

第21回日本神経治療学会総会  
 イブニングセミナー「脳血栓症に対する治療法を再考する」より

講演 2

## アテローム血栓性脳梗塞に対する 治療戦略

高木 誠 Makoto Takagi

東京都済生会中央病院神経内科部長

<イブニングセミナープログラム>

「脳血栓症に対する治療法を再考する」

〔司会・足利赤十字病院院長 福内靖男〕

講演1 脳血栓症急性期治療における脳保護薬の意義

国立名古屋病院第二神経内科医長 奥田 聡

講演2 アテローム血栓性脳梗塞に対する治療戦略

東京都済生会中央病院神経内科部長 高木 誠



近年、脳血栓症の中でもアテローム血栓性脳梗塞が増加する傾向にあります。今回は「アテローム血栓性脳梗塞に対する治療戦略」というテーマで、抗血栓療法を中心とした、わが国の脳梗塞治療の現状や問題点について検討してみたいと思います。

(高木 誠)

### 1 わが国における脳梗塞の臨床病型分類

最近のわが国における脳梗塞の臨床病型の分類、頻度について、図1に示しました。これは、平成11年度に厚生労働省(当時は厚生省)が「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)班をつくり、全国156施設を対象に、発症1週間以内の脳梗塞急性期の実態を調査したものです。それによると、病型別では依然としてラクナ梗塞が多く、全体の39%を占めており、次

いでアテローム血栓性脳梗塞の33%となっています。日本では従来ラクナ梗塞が脳梗塞の病型の約半数を占めていると言われていましたが、最近ではラクナ梗塞が減少し、代わってアテローム血栓性脳梗塞が増える傾向にあります。

地域別に見てみますと、関東および近畿の大都市圏、すなわち東京や大阪などでは、既にラクナ梗塞よりもアテローム血栓性脳梗塞の発症頻度が高くなっています。脳梗塞の危険因子には、高血圧、糖尿病、高脂血症などがありますが、関東、

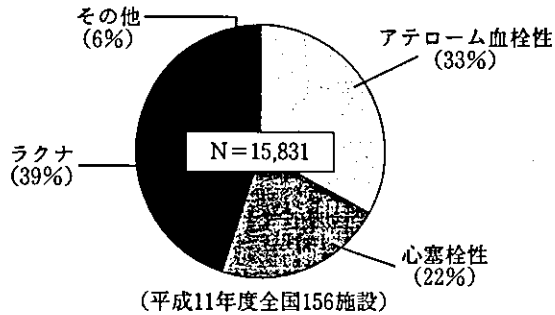


図1 脳梗塞の臨床病型の頻度

平成11年度に行われた「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 現国立循環器病センター名誉総長)による脳梗塞の臨床病型の頻度。一過性脳虚血発作(TIA)例は除外してある。

(山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成11年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業研究報告書, 2000)

近畿では他の地域に比べて、高脂血症と糖尿病の合併率がかなり高いということが判明しています。このことから、高脂血症、糖尿病の増加がアテローム血栓性脳梗塞の増加に関係があるのではないかと考えられます。

## 2 頸動脈病変の進展と脳梗塞の発症機序

図2は、アテローム血栓性脳梗塞の中でも代表的な病変である頸動脈病変の進展と、脳梗塞の発症機序の関係をまとめたものです。

頸動脈病変の初期病変は、血管壁の肥厚度(IMT: intima-media thickness)をエコーで計測することにより捉えることができます。アテローム硬化の進展により徐々に血管壁の狭窄が進行し、高度狭窄を経て、やがて急性閉塞に至ります。そして、その後血栓は器質化して、最終的に慢性閉塞となります。頸動脈病変の進展に伴う脳梗塞

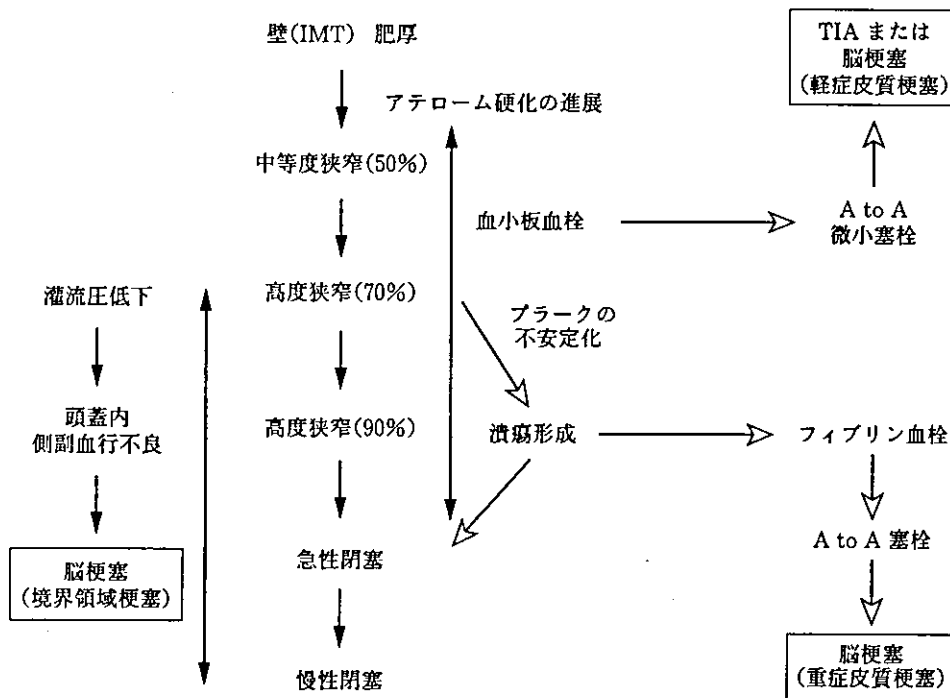


図2 頸動脈病変の進展と脳梗塞の発症機序

頸動脈病変の進展と脳梗塞の発生機序として、①アテローム硬化の進展とプラークの不安定化、②血栓の形成とartery to artery (A to A)塞栓、③灌流圧の低下の3つの病態が重要である。

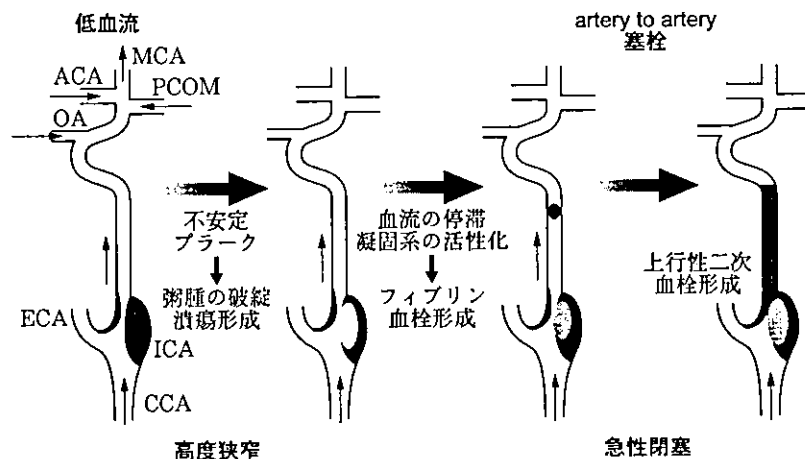


図3 頸動脈病変による脳梗塞の発生機序

高度狭窄に加えて、不安定プラークの破綻による潰瘍形成、凝固系の活性化によるフィブリン血栓の形成、フィブリン血栓による artery to artery 塞栓が脳梗塞の発生機序として重要である。

ACA：前大脳動脈，CCA：総頸動脈，ECA：外頸動脈，ICA：内頸動脈  
MCA：中大脳動脈，OA：眼動脈，PCOM：後交通動脈

の発生機序は、治療の観点から以下の3つの病態に分けて考えることが有用であると思います。

#### 1) アテローム硬化の進展と

##### プラークの不安定化

アテローム硬化の進展による血管狭窄の進行とともに、プラークの不安定化も重要です。このことは冠動脈においてはかなり確立していますが、頸動脈においてもこのプラークの不安定化が梗塞の発生に関係のあることが明らかになってきました。すなわち、不安定プラークの破綻によりプラーク表面に潰瘍が形成され、その部位にさらにフィブリン血栓が形成され、以下の2)の病態へとつながっていきます。

