



表3 急性期に静注可能な代表的降圧薬

薬品名	維持量
Ca拮抗薬	
ニカルジピン(ヘルジピン [®])	0.5~6 μg/kg/min
ジルチアゼム(ヘルベッサ [®])	5~15 μg/kg/min
硝酸薬	
ニトログリセリン(ミリスロール [®])	0.5~5 μg/kg/min
その他硝酸薬(ニトロール [®])、β遮断薬(インデラル [®])など	
急性心筋梗塞合併時：硝酸薬、大動脈解離合併時：Ca拮抗薬、β遮断薬	

表4 各種降圧薬の脳循環に及ぼす作用

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2000年版、p46、より改変引用)

薬種	脳血流量	脳循環自動調節能(低下)	特徴・注意
Ca拮抗薬	↑	↓	短時間作用型で過剰降圧の危険性
ACE阻害薬	→↑	↓	リモデリング抑制効果、臓器保護が期待
AII受容体拮抗薬	→	↓	ACE阻害薬と同程度の臓器保護が期待
α遮断薬	→↑	↓	起立性低血圧に注意
β遮断薬	↓(↑)*	→↑(↓)*	糖・脂質代謝への影響に注意
利尿薬	↓		脱水、脳質、糖、尿酸代謝、低カリウム血症に注意 サイアザイド系の極少量併用投与で有効例

↑：増加、上昇、↓：減少、下降、→：不変、*：血管拡張型β遮断薬。

なされ、重篤な腎機能障害では禁忌となった。80歳以上の高齢者もその使用に注意を要する。

降圧薬の選択

AHAの治療指針では、注射用降圧薬としてα1・β遮断薬ラベタロール

およびACE阻害薬エナラプリルが推奨されているが、これらはわが国では内服薬でしか発売されていない。本病型では大梗塞や意識障害・嚥下障害を伴う症例も多く、投与量の調節を容易にする観点からも、急性期には持続静注が用いられることが多い。降圧効果が期待できるわが国の注射薬としては、ニトロブシドナトリウム、ニトログ

リセリン、Ca拮抗薬のニカルジピン、ジルチアゼムなどがある(表3)。ただし、これらの注射薬には脳血管拡張作用があるので、症例によっては脳内盗血現象に注意する必要がある。持続的に降圧薬の投与が必要となる場合、数日間静脈注入でコントロールした後、漸次内服薬に変更する。脳循環動態の観点からは、Ca拮抗薬やACE阻害薬(またはARB)が頻用されることが多い(表4)。Ca拮抗薬の急性期に対する臨床試験では一部有効性が報告されている¹⁶⁾ものの、ニモジピン静注を用いた急性期降圧療法の臨床試験¹⁷⁾では、降圧群の転帰が明らかに不良のため、中間解析時点で試験が中止されており、全体的にはその効果は定まっていないのが現状である。

一方、大規模試験により続々と良好な臓器保護効果が報告されているACE阻害薬やARBでは、脳血流自動調節能の下限域を低下させること¹⁸⁾が知られている。カンデサルタンを用いた脳梗塞急性期降圧療法の臨床試験(Access)¹⁹⁾では、観察期間の心血管イベントが47.5%も抑制されており(第25回ドイツ高血圧学会、2001年12月発表)、非常に興味深い。上述し

たように、本病型では合併心疾患や脳循環動態の点からは、その重症度(特に軽症～中等症)により急性期降圧療法が期待できる症例も存在すると考えられる。ACE阻害薬やARBはその緩徐な降圧作用の点からも、急性期降圧療法を考えるうえで非常に期待できる薬剤であり今後のエビデンスの集積が待たれる。

おわりに

近年、脳梗塞は救急疾患 (brain attack) として捉えられ、超急性期～急性期治療の重要性が提唱されている。本稿では心原性脳塞栓症の急性期血压管理を中心に概説したが、残念ながらその血压管理に関するエビデンスはきわめて乏しいといわざるをえない。

一概に血压管理といっても、神経症候の改善を目標とするのか、再発予防や心血管系事故の低下を目標とするのかによっても当然その方向性は変わってくる。脳梗塞急性期からの降圧療法の必要性やその至適血压レベルに関しては、今後のさらなる検討が必要である。

文献

- Collins R, Petro R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-838, 1990.
- PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.
- Wallace JD, Levy LL: Blood pressure after stroke. *JAMA* 246: 2177-2180, 1981.
- Powers WJ: Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 43: 461-467, 1993.
- Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al: Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 50: 855-862, 1993.
- Adams HP, Brott TG, Crowell RM, et al: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2: 1901-1914, 1994.
- Yamaguchi T, Minematsu K, Choki J, et al: Clinical and neurological analysis of thrombotic and embolic cerebral infarction. *Jpn Circ J* 48: 50-58, 1984.
- Horning CR, Dorndorf W, Agnoli AL: Hemorrhagic cerebral infarction - a prospective study-. *Stroke* 17: 179-185, 1986.
- Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 20: 598-603, 1989.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995.
- Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27: 1711-1718, 1996.
- Adams HP, Adams RJ, Brott TG, et al: Guidelines for early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34: 1056-1083, 2003.
- Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, et al: Factors related to intracerebral hematoma formation in patients receiving tissue type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 25: 291-297, 1994.
- Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, et al: Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 24: 1681-1685, 1993.
- Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 19: 480-485, 1988.
- Gelmers HJ, Gorter K, de Weerd CJ, et al: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 318: 203-207, 1988.
- Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG: Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 31: 1250-1255, 2000.
- Waldemar G, Schmidt JF, Andersen AR, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man. *J Hypertens* 7: 229-235, 1998.
- Schrader J, Rothemeyer M, Luders S, et al: Hypertension and stroke-rationale behind the ACCESS trial. Acute Candesartan Cilxetil Evaluation in Stroke Survivors. *Basic Res Cardiol* 93(Suppl 2): 69-78, 1998.

[座談会] 脳梗塞

Brain Attack & Failure 制圧戦略の現状と近未来

脳血管障害の予防／画像診断の役割／日本脳卒中協会の取り組み／
急性期 Brain Attack の治療／社会全体での取り組み／近未来の展望

■出席者■（発言順）

(司会) 松本昌泰 広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学
井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科生体情報医学講座トレーサー情報解析学
中山博文 日本脳卒中協会/中山クリニック



左から 松本昌泰・中山博文・井林雪郎・畑澤 順の各氏

2003年5月7日・広島

脳血管障害の予防

松本 脳卒中の制圧はなされたという誤解も一部にあると思いますが、急速に高齢化社会の到来を迎え、患者の増加が予測されています。脳血管性痴呆も欧米に比べ非常に頻度が高いことがデータで示されており、脳血管障害を予防し治療していくことは痴呆予防にもつながると考えられます。進歩していく治療薬や病態、診断法、社会への啓発活動などについてお話をいただければと思います。

■臨床疫学研究が明らかにする予防対策

松本 まず、久山町研究など脳血管障害に取り組んでこられた井林先生に臨床疫学の話をお願いします。

井林 どのような疾患でも予知・予防対策を立てることは非常に重要で、脳卒中でも臨床疫学は必須の学問だと思います。有名なスタディとしては米国 Framingham Study、わが国では福岡県の久山町研究があります。久山町研究は当科の久山町研究室が中心となり、1961年来43年間ずっと続けておりまして、剖検診断と臨床診断を対比させる世界でも類をみない研究です。通算剖検率も79%ときわめて高いのが特徴で



