない。

## 文 献

- 1) 大友英一ほか：脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性：プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験。

験。臨床医薬 7 : 353, 1991

- 2) Whisnant JP et al : Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke : classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21 : 637, 1990
- 3) Yamaguchi T et al : Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. 脈管学 34 : 279, 1994
- 4) 棚橋紀夫：ラクナ梗塞の急性期治療の基本と再発予防。脳卒中 17 : 571, 1995
- 5) 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 : 147, 2000
- 6) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I : prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 308 : 81, 1994
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 324 : 71, 2002
- 8) Kase CS et al : Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke : the Framingham Study. Stroke 20 : 850, 1989
- 9) Shinkawa A et al : The Hisayama Study : silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. Stroke 26 : 380, 1995
- 10) Kobayashi S et al : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 28 : 1932, 1997

# 脳梗塞の再発予防

紺野 衆<sup>1)</sup>, 東儀英夫<sup>2)</sup>  
(岩手医科大学神経内科講師<sup>1)</sup>, 教授<sup>2)</sup>)

## はじめに

脳梗塞の再発予防では、多数の研究のメタ解析により、代表的な抗血小板薬および抗凝固薬の有効性がほぼ確立されたと考えられる。2002年、抗血小板療法だけでなく抗凝固療法も解析対象とするため、Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) から Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) に改称した国際共同研究グループにより、抗血小板薬の再評価の解析結果が報告された。抗血小板療法ではATTの解析結果の一部と本邦のエビデンス、抗凝固療法ではATTの解析結果はまだ報告されていないが、EAFT (European Atrial Fibrillation Trial), SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) および本邦のエビデンスが報告されている。

## 抗血小板薬による再発予防

### 1. ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration)

ATTの研究<sup>1)</sup>では、1997年までに行われた287の無作為化試験をもとに新たにメタ解析したもので、対象症例は約20万例である。1994年のAPTの結果では、アスピリン(ASA)の至適用量は75~325mgと考えられていた。

ATTの報告では、ASA500~1,500mgの高用量、160~325mgの中用量、75~150mgの低用量、75mg未満の4群間の血管イベント

減少率は、75~150mg群が最も有効性が高かった。ASA75mg未満群では、4群中、最も有効性が低かった(図1)。

ASA以外の抗血小板薬では、チエノピリジン骨格を有するチクロピジン(TIC)およびクロピドグレルの有効性が確認された。TICは、ASAの血管イベント減少率に比べて12%、クロピドグレルは10%、ASAより高い有効性を認めた(図2)。

ASA併用療法の検討では、ジピリダモール併用群とASA単独群では血管イベント減少効果に差がなかった(図2)。

### 2. CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study)

Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Groupの報告では、ラクナ梗塞における抗血小板薬の再発予防効果が証明されなかったが、CSPSにおいてシロスタゾール(CIL)の有効性が報告された。

CSPS<sup>2)</sup>は、国内約200施設が参加した多施設無作為二重盲検臨床試験で、脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)慢性期の症例1,095名を対象として、CIL200mg群とプラセボ群に分けて比較検討した。脳梗塞の年間再発率は、CIL群3.37%に対してプラセボ群5.78%であり、CIL群で41.7%の相対リスクの低下を示し、脳梗塞の再発予防効果を認めた。臨床病型別では、ラクナ梗塞の再発率がCIL群2.97%、プラセボ群5.25%であり、CIL群で



図1 アスピリン投与量による血管イベント減少率(ATT) (文献1から改変引用)