#### 2) 血栓の形成と artery to artery 塞栓

中等度の狭窄になると、プラークの表面に血小板が凝集して血小板血栓(白色血栓)が形成されます。これが末梢動脈に塞栓を起こしたものが、いわゆる微小塞栓症(microembolism)と言われるもので、一過性脳虚血発作(TIA)あるいは軽症脳梗塞の発症に繋がることもあります。微小塞栓による皮質領域の小梗塞巣は、従来の画像検査では描出が困難でしたが、最近ではMRI拡散強調画像法(diffusion MRI)によって診断できるようになりました。

頸動脈病変で一番問題となるのは、前述したように、高度狭窄部位において不安定プラークが破綻し潰瘍が形成され、さらにそこで凝固系の活性化が起こり、フィブリン血栓(赤色血栓)が形成される場合です。この血栓が血流中に流出すると、artery to artery に重篤な塞栓症を生じるのです(動脈原性塞栓)。フィブリン血栓が形成されると、早晚頸動脈は急性閉塞を起こすことが多いようです。フィブリン血栓は血小板血栓よりも大型なため、しばしば大きな脳梗塞の発症につながります。従って、高度狭窄で、かつ急性閉塞直前の段階が、頸動脈病変の進展過程において、重篤な脳梗塞発症の危険がもっとも大きい時期と考えられます。(図3)。

図4は、右総頸動脈に大きな二次血栓の形成が認められた症例を示しました。TIAで入院された70歳、男性の症例で、写真に見るとおり、強い高度狭窄が認められ、その上部に陰影欠損(造影されない領域)のあることがわかります。いわゆる血管内血栓(intraluminal thrombus)の存在を示唆する所見で、この症例は血管造影が行われた後、直ちに血管外科でCEA(carotid endarterectomy)が施行されました。この症例は、アテローム硬化性プラークから大きな赤色血栓が実際に形

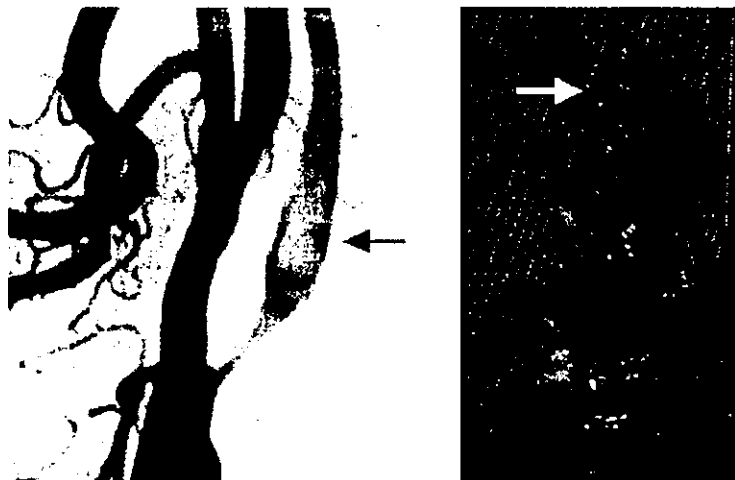


図4 Intraluminal thrombus (血管内血栓)

写真左：右総頸動脈造影。内頸動脈起始部の高度狭窄に加えて、血管内の血栓形成によると思われる陰影欠損(→)がみられる。

写真右：CEA 摘出標本。高度のアテローム硬化巣に加えて大きな赤色血栓の形成がみられる(→)。

CEA：carotid endarterectomy, 頸動脈内膜剥離術

成されている様子が証明できた症例ですが、恐らくはこのような血栓がはがれて上部に流出し、更なる塞栓症を引き起こすのであろうと考えられます。

### 3) 灌流圧の低下

血管狭窄率が約70%以上になると灌流圧が低下すると言われてはいますが、特に頭蓋内の側副血行が不良な場合、血流量の減少により境界領域での脳梗塞を引き起こされます。そうは言っても、上述した塞栓性の脳梗塞と比較すると、灌流圧の低下による梗塞は、臨床的には無症候か、比較的軽症のものが多いと言えます。

## 3

### アテローム血栓性脳梗塞急性期の薬物療法

いわゆる抗血栓療法としての薬物療法には、①血栓溶解療法、②抗血小板療法、③抗凝固療法があります。抗血栓療法以外には、エダラボンを使用した脳保護療法、グリセロールを使用した抗脳浮腫療法などがありますが、アテローム血栓性脳梗塞においては、抗血栓療法がもっとも重要であることから、ここでは抗血栓療法について考えてみたいと思います。

### 1) 血栓溶解療法—t-PA 静注法

今、血栓溶解療法が非常に注目されていますが、1995年に米国のNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) によって、発症後3時間以内の脳梗塞に対するt-PA (組織プラスミノゲン・アクチベーター) 静注法の臨床成績が報告されたことに基づいています。

報告ではt-PA群とプラセボ群の3カ月後のmodified Rankin Scaleを比較したところ、明らかにt-PA群において良好であることが証明されました。36時間以内の頭蓋内脳出血の発症がt-PA群で6.5%と高率でしたが、この点を考慮に入れても、t-PA群の3カ月後の転帰が良好であったため、この成績を元に米国では1996年に、脳梗塞に対するt-PAによる発症後3時間以内の血栓溶解療法が認可されました。

一方、わが国では現在のところ脳梗塞に対するt-PAの使用は認可されていません。

発症から3時間以内という“しほり”は、実際の臨床現場におけるt-PAの使用をかなり難しいものにしてはいます。先ほど紹介した厚労省の山口研究班による全国調査のデータをみると、3時間以内に来院する脳梗塞患者は、比較的重症なタイプ

## イブニングセミナー 脳血栓症に対する治療法を再考する

表1 脳梗塞急性期におけるアスピリンの有効性

～ Meta analysis (MAST-I + IST + CAST) ～

MAST-I, IST, CAST というアスピリンを用いた3つの大きな大規模臨床試験の結果を総合したメタアナリシスでは、軽度ではあるが脳梗塞急性期におけるアスピリンの有効性が証明された。

	アスピリン (n = 20,207)	プラセボ (n = 20,190)	Odds 比減少 (p)
虚血性脳卒中再発(急性期)	2.5%	3.2%	23% (p = 0.00002)
出血性脳卒中(急性期)	1.0%	0.8%	- 22% (p = 0.06)
死亡または脳卒中(急性期)	8.2%	9.1%	11% (p = 0.001)
死亡または要介助(慢性期)	45.8%	47.0%	5% (p = 0.007)

(Lancet 349 : 1641-1649, 1997)

の多い心原性脳塞栓症では約60%が来院しているものの、いわゆる血栓性脳梗塞の場合は、20%から30%程度にすぎません。

私の施設(東京都済生会中央病院)でも、このt-PA静注を脳梗塞治療薬として開発するための治験に参加していますが、発症後3時間以内に来院する血栓性脳梗塞の患者は少なく、血栓溶解療法を行えるチャンスがなかなかないのが現状です。

## 2) 抗血小板療法

## (1) アスピリン

抗血小板療法については、アスピリンが急性期の脳梗塞にも有効だというのが唯一世界的に認められたエビデンスとなっています。ただし、実際のところその有効性は、数字の上では小さいものです。たとえばイタリアで実施されたMAST-I (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy), 国際共同研究であるIST (International Stroke Trial), 中国で実施されたCAST (Chinese Acute Stroke Trial) という臨床試験の結果をそれぞれ分析してみた場合、単独ではアスピリンが急性期の脳梗塞に有効であるとの有意な成績を得ることはできませんでした。しかしこれらの3つの試験の成績を総合した4万例以上のメタアナリシスを行うと、アスピリンの有効性が有意に認められるとの結果

が得られています。(表1)。

従って、アスピリンを使用しても、例えば急性期の脳梗塞の再発は、せいぜい0.7%程度減少するに過ぎません。急性期、慢性期の転帰に関しても、アスピリン群の方が多少良好ではあるものの、その差は非常に小さいものです。この場合に重要なのは、一人の患者が恩恵に浴するためには何人が同じ薬を服用しなくてはいけないのかという指標で、それをNNT (Number Needed to Treat) と呼んでいますが、アスピリンではこのNNTが100人以上となっており、脳梗塞の急性期治療薬としてのインパクトは大きいとは言えません。