松本昌泰 氏
Masayasu Matsumoto

す。

こうした研究から脳卒中のリスクが浮かび上がってきました。加齢や男性といった操作できないリスクもありますが、生活習慣病としての高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動などが重要であることがわかってきたのです。日本では長らく脳卒中が死因の第1位を占めてきましたが、1960年代をピークに現在は約半分に減っており、それに大きく貢献したのが1950年代に登場した降圧薬でしょう。生活習慣の欧米化や環境の改善も十分寄与していると思います。

久山町研究における高血圧と脳卒中のデータを紹介しますと、1960年代の第1集団と1980年代後半の第3集団とを比べると、脳卒中全体の死亡率は約1/4に減り、これは諸外国に比べても非常に大きな減り方といえます。高血圧と最も関連の深い脳出血による死亡が1/20に激減したのが原因と考えられます。脳卒中の発症率についても減少していますが、最近ではその減り方が鈍化しています。脳卒中、特に脳梗塞の発症がどのぐらいの血圧レベルから増加するかを調べますと、140/90 mmHgを境に有意に増えるようです。一方、脳出血の場合はそれよりもさらに低い血圧レベルから発症率が有意に増加するといわれています。それならば、高血圧を治療すれば脳卒中を予防できるのではないか

ということで、実際に欧米諸国では高齢高血圧患者を対象にした数多くの大規模臨床試験が行われており、降圧治療による脳卒中の発症抑制効果は心疾患に比べて非常に高いことがわかってきました。すなわち、脳卒中の一次予防に対する降圧治療の重要性はほぼ確立されているといえるでしょう。

■二次予防, Brain Failure の予防

井林 脳卒中を起こした患者の二次予防となると、降圧に関してはいろいろな意見があり、結論が出ていませんでした。血圧を下げるとかえって脳梗塞を起こしやすいのではないかという、Jカーブ論争もありましたが、PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) の結果により、高血圧者、正常血圧者ともにACE阻害薬を使った群でプラセボ群に比べ、脳卒中の再発率が有意に低下することが報告されました。

脳卒中そのものの発症予防以外に、brain failure, いわゆる認知機能障害をも予防できるかどうか、というスタディがいくつか発表されています。前述のPROGRESSのほか、Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) Trialはカルシウム拮抗薬、SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)はARBを使ったスタディで、いずれも認知機能障害を同時に抑えるという成績が出ています。高血圧の治療は脳卒中の一次予防、二次予防、さらには痴呆の予防にも効果があることがわかってきたわけです。

最近では高血圧以外に糖尿病、高脂血症などの代謝性疾患の重要性も注目されており、それらに対する大規模臨床試験も試みられています。脳卒中にターゲットを絞った研究はまだ少ないのですが、これらの危険因子をコントロールすることで、脳卒中の再発が有意に減るかどうかが注目されるところです。また、高齢者心房細動患者を対象とした抗血栓療法による脳卒

中再発予防の問題もこれから重要な課題です。

ただ、従来の大規模臨床試験のほとんどが欧米の試験で、残念ながらそのエビデンスは外国人を対象にしたものばかりです。これからは日本人を対象にしたわれわれの手による大規模臨床試験を進めていくことが非常に重要なのではないのでしょうか。



井林雪郎 氏
Setsuro Ibayashi

画像診断の役割

■急速に発展しつつある画像診断技術

松本 脳血管障害の予知・予防を進めるうえで画像診断は欠かせません。特に日本は脳ドックが700施設以上も稼働しており、サブクリニカルレベルでの脳血管障害が高頻度に見つかっている世界でも唯一の国ではないかと思っています。

畑澤 脳卒中の画像診断について考えてみますと、検査自体どんどん非侵襲的になってきています。かつては血管撮影が主でしたが、X線CTが登場し、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血が簡便に鑑別できるようになり、診断、治療成績が一挙に向上しました。しかし、脳卒中の予知・予防のための画像診断となるとMRIを待たなければなりません。MRIは放射線の被曝もなく、血管の情報と脳組織の情報を無侵襲に得ることができます。ここ10年間で非常に普及しました。これによって脳ドックがどんどん広がり、症状が出る前の血管や脳の画像をみるチャンスが増え、脳卒中発症前の状態がわかってきました。

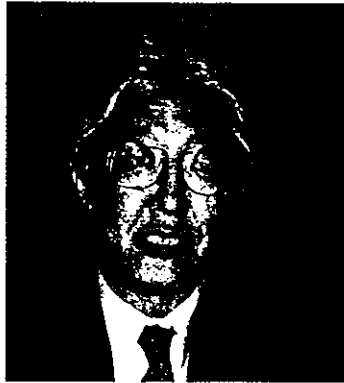
予知・予防における画像診断の位置づけですが、疫学研究では、高血圧や糖尿病など脳卒中の危険因子が明らかになりましたが、個人がどの程度脳卒中になりやすいかまではわかりません。画像診断では個人のレベルでの危険度を推

定します。たとえば、同じ高血圧でも病変が少ない人もいますし、無症候であっても小さな病変がたくさんある人もいます。未破裂動脈瘤や血管狭窄がわかります。撮像法によっては、非常に小さな血液の成分が脳内に沈着している例もみられます。これは微小な脳出血か、出血性梗塞のようなパターンかもしれません。原因はまだ十分にはわかっていないのですが、患者はそれを見せられますと、無症候であっても説得力のあるデータになります。高血圧を予防しなければいけない、タバコをやめなければいけないと思っていても実行できない人がほとんどですから。

病気が起こってからの画像診断も大事ですが、なによりも予防が重要ですから、なるべく多くの人が受けられる体制をつくる必要があります。

■画像診断をいかに活用していくか

畑澤 ただ、MRIの場合非常によく見えますが、それが何を意味するか、まだ十分解明されていないところがあります。かつて無症候性脳血管障害に関する厚生労働省の班会議ができ、ガイドラインもつくられました。その当時に比べてもさらにいろいろな病変が見えるようになって解釈が難しくなっています。ですか



畑澤 順 氏
Jun Hatakezawa

ら、病変の意味を正しく理解するための研究が必要だと思えます。

さらにいえば、最終的にその病変の意味がわかったとしても、それを予防するために何ができるのか、薬物治療なり「脳卒中予防十か条」といった方策がなければ、病気だけみつけても患者には何のメリットもありません。画像診断で症状がでる前の病変が数多く発見されるでしょうが、それを発症予防に結びつけるために、やらなければならないことがまだまだたくさん残っています。

日本人での大規模臨床試験の役割は今後非常に大きくなってきますが、そのベースとなるのもまた客観的な画像診断であると思えます。画像によって群分けをしたり、フォローアップの評価をしたり、そういうところにも画像診断を使うべきではないかと思っています。

松本 予防における画像診断の果たす役割は、X線撮影ができるようになって結核病巣が見えるようになり、予防が進んだことと相通ずるところがあるかと思えます。そのとき、混乱を避ける意味でも診断上の言葉を統一し、かつ計測法を標準化していくことが検討された意義は大きかったと思えます。それもあって、リスクの層別化を画像でみていくことがかなり安定した方法論になったと思えます。

脳ドックを受けると8, 9割の方に何らかの病変が見つかるといわれているくらいですので、見つかった病変のリスクレベルに応じた対処法があってこそその画像診断であるということでしょう。

日本脳卒中協会の取組み

■設立の経緯と現在の活動

松本 中山先生は日本脳卒中協会の設立に情熱を燃やし、いち早く取り組んでこられました。中山 日本脳卒中協会は、脳卒中の予防と患者・家族の支援を大きな柱に据えて1997年に設立されました。英国ではすでに100年ほど前からあり、米国においても1920年代ごろから活動を開始しています。日本は欧米に非常に遅れました。

