有意差はなかったが(改善以上アルガトロバン群53.2％，オザグレル群43.5％)，層別解析では皮質枝領域梗塞における改善率はアルガトロバン群に有意に高く，また，穿通枝領域梗塞ではオザグレル群に高い傾向が認められた[18]．これらの結果から，わが国では脳梗塞急性期の第一選択の抗血栓療法として，アテローム血栓性梗塞にはアルガトロバン，ラクナ梗塞にはオザグレルが選択されることが多い．

3 抗血栓療法の今後の展望

脳梗塞の急性期治療の主眼は，ischemic penumbraの救済と再発作の予防により死亡率を減少させ，かつ良好な機能予後を得ることであるが，それに伴い起こり得る重篤な出血性合併症を回避することと，深部静脈血栓症や心血管イベントなどの全身臓器における血栓性合併症を予防することも，初期治療の選択において重要なファクターである．上述のごとく，近年，脳梗塞急性期に対してはさまざまな抗血栓療法が試みられているが，国際的に明らかな有効性が立証されている薬剤は少ない[19][20]．日本国内では，すでに述べたとおり数種の抗血栓薬がいち早く認可され，臨床的には相応の効果が得られているにもかかわらず，世界的なエビデンスになり得ていないことは残念なことである．今後，わが国で開発された薬剤も，世界的な規模でその有効性を検証する必要があろう．

また，現在，脳梗塞は成因に基づくいくつかの臨床病型に分類されているが，病型によって急性期の病態に違いがみられることから，抗血栓療法の効果も異なることが予想される．実際の抗血栓薬の選択は，発症初期にその臨床病型を予測し決定されることが多いが，近年のMRIをはじめとした診断機器の進歩・普及により発症早期の正確な病型診断が可能になりつつある．それに伴い，今後は確定病型ごとの抗血栓薬の有効性をprospectiveに評価する大規模な臨床試験の実施が望まれる．また，脳梗塞急性期における血栓の生成・進展を抑制するためには，抗凝固療法，抗血小板療法単独では限界があることも事実であり，今後は両治療の併用療法も積極的に検討する必要があろう．

●文 献

1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group：N Engl J Med 333：1581-1587, 1995
2) The International Stroke Trial (IST)：Lancet 349：1569-1581, 1997
3) Kay R, Sing Wong K, Yu YL et al：N Engl J Med 333：1588-1594, 1995
4) Hommel M, FISS bis Investigators Group：Cerebrovasc Dis 8 (Suppl 4)：19 A, 1998
5) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH et al：Lancet 355：1205-1210, 2000
6) The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators：JAMA 279：1265-1272, 1998
7) Bell W, Pitney W, Oakley L et al：Lancet 1：490-493, 1968
8) Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T et al：JAMA 283：2395-2403, 2000
9) Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R et al：Thrombos Haemostas 42：205, 1979
10) 田崎義昭，小林祥泰，東儀英夫ほか：医学のあゆみ 161：887-907, 1992
11) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group：Lancet 349：1641-1649, 1997
12) Chen ZM, Samdercock P, Pan HC et al：Stroke 31：1240-1249, 2000
13) Fintel DJ：Neurology 57：S 12-S 19, 2001
14) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators：Stroke 31：601-609, 2000
15) Adams H, Hacke for the AbESTT Investigators：Stroke (Abstr) 31：2864, 2000
16) 佐渡島省三，石束隆男，藤井健一郎ほか：脳卒中 11：373-380, 1989
17) 大友英一，沓沢尚之，小暮久也ほか：臨床医薬 7：353-388, 1991
18) 福内靖男，東儀英夫，篠原幸人ほか：神経治療 18：273-282, 2001
19) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB et al：Neurology 59：13-22, 2002
20) Fisher M, Bogousslavsky J：Current Review of Cerebrovascular Disease：Antithrombotic Therapy in Stroke. (Moulin T et al) Current Medicine, Inc. Philadelphia, 2001, pp 189-194

今月の問題点……………………鼎 談

発症3時間以内の脳梗塞超急性期治療 —日本の現状をきく—

峰松一夫
MINEMATSU Kazuo
国立循環器病センター脳血管内科

篠原幸人
SHINOHARA Yukito
東海大学神経内科

高木　誠
TAKAGI Makoto
東京都済生会中央病院神経内科

- 発症後，平均何時間で来院するか
- 治療開始前にどこまで検査するか
- MRI 拡散強調画像は必須か
- 脳梗塞病型によって治療は異なるか
- t-PA とラジカル・スカベンジャーの併用は？
- 今後の急性期治療はどうあるべきか
- 3時間以降の治療に意味があるか？
- 今後，われわれは何ができるか？

篠原　本日はご多用のところを，高木　誠先生，峰松一夫先生のお二方にお出でいただきました。最近，脳梗塞の治療が様変わりしているので，実際にどこが変わっているのか，あるいは今後どこを改善していったらもっと良くなるかという話も含めて，実地医家の先生方にもわかりやすいお話しをしていただこうと思っております。さらに，発症3時間以内超急性期の治療の意義と重要性を実地医家の先生方に良くわかっていただくこともこの鼎談の目的です。

脳出血にしても，脳梗塞にしても，発症したらそっと寝かしておくことが，少なくともいまから40～50年前は定説だっただろうと思います。実際にノーベル賞を受賞された日本の元総理大臣も，脳出血を起こして倒れられた時に，そのまま何日間か倒れた場所で，治療を続けられたと聞いています。しかし，最近はできるだけ早く病院に連れて行った方が適切な治療ができる，あるいは適切な診断をしなければ適切な治療ができないという時代になっていると思います。

特に t-PA が使われるようになった欧米では，発症3時間以内と3時間以降ではだいぶその効果が違う，あるいは3時間以降ではとても使えないというレポートも出ております。t-PA はわが国

ではまだ承認されていない薬剤ですが，専門家のコンセンサスはどのような治療でもなるべく早く開始した方が良いという点では，一致しているだろうと思います。

両先生は東京および大阪で第一線で活躍して，患者さんと常に接していらっしゃるので，現在の日本の実情，あるいは両先生の病院での状況について，生々しいお話が聞けるのではないかと思っております。

脳梗塞発症後，なるべく早くといわれておりますが，現実としては全部の患者さんが発症直後に病院に運ばれているとはいえない状況だろうと思います。国立循環器病センターが中心になって，日本の主だった病院を網羅して，日本の実情を検討されたデータでは，たしか30%ぐらいが発症3時間以内に病院に運ばれているとのことですが，3時間以内に運ばれたからといって3時間以内に治療ができるわけでもないし，地域によってもかなり格差があるだろうと思います。

発症後，平均何時間で来院するか

篠原　そこでまず髙木先生からお伺いしたいのですが，先生の病院では最近，発症後何時間ぐらいに脳梗塞の患者さんが来院されますか。

髙木　私どもの病院では数年前になるのですが，1年間の急性期の脳卒中の患者さんの来院までの時間を調べたことがあります。脳梗塞では3時間以内に運ばれて来た患者さんは26%でした。6時間以内でも37%ということで，いま先生がお話になった最近の全国の平均的な数字よりも良くないのです。いまは多少は良くなっているかもしれませんが。

なお，脳出血と脳梗塞を比べると，脳出血の方が早く来る傾向があります。脳出血ですと48%が3時間以内に来院しています。脳梗塞では重症なタイプである心原性脳塞栓症は3時間以内に60%とかなり早く来院しますが，最初は軽い症状で始まる，いわゆる血栓型のタイプの脳梗塞では，3時間以内に来院する患者さんは非常に少ないことが問題かと思います。

篠原　3時間以内だけにこだわるわけではないのですが，たとえば非常に軽症な脳梗塞，あるいはゆっくりと徐々に悪くなっていくようなタイプの脳卒中は，なかなか患者さんやご家族も踏ん切りがつかなくて，すぐには病院を訪れないのが現状ではないかと思います。

峰松氏

峰松先生，国立循環器病センターでは，平均どの程度の時間を経過した患者さんが運ばれて来ることが多いのですか。

峰松　実はうちは一昨年，2001年にそのデータを取ったのです。全脳卒中の入院患者がたしか700例ぐらいだった思います。内科系脳卒中集中治療のデータなので，脳出血と脳梗塞が主体です。それでデータを取りますと，42%が3時間以内入院という数字でした。

実は1990年代の前半のデータでは，19%が3時間以内入院とのことで，決して誇れる数字ではありませんでした。ところが，1995年にt-PAのデータが出ました。以来，米国では，一刻も早く患者さんを，可能ならば3時間以内に治療を開始すべきである，あるいはすべての脳卒中センターは6時間以内に入院治療が可能でなくてはならないというブレイン・アタック・キャンペーンが張られました。われわれも，19%という数字では恥ずかしくて駄目だとのことで，いろいろな手立てを講じました。その結果，毎年早期受診例が増えていって，一昨年の42%という数字になったのです。

その中身ですが，3時間以内の入院例で調べると脳出血がいちばん多くて，その次に心原性脳塞栓症，それからアテローム血栓性梗塞，ラクナという順でした。やはり重症の患者さんは病院に救