## (2) オザグレルナトリウム

アスピリンに代わる抗血小板薬とされるものとして、オザグレルナトリウムがありますが、これは血小板におけるトロンボキサン<sub>2</sub>合成酵素の選択的阻害薬です。

わが国でオザグレルの第Ⅲ相臨床試験が行われたのは、10年以上前のことになりますが、この時対象となったのは、発症5日以内の脳血栓症で、意識障害がI度以下(I-1～I-3)で運動麻痺を有する患者です。現在の分類だと、大部分がラクナ梗塞に当たります。そういう対象に用いてオザグレルの有効性が認められ、認可承認されました。この試験の層別解析によると、皮質枝領域に

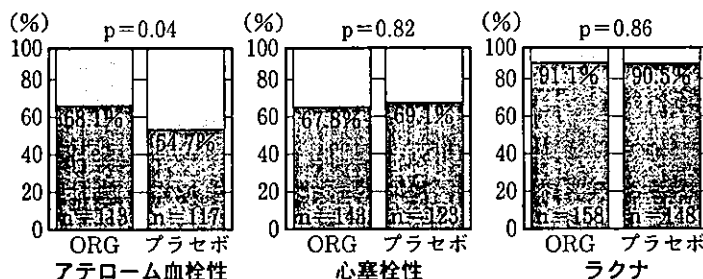


図5 急性期脳梗塞に対する低分子ヘパリノイドORG10172 (danaparoid) の効果

発症 24 時間以内の脳梗塞に danaparoid 持続点滴を 1 週間行い、3 カ月後の転帰が良好であった者の割合をみた。

全体では発症 24 時間以内の脳梗塞に対する低分子ヘパリノイドORG10172 の効果はみられなかったが、病型別の層別解析では、アテローム血栓性脳梗塞ではプラセボ群に比べ、ORG 群で 3 カ月後の転帰良好者の割合が有意に高かった。

(JAMA 279 : 1265-1272, 1998)

表2 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンのプラセボを対照とした多施設二重盲検試験

- ・試験期間：1990 年 5 月～1991 年 12 月
- ・選択基準：発症後 5 日以内、意識レベル II-1 以下の脳血栓症で、下記のいずれかを認める患者
  - 1) CT 上の低吸収域の最大径 1.5cm 以上
  - 2) 皮質症候を有する患者
- ・投与方法：アルガトロバン 60mg 2 日間、20mg 5 日間
- ・評価方法：投与 28 日後までの概括重症度の推移

(医学の歩み 161 : 887-907, 1992)

梗塞がある群では有意差が認められなかったことから、この点を考慮して、わが国ではオザグレルは主にラクナ梗塞に対して、第一選択薬として用いられているのが現状です。

3) 抗凝固療法

(1) ヘパリン

ヘパリンは従来、進行性脳卒中 (progressing stroke) の抑制、心原性脳塞栓症の再発予防などを目的に使用されてきましたが、現在のところ、ヘパリンが急性期脳梗塞に対して有効であることを証明したエビデンスはありません。

北米で行われた大規模臨床試験である TOAST (Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment) は、発症後 24 時間以内の脳梗塞の患者に対

して、低分子ヘパリノイド(ダナパロイド)を持続点滴で 1 週間投与して、その 3 カ月後の転帰をプラセボ群と群間比較をしたものですが、脳梗塞全体で見ると、両者間に有意差はありませんでした。

しかし、この試験成績を脳梗塞の臨床病型別に層別解析してみると、いわゆるアテローム血栓性脳梗塞に関してだけは、低分子ヘパリノイドがプラセボ群に比較して、転帰が良好であった症例が有意に多いという結果が得られました。(図5)。前述した急性期におけるフィブリン血栓の重要性を考慮すれば、アテローム血栓性脳梗塞における抗凝固療法の持つ意味は大きいと考えられます。

また TOAST では頸動脈病変のある症例だけを

イブニングセミナー 脳血栓症に対する治療法を再考する

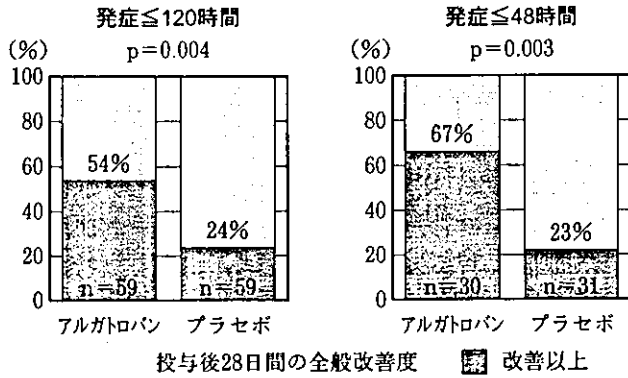


図6 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果

発症から120時間以内の投与症例でもプラセボ群に対するアルガトロバン群の有効性は明らかであるが、発症から48時間以内の症例では2群間の全般改善度の差はさらに大きい。

(田崎義昭ほか:医学の歩み 161:887-907, 1992)

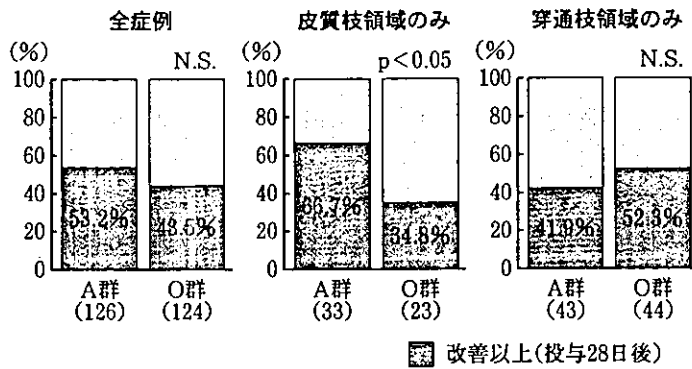


図7 アルガトロバンとオザグレルの比較試験

全体では両群間に有意差はみられないが、皮質枝領域のみに梗塞巣を有する症例では、オザグレル(O)群に比しアルガトロバン(A)群の全般改善度が有意に優っている。

(福内靖男ほか:神経治療 18:273-282, 2001)

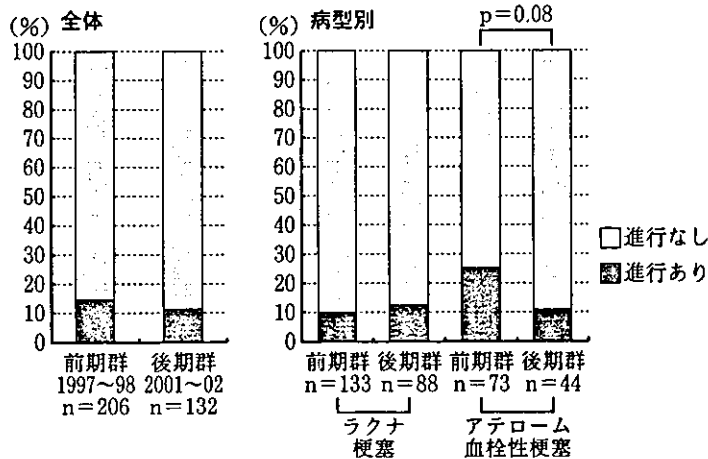


図8 抗血栓薬による治療開始後の症状進行の有無

治療開始後に症状が進行した症例 (progressing stroke) は、全体では前期群、後期群に差はみられないが、アテローム血栓性梗塞では後期群で減少している傾向がみられた。

(東京都済生会中央病院, 2003)

抽出した二次解析を行っていますが、それによれば頸動脈の50%以上の狭窄あるいは閉塞症例では、やはり低分子ヘパリノイド(ダナパロイド)がプラセボ群に比較して有意に有効であるという

データが発表されています。

従って、低分子ヘパリノイドは、アテローム血栓性脳梗塞、特に頸動脈病変を有する脳梗塞に対して有効であることが示唆されます。

(2) アルガトロバン

抗凝固薬に分類される薬の中では、選択的抗トロンビン薬のアルガトロバンが、最近ではよく使われています。わが国におけるアルガトロバンの第Ⅲ相臨床試験は10年前に実施されましたが、先に述べたオザグレルの第Ⅲ相試験では主にラクナ梗塞患者が対象だったのとは異なり、ここでは