予防という観点から申し上げますと、疫学的な研究が進み危険因子が明らかにされてきました。しかし、発症する前の方々に対して医師は無力です。病院に来ない方いかにアプローチしていくかとなりますと、個々の病院や医師会を中心に健康講座を開く活動などはありますが、病院単位でそういう情報を発信していくのは非常に難しい。そういう点で、日本脳卒中協会という団体が社会に対し、脳卒中の危険因子についての知識を普及することは非常に重要なことではないかと思えます。

日本脳卒中協会でも数年前、危険因子の知識がどれくらいあるか調査しました。大阪を中心に高校生、大学生、勤労者、高齢者を対象に調べたところ、危険因子を1つ以上正確に答えた方は4割しかいませんでした。正しい知識がなければ、予防することもできないわけです。たとえば禁煙、減塩や肥満の解消、運動習慣といった、生活習慣病でいうところの一次予防を進め

ること。そして、たとえば高血圧の場合、40歳代ではほぼ7割が治療を受けていないという調査結果が出ています。高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動をもっている方に病院に来て治療を受けていただくことは非常に重要な課題だと思います。

■わかりやすい啓発活動

中山 そこで日本脳卒中協会では、一般市民を対象に毎年、脳卒中市民シンポジウムを開催して啓発活動を行っています。また、ホームページ(jsa-web.org)を設け、インターネットを通じて情報発信をしています。秋田、横浜、山形、熊本に支部があり、高知にも新たにできましたので、支部単位でそういった啓発活動をしています。脳卒中は冬に多いというイメージが強かったのですが、厚生科学研究「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」(主任研究者山口武典)で急性期の発症状況を調べたところ、春に少なく夏から増えてくるという結果が出た。そこで夏に入る前に警告を発すべきだということで、5月の最後の1週間を「脳卒中週間」として啓発を始めました。昨年(2002)からポスターをつくり、今年はさらに「脳卒中予防十か条」をつくりました。五七五調という日本人になじみやすい形にしています(表1)。

内容は、厚労省の「脳卒中対策に関する検討

表1 脳卒中予防十か条(日本脳卒中協会)

1. 手始めに 高血圧から 治しましょう
2. 糖尿病 放っておいたら 悔い残る
3. 不整脈 見付き次第 すぐ受診
4. 予防には タバコを止める 意志を持て
5. アルコール 控えめは薬 過ぎれば毒
6. 高すぎる コレステロールも 見逃すな
7. お食事の 塩分・脂肪 控えめに
8. 体力に 合った運動 続けよう
9. 万病の 引き金になる 太りすぎ
10. 脳卒中 起きたらすぐに 病院へ



中山博文 氏
Hirofumi Nakayama

会中間報告書」に基づくもので、米国の National Stroke Association でつくられた予防ガイドラインとほぼ一致しています。違いは、米国のものには「脳卒中の危険性を増す循環器の問題がないか、医師に尋ねましょう」という項目があるのですが、わかりにくい。日本ではそれを抜いて「万病の 引き金になる 太りすぎ」ということで肥満の項目を入れました。発症時にすぐに受診することが非常に重要ですので、10番目には米国と同様「脳卒中 起きたらすぐに病院へ」としました。

危険因子のコントロールによって発症はかなり抑えられるのですが、実際のところ、高血圧の治療によっても4割しか予防できません。逆にいうと高血圧の方の6割は降圧治療を受けていても発症してしまいますから、起こった場合のことはリスクマネジメントの最後として常に考えなければいけません。今年の脳卒中週間には、これを全国の郵便局に貼っていただくことにしました。また、この普及のために、ビデオをつくっており、全国の患者の会に配布して、より多くの方々に知識をもつていただくことを目指しています。

■「崖っぷち予防」の必要性

松本 脳卒中予防十か条は米国で最初につくら

れ、ネットでも公開されています。ようやく日本でも提示され、大変嬉しく思います。一次予防が非常に重要で、二次予防も大事なのですが、その間を埋める意味でリスクがある方には画像を撮っていただき、1.5次予防も心がけていく必要があると思います。脳の中にはすでにある程度の変化があるが、まだ戻しうる段階で押し戻す、あるいは進行しないように留めていくことも必要だと思うのです。これを九州医療センターの岡田先生は「崖っぶち予防」と言われましたが、暗闇のなかで崖っぶちを歩いている方を灯りで照らして落ちないようにすることも大事だろうと思います。崖から遠い場合はそれほど心配ないとしても、どこを歩いているのかわからないうちに落ちてしまうのは悲しい。

急性期 Brain Attack の治療

■薬剤、診断技術の発展と体制の遅れ

松本 不幸にして発症する場合があります。それに対する体制を整えるといっても、これまでは坂を転げるようなもので、きっちりした治療法がなかった。現在では、場合によっては坂の上まで押し戻せる時代になったかと思いますが。

井林 いわゆる脳梗塞の超急性期治療が可能となったのは、それに使用できる薬剤が登場したからですね。1995年にt-PAという血栓溶解薬が論文で発表され、翌年にはFDAがこれを認可しました。この薬は静注で使え、発症後3時間以内に使用すれば3ヵ月あるいは1年後の予後がいいと報告されました。同時に、非侵襲的かつ早期に虚血病変をとらえることのできる拡散あるいは灌流MRIという技術が発展し、狭心症や心筋梗塞を心電図で診断するように早期のペナンプラや脳梗塞の診断が可能になりました。

た。これらの2つが組み合わさって脳卒中の急性期の治療が可能になってきたと思います。

脳卒中は一刻を争う病気であるという認識からbrain attackという言葉が使われるようになったと思うのですが、発症3時間以内に的確な診断・治療を施すためには、専門のスタッフが24時間病院に待機していなければならない。そういう意味で、まずon callで専門医が診断・治療に当たることのできる体制づくりが必要だと思います。内科系の専門医だけではすまない場合もあり、脳外科専門医、神経放射線科、急性期リハビリ医との協力体制が必須でしょう。看護師・理学療法士などパラメディカルの人たちとの連携も重要で、チーム医療の体制が整っていないければなりません。大学病院や脳卒中センター、市中の中規模病院においても脳卒中のスタッフをそろえ、チーム医療が可能な病院が地域ごとに分散してあることが理想だと考えています。

■専門医養成制度とチーム医療の確立

井林 脳外科医、リハビリテーション医、内科医、神経内科医に対し、脳卒中専門医の資格制度がようやく今年から始まり、すでに第1回目の認定医が決定されたかと思います。

脳卒中に対しては診断だけでなく、循環動態や再発予防などを含めた修練を積んだ脳卒中専門医が必要になります。脳卒中専門医が一般の神経内科医と違うのは、高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動といったcommon diseaseに普段から接しており、実際にこれらの患者を診断し、治療している点です。脈管学をメインとする生活習慣病を全体的に理解できて、脳卒中を中心に診療するstrokologistというか、脳卒中専門内科医が必要だと思います。脳卒中専門医を軸にチームを組み、患者が搬送されれば、いつでも15分以内に患者を診察し、しかも発症3時間以内にCTやMRIを含めた必須検査をすませて、

急性期特殊治療に当たることが大事だと思います。

ただ、stroke care unit (SCU) などのシステムをつくるためには資金が必要ですし、設備としてある程度の広さのスペースや機器、チームを組むための人材など、これらがそろわなければできません。心臓疾患にはCCUがありチーム医療も進んでいるのですから、単一臓器疾患としてはきわめて多い脳卒中に関しても国がもっと目を向けてくれればと期待しています。