篠原氏

高木氏

急車で担ぎ込まれて来るパターンを反映しているのではないかと考えます。これは全国調査でもまったく同じ傾向でした(図1)。

篠原 いまの両先生のお話にはクモ膜下出血は原則として入っていないと考えてよろしいですね。

峰松 はい。

篠原 クモ膜下出血は少し事情が違うと思いますが,本日の主題が脳梗塞ですので,虚血性の血管障害に話を絞ってお話をしていただきたいと思います。

いま両先生から,だいたい3時間以内に区切っていうと,このくらいの患者さんが来ているとのお話をしていただきましたが,その3時間以内に患者さんがみえたとしても,実際にはいろいろな検査などをしたりで,治療を開始するまでにはまた少し病院の中で時間がかかりますね。そこで,実際に最低どの程度の検査をまずなさってから治療を開始しなければならないのか,そこにはどのくらい時間がかかるのか,できればそれを短縮するために,いまどのような工夫をされているのか,あるいは工夫をされるべきなのかという話を,まず高木先生からお伺いしたいのですが。

治療開始前にどこまで検査するか

高木 うちの場合は脳卒中の患者さんはほとんど救急外来を受診されますので,そこでまず内科的,神経学的な診察,それから簡単な臨床検査をやりますが,脳卒中の診断の最初の priority は,頭部CTをいかに迅速にやるかだと思います。

脳梗塞は,数時間では普通は異常が出ないのですが,脳出血の場合にはすぐにCTで診断できます。その後の治療方針を決めるためにはまず脳出血を除外する,あるいは脳出血以外の慢性硬膜下血腫のような脳梗塞と鑑別を要する他の疾患をCTで除外する必要があります。

うちの病院での調査では,来院してからCTをやるまでの時間は非常に早いのです。30分以内にほとんどができています。それは以前から病院の中に脳卒中の患者さんが来られた場合は,CTは

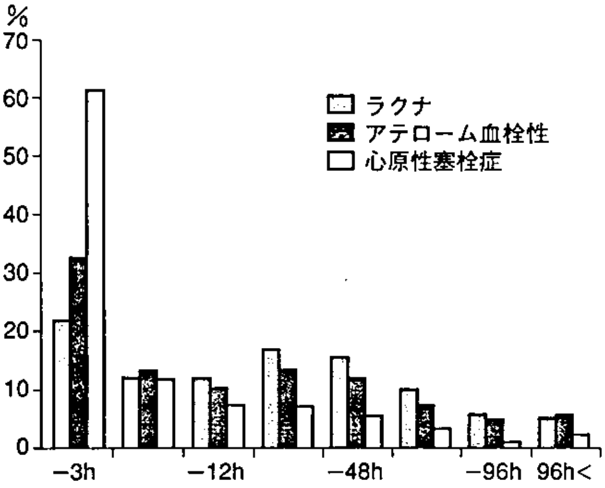

図1 脳梗塞病型別来院時間(同一病型内での割合)(全国多施設前向き登録調査 J-MUSIC 研究[主任研究者:山口武典]より)

発症・発見から3時間以内の来院は虚血性脳血管障害全体(16,922例)では36.8%であった。脳梗塞病型別でみると,心原性脳塞栓症では61.5%が3時間以内来院であった。アテローム血栓性梗塞では33%,ラクナでは22%であった。

優先してすぐに撮るというコンセンサスができているからだと思います。そこは比較的良いデータだと思っているのです。

神経症状とCTから脳梗塞と診断が付いた時は，さらに来院時に得られる情報から心原性脳塞栓なのか，あるいはアテローム血栓性，ラクナなのかといった脳梗塞の臨床病型の推測，preliminaryな診断を行います。そして，その段階でできるだけ早期に病型を考慮した特異的な治療を始めるべきだと思います。しかし，CTを撮ってから実際に特異的な抗血栓薬の投与開始までの時間を調べてみますと，意外に数時間ぐらいかかっていることがあるのです。

それはなぜなのか調べますと，救急外来を受診して，そこで入院が決まってから病棟へ入院するまでの時間がかかります。特異的な治療が開始されるのは，神経内科の専門医が病棟に入院した段階でみてからが多いので，そこに大きな時間のギャップがあるのです。

篠原　救急部には神経内科は行っていないのですか。

高木　常時は行っていないのです。ですから，そこのオンコール体制といいますか，欧米では"acute stroke team"という名前で呼ばれているようですが，それをしっかり作る必要があります。われわれは脳卒中だけをみているわけではない一般病院ですので，救急からわれわれ専門医のところにつなぐ時間のギャップをいかに短くするかが非常に大事だなと思います。

篠原　それには何かいい手段がありますか。

高木　これは院内のコンセンサス作りだと思うのです。いまうちの病院でもt-PAの，血栓溶解療法の治験をやっておりますので，それを始めるにあたって救急，それに関連したところ，あるいは検査部門が全部集まって，繰り返し会議を開いて，コンセンサスと治療開始までのタイムスケジュール作りを行いました。いまは相当迅速に行くようになってきたと思っています。

篠原　先ほど先生は3時間以内の症例が26%といわれましたが，そのうち治療が3時間以内に始められるケースになりますと，大雑把で良いのですがどのくらいになりますか。

高木　実際問題として3時間以内にいらしても，診察，さらにCTをやって，そのうえで治療薬の適応を判断することになりますと，3時間以内に治療が始まるのは，ざっといって半分までいかないと思いますね。

篠原　先生の病院でCTを撮られて，一応お話をして，治療を開始するまでにだいたい1時間ですか。

高木　やはり1時間くらいはかかりますね。早くても30分ですか。ですから，t-PAの3時間以内の治療を考えますと，2時間ぐらいまでに来ていただかないと，実際に3時間以内に治療を開始することは難しい気がします。

篠原　3時間でも，必ずしも全例がt-PAなどの適用かどうかは，また別ですね。

高木先生の場合は一般病院ですから，救急部には脳卒中以外の患者さんもいろいろ来られるのですね。峰松先生の場合，私は国立循環器病センターの内容を詳しくは知らないのですが，だいたい救急で来る患者さんは心臓か脳の患者さんですか。

峰松　そうですね。

篠原　そうしますと救急チームは脳と心臓に分かれているのですね。ですから先生のところの場合は，最初から脳の専門家が救急外来としてみられるのですね。

峰松　だいたい脳卒中だろうと思われる場合はそうです。

篠原　そこで，いまの高木先生と同じことをお聞きしたいのですが，患者さんが来られてから，検査に最低どのくらいのことをなさって，だいたい時間はどのくらいかかって，何%ぐらいの患者さんが実際に3時間以内に治療の開始ができますか。

峰松　うちは先ほどもいいましたように，スペシャライズされた体制なので，流れはスムーズだと思います。やはりいちばんのポイントはCTですね。搬送の連絡を受けた時点で，もし特殊な治療の適応がありそうであれば，患者さんの病院到着前にチームを呼んで，あるいはCT室に連絡を取ってとやっています。

篠原　ということは，救急車が病院に着く前に，

電話などで病院に連絡して来るのですね。

峰松　必ず電話が入ります。

篠原　それはいいことですね。

峰松　ですから早ければ15分以内にCTは撮れると思います。軽症例でも1時間以内にやってしまいます。

以前，局所血栓溶解療法実施例において，病院到着から治療薬投与までの時間を測ったことがあります。血管撮影をして，さらに局所までカテーテルを進めてから動注する方法です。できる限りの時間の短縮に努めても，実際には平均1時間から1時間半かかりました。

それから，先ほどいわれた「何%の患者さんが」というのは，非常に難しい質問です。まず2時間目ぐらいまでに来てもらえないと，できる症例もあるかもしれませんが，3時間目の治療の保証はできないですね。

それから，動注法は一応6時間以内での治療開始というコンセンサスがあります。これも先ほどいったような事情で，3〜4時間を超えるとできない症例が出てきます。

時間が早ければ早いほど患者さんの数は激減します。42%という数字を出しましたが，3時間以内の治療実施可能例はその半分以下，下手すると30%ぐらい（全体の10%ぐらい）まで落ちてしまう可能性があります。

篠原　先生のところもCTが終われば，すぐ治療に入られますか。動注法の場合は別として，要するにMRIの拡散強調画像を撮るとか，あるいはSPECTを撮ることまでやってから，治療を開始されるのか，その辺はどうなのでしょうか。

峰松　うちで必ずやるのは，超音波で大きな血管に問題がないかどうかをみることです。特に内頸動脈閉塞は，超音波で非常に精度高く診断できます。

篠原　超音波は24時間体制ですぐできるのですね。

峰松　SCU内に2〜3台持っていますので。

それで振り分けをします。重症の内頸動脈閉塞症は，血栓溶解の適応になりませんので，この後の迅速検査ルートからはずします。

そしてCT，症状からラクナ梗塞が疑われ，かつ超音波でも所見がまったくなければ，これもルートからはずします。

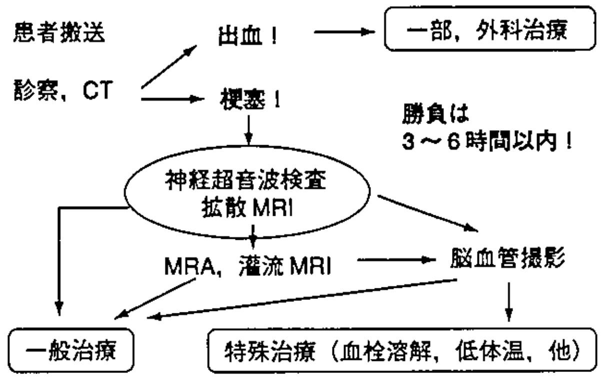

図2　国立循環器病センターSCUにおける脳血管障害超急性期診療の流れ

そして，ちょうどその間，軽いのですが主幹脳動脈病変がある例は，超音波診断が非常に役立ちます。まず100%超音波で当たりを付けることになります。

それで時間やいろいろな条件が許せば，血栓溶解療法に持って行くようにしています（図2）。

MRI拡散強調画像は必須か

篠原　高木先生のところも治療開始までにCTはもちろんなさるとして，MRIまではこだわっていないのでしょうか。たとえば拡散強調画像をみなければ治療を開始しないことはありませんか。