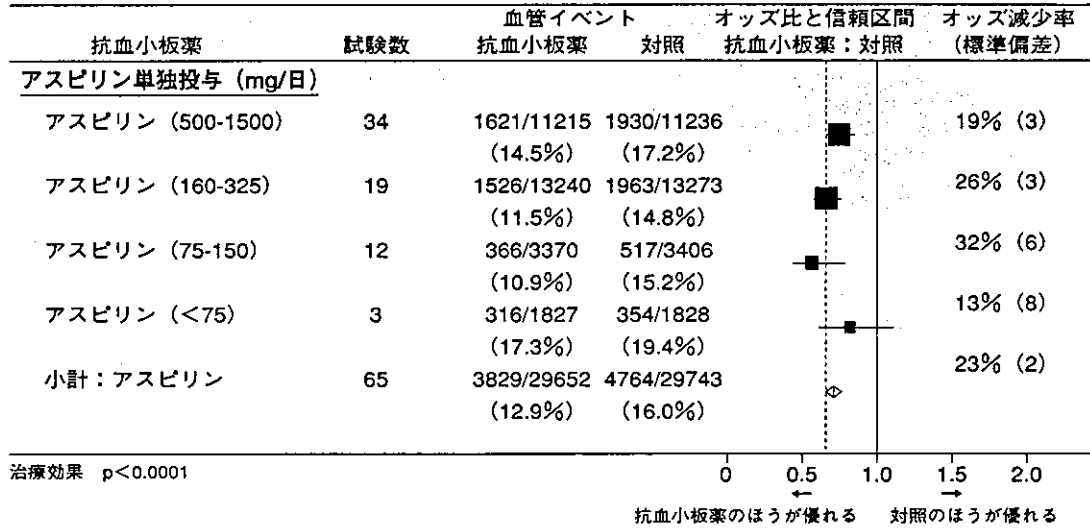
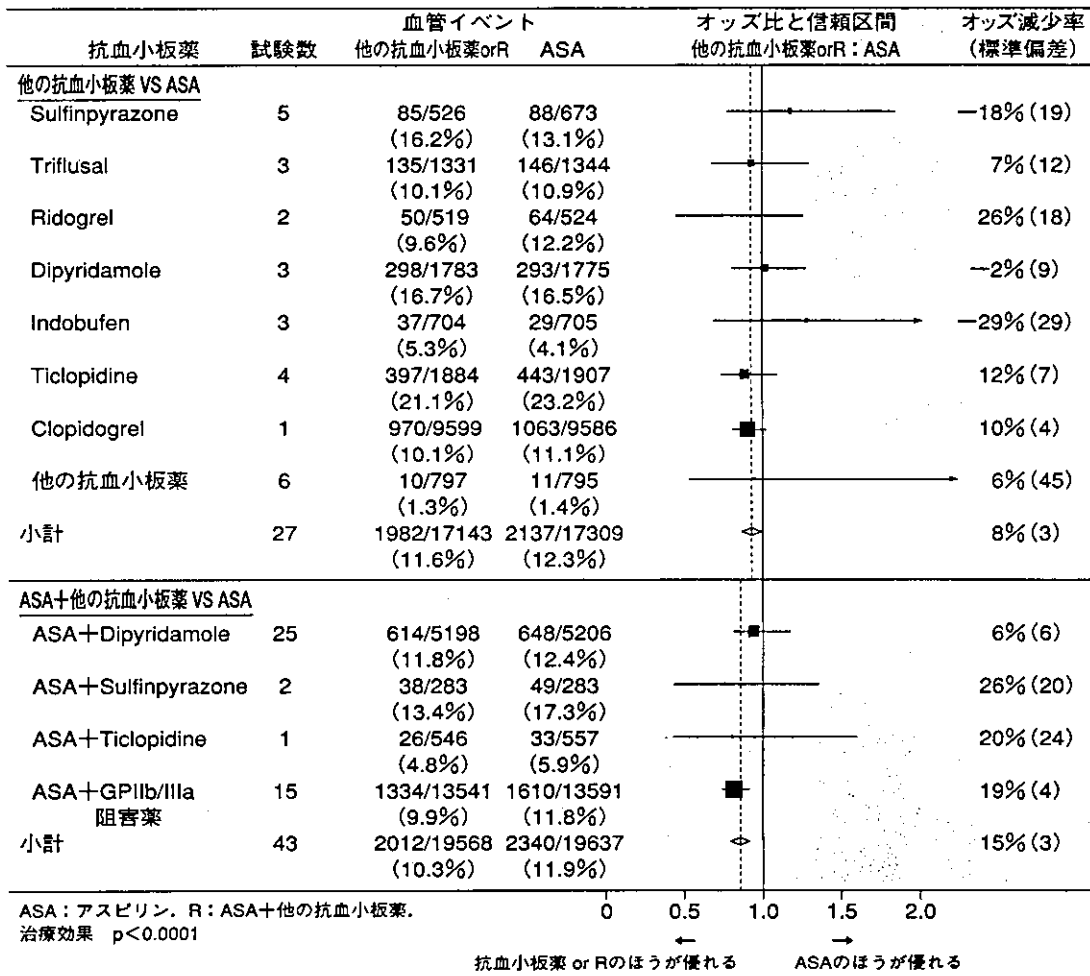


図2 アスピリンと他の抗血小板薬による血管イベント減少率(ATT) (文献1から改変引用)



43.4%の相対リスクの低下を示したが、アテローム血栓性脳梗塞では差がなかった。死亡、脳出血、くも膜下出血、心筋梗塞の発症率、副作用の発生率では、両群間で差がなかった(表1)。

## 抗凝固療法による再発予防

### 1. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial)

EAFT研究では、TIAまたは軽症の脳梗塞の既往のあるNVAF患者1,007例をワルファリン群 (international normalized ratio, INR2.5~4.0), ASA300mg群, プラセボ群の3群に無作為に分類して、血管事故の予防効果を平均2.3年間追跡した。