前述の脳卒中専門医に関してですが、脳外科あり、内科系あり、放射線科あり、リハビリありで、複数の科にまたがった専門医制度であり、恐らくわが国では初めての制度だろうと思います。それだけに、当たり前のことですが、お互いが協力しつつ、あくまでも患者中心の体制づくりが必要になってくると考えています。

松本 日本では特に急性期治療に関する体制づくりが遅れていると思うのです。米国ではすでに、脳卒中を専門とする神経内科医 (stroke neurologist) と画像診断の方々、脳神経外科医や、特に critical care medicine の協力により脳卒中センターをつくらうとしています。脳卒中は循環器系を土台とした発症であり、起こった後は神経の症候を呈するといった両方にまたがる疾病で、日本ではどちらからも十分認知されていないところがあったと思います。ようやく専門医制度が実現し、これからスタートという段階です。

社会全体での取組み

■ジェネラル・スタッフが足りない

畑澤 脳卒中を放射線科、画像診断の立場から考えてみますと、病因と病態が非常に多彩であることが特徴です。虚血性脳血管障害であって

も、いろいろなステージがあり、そのときどきで治療法が選択されます。血栓溶解療法が可能かどうか、それとも出血性梗塞の可能性が非常に大きいのか。タイムリーな判断が求められますので、放射線科の中でもきわめて専門性の高い領域だと思います。ところが、最初にCT検査を行うことが多いですが、出血、梗塞、くも膜下出血の3つが区別できればいいぐらいのレベルでしかトレーニングがされていません。まれな病気ほどみんな興味をもって勉強し、common disease であるがゆえに興味をもたれなかったという側面があります。しかし、正しい診断に基づいた治療により、予後の改善が期待できます。その教育やキャンペーンが放射線科医にとっても診療の先生方にとっても非常に大事ではないでしょうか。

秋田で10年ぐらい経験しましたが、脳卒中は特に夜や明け方に多い。土曜日、日曜日も非常に多いし、お正月も多い。発症3時間以内に検査を終了するとなると、放射線科医と技師は常駐していなければいけません。技師はCTもできMRも動かさねばいけない、アンジオグラフィ、核医学検査もしなければいけない。そういうジェネラル・スタッフを育てるには何年もかかります。

脳卒中を軸にしてもう一度トレーニングの仕方なり認識を変えなければなりません。今まではCT専門、MR専門、アンジオグラフィ専門といったように分かれてトレーニングを受けていたのですが、急性期脳卒中を扱う病院では技師も病態を熟知していなければスムーズに進みません。現状をみますと、確かに拡散強調画像はパワフルで診断能力も非常に高いが、患者が来れば24時間いつでも検査が可能かという、対応できる病院はまだきわめて少ない。

これはやはり体制の問題ですし、また拡散強調MRIができれば、治療成績が非常に上がることを知ってもらう必要があります。拡散強調

MRI は他の病気でも使っていますが、脳卒中の場合の重要性はほかの病気に比べると格段に高く、心筋梗塞の心電図に匹敵するぐらいの重要性ですから、それを認知してもらいたい。

■社会や家族を巻き込んだ体制整備の必要性

畑澤 この問題は病院スタッフだけではなく、装置メーカーにも十分に認知してほしい。簡便に扱えるようにしてもらわないと普及しないと思います。医療スタッフの啓蒙も必要ですし、周辺の装置メーカー、核医学メーカーであれば薬の供給体制などまで含めたキャンペーンが必要になってくる気がします。

最近、AHA で脳血流のイメージングのガイドラインを発表しています。虚血性脳血管障害の場合、血流量がどの程度あるかがその後の患者の治療方針や治療の効果を critical に決めますので、その血流を測る方法も重要です。今はたくさん機器があるうえ検査の選択肢も多いので、ある程度標準化、簡便化すること、短時間で終わることなどをメーカーも含めて考えていかないと「血流は非常に正確に測れるが、データが出るのに治療可能な3時間を過ぎました」では意味がありません。

松本 社会への広報的な面も必要になってきますね。特に急性期は critical ですから。

中山 この10年間に脳卒中治療に大きな変革をもたらした柱は、1つはt-PAに代表される超急性期から急性期にかけての治療技術と画像診断の技術が非常に進歩したこと。そしてもう1つは、stroke unit で治療すると予後が非常によくなることが明らかになり、欧州を中心にstroke unit に患者を搬送するようになったことです。いかに速く、そして、いかに専門チームがいるところに行くか。この2つの柱が大きな変革をもたらしました。

そこで問題になるのが、患者自身あるいはご家族が「これは脳卒中だ」と判断することと、

そう判断したときの対応、この2つが決め手になります。そのためには脳卒中の症状についての正確な知識をもち、発症のときにどうすればいいのかわかっていただくことが必要です。先の調査では、症状については1項目以上答えられる人が3割と、危険因子の知識よりもさらに少ないという状況でした。米国で行われた調査と比較しても日本人の脳卒中の危険因子と症状に関する知識は乏しく、今後それを広めることが大事だと思います。

次に「脳卒中が起きたらどうすればいいか」ですが、これはすぐに救急車を呼ぶことです。非常に簡単なことですが、発症から病院到着までの時間を短縮する非常に大きな決め手であることがいくつものスタディで報告されています。その点をもっと市民に知っていただかなければいけないと思っています。ただ、ここに1つの問題点があります。知っていただくのはいいのですが、受け入れ態勢ができていないと、救急車を呼んだものの専門医のいない病院に運ばれてしまい、かえってマイナスになります。ようやく専門医制度ができましたので、救急隊にそういう施設に関する知識ももっていただけるようにすることが大事と考えております。松本 情報公開とともに、地域の医療機関などのネットワークづくりを進めることも必要ですね。

■細胞レベルでコントロールできるのが理想

松本 脳血管障害は「脳血管事故」ともいわれます。事故の規模によって発生する問題には程度の差がありますが、事故を防ぐためには一つひとつの事例についてそうした調査を怠らず、予防システムのアップを図る必要があります。交通事故でいえば、いかに防止していくか、起こったらいかに対処するかということに似ている。

基礎的な検討をやっておりますと、神経細胞

は循環を少しでも途絶すると障害を被りやすいことがわかります。細胞レベルでもそうです。最近では large vessel disease (大血管病), small vessel disease (小血管病) など、障害される血管の規模に応じて脳血管障害を区分けするようになりました。心臓から血栓が飛んできた場合は別ですが、どの血管が障害されるかという意味では同じようなことです。細胞レベルまで考えると、今後は microvessel disease (微小血管病) といった点まで含めてコントロールできてこそ、脳を守れるのだと思うのです。“brain attack” とは、どちらかといえばより大きめの血管での事故と、それによって生ずる stroke という比較的はっきりした病態、症状を示す言葉ですが、それですらまだ十分には認知されていません。

一方、微小血管レベルの問題は failure であり、脳不全、認知機能障害があてはまるのではないかと思います。アルツハイマー病ですら予防できるのではないかとといったデータが出されており、特に Syst-Eur では 5 割の抑制率ですので、非常に価値があるかと思えます。vascular theory がアルツハイマー病についてもいわれておりますが、その病態の本質は微小血管の問題ともいえるかもしれません。そういう意味で brain attack and failure の制圧に向けた予知・予防、急性期対策といった問題は、高齢化社会ではきわめて大事だろうと思えます。

近未来の展望

■治療ガイドライン整備の方向性

松本 治療ガイドラインが整備されゲノムが解読されてきました。画像も大きく進歩しています。それらのインパクトや夢も含め、予知・予防、治療などの展望を伺いたいのですが。