高木　いまそこが過渡期といいますか，以前はMRIをすぐ撮ることはまったく無理だったのが実情ですが，いまはMRIの情報，特に拡散強調画像の情報も大きいので，CTの後にすぐMRIをできる体制作りを行っています。最近はかなり早くはなってまいりました。

理想的にいえば，拡散強調画像とMRAのイメージをみた方が治療方針が確実に決められると思うのですが，うちのような病院ではMRIが必ずすぐにできる保証はありません。その日の状況によっても違いますので，ケース・バイ・ケースで決めていますが，MRIがすぐできるような状況の場合には，MRIをみてから治療方針を決めます。MRIがすぐには無理な場合はとりあえずのpreliminaryな診断のもとに最初の治療を開始している状況なのです。

篠原　臨床症状からある程度病型を推定する，あるいはCTでもある程度推定はできるという考えでやっていらっしゃるのですね。

高木　そうですね。やはりある程度発症の経過とか，バックグラウンドなどがわかれば，アテローム，ラクナ，心原性は，全例は難しいと思いますが，かなりのところまでは診断ができるのではないかと思います。

篠原　以前“Neurology”誌に脳梗塞超急性期例は拡散強調画像と灌流画像を撮って，その差から，いわゆるpenumbra*1の大きさを推定し，それによって治療方針を決めるという論文が出ていまして，たしかにいい話題提供だとは思ったのです。しかし，現実としてはそこまでするのは，まだなかなか難しいかもしれないですね。

それと放射線科の技師さんも，全員がMRI拡散強調画像を撮れるとは限りませんから，どうしても翌日回しにされてしまうこともあるかもしれませんね。

そのようなことは一般病院ではよくあることですが，峰松先生のところのような専門病院ではないとは思いますが。

峰松　いえ，結構あります。

いま，うちは日勤帯であれば24時間以内の症例は全例，MRIの拡散強調画像は撮ってくれます(図3)。夜間でもクリティカルな場合，要請すれば撮像可能です。これはつい最近，半年前からです。先生がおっしゃったように技師さんの教育の問題があって，MRIの灌流画像まではとても無理のようです。放射線科の医師がいて時間的な余裕があれば，セットで撮ってくれることもありますが，これはルーチン化しておりません。

それから，どうしても器械がなかなか空かないことがあって，全例を緊急MRIを撮るのは……。

篠原　予約の患者さんなど，他の検査に影響を及ぼしてしまうのですね。

峰松　実際に予約検査の患者さんを撮っていて30分ぐらい使えないとかですね。

症例によってはうまくMRIの拡散強調画像や灌流画像も撮れて，かつ血栓溶解もやった症例もあります。それをよく雑誌などに載せていますが，あれがすべてではないのです。

篠原　チャンピオン・データですね。

峰松　そうです。

今後t-PAが国内で使えうるようになった時には，たぶん体制としてMRIの拡散強調画像や灌流画像を，最低でも拡散強調画像を撮るという姿勢は必要だろうと思います。米国は現実にt-PAが使えるからだと思います。いま日本はまだ過渡期という気がします。

篠原　私どもの病院の現状も申し上げますと，かなり以前までは24時間体制といいましても，MRI拡散強調画像は夜中には撮れなかったのです。それでは困ると申し出て，いま放射線科の教授が主体になって，技師さんの教育をしていただいており，今年の4月からは24時間体制で少なくとも拡散強調画像まではただちに対応できるようにしてくれることになっているのです。

いま峰松先生がおっしゃったように，昼間はもちろん可及的に早く撮ってくれるのですが，夜間の場合には，特に当直の技師さんが十分対応できない場合には，いままでは私どもから放射線科の責任者に電話をかけて，その放射線科の責任者が妥当であると認めた場合に，すぐオンコールを呼んで撮るようなシステムだったのです。

しかし，それではどんどん時間が経ってしまって，結局次の日とあまり変わらないではないかとの話にもなり，いま検討し直しているところです。

たぶんそのあたりが日本の実情なのだろうと思います。

脳梗塞病型によって治療は異なるか

篠原　いま先生方の話の中で脳梗塞の病型，特にアテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞，心原性脳塞栓症が出ましたが，その他に，いわゆるhemodynamic infarctionもあるかもしれません。この雑誌の読者の方々は必ずしも専門医とは限りませんので，病型別に現在，先生方はこれらの超急性期脳梗塞に対して，3時間とは限らずにもう

---

*1 penumbra（ペナンブラ）：すでに壊死に陥った脳梗塞病巣中心部の周囲で，まだ壊死にはなっていないが血流が極度に低下している部位を指す。この部位は短時間内に血流が回復しなければいずれ梗塞巣となる。別名“眠り姫”とも呼ばれる。

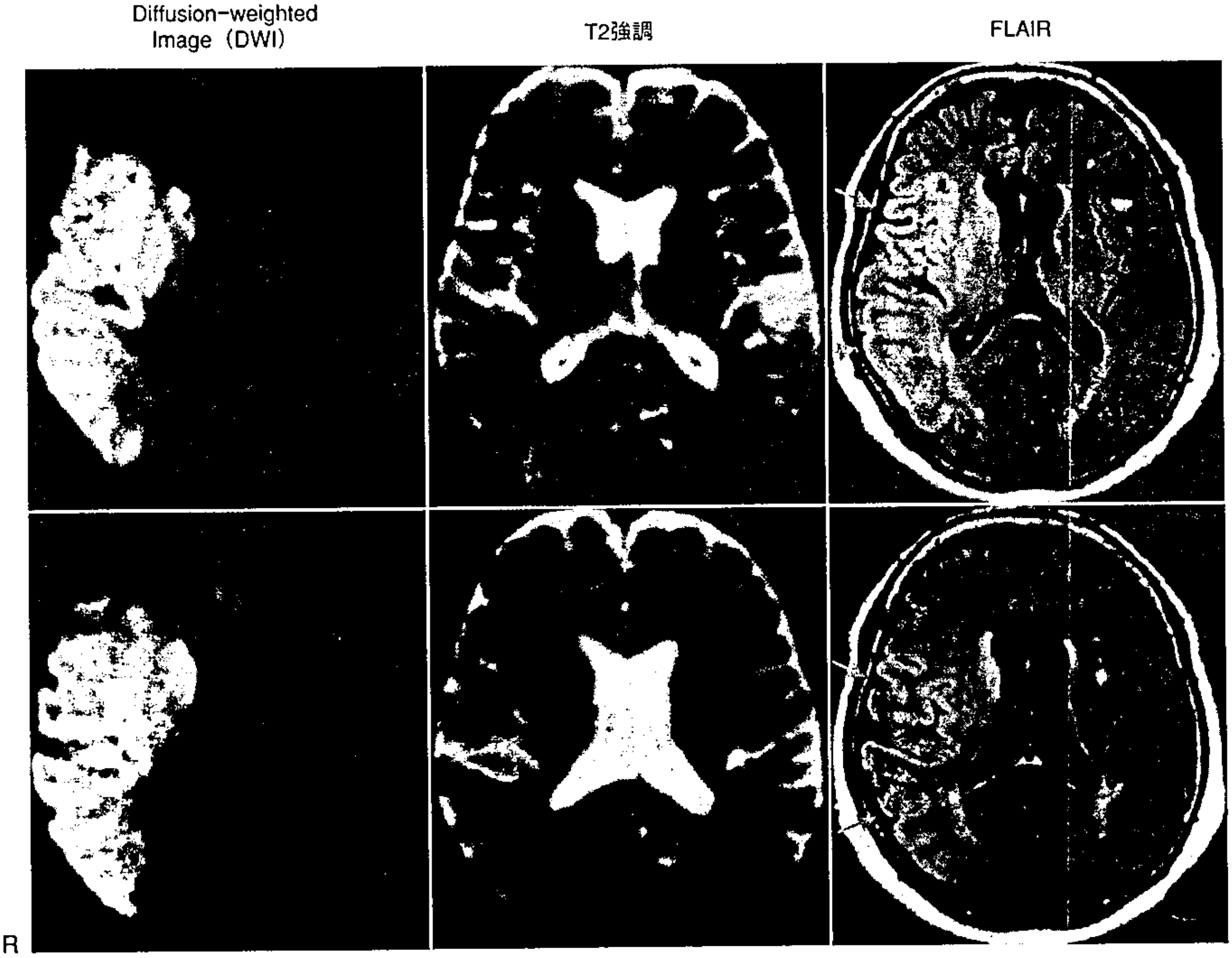

図3　急性期MRI検査

70歳代，女性。ベッド上で意識障害，左片麻痺状態となっているところを発見され，2時間後に受診した。入院直後のMRIでは，拡散強調画像（diffusion-weighted image；左）で右中大脳動脈領域のほぼ全域の高信号域が明瞭であった。T2強調画像（中央）では病巣不明であったが，FLAIR像（右）では淡く高信号化していた（矢印）。少なくとも発症から3時間以上経過した不可逆的な梗塞巣であると判断された。