ワルファリン群では、血管事故の年間発症率はプラセボ群17%に比べてワルファリン群8%、年間脳梗塞発症率はプラセボ群12%に比べてワルファリン群では4%で、プラセボ群に比べて66%再発が低下した。年間死亡率では、プラセボ群9%に比べてワルファリン群8%と変わらなかった。ASA群では、血管事故および脳血管障害の年間発症率はプラセボ群に比べていずれも差がなく、ASAの有効性が示せなかった。出血性合併

症は、ワルファリン群に比べてASA群で少なかったが、重篤例は両群とも低かった。ワルファリンは、NVAFにともなう脳塞栓症の再発予防において第一選択薬と考えられた。

### 2. SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III)

SPAF III研究では、76歳以上の女性、収縮期血圧160mmHg以上の高血圧、心不全、脳卒中またはTIAの既往のあるNVAF1,044例をワルファリン単独群(INR2.0~3.0)とワルファリン併用群(INR1.2~1.5に調整後に用量を固定し、ASA325mg/日を併用)の2群に無作為に分類し、脳梗塞、全身性塞栓症、出血性合併症の発症率を検討した。

脳梗塞および全身性塞栓症の発症率は、単独群に比べて併用群で有意に高く、脳出血の発症率に差がなかったため研究は中止になった。しかし、脳梗塞の既往を持つNVAF396例の検討では、脳梗塞の年間再発率はワルファリン併用群11.9%に比べて単独群3.4%と有意に低く、重篤な出血性合併症の発症率に差がなかった。ワルファリンの至適治療域は、NVAFのある脳梗塞の再発予防においてINR2.0~3.0であった。

表1 脳血栓症に対するシロスタゾールの再発予防効果の成績 (臨床病型別)

	発症数	年間発症率 (%)	相対リスク減少率 (%) (95%信頼区間)	p値
ラクチン梗塞	20	2.97	43.4 (3.0~67.0)	0.0373
シロスタゾール	39	5.25		
プラセボ				
アテローム血栓性脳梗塞	7	6.37	39.8 (-55.4~76.7)	0.2620
シロスタゾール	11	10.58		
プラセボ				
混合型梗塞	3	3.31	44.5 (-114.6~85.7)	0.4361
シロスタゾール	7	5.96		
プラセボ				

(文献2から改変引用)

表2 NVAFによる心原性脳塞栓症の再発予防に関する本邦の成績

	INR2.2~3.5群 (n=55)	INR1.5~2.1群 (n=60)	p値
一次エピソード 脳梗塞 (発症数)	1	2	0.99
二次エピソード 重篤な出血性合併症 (発症数)	6	0	0.01

(文献3から改変引用)

### 3. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Embolism Secondary Prevention Cooperative Study GroupおよびYasakaらの報告

Yamaguchi<sup>3)</sup>は、NVAFによる心原性脳塞栓症およびTIA患者115例に対するワルファリンの至適用量を検討するため、低用量群(INR1.5~2.1)と常用量群(INR2.2~3.5)の2群に分類し、脳塞栓症の再発率および重篤な出血性合併症を検討した。脳塞栓症の再発率は、低用量群では60例中2例、常用量群では55例中1例であり、両群間に差がなかった。重篤な出血性合併症は、低用量群ではなかったが常用量群で6例生じ、いずれも平均74歳の高齢者であった。心原性脳塞栓症の再発予防では、高用量群に比べて低用量群が安全と考えられた(表2)。

Yasakaらは、NVAFによる脳塞栓症のワルファリン服用者88例に前述のYamaguchiのデータを加えて脳梗塞、TIA、全身塞栓症および重篤な出血性合併症のINRを検討した。結果は、軽症の脳梗塞9例(INR1.50~2.66)、重症の脳梗塞および全身塞栓症4例(INR1.27~1.55)、重篤な出血性合併症9例(INR2.30~3.56)が発症し、出血はINR2.6を超えると急激に増加した。

本邦の70歳以上のNVAFのある脳梗塞患者では、YamaguchiのRCTの結論からINR1.5~2.1が安全であり、Yasakaらの結論から2.6を超えないことが推奨される。

### 4. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)

Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)のsubstudyであるPICSSは、経食道心エコーで卵円孔開存が確認された原因不明の脳梗塞に対するワルファリン(INR1.4~2.8)とアスピリン(325mg/日)の再発予防効果を検討し、両薬剤の効果および安全性

に差がなく、ワルファリンを第一選択とする根拠がなかったと報告している。

### おわりに

脳梗塞に対する抗血小板療法の再発予防効果は確立されており、アスピリンおよびチクロピジンが代表的薬剤である。ラクナ梗塞では、本邦において抗血小板薬の再発予防効果が認められていなかったが、シロスタゾールで有効性が確認された。

心原性脳塞栓症に対する抗凝固療法の再発予防では、INR2.0~3.0が推奨されており、高齢者においては低用量ワルファリンがより安全である。

### 文献

- 1) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86.
- 2) Gotoh F, et al : Cilostazol stroke prevention study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000 ; 9 : 147-157.
- 3) Yamaguchi T : for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821.