井林 治療ガイドラインについては AHA が十数年前から何回かに分けて出しています。今年も ASA から急性期虚血性脳血管障害の治療法についてガイドライン改訂版が出ました (Stroke 2003 ; 34 : 1056-86)。日本でも脳卒中学会が中心となってガイドラインづくりに取り組んできまして、いよいよ今年中には日本版ができあがります。

しかしエビデンスを得るために文献を検索しますと、欧米の論文ばかりで日本のものはほとんど引かれていません。ですから、欧米人の手引書を日本人にそのまま当てはめる気にはなれないのが実情です。ガイドラインをつくられた先生方もそれを望んでいるわけではなく、利用できる場所は参考にしてもいいといったところだろうと認識しています。日本ならではのエビデンスを出そうとするいくつかのスタディも進行中ですので、日本人による日本人のためのガイドラインが将来はできるだろうと期待しております。

もう 1 つは、SCU が全国的に整備され、3 時間以内に脳卒中の急性期治療が可能な施設が増えてくると思うのですが、そういった施設では均一な診断と治療をしないといけない。そのためには統一マニュアルを形づくっていく必要があるのですが、現在、満足できるものが十分とはいえないのです。島根医大の小林教授が共通データベースとして JSSR (Japanese Standard Stroke Registry) をつくり、それを利用している施設もあると思いますが、全国すべての病院でそれを用いるのは難しい。地域ごとの医療機関がある程度統一したマニュアルや全数登録制のデータベースをつくり、それがいくつか集まって最終的に統一したネットワークシステムが完成されるのが理想です。時間はかかるかもしれませんが、均一の診断・治療をもとにしたデータを集積しないと有用なエビデンスは得られないと考えます。

■ポストゲノム時代への対応

井林 脳卒中にいかなる遺伝子が関係しているかについてわかっているのは、ACE 遺伝子の多型、LPa (リポ蛋白 a) 多型、ホモシステイン酵素多型など限られたものですが、大規模データベース化していけば脳卒中患者、しかも病型別に共通部分が判明してくるだろうと思います。年齢・性などをマッチさせた病気でない健康人を対照にしなければなりません、そういった意味で久山町のような臨床疫学研究とのティアップも必要になってくるでしょう。それは決して不可能な時代ではなくなっているのです、恐らく近い将来、脳卒中に関するゲノム解析はかなり進んでくるのではないかと期待しています。

■神経血管イメージングの将来

畑澤 現状をみると、画像診断の標準化もかなり大事な要素だと思うのです。A という施設では画像からある病名をつけていて、ほかの病院でもそれと同じ診断をしているかという、必ずしもそうではありません。

松本 JET (Japanese EC-IC Bypass Trial) でも MELT (MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial) でも問題になっていましたね。血流トレーサーや機器で脳循環予備能や early CT sign に違いがある。

畑澤 ええ。チャンピオンデータで「この装置でここまでわかる」ということと、実際の使われ方のギャップはまだかなり大きいのではないかと。ですから脳卒中の医療という面で考えてみれば、標準化、簡便化、普及がここ 10 年ぐらいでできると思います。

ポストゲノムについていえば、サイエンティフィックな意味で脳卒中についてもいろいろなことがわかってきました。しかし、そのように新しくわかってきた生命現象に対応するイメージングの手法はまだ今はできていない。それを

客観的に画像化する手法はここ何年かの間に必ず必要になってくると思います。また、再生医療や遺伝子治療という機能の再生を目指した場合の効果判定する手法として functional imaging が役割を担わなければいけない。ですから、一方で普及を図ること、もう一方で脳卒中の病態を客観的にとらえるための方法を開発すること、この 2 つがベクトルになって、ここ 10 年は進むのではないかと。もう 1 つは、画像診断が担う役割です。動物実験のレベルでは「再開通すればこのように戻る」などわかっているのですが、患者でも同じことが起こっているかという、それはなかなかわかりません。動物でわかっている病態を患者で観察する手法としては、今のところ非侵襲的なイメージングしかありません。動物実験では非常に効果があったが患者ではどうなのかと。

松本 逆に、画像技術は随分進んでいるけれど chemical microsphere でみたものが、基礎的にはどのような病態なのかといった臨床と基礎とのクロストークはまだまだ不十分なように思います。クロストークがどんどん進み、遺伝子治療をしたときに、その治療薬がどの程度到達しているかなどが治療との絡みでわかるような情報のイメージングが進めば、これは本当にすばらしい夢になるかと思っています。

■日本脳卒中協会活動の将来の夢

松本 夢にとって現実には常に必要なものだと思います。研究に関していえば、学会で発表される研究は夢であり、それを標準化やガイドラインといった形で実際に底上げをしていくことで価値ある現実になる。そういう意味で常に現実を変えていこうと取り組んでいってほしいのが日本脳卒中協会ではないかと思っています。

中山 医療の観点からは「こういう治療が一番理想的だ」とはいえるのですが、それを実現するためには予算や、病院の組織改変が必要であ

り、地域の救急医療体制、リハビリテーションシステムなど、多くの変革が必要になると思うのです。そういうものを動かすには医療従事者が学会でアピールしているだけではだめで、より広く一般市民、患者に、そういう方法を実現すればもっとメリットがあるということを理解していただき、市民の声、患者の声として行政、政治サイドに伝えて社会を変えていくことを実現していかないといけない。そのあたりが将来的に日本脳卒中協会の非常に重要な役割になってくるのではないかと思います。

また、日本脳卒中協会の大きな柱としてきたのが連携です。今後、各地域で治療体制を整えていくには、行政、救急隊、かかりつけ医、急性期医療を担う病院、回復期・維持期のリハビリテーションを提供する医療・福祉機関の連携が不可欠です。そのためのネットワークをつくっていく。これが日本脳卒中協会の大きな仕事になってくるのではないのでしょうか。全国規模の仕事に加えてそういった各地域での支部活動を大きな柱にしていきたいと考えております。

患者・市民との連携としては、より多くの方に日本脳卒中協会の電話相談をご利用いただけるようにしたいと願っております。

松本 brain attack and failure は、日本人あるいは日本の将来にとって非常に大きな問題で、対処を誤ると随分元気のない国になると思います。逆にうまく対処できれば、欧米諸国はもとより、今後高齢化が急速に進行するであろう中国などにも、かくあるべしというモデルを出していける可能性がある。英米医療の思想的バックボーンをつくられている William Osler 先生は “The practice of medicine is an art, based on science.” と言っています。そのためには夢をもってどんどん変えていく。サイエンスも大事ですがそれをアートとしていくためには、いろいろな方々とともにチーム医療を実践していく必要がある。それを担う人材を育てていくことが、近未来における脳卒中あるいは痴呆症を制圧するうえでキーポイントになるのではないかと強く感じました。本日はどうもありがとうございました。

座談会

脳血管障害治療のcontroversies

出席者(発言順, 敬称略)

山口 武典(国立循環器病センター名誉総長)

井林 雪郎(九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授)

端 和夫(太平洋脳神経外科コンサルティング代表/札幌医科大学名誉教授)

永廣 信治(徳島大学医学部脳神経外科教授)