少しあとの時間帯までも含んで，どのような治療方針で望んでいらっしゃるのかを，わかりやすくお話しいただけませんか。

峰松　一応3時間以内であれば，あまりに軽い症例は別にして，やはり血栓溶解療法の適応になると思います。これは米国でデータが出ています。私らの考え方では，血栓そのものを溶かすという観点からすると心原性塞栓，それからアテローム血栓性梗塞の一部が適応で，ラクナは適応にならないことになります。しかし，米国のデータをみる限りにおいては，ラクナでも効くとのことですので，時間さえ許せば病型にはあまりこだわらなくても良いのではないかと思います。ただ，軽いラクナの大半は，そのような治療をしなくても，予後は良いはずです。日本国内で行われている治験その他の状態をみますと，心原性脳塞栓症が血栓溶解療法の対象になっているようです。

心原性脳塞栓症に関しては，急性期再発率がかなり高い。再発予防対策を，いつから，どのような症例に行うかが問題として残っています。うちは特に大きな梗塞ではなくて，出血性梗塞の要素もあまりない人には，ヘパリンをできるだけ早くから使っています。

あとは脳浮腫の問題があります。従来はグリセ

オールでできるだけ水を引いていました。これは心原性脳塞栓症とアテローム血栓性梗塞の一部が適応になっていたと思います。最近は脳保護薬のラジカットが出ていますが，いろいろな病型に，24時間以内に使えば予後が良くなるというデータが出ていますので，承認されました。実際に使ってみますと，結構脳浮腫を抑えている，グリセオールの代わりになっているような雰囲気があります。中等度以上の症例には，グリセオールとラジカットを併用することが多くなりました。

あとラクナに関してはいろいろな難しい治療をしなくても，十分な補液と，点滴はオザグレルですか，商品名はキサンボンですね。

篠原　いわゆる非経口の抗血小板薬ですね。

峰松　そうですね。そして，軽い人は経口でアスピリンを使います。

治療がいちばん難しいのはアテローム血栓性梗塞ではないかと思います。大きな血管が詰まっていても，見かけ上軽くてすんでいて，ラクナと間違えられることもあります。そのような症例のたぶん3～4割ぐらいは，そのあとで症状が変動して悪くなったりします。これに関しては何が起こっているかはわかりませんが，一つは血圧があまり下がらないように安静度拡大をゆっくり行います。

それから，動脈硬化病巣で血栓ができていますので，それを抑えるアルガトロバンを使います。一部の症例では，そういった薬でも進行がなかなか止まりません。この場合は，ヘパリンを併用したりしています。

ここら辺は全部試行錯誤でやっていて，どれが効くかというエビデンスがはっきり出ていない分野ではないかと思います。3時間過ぎたあとの6時間，24時間，さらに数日の間の話です。

篠原　いま先生のおっしゃったとおりで，たしか2年ほど前，北海道で端和夫教授が学会をやられた時，ドイツのHeissさんが講演をし，私が司会をしていたのですが，Heissさんがt-PAと脳循環の話をなさった時に，私がラクナ梗塞にまでt-PAを使う必要があるのか質問をしたのです。彼は少しその答えに困っていましたが，結局彼の答えは最初にはラクナか何かわからないからということだったのです。私は臨床的にはラクナかそうではないかは，だいたいは見当が付くだろうという気がしましたが。欧米ではラクナ梗塞にもt-PAは効くというデータが出ておりますが，本当にそうなのかなと多少いまでも疑問は持っています。その辺が今後日本でもデータが出てくれば，参考になると思います。

いま一応超急性期にグリセロール，エダラボン，場合によってはt-PAを使ったあと，心原性以外にはアスピリンを使うことがあると話をされました。そこで急性期の治療が終わったら，すぐに先生はアスピリンを使われるのか，それとも現在日本で使われているオザグレルやアルガトロバンを使ってから，さらにアスピリンに切り替えるのか，もしケースによって違うとすれば，先生はどの辺を目安というか，区別点にされていますか。

峰松　うちのオザグレルやアルガトロバンの使用頻度は，他の施設に比べて低いのではないかと思います。経口でいける人はアスピリンを使います。数万例規模のランダム化比較試験で，わずかな差なのですが，効果があるという結果が出ているのです。

篠原　有意差は一応出ていますがね。

峰松　アスピリンには非常に安価であるという利点もあります。重症例や持続点滴が必要な人にはオザグレルやアルガトロバンを用います。それも，効能書通りの期間使用するのではなく，途中でアスピリンなどに切り替えることも多いのです。

アルガトロバン使用にもかかわらず進行する例では，ヘパリンに切り替えることもあります。こうした治療法には，バリエーションがあります。つまり，主治医の判断に委ねられているのですが，やっていることが本当に正しいかどうかの評価は十分にできていない気はします。

篠原　アスピリンは普通，慢性期では81 mg，あるいは100 mgでも良いというデータがありますが，急性期の投与の時にもやはりそのくらいの量を使いますか。それとももっと大量を使いますか。

峰松　100 mg程度の投与をする主治医もいますが，ランダム化比較試験のデータをみますと，1日160～300 mgの投与です。アスピリン製剤

2〜3錠を投与している医師が半分ぐらいかなと思います。そして少し減らしていきます。

篠原　いま峰松先生から超急性期の病型別の治療のお話がありました。その中でグリセロールはラクナ梗塞にはあまり使わなくても良いのではないかなど，いろいろなお話がありましたが，高木先生もだいたい同じ方針でしょうか。あるいは，ここはこう変えているなどといったことがありますか。

高木　基本的にはだいたい一致していると思います。多少違うところは，心原性脳塞栓症に対する抗凝固療法をいつから始めるかです。私どもも従来immediate anticoagulationといいますか，比較的早くからやるようにしていたのですが，心房細動がベースのものに関しては，急性期の再発率が最初考えていたよりも意外に低い，逆に出血性梗塞のリスクが高いことがわかってきて，TIAのような軽症なものは最初からすぐにヘパリンをやりますが，ある程度はっきりとした梗塞巣が出ているものに関しては，少なくとも3日ぐらいは待ちます。大きめのは1週間ぐらいは抗凝固療法をしません。主に抗脳浮腫療法とエダラボンによる治療にしています。最近はそのような傾向です。

それから，私どもはいまのところ，血栓性の病型に関しては，アテローム血栓性が疑われればアルガトロバンを選択することが多いですし，ラクナ梗塞はオザグレルを選択することが多いのです。

ただ，その中でいちばんの問題は，先ほど峰松先生がおっしゃったように，最初ラクナだと思ってもアテローム血栓性の始まりで，オザグレルを使っていても進行してしまうケースがあって，そのあとアルガトロバンやヘパリンに変えるケースが少なくないのです。最初の早い段階で超音波やMRAまでできて血管の評価ができれば，その辺の失敗は少ないと思うのですが。

あと，治療上一つ問題はラクナの中でも，ラクナといって良いのか問題もありますが，いわゆるbranch atheromatous disease (BAD)*2といわれている，大型のラクナですね（図4）。これは入院したあと症状，特に片麻痺が進行する率が非常に高いのです。オザグレルを使っていても，ほとんどの場合は進行します。

ですから，これらに対してどのような治療をしたら良いのかがいちばんの問題かと思います。

篠原　実はそれを聞こうと思っていたのですが。

高木　拡散強調画像を撮ると，ラクナと思っても3スライス以上にわたって光っているものに関しては，レンズ核線条体動脈のBADタイプではないかとのことで，治療としては最初からアルガトロバンを使ったり，ヘパリンを使ったり，最近試みている段階です。

篠原　branch atheromatousの梗塞がいちばん診断しやすいのは，むしろ脳幹部梗塞だと思います（図4）。脳幹部に楔状のきれいな影が出ていた場合などには，先生はむしろアテローム血栓性の脳梗塞とみなして治療していくのですね。

高木　そうですね。理屈からいいますと1本の穿通枝が詰まっているので，大型であってもラクナ梗塞といっても良いのかもしれませんが，元にある病態はアテローム硬化ですし，そこにやはり何らかの血栓形成が関与しているのではないかと思いますので，治療方針はアテローム血栓性に準じております。

篠原　私はBADはラクナではなく，アテローム血栓性と考えています。グリセロールはラクナ梗塞では使われませんか。

高木　われわれのところでは使っている比率は高いと思います。一応小さい梗塞でも浮腫があることを念頭に置いてやっていますので，非常に軽症で本当に小さいものに対しては使いませんが，

*2 branch atheromatous disease (BAD)：下図のようにアテローム血栓が太い動脈からちょうど穿通枝が出る部位にできたため，穿通枝領域に梗塞が生じたもの。

脳幹部に生じた場合はMRI上で楔（クサビ）状にみえる。

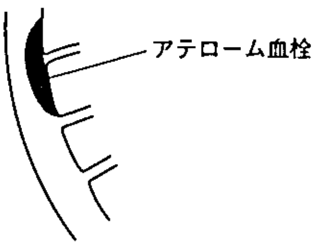

図4　Branch atheromatous disease（BAD）のMRI所見
左：MRI T2WI水平断，右：同 矢状断
橋におけるBADの特徴は橋腹側面に接する梗塞巣である。本症例は傍正中橋動脈が脳底動脈からの分岐部（または近位部）で閉塞したことによるBADと考えられる。梗塞巣は橋腹側から一部被蓋にまで及んでいることに注意。MRAでは脳底動脈本幹には明らかな狭窄や閉塞は認められなかった。