それ以外の脳血栓症患者が対象となりました。すなわち、発症5日以内で意識レベルがⅡ-10以下の脳血栓症で、かつCT上の低吸収域の最大径が1.5cm以上であるか、もしくは皮質症候を有する患者、つまり現在の基準からすれば、アテローム血栓性脳梗塞に該当する患者を対象にしたものであったと言えます。(表2)。

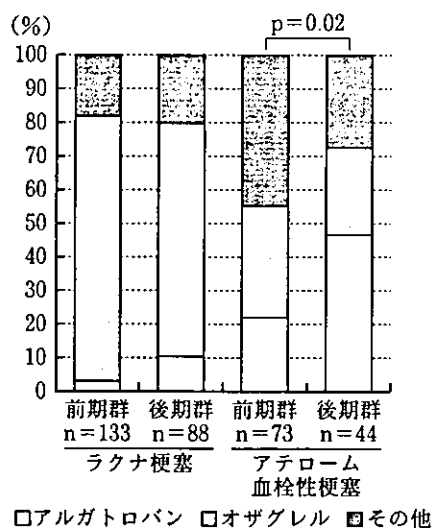


図9 初期治療抗血栓薬の選択

アテローム血栓性梗塞の初期治療薬は、アルガトロバンの比率が前期群に比し後期群で有意に高かった。

(東京都済生会中央病院, 2003)

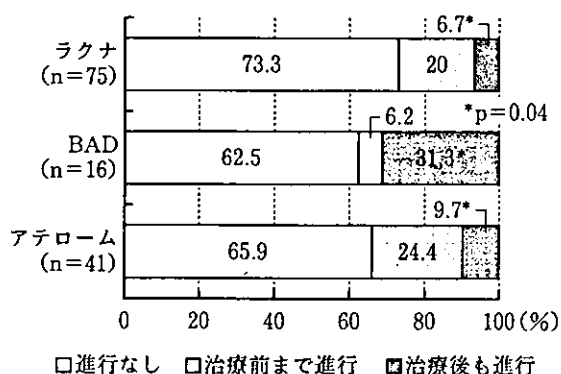


図10 治療開始後の症状進行

BADでは治療開始後に症状(主に片麻痺)が進行する例が31.3%で、ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞に比し有意に多い。

BAD: 分枝粥腫病変

(東京都済生会中央病院, 2003)

この臨床試験では当初計画された発症後120時間(5日)以内よりも、発症後48時間以内におけるアルガトロバン群の改善率がプラセボ群と比較してより高いという層別解析の結果から、最終的にはラクナ梗塞を除く、発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞を対象として、承認されました。(図6)。

その後、アルガトロバンの市販後調査としてオザグレルとの比較試験が行われたのですが(図7)、全体評価では両群間に有意差は見られな

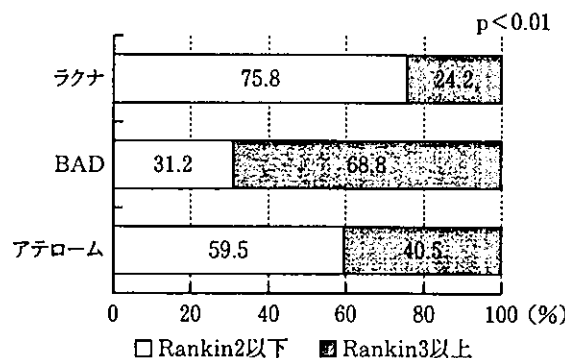


図11 退院時転帰 - modified Rankin Scaleによる評価

BADの退院時転帰はラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞に比べ有意に不良であった。

BAD: 分枝粥腫病変

(東京都済生会中央病院, 2003)

表3 アテローム血栓性脳梗塞の治療戦略 - 今後の展望 -

1. 抗血栓療法の新展開
  - 血栓溶解療法の時 window の拡大
  - 血栓溶解薬 + 抗血小板薬 or 抗凝固薬
  - 抗血小板薬 + 抗凝固薬
  - より強力な抗血小板薬 or 抗凝固薬の開発 (脱フィブリノゲン薬を含む)
2. 新たな脳保護薬の開発
3. 抗血栓療法 + 脳保護療法



## イブニングセミナー 脳血栓症に対する治療法を再考する

かったものの、層別解析では皮質枝領域のみに梗塞巣がある症例では、アルガトロバン群の方が有意に改善度が高いという結果でした。一方、穿通枝領域のみに梗塞巣のある例では、オザグレル群の有効性が若干高いものの、両群間に有意差は認められませんでした。

以上のことからわが国では、アテローム血栓性脳梗塞に対してはまずアルガトロバンを、またラクナ梗塞に関してはまずオザグレルナトリウムを第一選択薬とする考え方が強いのではないかと考えられます。

## (3) 自験データに基づく分析

我々の施設では、アルガトロバンについて、その認可直後の、まだあまり使用されていなかった時期(前期群)と、その約5年後に当たる最近(後期群)の2群において、脳梗塞の治療成績の変化を progressing stroke の頻度という観点から調査してみました。

抗血栓療法が開始された後の進行性脳卒中の頻度は、全体的には前後期間で有意差は認められなかったのですが、退院時の臨床病型別に見てみると、アテローム血栓性脳梗塞に関しては、後期群で病状が進行する症例が減少しているという傾向が認められました。(図8)。

そこでその要因を明らかにするために、その間の使用薬剤の変化についてさらに詳しく見てみると、アテローム血栓性脳梗塞に関しては、前期群に比べ、後期群でアルガトロバンの使用比率が有意に高いという結果でした。(図9)。アテローム血栓性脳梗塞は、臨床的にラクナ梗塞との早期の鑑別が困難であることから、以前は症状が軽い場合は、まずラクナ梗塞と考えてオザグレルを選択することが一般的でした。しかし最近では、MRI 拡散強調画像およびMRA(磁気共鳴血管撮影法)などの画像診断の進歩に伴い、早期にアテローム血栓性脳梗塞の診断が可能になったことからアルガトロバンを初めから選択する症例が増加しています。そしてこのことがアテローム血栓性脳梗塞の治療成績の向上につながっているのではないかと考えられます。

## 4 BAD 治療の問題

BAD(分枝粥腫病変; branch atheromatous disease)の治療が、今非常に問題となってきています。

これは病態からみて、ラクナ梗塞とは言えないし、アテローム血栓性とも言えないという、ちょうど中間型に位置するタイプの梗塞です。我々の自験例の分析によると、治療開始後にもかかわらず神経症状(主に片麻痺)が悪化する者の比率は、BADでは31.3%あり、ラクナ梗塞における6.7%や、アテローム血栓性脳梗塞における9.7%といった数字と比較しても圧倒的に多いと言えます。(図10)。

BADは発症初期よりラクナ症候群を呈するため、ラクナ梗塞と診断され、オザグレルが治療薬として選択される場合が多かったのですが、最近ではMRI 拡散強調画像などのデータに基づいて、早期にアルガトロバンやヘパリンが使用されるケースも多くなってきています。

ただし、幾つかの治療薬を試みてはいるものの、BADの場合は依然として症状が進行する症例が多いのが事実で、その結果、退院時の modified Rankin Scale が3以上に悪化するものが68.8%もあります。ラクナ梗塞の24.2%、アテローム血栓性脳梗塞の40.5%とくらべて見ても、機能予後が悪いことが示されています。(図11)。BADのような治療抵抗性の病型に対する治療ストラテジーの確立は、今後の脳梗塞診療における重要な課題の一つです。

## 5 アテローム血栓性脳梗塞治療の今後の展望

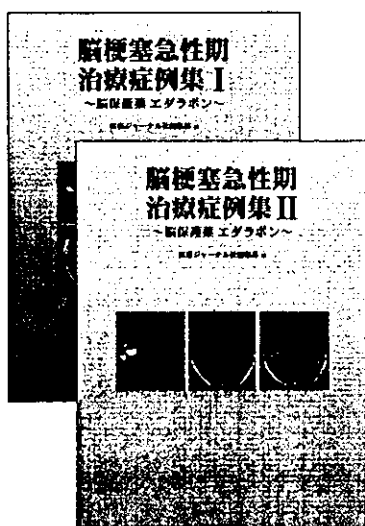
アテローム血栓性脳梗塞の治療戦略の今後の展望について表3に示しました。

まず、抗血栓療法の新たな展開としては、血栓溶解療法が期待されると思います。アテローム血栓性脳梗塞では、心原性脳塞栓症に比べ、血栓溶解療法を用いることのできるチャンスが少ないことから、治療の time window をさらに拡大させることが求められます。