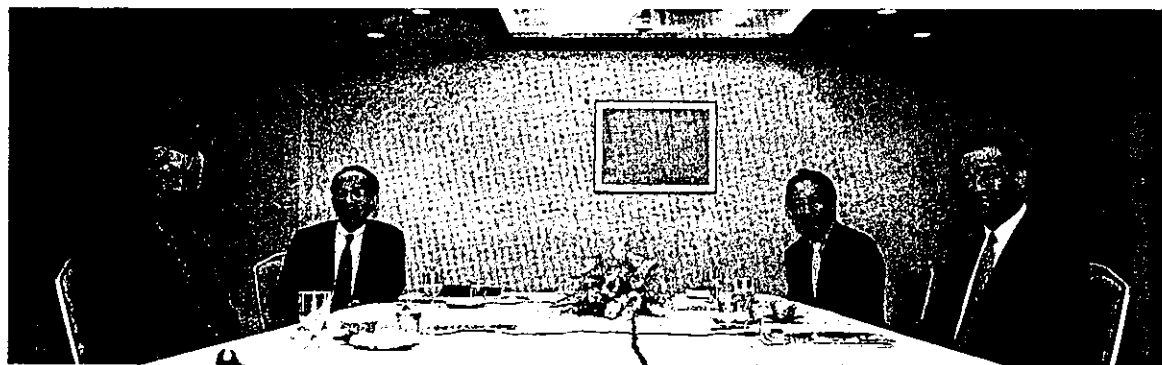
山口(司会)——本特集は「脳血管障害における controversies」ですので、座談会では論文で取り上げた以外の controversies についてお話を伺いたいと思いますが、まずはその前にエビデンスレベルの高いデータとはどのようなものかということについて議論したいと思います。

確立された治療法とは？ 治療ガイドラインの意味

山口——近年、各学会で治療ガイドラインを作成する動きが盛んですが、ガイドラインで推奨される治療法にはエビデンスレベルの高いデータが存在する治療法が優先されます。Level I のエビデ

ンスがあり、recommendation Grade Aが最も確立された治療法となります。このLevel I のエビデンスとは、複数の randomized controlled trial (RCT) のメタアナリシスによる結果が得られているものとされます。ただ、小規模試験の寄せ集めによるメタアナリシスの結果ではレベルが高いとは思いますが、本当にエビデンスレベルの高いデータとはどのようなものなのでしょうか。

井林——Retrospectiveではなくprospectiveに患者さんを無作為化し、多数例でみていくことが基本になると思います。一般的に数百例程度の小規模集団ではデータが出にくいといわれていますので、1つの研究で1,000例以上のRCTであることが前提条件だと思います。





山口 武典 氏

そのようなRCTを集めてメタアナリシスを行うことが理想なのですが、疾患によっては1,000例を集めるのに非常に時間がかかるなどの制約があります。脳の領域では、手術の問題が絡むと患者さんが術後の寝たきりなどの悪化を心配して躊躇するといったデリケートな部分もありますので、難しい領域ではないかと思えます。

山口——「数が多い方がよい」という風潮から「数だけ集めればよい」という考え方が一時強かったように思います。そうするとごくわずかの差まで検出されてしまいますので、最近ではNNT (number needed to treat) も問題になってきました。

ガイドラインの作成にあたって、外科と内科の先生では考え方に相違点も多いと思うのですが、いかがでしょうか。

端——ガイドラインの作成には「正しい治療を広める」という目的と、「合理的な治療を広めて医療経費を削減する」という目的があると思えますので、ガイドラインではどうしても簡素化された治療方法を推奨する形になりがちです。薬剤の選択に関してはRCTがある程度存在しているのでエビデンスレベルも高いのですが、外科治療の場合、エビデンスがあるのは内頸動脈狭窄症ぐらいで、その他にはRCTに匹敵するstudyが存在しません。そうすると、手術の適応あるいは積極的な治療を行うべきかどうかという場面になった場合、積極的な外科治療を推奨しにくくなります。

山口——「積極的」というのは、いわゆる先進的、あるいは試験的治療ですね。それは確かにあるかもしれませんが、外科におけるガイドラインを作成

する場合、術者の技術レベルがほぼ一定であることを前提としなければ非常に難しいですね。

また、最近は訴訟問題も非常に多くなっていますので、「ガイドライン通りに」治療されていないと訴えられることもあり得るのではないかと考えるのですが、いかがでしょうか。

永廣——外科治療のガイドラインの場合、技術レベルの平均値の設定が問題になります。あまり高いレベルでは、それができなかった場合に訴えられる可能性も出てきますから、平均的なレベルでガイドラインは作成されるべきだと思います。

岩手医科大学の小川彰先生が中心となっているJET (Japanese EC-IC bypass trial) studyはバイパス術の有効性についてのエビデンスを得る目的で進められているのですが、このstudyには非常に技術レベルの高い外科医が参加しています。そうすると、JET studyでエビデンスが出たとしてもその結果をすぐにガイドラインへ反映できるのか、それはまた別問題になると思うのです。ですから、外科のガイドラインを作成することは非常に難しい作業だと思っています。

山口——ガイドラインは確かに必要ですし、レベルアップにも繋がる。だがその移行期には様々な問題が起こってくるだろうというわけですね。

端——ガイドラインに沿った治療を適用できる症例は全体の何%なのか、これがわかるといいのですけれども……。私は50%以下ではないかという印象を持っています。

山口——私は、ガイドラインはあくまでも「平均的な治療」であって、それ以外の治療は医師の裁量、実力などによって左右されるので、ガイドラインがあるからといって、神経質になり過ぎる必要はないと考えています。

永廣——血管内治療など新しい治療法も薬剤も日々進歩していますので、ガイドラインを作成しても1~2年後にはまた新しい治療法が目立ちます。新しい治療法をどのようにガイドラインに取り入れるのか。エビデンスはなくても「これがよい」とわかってきているものもあります。ガイドラインは常に改訂していくべきものだと思いますね。

山口——外科の場合、エビデンスが確立されていないうちに次々と先進的な医療がなされて、もはや無作為化できない手術法が多いですね。しかし、本当によいとわかる前からその治療法を一般化するわけにもいきませんので、内科の薬物療法とは違う、非常に難しい問題があるなと思います。

端——例えば血栓溶解療法の場合、現在は静脈内投与のデータが圧倒的に多いですね。これらのデータをもとにガイドラインを作成するとすると、やはり静脈内投与が推奨されることとなります。しかし、私個人の意見としては、動脈内投与の方が恐らく再開通率も高くtime windowも広いのではないかと考えていますので、ガイドラインによっては動脈内投与が行いにくくなるというマイナスの面もあるかなと思います。

Controversialな治療法

1. 血栓溶解薬の動脈内投与と静脈内投与

山口——それでは、まずは血栓溶解療法を行う上で、動脈内投与と静脈内投与のどちらがよいのか、それぞれの長所・短所もあると思うのですが、この選択についてご意見をお願い致します。

端——動脈内投与の利点は機械的な血栓の溶解が可能である、つまり再開通が起こりやすいということです。高濃度の薬剤を局所的に注入することができ投与量も減量できるので、血栓溶解薬による合併症も少なくなると考えられます。

井林——動脈内投与の場合には、手技に習熟した医師が常にオンコールで担当してくださる、そのうえ、もしも術中に出血を起こした際でも即座に開頭できるシステムが確立された施設でなければいけません。また、血管内治療専門医の数は非常に少ないので、「全国どこでもできる」治療というレベルにはないと思います。

それに対して、静脈内投与は、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) rt-PA Studyのグループで初めて報告されたように、出血などの一部適応外の症例を除けば、発症3時間以内の脳梗塞であれば、病型に関係なく3ヵ月ないし1年後の転帰がよいという結果でし

た。Brain Attackという病態を考えた時、CTやMRIがあり脳卒中専門医がいる病院であれば、実践可能かつより現実的な治療法だと考えられます。山口——そうすると、治療を受ける患者さんも増えてくるということですね。

井林——静脈内投与は動脈内投与に比較してtime windowは短くなると思いますが、rt-PAが認可となれば治療の恩恵を受けられる患者さんの数は増えると思います。