特に大型のラクナ梗塞には必ず使っております。

篠原　先ほど峰松先生がお話になった急性期のアスピリンや，抗血小板薬に関してはどうですか。

高木　これもまだいろいろ考えているところなのです。たしかにアスピリンは，どのような病型でもとりあえず投与すれば，多少の効果があるとのエビデンスはありますが，オザグレルやアルガトロバンの治療の成績の方が，数値だけをみますとアスピリンの効果よりも高いので，いまはオザグレルやアルガトロバンを優先して使っています。施設によってはアスピリンも全例併用しているところもあると思いますが，それが本当に良いのかどうかです。私のところではまだ全例にはやってはいません。

篠原　オザグレルも一種の抗血小板薬ですから，それにアスピリンを加えて本当に大丈夫かという考え方もありますね。

それからもう一つ，先生方はエダラボン，つまりラジカル・スカベンジャーに関しては，手応えを感じていらっしゃいますか。

峰松　梗塞巣を小さくできるか，あるいは本当にアウトカムを良くできるかは，まだこれからの問題として残されていると思います。しかし，少なくとも脳浮腫の抑制作用はありそうです。グリセオールだけではなかなかコントロールできなかった急性期の脳ヘルニアが，非常に最近は少なくなっている印象があります。これはいろいろな人が同じようなことをいっています。少なくとも脳血液関門の安定化にはまず効いているといって良いのではないかという気がします。

t-PAとラジカル・スカベンジャーの併用は？

篠原　そうしますと，もし日本でt-PAが承認されますと，少なくとも心原性のフレッシュな，まだ出血性梗塞でないケースには，たとえばt-PAとラジカル・スカベンジャーの併用は，理論的には正しいと考えてよろしいですね。

峰松　それがもしきちんとできれば，スタディができれば，これは久しぶりに日本から情報発信ができると思います。

篠原　私もそう思っているのです。

あとオザグレル，あるいはアルガトロバンに関しては，多少ニュアンスは二人の先生で違いますが，必要な症例，特に血栓症と考えられるケースには使っても良いだろうという考えですね。

少し意地の悪い質問をさせていただくと，動脈原性塞栓症にはどうされますか。心原性塞栓症と同じとして扱われるのか，アテローム血栓症に準じて治療方針を決められていくのか，どうでしょうか。

高木 動脈原性塞栓症はアテローム血栓性梗塞の一つの機序なので，心原性の脳塞栓症とはかなり異なる病態だと思います。アテローム血栓性として治療します。

篠原 たとえば極端な話ですがアルガトロバンやオザグレルも使って良いという考え方ですね。

峰松先生はどうですか。

峰松 同じです。

今後の急性期治療はどうあるべきか

篠原 アスピリンの早期からの投与も良いかもしれませんしね。

それでは，いまの治療で満足すべきとは誰も思っていないのですが，今後どのようなところが改善されたら良いのでしょうか。広い意味に取っていただいて結構ですが，もっと早く来院するようになれば良いとか，いろいろあると思います。将来，脳梗塞の治療はここが改善されたらもっと良くなる，あるいはこのような薬が開発されたらもっと良いはずだというお考えは何かございますか。

高木 まず一つは治療薬のことよりも，やはり診療体制の問題が非常に大きいと思うのです。脳卒中は，脳だけではなくて，いろいろ全身に合併症が起こりますし，脳卒中患者さんの予後は，脳の障害そのものだけではなくて，それに伴う合併症，全身状態によって決まるところがありますから，いかに良質なケアを提供できるかになるのです。

これは医者だけの力ではなくてナーシングの問題とか，早期のリハビリであるとか，いま stroke care unit の効果がいわれておりますが，それを含めて，脳卒中の診療体制を病院の中できっちり作ることが，治療成績の向上には非常に重要だろうと思います。

それから，治療薬のことに関してですが，いろいろ不満のあるところで，いま日本でもいくつか，先ほどお話があったような治療が行われていても，やはり退院時に日常生活に介助が必要なレベルの患者さんが3～4割ぐらいは出てしまっておりますので，日本だけではないとは思いますが，脳卒中の治療のレベルは，まだまだ十分に満足のいくものではないと思います。今後いちばん期待しているのは，やはり血栓溶解療法と脳保護療法，あるいはその組み合わせです。それらによるより早期の治療になると思います。

それから，先ほどお話のあった抗凝固薬や抗血小板薬に関しても，まだ必ずしも十分に効果が発揮されていないのではないでしょうか。たとえば用法，用量の問題に関しても，いま日本で行われている点に関してはいろいろな問題があると思いますし，その辺のところも改善して，より効果を高めることが必要かなと思います。

篠原 たしかにいま先生のおっしゃったとおりで，特に副作用の問題ですね。現在の抗血小板薬に関しても，峰松先生も先ほどおっしゃっいましたが，急性期でもたしかに有意差はありますが，placebo と比べて非常にわずかな差ですね。慢性期では，NNT (number-needed-to-treat)[*3]だと26とか28とかのデータが出てきています。すなわち26人や28人を治療して初めて1人の方が恩恵を被るような薬物を，果たしてすべての患者さんに投与して良いのかと考えます。

いま Gp IIb/IIIa が注目を浴びていますが，それといくつかの抗血小板薬を合わせたコンビネーション･セラピーの考え方もあるかもしれません。抗血小板薬に関しては，どの辺に期待されていますか。

高木 いま先生のおっしゃったように，新しいより強力な抗血小板作用を持った薬か，あるいは従来からあるいろいろなところをブロックする薬を組み合わせるという，その二つの考え方があると思いますが，結局，出血性合併症との兼ね合いがありますので，効果とそのリスクとの兼ね合いだと思うのです。

[*3] NNT (number-needed-to-treat)：治療により一人の患者さんを救うのに何人の患者さんが同様の治療を受けなければならないのか，すなわち何人の中で一人が救えるかを示す数値。

あともう一つは，オザグレルにしても，アルガトロバンもそうだと思いますが，半減期が非常に短い薬で，いま日本では1日2回の間欠投与法が行われております。これは，理屈からいっても非常にアンリーズナブルですし，使っていても症状が進行するケースが少なくないので，その用法，用量の改善も必要ではないかと思います。

篠原 いま高木先生に未来の話をしてもらいましたが，今後日本において，もちろんキャンペーンも必要だと思いますが，特に薬剤に限ってはもっとどこに目を付ければ良い薬ができて，もっと超急性期の治療法として良くなるという夢のようなことが，峰松先生ありませんか。

峰松 意外と，過去に見捨てられてしまった薬の系統の中に，リバイバルで出て来るのがあるのではないかなと思っています。血栓溶解薬も30～40年前に一度失敗して禁忌扱いされていました。それが，適応，投与時期などをうまくコントロールすることにより効くというデータが出たのです。いまや血管拡張薬が急性期に効くなど誰もいわなくなりました。しかし，そうした見捨てられた薬が，ちょっとした工夫でリバイバルしてくるかもしれません。

それから，抗血栓薬にはどうしても出血の問題がつきまといます。現実にいまわれわれが手にしている薬剤のほとんどが，血液凝固系，血小板系，あるいは線溶系に作用するものばかりです。ラジカル・スカベンジャーがその一翼を担いつつあるのかもしれませんが，血管が破れないやり方が必要です。血栓溶解療法についても，超音波照射を併用すると血栓溶解効率が上がるとか，血栓溶解療法とdirect PTAの併用，あるいは機械的な血栓摘除などが提案されています。そういったものがうまく組み合わせられると，いまある薬でも，いま私たちが経験しているよりも効果が上がるのではないかと思います。

もう一つは，やはり使える薬はたくさんありますが，至適使用法は未確立です。これはきちんと脳卒中学会その他が協力して，この症例にはこういった薬を投与すれば良い，場合によってはいまよりも大量に使えるなどの選択肢を明確にしていく必要があると思います。

あと夢のある話をしたら再生医療などになってくると思うのです。

篠原 それは超急性期は無理かもしれないですね。

峰松 慢性期でしょうね。

3時間以降の治療に意味があるか？

篠原 今日は発症3時間以内と，かなりテーマを絞って話をしてきましたが，あくまでも3時間療法はt-PAが頭にあるから出てくるのです。t-PAがわが国では正式にはまだ使えない現状において，t-PAを除いて，いまの現実の治療で果たして3時間以内で治療を開始するのと，6時間ぐらい，あるいは24時間ぐらいで，本当に差があるのでしょうか。その辺を峰松先生は，どのような印象を持っていますか。

峰松 たぶん3時間はあまり意味がないのではないかと思います。

篠原 t-PAを除いてはですね。

峰松 24時間となると少し長過ぎるような気がしますが，6～12時間ぐらいまでにほぼ全員が入院して，それをきちんと診療する体制があれば，3時間にこだわらなくても良いのではないかと思っています。

篠原 t-PAを頭に置いた場合に出血の可能性などで，3時間とのことですが，一般の方々に3時間過ぎたらもう駄目という印象を与えるのも良くないと思うのです。その辺について高木先生，何かございますか。

高木 まったく峰松先生と同意見です。やはり基本は早ければ早いほど良いと思うのです。いま日本で使っている薬も48時間がタイムリミットになっていますが，たぶんもっと早く使えばそれだけの効果が上がるのではないかと思います。エダラボンもアルガトロバンも当初設定されたtime windowよりも，より早期に投与した方が成績が良かったというデータもありますし，それよりもさらに早ければもっと良いかもしれないことがありますので，少なくとも24時間以内には治療を開始できるようにならないといけないと思うのです。