また、血栓溶解療法で溶解した後の抗血栓療

法、すなわち、抗血小板薬と抗凝固薬をどう使い分けるかという問題もあります。アテローム血栓性脳梗塞は、血小板の活性化と血液凝固の両方が密接に関係する疾患であることから、両者の併用療法がより有効ではないかということも当然考えられます。また、より強力な抗血小板薬や抗凝固薬などのさらに有効な治療法の開発も求められる

ところですが、抗血小板薬に関しては、現在心臓疾患に対して用いられている GP IIb/ IIIa 受容体遮断薬についての良好な成績が、最近海外の学会で報告されています。また、脳保護療法も重要であるところから、抗血栓薬と脳保護薬の理想的な組み合わせについても検討していく必要があると思います。



## 脳梗塞急性期 治療症例集 I, II ~脳保護薬 エダラボン~

医薬ジャーナル社編集部 編

A 4 変型判 定価 (本体 各1,500円+税) 送料実費

- ◎脳梗塞急性期に伴う神経症候、ADL 障害・機能障害の改善に大きな役割を果たすエダラボン。その臨床効果を、画像とともにわかりやすく解説。
- ◎多忙な臨床医のために、各症例を見開きにまとめ簡潔に編集した必携の書!

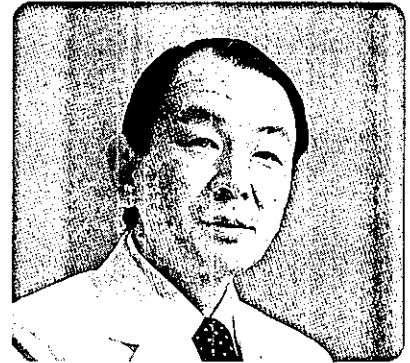
### 主な内容

I. 心原性脳塞栓症 / II. アテローム血栓性脳梗塞 / III. ラクナ梗塞

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目1番1号・高橋セーフビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

# 脳梗塞の予防

脳卒中は、日本人の長寿と健康を妨げる重大な疾患です。なかでもその70%を占める脳梗塞は、生命予後とともに後遺症によって生活予後を著しく悪化させる代表的な生活習慣病として対応が迫られています。多くの大規模な調査や研究によって、脳梗塞に関する発症と再発の実態はかなり明らかになってきており、予防のための新しい薬剤も登場しています。これらのことをめぐって、高木誠先生にお話をうかがいました。



東京都済生会中央病院神経内科部長  
高木 誠先生

## 脳卒中の分類と脳梗塞

厚生労働省の日本人の死因統計では、ガンや心臓病の増加が注目され話題になることが多いように思いますが、脳卒中の現状はどのようなものでしょうか。

高木 確かに死因統計をみるとガン、心臓病が多いようにみえますが、ガンはいろいろな臓器の悪性腫瘍を集計した数であり、同様に心臓病も心筋梗塞や心不全といった様々な疾患が集計されています。単独の臓器の循環障害としては脳卒中が圧倒的であり、日本人の長寿と健康に最も大きな関係をもつ病気だといえるでしょう。

ただ脳卒中にもいくつかの病型があり、それぞれ特徴が異なります。(図1)

脳出血は、かつては日本人の死因の大きな部分を占めていましたが、戦後大幅に減少しました。今では脳梗塞が脳卒中のおよそ70%を占めるに至っています。

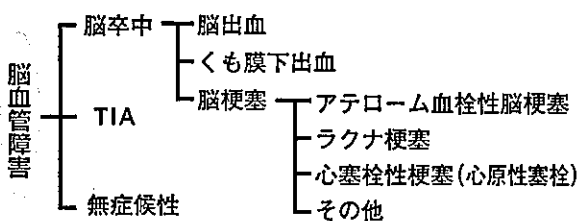
TIA(一過性脳虚血発作)は、24時間以内に麻痺などの脳血管障害の症状が消えてしまうものをいいますが、脳梗塞の前駆症状として重要視されます。脳梗塞発症者の20~30%くらいがこの前駆症状を経験すると考えられています。

## 脳梗塞の3つの病型

脳梗塞には3つの病型があげられていますが、どのような違いがあるのですか。

高木 臨床病型をまとめると表1のようになります。

図1 脳卒中の分類



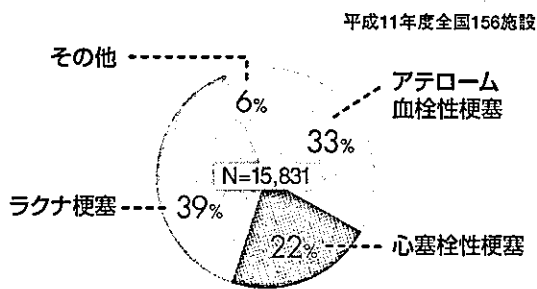
監修：高木誠

表1 脳梗塞の臨床病型

	アテローム血栓性梗塞	ラクナ梗塞	心塞栓性梗塞
成因	主幹動脈のアテローム硬化	穿通枝の細動脈硬化	心内血栓による塞栓
危険因子	高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙	高血圧	塞栓源心疾患(心房細動など)
退院時 <sup>※1</sup> ADL自立	63%	89%	63%
急性期 <sup>※1</sup> 死亡率	6%	0%	10%

※1 済生会中央病院データ 監修：高木誠

図2 脳梗塞の病型別の頻度



山口武典：厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）研究報告書，4-33,2000（一部改変）

ラクナ梗塞の成因はアテローム血栓性梗塞より細い1mm以下の細動脈の動脈硬化ですが、小さな病巣がいくつも見つかること（多発梗塞）があります。心塞栓性梗塞は主に心臓でできた血栓が脳に流入して、比較的太い動脈を一瞬に詰まらせてしまうものです。

また、頻度を図2に示しましたが、最近次第にアテローム血栓性梗塞の増加、特に大都市での増加傾向がみられるといわれています。

## 脳梗塞の発症予防のポイント（一次予防）

●○脳梗塞は生活習慣病であり、予防が重要だといわれていますが、そのポイントについてお聞かせください。

高木 心塞栓性梗塞は、心臓の不整脈（特に心房細動）などが原因ですので、その治療が有力な予防策になります。心房細動は高齢者に多く現れますから、注意が必要です。

アテローム血栓性梗塞とラクナ梗塞はどちらも、脳自体の血管の動脈硬化が原因です。

### ラクナ梗塞の危険因子

ただ、この2つの間にも、表1で見られるように危険因子に違いがあります。ラクナ梗塞では、高血圧が最も重要な危険因子であり、この十分なコ

表2 高血圧の分類

血圧分類	収縮期血圧 (mmHg)	and	拡張期血圧 (mmHg)
Normal	<120	and	<80
Prehypertension	120-139	or	80-89
Stage1 hypertension	140-159	or	90-99
Stage2 hypertension	≥160	or	≥100

JNC 7,2003

ントロールが有効な予防法となります。

高血圧治療の目標は、さまざまな指針が出されてきましたが、次第に厳しくなっています。今年報告された米国JNC第7次レポート（The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure）では表2のように、収縮期120-139mmHgまたは拡張期80-89mmHgというレベルの血圧であっても、「前高血圧」（prehypertension）として治療の対象にするべきだと勧告しています。

実際、日本のデータ（久山町研究）でも、JNCの前高血圧に相当する軽症の集団は、脳梗塞、脳出血ともに増加傾向が認められ、血圧は低ければ低いほど脳卒中の発症は少ないということが示されています。

### アテローム血栓性梗塞

この病型の危険因子は高血圧に、糖尿病、脂質代謝異常（高コレステロール血症など）、喫煙が加わり、心筋梗塞と共通する動脈硬化対策が求められています。コレステロールが高い人をスタチン系の高脂血症薬で治療すると脳梗塞が減ることがわかってきたのですが、これはコレステロール低下という要因だけではなく、スタチン系薬の血管保護作用などの直接効果も関係しているという議論もあります。