山口——それでは具体的に、発症2時間で来院された患者さんで、CT上はearly CT signもない場合、先生方は静脈内投与と動脈内投与のどちらを選択されますか？

端——非常に早いタイミングで来院され、溶解可能な患者さんでしたら、私自身の経験はないのですが、studyの報告¹⁾がありましたが、静脈内投与をまず行って様子を見て、効果がない場合は動脈内投与を行うという方法が現実的ではないでしょうか。

永廣——私どもの施設ではまずMRIを撮影し、そのdiffusion-perfusion mismatchをみて適応を決定しています。早い時間であればどちらでも早くできればそれがよいと思います。しかしtime windowから外れる場合もあるので、発症3～6時間でも効果がある例の適応を決定するにはdiffusion-perfusion mismatchが非常によいと思います。山口——diffusion-perfusion mismatchがしっかりと存在する場合にはどちらを行いますか？

永廣——今はrt-PAが国内未承認ですので、すべて動脈内投与を行っていますが、認可されれば、非常に早い時間ならばまず静脈内投与を行うこともあり得ると思います。

内頸動脈の塞栓症は非常に選択が難しいと思うのですが、1～2時間以内に来院された患者さんでもdiffusion MRIで広範囲に高信号を示す例があるのです。そのために、たとえ再開通できたとしても予後が非常に悪いと思います。

山口——CTだけではわからない、ということもあると思いますね。

永廣——CTも全国でstudyをやっていますので当然CTでみていかなければならないのですが、や



井林 雪郎氏

はりMRIの方が直接的でわかりやすいと思います。
端——現実的にはまずCTを撮ることが多いですね。CTを撮った時点で静脈内投与を始めて、症状だけみています。

永廣——本当はMRIを最初に撮影できるシステムがよいのですが、なかなか普及していません。

井林——脳出血を除外する必要があるのでCTを最初に撮るのだと思いますが、今年の国際脳卒中会議ではMRIで急性期の脳出血を描出する方法が発表されていました。このような方法が確立されれば、MRIが普及している我が国では将来CTを省略できるかもしれませんね。

山口——昼間はMRIが撮れるけれども夜間は撮れないという施設が意外とありますよね。

端——そうです。札幌医科大学にSCU (Stroke Care Unit)を導入した時も、30人ほどいる放射線技師のなかでMRIを操作できるのは6人程度でした。6人で24時間対応はとても無理ですので、MRIを操作できない技師の教育に約1年を費やしました。

永廣——徳島大学の場合は、放射線科の医師が必ず24時間対応してくれます。

山口——動脈内投与はtime windowが延長できるのはよいのですが、選択的動脈内投与の操作に時間がかかるので、両者の兼ね合いが難しいと思うのですが……。

端——動脈内投与を行っている施設ではたいていdiffusion-perfusion mismatchの評価を行っていると思いますので、その意味では「発症後3時間」だけで考えなくても、もう少し病態を加味してtime windowを広げられることもできるでしょう。

井林——実際に先ほど端先生がおっしゃいましたが、まず静脈内投与を行った後に動脈内投与を加えるEmergency Management of Stroke Bridging Trialというstudy¹⁾もアメリカで組まれていますね。
山口——やはり将来的には両方可能になるべきですね。普及という面では静脈内投与がよいのですが、治療目標を的確に狙う面では動脈内投与の方が優れていると私も思います。現在進行中のMELT-Japanにも期待が高まりますね。

2. もやもや病のSTA-MCAバイパス術の適応

山口——外科の話題になりますが、外科で最もcontroversialなのは、出血を起こしたもやもや病の患者さんにSTA-MCAバイパス術を行うメリットはあるのだろうかということです。虚血型についてはほとんどバイパス手術を行います。prospective studyができないほど普及している一方で、実際には明確なエビデンスがありませんね。
永廣——確かに大規模なprospective studyはありませんね。しかし、バイパス術施行群は予後が非常によいものですから、「虚血型についてはまずバイパス術」でコンセンサスが得られているのではないかと思うのです。間接血行再建術か直接血行再建術のどちらを選択するのは施設によって異なると思います。

出血型については非常にcontroversialだと思います。明確なエビデンスもありませんから、これも現在、全国規模のstudy〔JAM (Japan Adult Moyamoya) Trial〕で出血型を対象としたバイパス術の有効性について調べています。

端——私もこのstudyが始まる前までは、出血を予防する目的ではなく、出血している患者さんでも虚血が起こる可能性を考えてバイパス術を施行していました。

井林——若年者の虚血型にバイパス術がよいというのは単純に考えてもわかるのですが、「出血型もやもや病にバイパス術を施行して血流が増えた場合に、逆に脆弱な血管は大丈夫なのだろうか」と内科の立場としては考えてしまいます。バイパス術を施行して出血を繰り返すことはないのでしょうか。

端——バイパス手術によって出血が増えるという印象はありません。

永廣——理論的には、バイパス術によってもやや血管が少なくなり、かえって出血を防ぎ得るのではないかと考えています。

山口——脳の血管を実際に手術室で見たことのない医師にとっては非常に不思議なことなのですが、脳血管撮影で中大脳動脈は全く写らないで、もやもや血管しか見えない場合、中大脳動脈はどうなっているのでしょうか。

永廣——中大脳動脈は、少しcollapse的な感じではありますが存在していますよ。血流が中大脳動脈に流れないので、back flowで写ることもあります。

山口——Back flowでも写らない場合も多いと思うのですが……。

永廣——それでも血管は存在していますから、バイパス術で吻合できなかつたことはありません。

端——血管撮影の感度や造影剤の問題も考えられますよ。間接吻合を推奨している方々は「つながらない場合があるから」とおっしゃいますが、そのようなことはあまりないと思います。

井林——一見collapseしたような血管に吻合した時にいわゆる過灌流は起こらないのですか。

永廣——出血まではありませんでしたが、過灌流の症候がみられた例もあります。私も、頭痛などの症状が出現したのでSPECTを撮ったところ、過灌流になっていた症例を経験したことがあります。

山口——まとめますと、虚血型のもやもや病に関しては、STA-MCAバイパス術はほぼ確立されたものであり、出血に関しては現在行われているstudyの結果を待つという状況なのですね。

3. 頸動脈内膜剝離術とステント留置術

山口——外科の話題でもう1つ、最近盛んに行われるようになりましたステント留置術と、頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy: CEA)について伺いたと思います。ステント留置術がCEAに取って代わるのかどうかは非常に興味のあるところだと思いますが、現時点では外科の先生でも

controversialなところがあるのではないかと思います。

永廣——CEAについては、日本のエビデンスはありませんが、外国で既にNASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) や ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) などのエビデンスが出ましたので、確立した治療法だとは思いますが。

ただ、NASCETではハイリスク症例が除外されていたので、心臓が悪い症例や超高齢者、反対側に閉塞がある症例に対するエビデンスはありませんでした。このようなハイリスク症例に対して最近ではステント留置術を行っています。最初は経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)から始まったのですが、最近ではステントの技術も非常に進歩しています。ステントの問題点として術中に塞栓の合併症を起こす場合があるのですが、プロテクティブバルーンを使う技術が進歩し、合併症も減少しました。

現在、私どもの施設も含め、多くの施設はCEAを基準にしていると思いますが、例えばCEAを施行して再狭窄が起こった場合や心臓が非常に悪い場合、冠動脈にも狭窄があるために両方の治療を行わなくてはならないハイリスク症例を対象にステント留置術を行っています。

技術が進歩し、副作用も少ないので、CEAよりもステント留置術を優先している施設も増加しています。昨年、富山医科薬科大学の遠藤俊郎先生が全国統計をとったところ、約3分の1はステント留置術を施行している結果でした。