篠原 24時間で良いでしょうか。

高木　それでは遅いかもしれませんが，全員が24時間以内に治療が始められるようになれば良いのではないかと思うのです。

特に問題は血栓性のものだと思うのです。ラクナとかアテロームだと，いまですと24時間を超えて治療が開始されるケースはかなりあると思いますから，その辺が今後ターゲットになってくるかなと思います。

篠原　今後，一般の方々にキャンペーンを張る場合に，誤解されないようにしておかなければいけないのは，脳梗塞，特に脳血栓症などは早く搬送されると，病院に来られてから経過として悪くなるケースがありますね。しかし，それでも治療を早くした方が良いと，悪くなったとしてもその悪くなり具合がおそらく違うと，もう少しわかっていただくようにしておかないと，3時間以内に運んだのに，どんどん悪くなったといわれて困る場合もあると思います。

いま両先生のご意見とも，3時間にこだわるわけではないが，脳卒中はすべて発症からなるべく早い時間で，しかるべき設備のある，専門家のいる病院に運ぶべきだということでは，まったく一致されていたと思います。しかし，先生方からお話があったように，実際にそのように運ばれて来る症例はそう多くはないですね。

そうしますと具体的に各地域で，あるいは個々の病院で，最終的には学会や国として，いまどのようなことをしたら，もっと一般の方々にわかっていただけるかですね。

僻地では大きな病院に行くまでに，1時間も2時間もかかる場合もあるのです。もちろん，日本全体で同じようにやれるとは思いませんが，たとえば峰松先生でしたら，もう先生達の病院ではずいぶん苦労していろいろなキャンペーンを張っておられるのは百も承知なのですが，さらにどのようなことをやると良いとお考えですか。それとも，やることは全部やったと思われますか。

今後，われわれは何ができるか？

峰松　そうではないと思います。一つはいまは脳卒中の専門病院と，堂々と宣伝できませんね。実はつい数年前，前任者の山口武典先生が部長だった時代に，国立循環器病センターの上部機関である当時の厚生省の担当官が，国立循環器病センターで脳卒中をみていることを知らなかったという恐ろしい話があったのです。

地域の診療所の先生方にアンケート調査を行ったことがあります。脳卒中が救急疾患であるという認識は，医師はもちろん一般の人達も持っていました。しかし，開業医の先生は，もし症状が軽ければ，あるいはTIAであれば，24%がその日のうちに専門医に紹介していないのです。また，半分以上の開業医が患者をどこに転送していいかわからない，それから転送しようと思って大きな病院に掛け合うとたらい回しにされて，非常に不愉快な思いをするとの答えでした。やはり専門医療機関までの線がつながってないのだと思います。

それから，「脳卒中になったらどうしますか」と一般人に聞くと，9割くらいの方が「すぐ救急車を呼ぶ」と答えられるのですが，「脳卒中の症状は」，あるいは「リスクファクターは」ということになると，症状を一つでもあげられる人は3割ぐらいしかいません。いま日本人の脳梗塞はほとんど家で発症しています（図5）が，自分の父親に軽い麻痺が出た時に，それを脳卒中と思わないで，様子をみてしまうのです。そして悪くなってから連れて来る。これがたぶん，アテローム血栓，ラクナの入院が遅れる最大の理由だと思います。

ですから，患者さん，家族向けの脳卒中教育を，いろいろな地域のシステムを使ってやっていくべきで，私は講演の中で「学校で教えていただきたい」とまでいったことがあるのです。

それから，開業医の先生方に対して，大病院がいまいったような対応をしているのは事実だと思います。「脳卒中センター」の看板を堂々とあげて，看板をあげたからには，できる限り要請を断らないで，「どうぞいらっしゃい」という形で受ける。そして確実な大きな線を作っておくべきです（表）。それがものすごく意味のあることではないかと思うし，いまの日本の脳卒中医療の中で，非常に欠けていることだと感じております。

篠原　高木先生，どうですか。

高木　峰松先生のおっしゃったとおりで，特に東京では病院の数が多いこともあり，脳卒中の患

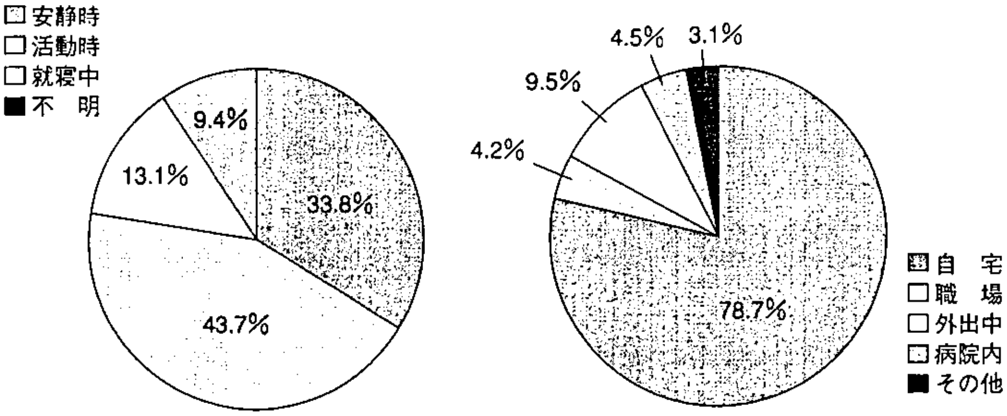

図５　虚血性脳血管障害の発症状況と発症場所（全国多施設前向き登録調査 J-MUSIC 研究［主任研究者：山口武典］より）
78.7％の患者は自宅で発症していた。

者さんが基幹病院に集約されていないところが，やはりあると思うのです。そこで特にブロックというか，地域ごとに脳卒中センターというような基幹病院をまず設定して，その地域の脳卒中の患者さんは，できるだけ早い段階でそこへ連れて行って，その病院でも早く収容して，先ほどいったような専門病棟で専門的な治療ができるという線を作ることが非常に重要だと思います。

そして，患者さんもそうですし，救急隊のレベル，開業医，医師会の先生方のレベル，いろいろなレベルでコンセンサスを確立することが必要だと思います。

篠原　いま両先生がおっしゃったことに，私も同感です。要するに市民の教育も必要ですし，救急隊の教育も必要で，救急隊の方々も今日の当番がどこの病院だからと患者さんを運ぶのではなくて，この患者さんはこの病気だからこちらの病院に運ぶ，少し遠くてもそちらへ運ぶことを，徹底していただくと非常に助かると思うのです。

同時に，先ほど峰松先生がおっしゃいましたが，国立循環器病センターはそこが良くできていると思います。脳卒中らしいとして運ぶ途中に，これだけ携帯電話が発達している世の中ですから，そこの病院に電話して，いまこういう人が行くからCT などを準備しておくようにと，救急隊がいっても良いのではないかなと思うのです。

また，一般の方々も，リスクファクターをいろいろ認識していただいて，それのある方，それから家系に脳卒中がある方は，もしうちの父親が，うちのご主人が，奥さんが，あるいはご自分が倒れて，脳卒中らしいと思ったら，この病院に運ぶのだというところを前もって考えておく必要があると思うのです。

表　脳卒中センターの条件

1．	24 時間体制の緊急患者受け入れ
2．	24 時間稼働の検査体制（CT，MRI）
3．	SU，SCU での急性期治療
4．	迅速な脳血管評価（神経超音波，MRA，脳血管撮影）
5．	脳外科的治療の選択も容易
6．	経験豊かな医師によるリーダーシップ
7．	看護・リハビリ職種とのチーム医療
8．	リハビリ病床や在宅介護システムとの連携

とにかく，癌が多い，心臓病が多いといっても，単一臓器の致死的疾患としては，脳卒中がいまでも日本のナンバーワンなのですから，そのような認識を持っていただくことが必要であると同時に，私どもも地域で，あるいは学会としても，キャンペーンをますます張っていくべきだと思います。私もテレビなどでずいぶんいっているつもりなのですが，聞かれている方もすぐ忘れてしまうようなので，そのようなことのないように頭の中に入れておいていただきたいと思います。

峰松　一つ追加させていただきます。最初に 3 時間以内入院が 19％から 42％まで急増したといいましたが，なぜかといいますと，患者数も 2.5 倍ぐらいに急増しておりますが，実はホットライン

というのを作って，それに合わせて24時間体制で誰かが必ず携帯電話を持って，2人ずつのチームを作って，夜でも連絡をとれるようにしてあります。

篠原　それはどことつないでいるのですか。

峰松　それは市の救急本部にその電話番号を通知して，家庭から，現場から電話をかけられるようにしたのです。その前は開業医の指示その他によって，救急車で運んで来るので，救急救命士にイニシアチブがなかったのです。それが，現場から救急救命士がイニシアチブを持って，「これは脳卒中らしい」とのことで，ダイレクトに交換を通さずにかけられるようになっています。

そうしてどんどん要請を受けていると，「これはきちんと受けてくれる」，「変なのを連れて行ったら申し訳ない」とのことで，非常に正診率が高いのです。脳卒中以外が搬入される率が驚くほど低いのです。