糖尿病は、太い血管から細い血管までびまん性

に傷害し、ことに高血圧と重なると危険はさらに高くなります。日本人は高血圧、糖尿病が両方とも多い人種だとみられており、注意しなければなりません。

## 脳梗塞の再発防止 (二次予防)

●○脳梗塞は再発防止が重視されていますが、その実態はどのようなものでしょうか。

高木 脳梗塞の再発率は5年でおおよそ30%といわれています。発病後1年間がおおよそ10%、その後毎年5%程度の再発があります。また、TIAもその病態は軽い脳梗塞ですから、同じような率で本格的な脳梗塞を発症する危険があると考えなければなりません。

### 危険因子のコントロール

再発防止策の基本は、一次予防と同じです。つまり危険因子を強力に抑えることです。(表3)

血圧管理については、以前は、脳梗塞患者はすでに脳の血管が狭窄しているのだから、あまり血圧を下げると循環障害を増強するのではないか、という考え方があり、降圧を手控える傾向がありました。しかし、多くの調査研究から、やはり発

表3 危険因子の管理 (AHAガイドラインより)

危険因子	ゴール
高血圧	臓器障害なし SBP<140mmHg かつ DBP<90mmHg 臓器障害あり SBP<135mmHg かつ DBP<85mmHg
喫煙	禁煙
糖尿病	血糖<126mg/dL
脂質	LDL<100mg/dL HDL>35mg/dL TC<200mg/dL TG<200mg/dL
アルコール	適度な消費(≦2杯/日)
運動	30-60分、3-4回/週(中等度の運動)
体重	≦理想体重の120%

監修：高木誠

症者といえども、また高齢者といえども、十分な降圧が有用だということがわかってきています。降圧の目標はおおよそ140/90mmHg未満、糖尿病などのリスクがある場合は130/85mmHg未満が目安とされています。

コレステロールについても、明白なエビデンスは得られておらず、Jカーブ現象、つまり下げ過ぎるとかえって再発が増えるのではないかという意見もあるのですが、私は、高齢者も含めて、きちんとコントロールして下げた方がよいと考えています。

再発予防には外科手術という手段もあります。頸動脈内膜剥離術や、ステントを入れて狭窄した頸動脈を拡張することが、症例によっては有効とされています。虚血部位にバイパス血管を設けて血流改善をはかるバイパス術もかつてはよく行われていましたが、十分なエビデンスが得られず、最近ではあまり行われなくなりました。

### 二次予防の薬剤

脳梗塞の二次予防には、薬剤が重要な役割を果たしています。抗血小板薬3種類、抗凝固薬1種類が使われています。

抗凝固薬のワルファリンは不整脈があって心塞栓性梗塞の危険が高い方の一次予防、発症後の二次予防に使われます。ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞では、ワルファリンは、アスピリンなどの抗血小板薬の効果を上回ることはないというエビデンスが2001年に発表され、この2つの病型では、抗血小板薬が第一選択になっています。

抗血小板薬は、日本ではアスピリン、チクロピジン、シロスタゾールが使われ、その再発抑制効果は20~40%程度とみられます。

【アスピリン】すでに100年の歴史がある古い薬剤でその特徴がよくわかっていて、

価格も安いなどのメリットがあり、脳梗塞の再発防止の第一選択薬となっています。副作用として胃腸障害があります。再発予防効果としては20～30%程度です。

【チクロピジン】アスピリンと同等あるいはやや上回る効果が認められていますが、投与開始後2カ月間は2週に1回の血液検査が義務づけられています。この問題をクリアする新薬としてクロピドグレルが欧米で上市されていますが日本ではまだ未承認です。

【シロスタゾール】日本で開発された薬剤で、最近脳梗塞二次予防の適応が取得されました。まだエビデンスの例数が少ないのですが、40%程度の良好な予防効果が認められています。ことに日本人に多いラクナ梗塞で有意の効果が認められています。この薬剤は今後使用経験が集積されていく中で、より適切な使い方が確立していくと思います。副作用として頭痛、頻脈があります。



## 抗血小板薬の特徴

●この領域へ新規参入したシロスタゾールの特徴をもう少しかがえますか。

高木 再発抑制効果はプラセボとの比較で、全梗塞で有意差があり、ラクナ梗塞にも効果がありました。アテローム血栓性梗塞で有意差が出ていないのは例数が少ないためで、同じような効果があると予想できます。

抗血小板療法の最大の問題点である易出血性、脳出血の誘発という問題も、プラセボと比べてもむしろ少ないことが認められています。

また、アスピリンやチクロピジンは投与を止めてもその抗血小板効果が7～10日は残存するので、手術、抜歯などをすぐには始められないという不便な面があります。シロスタゾールは2日程度で効果が消えます。効果発現はチクロピジンが2～3日かかるのに対して、アスピリンはすみや

かに、シロスタゾールは3時間という違いがあります。

また最近、脳梗塞の患者さんでMRIのT2\*WIという画像診断で、微小出血がわかるようになってきています。これにより出血のリスクが高いと判断された症例には、シロスタゾールをまず考えるべきではないかと考えています。



## 脳梗塞予防と薬剤師の役割

●脳梗塞予防、ことに二次予防を行う上で、薬剤師の役割をどのように考えておられますか。

高木 脳梗塞の患者さんは、合併症を沢山抱えていることが多く、多種類の薬を飲んでおられる方が少なくありません。このような場合の薬剤の相互作用のチェック、また、関連する情報を医師にフィードバックしていただきたいと思います。

長期の辛抱強い闘病が必要な疾患ですから、服薬のコンプライアンスの維持、患者さんとのコミュニケーションも、薬を手渡す薬剤師の方々に期待される点が多いと思います。

## ラクナ梗塞

足立智英, 高木 誠

ADACHI Tomohide, TAKAGI Makoto  
東京都済生会中央病院神経内科

ラクナ梗塞の定義, 症状, および治療に関するガイドラインについて解説した。ラクナ梗塞は穿通枝病変を基盤とする直径1.5cm以下の小梗塞であり, 症状としてはラクナ症候群を呈することが多い。ラクナ梗塞を対象としたガイドラインはないが, 急性期にはアスピリン, オザグレルなどが推奨され, 慢性期には高血圧をはじめとする危険因子のコントロールとともに, アスピリン, シロスタゾールなどの使用を検討すべきである。

### はじめに

近年, 虚血性脳卒中のなかに占めるラクナ梗塞の割合は減少しているが, 欧米に比較してその割合は多く, わが国においてラクナ梗塞は重要な位置を占める病型である。しかし, これまで虚血性脳卒中の診断, 治療に関するガイドラインのなかでラクナ梗塞のみを対象としたものはない。したがって, 本稿では脳卒中の病型分類におけるラクナ梗塞の位置づけとともに, いくつかのガイドラインのなかでラクナ梗塞に関連すると考えられる項目を中心として解説する。

### 1. ラクナ梗塞の分類

脳卒中の病型分類で最も広く使用されているものはNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) による分類の第三版 (NINDS III) である(表①)<sup>1)</sup>。この分類では脳梗塞をその発症機序による分類にしたものに加え, 臨床的カテゴリーとしてアテローム血栓性梗塞, 心原性脳塞栓, ラクナ梗塞, その他と大きく4型に分類している。このなかでラクナ梗塞は頭蓋底の主幹動脈から分枝する細い穿通枝病変に起因し, 画像診断で臨床症候を説明できる部位に1.5cm以下の小病変を示す梗塞と定義されている。

他によく知られた病型分類では, 低分子ヘパリンの虚血性脳卒中に対する有用性を検討した研究であるTOAST研究 (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) で用いられた分類がある(表②)<sup>2)</sup>。TOAST分類では脳梗塞の発症機序を基盤として分類している。脳梗塞は5病型に分類されている; 1) large-artery atherosclerosis, 2) cardioembolism, 3) small-artery occlusion, 4) stroke of other determined cause, 5) stroke of undetermined cause。このうちラクナ梗塞に相当するのはsmall-artery occlusionの群である。Small-artery occlusionの定義は, 1) ラクナ症候群を示し, 皮質症状がない。2) 画像診断で異常がないか, 1.5cm以下の病変を脳幹あるいは皮質下に認める。3) 心内に塞栓源がなく, 梗塞と同側の主幹動脈に50%以上の狭窄性病変がない。この3項目を満たすものとなっている。