山口——適応が拡大しているのでしょうか。

永廣——確かに、日本人には少ないと言われていた頸動脈病変が、近年は増加傾向にあります。NASCETの適応除外例であるハイリスク症例にはステント留置術を行う、あるいはステントそのものの適応も拡大しつつあるのだと思います。

ただ、「ハイリスクについてはステント留置術の方が予後良好」という結果も外国では出ていますが、はっきりとしたエビデンスがない現在進行形の治療法ですから、そのような意味では非常にcontroversialな治療法だと思います。



端 和夫 氏

山口——CEAには制約もありますが、ほぼ確立された治療法と言えるでしょう。しかし患者さんとしてはステントの方が楽ですし、よさそうな印象なのですが、井林先生、何かご意見はございますか。

井林——CEAの場合は米国での成績ではありますが、NASCETやACASなどの確立されたエビデンスもあり、手技にも慣れた先生が多いという意味で、適応があれば有症候性の患者さんに手術を薦めております。内頸動脈系のステント留置術の患者さんはほとんど経験がありません。ただ、狭窄部位が椎骨脳底動脈系にあるケースでは、ステント処置をして頂いたこともあります。

1人の患者さんの脳卒中再発を防ぐために何人にCEAを施行すればよいかというNNTの数字を調べたところ、有症候性内頸動脈狭窄(70%以上)のCEAではNNTが1桁(4~5人)なのですが、無症候性内頸動脈狭窄(60%以上)の場合には42~43人と約10倍の差があるのです。

私としては、無症候性頸動脈狭窄病変の場合には、リスクファクターがあれば、まずはそれを治療しながら抗血小板薬で経過観察というスタンスをとっています。有症候性の場合には、外科の先生が最終的に判断して決定されるのですが、現時点ではやはりCEAを依頼するケースが多いと思います。

端——井林先生のお話に関連しますが、ACASのデータは非常に限られた症例で、メリットも非常に限られています。しかも外国のstudyですから、日本の症例に本当にあてはまるかどうかは非常に疑問です。無症候性・症候性頸動脈狭窄について

は日本独自の成績を出すべきだと思います。日本人と欧米人では動脈硬化のレベルも違いますし、心疾患の患者さんの割合も違うと思います。

山口——ステント施行中にTCD(transcranial doppler ultrasonography)を行うとHITS(high intensity transient signal)が高頻度に検出されるのですが、protective balloonをつけるると全く検出されないことはあるのでしょうか。

永廣——Diffusion MRIで観察したところ減少はしていますが、ある程度の高い頻度、約20%は飛んでいてdiffusion MRI上で異常が出ています。ステントとCEAを比較した場合も、CEAの方が頻度が低いという成績がありますので、確かに問題点はあると思いますね。

山口——お互いに適応を決定してからRCTを行っていかねばなりませんね。現状では、まだどちらともつかないわけですね。

4. 高齢の非弁膜性心房細動(NVAF)患者での抗血小板薬の有用性

山口——それでは、内科的な話題に移りたいと思います。脳卒中のリスクのなかでは心房細動が大きな問題になってまいります。特に高齢者の場合は塞栓症をより起こしやすいのですが、抗凝固療法を行うと出血しやすいというジレンマがあります。それに対して「高齢者には抗血小板薬でよいのではないか」という考え方もあると思うのですが、井林先生からお話し頂けますか。

井林——2002年に出たAntithrombotic Trialists' Collaborationのメタ分析のデータをみると、閉塞性血管障害の高リスク患者において脳卒中・心筋梗塞・血管死の3血管イベントは抗血小板療法により有意に減少し、脳梗塞やTIAの既往患者に限っても22%減少することが示されています。アスピリンについてはその投与量を細分化して分析していますが、75~150mg/日という低用量が有意差はないものの最も有効のようでした。

最近、高齢者のNVAFが明らかに増加しているのですが、理論的に抗血小板薬では心臓内の血栓形成を完全には予防できないはずで、NVAF患者における抗血栓療法をメタアナリシスにより解

析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより62%減少し、極めて有効であることが示されています。一方、アスピリンもプラセボ群に比べ22%と少ないながらも有意な減少効果を示すようですが、アスピリンとワルファリンを直接比較すると、その減少効果はワルファリンがアスピリンを有意に30%以上も上回っています(図1)²⁾。

これらの結果からも、高リスク高齢者ではやはりワルファリンを使う場合が多いと思うのですが、なかにはワルファリンが使いにくい人も思うので、リスクのない高齢者ではアスピリンなどの抗血小板薬による代替治療も可能だと思います。

山口——ワルファリンが使いにくい人とは？

井林——例えば、ほかの薬(抗生物質や抗痙攣薬など)を同時に服用しなければならず相乗効果が出やすい人、あるいは体質的にワルファリンが効きすぎる人、逆に効きにくくコントロールが難しい人ですね。75歳以上では高齢自体をリスクと考えると、一般的にはワルファリンを使うことが多いだろうと思いますが、初めのうちはINRのコントロールが難しいケースが確かにあります。

山口——高齢者に関しては、我々の施設でINR1.6~2.6という数字を出しました。通常よりも低めの設定でしたが、AHA(American Heart Association)のガイドラインも高齢者にはINR1.6~2.6という数字を最近発表しましたね。

井林——以前は目標INRは2.0~3.0でしたが、少し値が下げられたのですか。結局、INR1.6以下

でコントロールすると梗塞が増え、2.6以上では出血が多いということなのでしょう。そうすると、人種差はあまり関係ないのですか？

山口——それもcontroversialですね。

井林——私は人種差のためにINR値が微妙に違うのかな、と思っておりました。

山口——例えばチクロピジンは日本では200~300mgが常用量ですが、アメリカでは500mgです。アスピリンも最初の頃は1,300mgで有効とされていましたが、日本人は「胃腸障害で飲めないから」という理由で漸減してきたわけですが、最終的には日本人の少ない量がよかったです。だから、人種によってそれほど違いがあるのかな、とも思っています。

ところで、先ほど「プラセボ群に比較してアスピリン群で脳卒中のイベントが抑制された」とおっしゃいましたね。それは本当にすべて心原性だったのでしょうか？血管原性のものを抑制したために脳卒中のイベント発症率が抑制されたとは考えられないでしょうか？

井林——メタアナリシスですべてが含まれてしまっているので、可能性はあるかもしれませんが。

山口——SPAFⅢではアスピリン群でも脳卒中のイベント発症率の抑制が示されたのですが、JAST(Japan Atrial fibrillation and Stroke Trial)では、NVAFの患者さんで比較的リスクの少ない人を無作為化してアスピリン群と非使用群で比較したところ、全く有意差のない結果となりました。

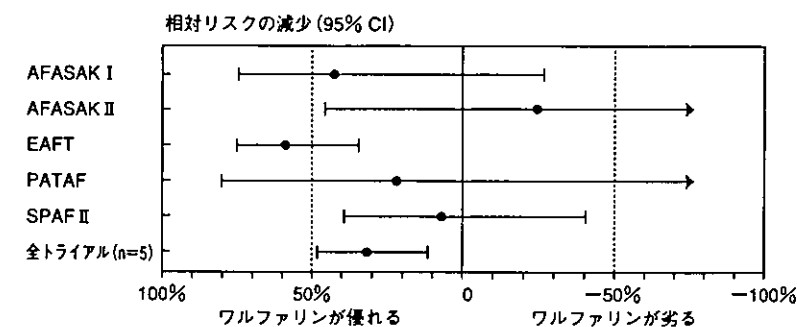


図1 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性及び出血性)予防のための抗血栓療法: 調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較