私はそれがスタートする段階で，各消防本部に出向いて行って，「よろしくお願いします」と回ったのです。5年後のいま，それが非常に役に立ったと実感しています。

篠原　先生のところは国立ですので，やりやすい部分があるのかもしれないですね。

高木先生のところに，そのようなシステムはどうですか。

高木　いまのところまだできていません。心臓はその点はいいですね。やはりそのくらいしないといけないと思います。

峰松　CCUが地域の病院間で連携して，各消防本部とダイレクトにつなぐような形で，システムを作っているのです。いずれ脳卒中の分野もいくつかの病院がチームになって，開業医や救急隊と密に連絡が取れれば，今週はうちの病院が全部面倒をみるという形でやれると思います。CCUが10年前，20年前からやってきたことを，われわれが追っかけていくという感じですね。

篠原　本日は，もう若手といっては申しわけないのですが，実地で活躍していらっしゃる先生方お二人にお出でいただき，現在のわが国の脳卒中の現況をお話しいただきました。地域によって差があって，うちの地域ではそれはできないよという読者の方もおられるかもしれませんが，その地域でのもっとも理想的なシステムを作っていただければ，日本の脳卒中は発症はともかくとして，死亡率を減らす，あるいは後遺症を減らすことにつながるだろうと思います。

今日は，どうもありがとうございました。

（終わり）

神経内科，58〔Suppl. 3〕：206-214, 2003

10. 脳梗塞
D. 臨床病型の特徴
a. アテローム血栓性脳梗塞*

高木　誠**

Key Words：atherothrombotic infarction, carotid artery disease, borderzone infarction, homodynamic infarction, artery-to-artery embolism

概念と責任血管病変

米国NINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)による「脳血管障害の分類第III版」[1](1990)では，脳梗塞は発生機序，臨床病型，血管支配領域の三つの観点から分類されている．臨床病型の一つであるアテローム血栓性脳梗塞とは，脳を灌流する頭蓋内・外の主幹動脈のアテローム硬化を原因とする脳梗塞と定義される．従来，わが国では三つの臨床病型のうち，脳内穿通動脈の高血圧性血管病変を原因とするラクナ梗塞の頻度がもっとも高く，急性期脳梗塞の約半数を占めていた．しかし，1999年(平成11年)度にわが国の脳卒中主要診療施設を対象に行われた「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」(主任研究者：国立循環器病センター・山口武典名誉総長)[2]によると，1年間に集計された脳梗塞急性期症例15,831例の臨床病型別の内訳は，ラクナ梗塞39%，アテローム血栓性脳梗塞33%，心原性脳塞栓症22%，その他の脳梗塞6%で，ラクナ梗塞が減少し，アテローム血栓性脳梗塞が増加傾向にあることが指摘されている．

脳の主幹動脈にはアテローム硬化を起こしやすい部位があり，頸動脈系では内頸動脈起始部，内頸動脈サイフォン部，中大脳動脈水平部が，また，椎骨動脈系では椎骨動脈起始部，椎骨動脈遠位部，脳底動脈中間部が好発部位である．従来わが国では頭蓋外よりも頭蓋内動脈のアテローム硬化が強いことが知られていたが，近年，わが国でも生活の欧米化を反映して，欧米型の頭蓋外血管病変の増加が指摘されている．当院における最近の急性期脳梗塞入院例の集計でもアテローム血栓性脳梗塞の責任血管病変としてもっとも頻度が高いのは，頭蓋外の頸動脈病変(内頸動脈起始部のアテローム硬化性病変)であり，アテローム血栓性脳梗塞の37%が頸動脈病変を原因とする脳梗塞であった．

本稿ではアテローム血栓性脳梗塞の代表的な責任血管病変であり，病態についてももっともよく検討されている頸動脈病変を主として取り上げ，アテローム血栓性脳梗塞の臨床的特徴と発生機序について解説する[3]．

臨床的特徴

表1に脳梗塞の各臨床病型の特徴と鑑別のポイントを示す．

1．危険因子

アテローム血栓性脳梗塞の患者は男性，高齢者に多いが，その他にアテローム硬化の危険因子として，高血圧，糖尿病，脂質代謝異常，喫煙などを合わせ持つことが多い点が特徴である．

---

* Clinical features of atherothrombotic infarction.

** Makoto TAKAGI, M.D.: 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〕; Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, JAPAN.

表１　脳梗塞の臨床病型の鑑別のポイント

	アテローム血栓性梗塞	心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞
頻度	33%	22%	39%
危険因子	高血圧，糖尿病，脂質代謝異常，喫煙	塞栓源となる心疾患（特に心房細動）	高血圧，糖尿病，高ヘマトクリット血症
TIAの先行	約20～30%	約10%	約10～20%
発症形式	階段状の進行または突発完成	突発完成	急速進行または階段状の進行
神経症候	意識障害・高次機能障害	意識障害・高次機能障害	ラクナ症候群 意識障害・高次機能障害(－)
画像所見	境界領域ときに穿通枝または皮質枝領域梗塞	境界明瞭な皮質枝領域梗塞 出血性梗塞，脳浮腫	穿通枝領域梗塞（径1.5cm以下）
脳血管所見	主幹動脈の狭窄・閉塞	主幹動脈の閉塞または再開通所見	主幹動脈病変なし
心電図・心エコー	明らかな塞栓源なし	塞栓源心疾患あり	明らかな塞栓源なし
凝血学的所見	血小板，凝固・線溶系の活性化	凝固・線溶系の活性化	有意の変化なし

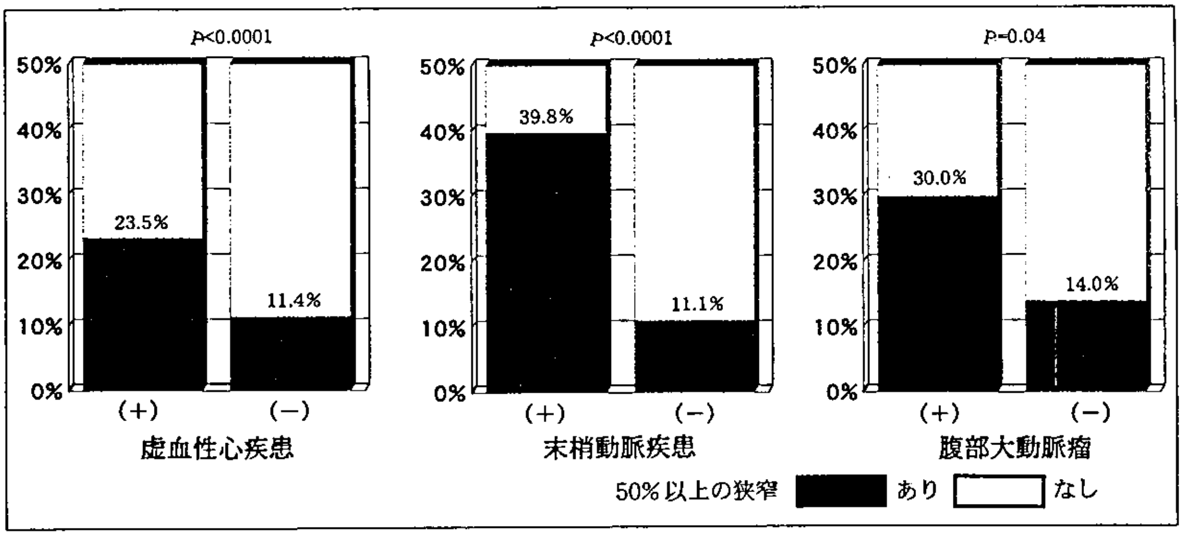

図１　頸動脈高度狭窄の合併頻度

また，全身のアテローム硬化を反映して，虚血性心疾患，末梢動脈疾患(閉塞性動脈硬化症)，腹部大動脈瘤の合併が多い点も臨床的に重要である．特に虚血性心疾患の合併はその後の予後に大きな影響を与えるので，アテローム血栓性脳梗塞の患者では虚血性心疾患合併の有無を十分に検索しておくべきである．逆にこれらの疾患のある患者では脳主幹動脈のアテローム硬化性病変の合併率も高い．当院で1997年の１年間に頸動脈超音波検査を施行した793例(男522例，女271例，平均年齢65.9歳)を対象として，虚血性心疾患，末梢動脈疾患，腹部大動脈瘤の有無別に，頸動脈の50%以上の高度狭窄の合併率を調べたところ(図１)，いずれの疾患においても頸動脈病変の合併が高率にみられた．特に末梢動脈疾患の患者では約40%と高率に頸動脈高度狭窄を合併するので，無症候例であっても一度は超音波検査で頸動脈病変合併の有無をスクリーニングしておくべきであろう．

2. 発症様式

アテローム血栓性脳梗塞では他の病型に比し，TIAが先行することが多く(約20～30%)，特に頸動脈の高度狭窄によるTIAは短期間に同じ発作が繰返し起こるような crescendo TIA の形をとりやすいことが特徴である．TIAの持続時間は数分から30分以内のことが多く，ラクナ梗塞や心原性脳塞栓症に先行するTIAに比し，一般に持続