急性期臨床の現場では, この臨床的カテゴリーにそって診断, 分類することは, ときに困難な症例がある。画像診断上は大脳基底核付近の1.5cm以下のラクナ梗塞であっても, 実際には中大脳動脈狭窄のような主幹動脈病変を基盤に発症した症例, 心臓に塞栓源を有する症例などにしばしば遭遇する。したがってMRIなどの画像だけでなく, 危険因子, 症状, 発症様式, 他の検査方法による血管の情報などを加味して慎重に診断することが重要である。とくにアテローム血栓性梗塞をラクナ梗塞と誤診した場合は, 症状が進行し麻痺が増強したりする場合があります。注意が必要である。また, 近年, Branch

KEY WORDS  
穿通枝病変, ラクナ症候群, 抗血小板薬, オザグレル, 高血圧

表① NINDS III 脳血管疾患分類

<p>A. Asymptomatic</p> <p>B. Focal Brain Dysfunction</p> <p>1. Transient Ischemic Attacks (TIA)</p> <p>a. Carotid system</p> <p>b. Vertebrobasilar system</p> <p>c. Both</p> <p>d. Uncertain location</p> <p>e. Possible TIA</p> <p>2. Stroke</p> <p>a. Temporal profile</p> <p>1) Improving</p> <p>2) Worsening</p> <p>3) Stable stroke</p> <p>b. Types of stroke</p> <p>1) Brain hemorrhage</p> <p>2) Subarachnoid hemorrhage</p> <p>3) Intracranial hemorrhage for arteriovenous malformation (AVM)</p> <p>4) Brain infarction</p>	<p>a) Mechanism</p> <p>1) Thrombotic</p> <p>2) Embolic</p> <p>3) Hemodynamic</p> <p>b) Clinical categories</p> <p>1) Atherothrombotic</p> <p>2) Cardioembolic</p> <p>3) Lacunar</p> <p>4) Other</p> <p>c) Symptoms and signs by site (distribution)</p> <p>1) Internal carotid artery</p> <p>2) Middle cerebral artery</p> <p>3) Anterior cerebral artery</p> <p>4) Vertebrobasilar system</p> <p>&lt;a&gt; Vertebral artery</p> <p>&lt;b&gt; Basilar artery</p> <p>&lt;c&gt; Posterior cerebral artery</p>
---	---

表② 急性虚血性脳卒中中のTOAST分類

<p>Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)</p> <p>Cardioembolism (high-risk/medium risk)</p> <p>Small-vessel occlusion (lacune)</p> <p>Stroke of other determined etiology</p> <p>Stroke of undetermined etiology</p> <p>a. Two or more causes identified</p> <p>b. Negative evaluation</p> <p>c. Incomplete evaluation</p>
---

atheromatous disease (BAD) のような新たな病型が注目されている<sup>3)</sup>。BADは一見ラクナ梗塞に見える基底核領域、橋底部領域の梗塞であるが、高率に進行し、治療抵抗性であることが知られている。梗塞部位は穿通枝領域でラクナ梗塞と同様であるが、血管病変はアテローム血栓性梗塞と共通すると考えられており、ラクナ梗塞との異同も含めて、今後、その位置づけについて更なる検討が必要である。

## ❖ 2. ラクナ症候群

ラクナ梗塞にみられる症状としてFisherが提唱した概念である<sup>4)</sup>。Fisherは20項目に分類しているが、そのなかで代表的なものは、以下に示す5型があげられる；

1) Pure motor hemiparesis, 2) Pure sensory stroke, 3) Sensorimotor stroke, 4) Ataxic hemiparesis, 5)

Dysarthria-clumsy hand syndrome (表③)。実際、ラクナ梗塞にこれらのラクナ症候群の症状が観察されることが多いが、ラクナ症候群はあくまで症候群であるため、他の病型であってもラクナ症候群としての症状が観察されることは決して珍しいことではない。

## ❖ 3. 脳梗塞治療ガイドライン

平成14年に厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)による脳梗塞治療ガイドラインが発表された。このなかでラクナ梗塞に関連すると考えられる項目を抜粋する。

### ■ a 急性期：抗血小板療法

#### 【ガイドライン】

- a. アスピリン160～300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA)。
- b. オザグレル160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の脳血栓症患者の治療法として推奨される(グレードB)。

#### 【エビデンス】

アスピリン160～300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の転帰改善に有効である<sup>5)~7)</sup>。



表③ 代表的なラクナ症候群と病巣部位

症候群	病巣部位	病巣部位
Pure motor hemiplegia	片麻痺のみ	内包後脚・放線冠, 橋底部
Pure sensory stroke	半身の感覚障害のみ	視床外側
Ataxic hemiparesis	不全片麻痺+同側の失調 (通常は下肢に強い)	内包後脚・放線冠, 橋底部
Dysarthria-clumsy hand syndrome	構音障害+一側上肢の巧緻運動障害 (顔面, 上肢に症状の強い失調性片麻痺の亜型)	橋底部, 内包後脚・放線冠
Sensorimotor stroke	片麻痺+同側半身の感覚障害	視床外側~内包後脚, 放線冠

しかし、アスピリンの転帰改善効果（エンドポイント：死亡または要介助状態）は、Number Needed to Treat (NNT) がおよそ80であり、また、症候性頭蓋内出血の頻度をわずかながら増加させる（Number Needed to Harm [NNH] はおよそ500）。

オザグレール160mg/日の点滴投与は、発症5日以内の脳血栓症患者の転帰改善に有効である<sup>8)</sup>。

これらのガイドライン、エビデンスは病型別の解析がおこなわれていないため、ラクナ梗塞にそのまま適応できるか否かは明らかではない。しかし、出血性合併症の頻度が著しく増加するなどの危険性が低いので、使用することに問題はないものと考えられる。また、オザグレールは現在、ラクナ梗塞症例を中心として使用されることが一般的であり、急性期治療として推奨されるものと考えられる。

## ⑤ 慢性期：抗血小板療法

### アテローム血栓性梗塞およびラクナ梗塞

#### 【ガイドライン】

- 非心原性脳梗塞の再発予防のため、抗血小板薬の投与が推奨される（グレードA）。
- 現段階でアテローム血栓性脳梗塞の二次予防上最も有効かつ出血性合併症などの副作用が少ない抗血小板療法（本邦で使用可能なもの）は、1) アスピリン75～150mg/日、2) アスピリン50mg/日とジピリダモール徐放剤（保険適応外）400mg/日の併用、3) チクロピジン（副作用とし

て好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝機能障害など）、または4) クロピドグレル（本邦未承認）、である（グレードA）。

- シロスタゾールは、ラクナ梗塞の二次予防に対してエビデンスをもつはじめての抗血小板薬である（グレードA）。

#### 【エビデンス】

抗血小板薬の投与は脳梗塞の再発を有意に低減する（23%）<sup>9)</sup>。

脳梗塞・心筋梗塞やその危険因子を有する症例の虚血性脳血管障害の再発は、アスピリンやチクロピジンにより有意に低減される（それぞれ25%、33%）<sup>9)</sup>。

アスピリンの至適用量は75～325mg/日と考えられる<sup>9)</sup>。アスピリン50～1,500mg/日では脳梗塞再発予防効果はいずれの用量であっても同等（15%リスク低減）である<sup>10)</sup>。

—中略—

\*：以上の報告は脳梗塞として明確な病型分類がなされていないが、アテローム血栓性脳梗塞、およびラクナ梗塞の両方が含まれると思われる。

シロスタゾール（200mg/日、2分服）はプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有する（プラセボ群に比し41.7%低減）<sup>11)</sup>。

抗血小板薬〔チクロピジン200mg/日またはアスピリン（500mg/日未満）〕により、ラクナ梗塞の再発は低減されない<sup>12)</sup>。

\*：Yamaguchiらの報告では、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン）による治療群・対照群ともに再発

率は低かった（それぞれ3.4%，2.9%）が，対照群の多くの症例が抗血小板作用を有する脳循環改善薬を使用していた。

これらはいずれも抗血小板薬の慢性期症例への投与を推奨するものである。しかし，アスピリン，チクロピジンに関してはラクナ梗塞に病型を限定しておこなわれた研究によるエビデンスはなく，脳梗塞症例全体に対するものである。従来からラクナ梗塞に対しても両薬剤は一般的に使用されているが，前述のようにアテローム血栓性梗塞に対する再発低減効果は明示されているものの，ラクナ梗塞症例に対して抗血小板薬が本当に再発低減効果を有するかどうかについては明確ではない。