抗血小板剤  
【特定医薬品】

薬価基準収載

**パナルジン<sup>®</sup>錠**  
Panaldine<sup>®</sup> (一般名：塩酸チクロピジン)  
●細粒10%●

★効能・効果、用法・用量、警告、禁忌および使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

いのち、ふくらまそう。  
第一製薬株式会社  
東京 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

# Large Scale Cohort Study of the Relationship Between Serum Cholesterol Concentration and Coronary Events With Low-Dose Simvastatin Therapy in Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease

## — Secondary Prevention Cohort Study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) —

Hiroshi Mabuchi, MD; Toru Kita, MD\*; Masunori Matsuzaki, MD\*\*; Yuji Matsuzawa, MD†; Noriaki Nakaya, MD††; Shinichi Oikawa, MD‡; Yasushi Saito, MD‡‡; Jun Sasaki, MD§; Kazuaki Shimamoto, MD§§; Hiroshige Itakura, MD¶¶; and the J-LIT Study Group

Hyperlipidemia is primarily implicated in the progression of coronary heart disease (CHD) and its treatment is essential for patients with a history of CHD. Statins such as simvastatin, the lipid-lowering agents, are well-known for their ability to normalize patient's serum lipid levels. The Japan Lipid Intervention Trial study of simvastatin is the first nationwide investigation of the relationship between serum lipid levels and the development of CHD in Japanese patients with hypercholesterolemia. Of 5,127 patients, exclusively with a history of documented CHD at enrollment, 4,673 were treated with open-labeled simvastatin at an initial dose of 5–10 mg/day and were monitored for 6 years. The risk of coronary events tended to be higher in patients with a serum total cholesterol (TC)  $\geq 240$  mg/dl compared with total cholesterol  $< 240$  mg/dl. The concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) positively correlated and that of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) inversely correlated with the risk of CHD. Each 10 mg/dl decrease in LDL-C and each 10 mg/dl increase in HDL-C concentration reduced the risk of CHD by 8.0% (95% confidence interval 3.8–12.0) and 28.3% (95% CI 13.9–40.3), respectively. A reasonable therapeutic strategy to reduce CHD progression in patients with prior CHD under low-dose statin treatment might be regulating the serum LDL-C concentration to at least  $< 120$  mg/dl and HDL-C  $> 40$  mg/dl, respectively. (*Circ J* 2002; 66: 1096–1100)

**Key Words:** Cholesterol-lowering medication; Coronary heart disease; Hyperlipidemia; Longitudinal study; Risk factors; Simvastatin

**H**ypercholesterolemia is an independent risk factor that contributes to the incidence of coronary heart disease (CHD) and death!<sup>1–4</sup> The risk of CHD-related events are 5–7-fold higher in patients with atherosclerotic diseases than in those without them, and reducing the total cholesterol (TC) concentration is an important therapeutic goal.<sup>5–8</sup> Statins, including simvastatin, are known to selectively inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme

A (HMG-CoA) reductase, the enzyme that catalyzes a rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic pathway<sup>9</sup> and, in turn, to reduce the concentrations of TC and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C). The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) showed that simvastatin significantly reduced the mortality of patients with CHD.<sup>5</sup>

In Japan, cholesterol-lowering therapy is widely prescribed for patients with hypercholesterolemia, but its effect on the incidence of CHD has not been well established. Lifestyle factors, such as diet and exercise, have a strong influence on the progression of CHD and although the incidence of CHD in Japan is far lower than in Western countries,<sup>5,10,11</sup> it may increase as the lifestyle becomes more westernized (eg, increased intake of animal fats and proteins<sup>12</sup>) and the aged population increases in Japan.<sup>13</sup>

The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) is the first nationwide cohort study involving a large number of patients with hypercholesterolemia under ordinary clinical care with the goal of investigating the relationship between lipid levels and the incidence of CHD. The primary object of this report is to analyze the relationship between serum

(Received May 27, 2002; revised manuscript received August 8, 2002; accepted August 23, 2002)

Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, \*Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, \*\*Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, †Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, ††Fussa General Hospital, Fussa, ‡Nippon Medical School, Tokyo, ‡‡Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, †International University Graduate School of Health and Welfare, Fukuoka, ††Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo and †Ibaraki Christian University, Ibaraki, Japan and ††Chairman of Central Committee.

Mailing address: Hiroshi Mabuchi, MD, Kanazawa University Graduate School of Medicine, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8641, Japan. E-mail: mabuchi@med.kanazawa-u.ac.jp