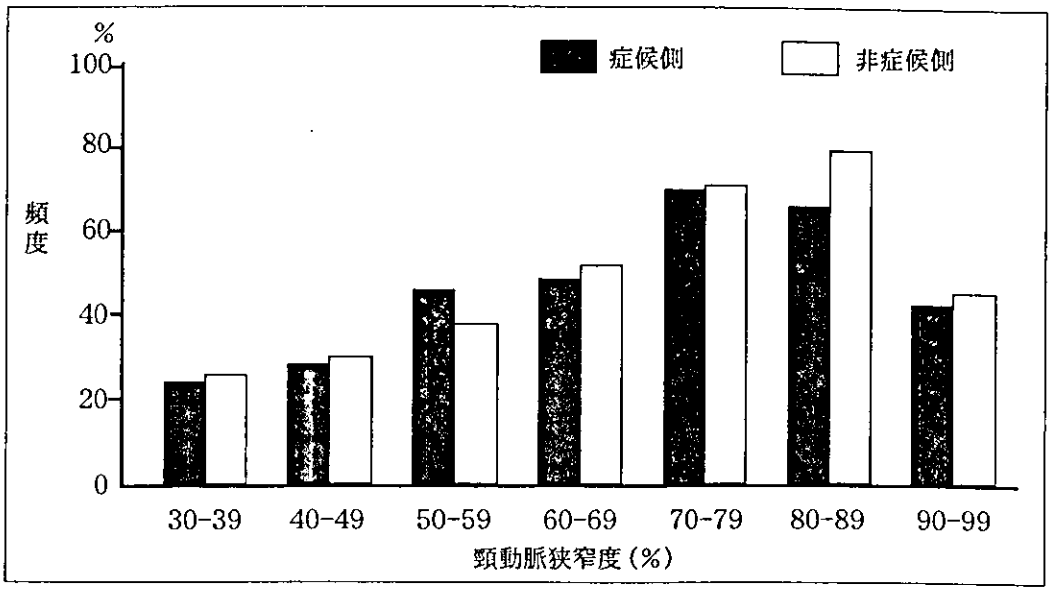

図2　頸動脈雑音の頻度(NASCET, 1994)[5]

時間が短い．また，頸動脈病変によるTIAでは片麻痺や言語障害などの大脳半球の虚血症状のほかに，しばしば網膜の虚血症状である一過性黒内障を呈しやすいことも重要な特徴である[4]．一過性黒内障を呈した患者では，必ず超音波検査で頸動脈病変のスクリーニングを行うことが必要である．

アテローム血栓性脳梗塞は脳血栓の発症機序に共通した特徴である夜間睡眠時に発症し，起床時に症状に気づくことが多い点が日中の突発完成を特徴とする心原性脳塞栓症と対照的である．しかし，われわれの検討では頸動脈病変が原因となるアテローム血栓性脳梗塞の場合は，むしろ日中の発症の方が多かった[4]．これは頸動脈病変における脳梗塞の発症には塞栓性機序の関与が大きいことを示唆している．いずれにしてもアテローム血栓性脳梗塞は発症時には比較的軽症であるが，発症後progressing strokeの形となり，神経症状が数日にわたって階段状に悪化しやすい点が特徴である[4]．Crescendo TIAやprogressing strokeは後述するように，特に主幹動脈の高度狭窄(>90%)や急性閉塞の段階で起こることが多い．

3. 神経症候

アテローム血栓性脳梗塞では，急性期に意識障害や同名半盲，皮質症状(失語，失行，失認)などの皮質枝領域の虚血症状を伴うことが多いが，ラクナ梗塞では原則としてこれらの症状がみられることはなく，アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞との鑑別の上で重要なポイントとなる．

頸動脈雑音の聴取は頸動脈狭窄の診断に有用であるが，必ずしも特異的な所見ではない．頸動脈狭窄の治療方針の決定には狭窄度が70%以上であるかどうかが重要であるが，頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜剥離術(CEA)の有効性を検討したNASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)の成績[5]では，頸動脈雑音が聴取される頻度は狭窄が強くなるほど高率になるが，70%以上の狭窄でも約30%の症例では雑音が聴取されず，また，閉塞により近い90%以上の狭窄になると狭窄部の血流速度の低下により，雑音が聴取できる頻度は逆に減少することに注意が必要である(図2)．したがって，それまで聴取されていた症例で，急に雑音が聴取できなくなった場合には，閉塞が間近い，またはすでに閉塞した可能性が高い所見と考えるべきである．また，内頸動脈サイフォン部の狭窄性病変がある場合は眼窩部に雑音が聴取できることがあるので，頸部とともに眼窩の雑音の有無もチェックしておくべきである．

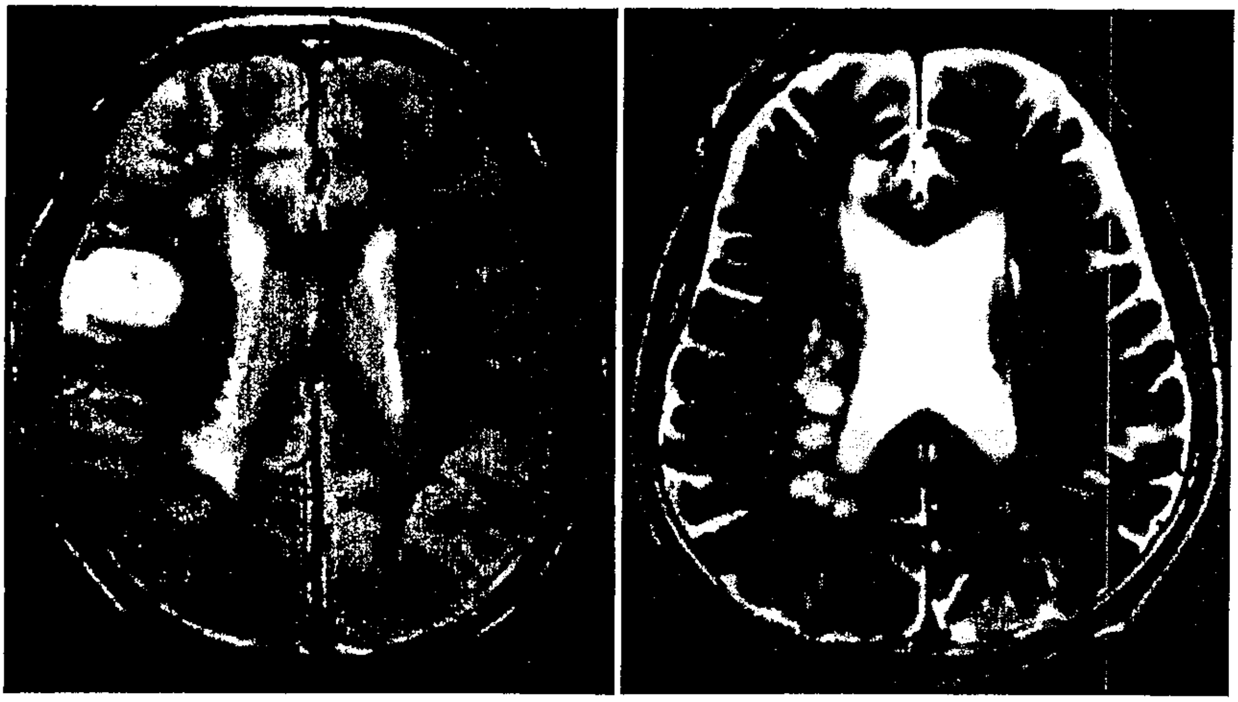

図3　梗塞巣の分類
左：皮質枝領域梗塞，右：境界領域梗塞．

4. 画像検査

a. 梗塞巣の診断

CTやMRI上みられる梗塞巣の部位や形状は脳梗塞の発症機序を推定する上で有用である．アテローム血栓性脳梗塞による梗塞巣は，境界領域梗塞または皮質枝領域梗塞の形をとることが多い．

境界領域梗塞とは脳の主幹動脈の血流支配の境界領域に生じる脳梗塞のことで分水界(または分水嶺)梗塞ともいわれる[6]．通常，頸動脈病変によるテント上の境界領域梗塞は皮質・皮質下白質を含み大脳の表層に生じる表層型と，深部白質を中心に生じる深部型に分けられる．表層型は皮質枝の支配領域間に生じる梗塞で，さらに前大脳動脈と中大脳動脈の境界領域に生じる前方型と，中大脳動脈と後大脳動脈の境界に生じる後方型に分類される．深部型は穿通枝と皮質枝の間の境界領域に生じる梗塞で，中大脳動脈の穿通枝であるレンズ核線条体動脈と中大脳動脈皮質枝(髄質枝)の支配領域との境界にあたる傍側脳室体部白質から半卵円中心にかけての梗塞が代表的な深部型境界領域梗塞である(図3-右)．後述するように境界領域梗塞は，一般に血流不全(血栓性または血行力学性)により生じると考えられており，画像検査でテント上に境界領域梗塞がみられるときは，たとえ無症候であっても頸動脈や中大脳動脈などの主幹動脈の狭窄または閉塞の存在を疑う必要がある．

これに対して皮質枝領域梗塞は皮質を含み，動脈支配に一致した境界明瞭な脳梗塞(図3-左)で，通常塞栓性の機序により生じることは心原性脳塞栓症による梗塞巣の多くがこの形状をとることからも明らかである．アテローム血栓性脳梗塞でもartery to artery embolismの機序によりしばしば皮質枝領域の梗塞巣がみられることが指摘されている[4]．Artery to artery embolismの原因となる栓子(血栓)は一般に心由来の栓子よりも小さいことを反映して，アテローム血栓性脳梗塞における皮質枝領域梗塞の大きさは通常，心原性脳塞栓症に比し小さいことが多い．また，最近のMRI拡散強調画像による梗塞巣の検討によれば，アテローム血栓性脳梗塞の急性期には，従来の画像検査では捉えることができなかった皮質枝領域の散在性小梗塞巣がしばしばみられることが明らかとなり[7]，アテローム血栓性脳梗塞では中小の血栓性栓子が，同時に，またはある時期に集中して，多発性にartery to artery embolismを起こすと推測されている(図4)．