一方，シロスタゾールは日本人を対象とし，グループ別解析にてラクナ梗塞においても有意な再発低減効果が確認されたことが画期的なことと考えられる。なお，最近，シロスタゾールは脳梗塞再発予防に対する適応が効能追加になり，脳梗塞の再発予防に使用できるようになっている。

## 慢性期：危険因子の発見と予防

### 【ガイドライン】

#### 1) 高血圧

脳梗塞の二次予防では，降圧療法が推奨される（グレードA）。

#### 2) 糖尿病

脳卒中の一次予防では血糖値のコントロールよりも高血圧のコントロールが有効であるが，二次予防では報告はないが糖尿病のコントロールが推奨される（グレードC）。

#### 3) 高脂血症

脳卒中の一次予防ではプラバスタチン，シンバスタチン，ゲムフィブロジルが有効であるが，二次予防では報告はないが高脂血症のコントロールが推奨される（グレードC）。

### 【エビデンス】

高血圧は，脳梗塞の最大の危険因子である。欧米の研究では，収縮期血圧160mmHg以上が脳卒中の発症に最も関与している<sup>13)</sup>。本邦の研究では，収縮期血圧160mmHg以上の脳梗塞リスクは3.46倍，拡張期血圧

95mmHg以上では3.18倍である<sup>14)</sup>。

脳卒中の二次予防に対する降圧療法の有効性に肯定的な報告では，約30%の相対危険度の減少がみられる<sup>15)</sup>。ACE阻害薬ペリンドプリル4mg/日単独または利尿薬インダパミド併用群では，プラセボに比し血圧が9/4mmHg低下し，脳卒中の再発が28%減少する<sup>16)</sup>。利尿薬インダパミド2.5mg/日投与群では，血圧が5/2mmHg低下して脳卒中の再発が29%減少する<sup>17)</sup>。一方，否定的な古い報告もある<sup>18)</sup>。

Jカーブ現象，すなわち過度の降圧に伴い再発率が上昇するか否かは，報告により一定しない<sup>19)</sup>。TIAあるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧130mmHgおよび拡張期血圧80mmHgまでは血圧が低いほど再発のリスクは低下し，Jカーブ現象はないとする報告がある<sup>20)</sup>。一方，Jカーブ現象があるとする報告では，最も再発率が低い拡張期血圧はラクナ梗塞80～84mmHg，アテローム血栓性脳梗塞85～89mmHgである<sup>21)</sup>。

付記：至適降圧レベルは，日本高血圧学会ガイドライン2000年版では治療開始2～3ヵ月後の一次目標として血圧150～170/95mmHg未満，最終目標として血圧140～150/90mmHg未満が推奨されている。

ラクナ梗塞はsmall-artery diseaseであるため，危険因子のなかでは高血圧の関与が最も強いと考えられる。よって，高血圧の管理は重要となる。脳卒中の一次予防では，できるだけ血圧を下げるのが基本的な考え方が，再発予防で血圧をどこまで下げるかについて結論は出ていない。上記の血圧レベルは目安となるが，最近の動向では再発予防についても，the lower is the betterの考え方が主流となってきている。降圧薬の選択についてもさまざまな報告があり，最終的な結論は出ていない。

## ◆ おわりに

ラクナ梗塞を対象とするガイドラインがなく，脳梗塞全体についてのもことからラクナ梗塞に適応できると考えられるものについて述べた。今後，ラクナ梗塞を対象とした研究がなされ，ガイドラインが示されることを期待したい。

現在，脳卒中合同ガイドラインが作成されており，近日公開される予定である。ぜひ参照されたい。

## 文献

- 1) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 2) Adams Jr HP *et al*, and the TOAST Investigators : Classification of subtype of acute ischemic stroke : Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24 : 35-41, 1993
- 3) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease : A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39 : 1246-1250, 1989
- 4) Fisher CM : Lacunar strokes and infarcts : A review. *Neurology* 32 : 871-876, 1982
- 5) Chen ZM *et al* : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 400000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 31 : 1240-1249, 2000
- 6) Pereira AC *et al* : Aspirin or heparin in acute stroke. *Br Med Bull* 56 : 413-421, 2000
- 7) Gubitz G *et al* : Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 1999
- 8) 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. プラセボを対象とした多施設二重盲験試験. *臨床医薬* 7 : 353-388, 1991
- 9) 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 : 81-106, 1994
- 10) Johnson ES *et al* : A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 159 : 1248-1253, 1999
- 11) 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 : 147-157, 2000
- 12) Yamaguchi T *et al* : Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease. *脈管学* 34 : 279-285, 1994
- 13) Kannel WB *et al* : Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 245 : 1225-1229, 1981
- 14) Tanaka H *et al* : Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13 : 62-73, 1982
- 15) Gueyffier F *et al* : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 28 : 2557-2562, 1997
- 16) PROGRESS Collaborative Group : Randomized trial of a perindopril-based Blood-pressure lowering regimen among 6105 individual with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
- 17) PATS Collaborative Group : Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J* 108 : 710-717, 1995
- 18) Hypertension-Stroke Cooperative Study Group : Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 229 : 409-418, 1974
- 19) Hansson L *et al* : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT study group. *Lancet* 351 : 1755-1762, 1998
- 20) Rodgers A *et al* : Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischemic Attack Collaborative group. *BMJ* 313 : 147, 1996
- 21) Irie K *et al* : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24 : 1844-1849, 1993

## あだち・ともひで

---

足立智英 東京都済生会中央病院神経内科

1964年、島根県生まれ。

1989年、島根医科大学卒業。専門は、神経内科、脳卒中の治療。

---

## 頸動脈病変の内科的治療

高木 誠

### Medical Treatment of Carotid Artery Disease

by

Makoto Takagi, M.D.

from

Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

There are 2 important aspects in the medical treatment of carotid artery disease. One is antiatherosclerotic and the other is antithrombotic therapy. Evidence from recent trials show that stroke risk is reduced by statins or ACE inhibitors. Aspirin is effective for the secondary prevention of ischemic stroke. However, there is no definitive evidence that supports the use of anticoagulants in the treatment of noncardiogenic ischemic stroke.

(Received August 7, 2002; accepted October 11, 2002)

**Key words** : carotid artery disease, statins, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, antiplatelets, anticoagulants

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 12 : 362-369, 2003

### はじめに

頸動脈病変（総頸動脈分岐部から内頸動脈起始部にかけてのアテローム硬化性病変）は、代表的な頭蓋外閉塞性血管病変の一つで、近年わが国においてもアテローム血栓性梗塞の責任病変としての重要性が増加しつつある。

本稿では頸動脈病変に対する内科的治療について、最近のランダム化比較試験（randomised controlled trial; RCT）の成績を中心として、EBMの立場から論じてみたい。

### 頸動脈病変の進展と病態

頸動脈病変は頸動脈壁の肥厚に始まるが（Fig. 1）、臨床的には超音波検査における内・中膜厚（intima-media

thickness; IMT）の肥厚として捉えることができる。IMTの肥厚はやがてプラークへと進展し、次第に狭窄度を増していく。狭窄度が50%を超えるとプラーク表層には血小板を中心とする微小血栓が形成されやすくなり、これが遠位動脈に塞栓（artery to artery embolism）を起こすと、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack; TIA）や軽症脳梗塞の原因となる。また、狭窄度が70%を超えると脳灌流圧が低下し、頭蓋内側副血行の発育が不良な場合は、血流低下により主として境界領域に脳梗塞を起こす。さらに狭窄度が増加し、またプラークが不安定プラークであると、プラーク破綻により表層に潰瘍が形成される。高度狭窄による血流のうっ滞と潰瘍形成は凝固系の活性化の引き金となり、局所にフィブリン血栓が形成され、頸動脈の急性閉塞を招く。また、生じたフィブリン血栓は、しばしば閉塞前に遠位動脈へ塞栓を起こし、これが頸動脈病変における重症脳梗塞の原因となること

東京都済生会中央病院神経内科/〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17 [連絡先: 高木 誠]

Address reprint requests to: Makoto Takagi, M.D., Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital, 1-4-17 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan