

図4 拡散強調画像における散在性皮質小梗塞(左頸動脈高度狭窄例)

b. 主幹動脈病変の診断

アテローム血栓性脳梗塞の診断には主幹動脈の狭窄(内径の50%以上)または閉塞を証明することが必須である。従来、確定診断のためには脳血管造影が必要であったが、最近超音波検査(頸部または経頭蓋血管超音波検査), MRアンジオ(MRA), CTアンジオ(CTA)などの普及により、非侵襲的に主幹動脈病変を診断することが可能となった。著者の施設では、主幹動脈病変のスクリーニングには、頭蓋外血管病変に対して頸部血管超音波検査、また頭蓋内血管病変に対してMRAを第一選択として施行している。

塞栓性機序による脳梗塞が疑われるが、脳主幹動脈、心臓に明らかな塞栓源が認められない場合は、卵円孔による奇異性塞栓症とともに大動脈由来のアテローム塞栓症の可能性も考慮して、経食道心エコー検査を行うべきである。

c. 脳血流量の診断

脳の局所血流量をCTやMRIなどと同様の断層像でimagingする方法として、 ^{123}I -HMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDなどをトレーサーとするsingle photon emission tomography(SPECT)が臨床的に広く行われている。CTやMRIなどでみられる梗塞巣よりも広い領域で脳血流量の低下が観察される場合は主幹動脈病変の存在を疑う必要がある。最近MRI灌流強調画像でも脳血

流イメージを得ることが可能となっており、拡散強調画像, MRAと並んで、超急性期のMRI画像セットとしての意義が注目されている。

発生機序

NINDS分類¹⁾では脳梗塞の発生機序として血栓性, 塞栓性, 血行力学性の三つが上げられているが, アテローム血栓性脳梗塞の発生機序にはこのすべての場合がありうる。血栓性とは, アテローム硬化巣の上に血栓が形成され, 血管狭窄が進展したり閉塞することによって, さらに血流が低下して起こる脳梗塞である。塞栓性はアテローム硬化巣に形成された血栓が末梢に流れて, 支配領域の血管を二次的に閉塞することによって起こる(artery to artery embolism)。また血行力学性とは, 主幹動脈の狭窄や閉塞があるが, 側副血行により灌流領域の血流が代償されているときに, さらに血圧低下などの血行力学的負荷が加わった際に起こる脳梗塞である。

しかし, 血栓性と血行力学性は, 発症前の血管病変の有無や発症時の血圧の変化などが正確に把握されていない限り臨床的に厳密に区別することは難しい。また, 両者とも灌流圧低下による血流減少が原因となるため, 両機序は合わせて血流不全性(または低灌流性, 低血流性ともいわれる)としてまとめられ, 脳梗塞の発症機序は血流不全性と塞栓性に2大別されることが多い⁸⁾。

1. 頸動脈病変の進展による局所脳循環代謝の変化

図5は頸動脈の狭窄が進行して灌流圧が低下した際の虚血巣の局所脳循環代謝がどのように変化するかを, PET(positron emission tomography)の成績を元に模式図で示したものである⁹⁾。灌流圧が低下すると, まず脳循環の自動調節能が働いて血管の拡張が起こり, 脳血流量は維持される(脳循環予備能)。これはPETでは脳血液量の増加として捉えられる。さらに灌流圧が低下して自動調節の下限を切ると脳血流量は減少し始めるが, 脳酸素摂取率が増加して脳の代謝(脳酸素代謝率)は維持される(脳代謝予備能)。この段階は貧困灌流misery perfusionともいわれてい

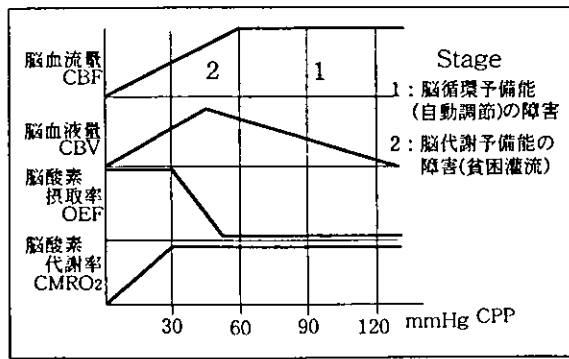


図5 脳灌流圧(CPP)低下に伴う局所脳循環代謝の変化

る。さらに灌流圧が低下すると脳の代謝も障害され、ペナンプラを経て脳梗塞に至る。

脳循環予備能の破綻はアセタゾラミド負荷SPECTによっても捉えることが可能である。アセタゾラミド(ACZ)には強力な脳血管拡張作用があり、正常な血管はACZ投与によって拡張し、脳血流の増加がみられるが、脳循環予備能を喪失した領域ではACZに対する反応性が失われる。

2. 頸動脈病変の進展と脳梗塞の発症率

NASCET¹⁰⁾やECST(European Carotid Surgery Trial)¹¹⁾などの大規模な無作為化対照試験の成績によれば、内科的治療群では狭窄度が70%を越えると脳梗塞発症の危険が高くなることが明らかとなっている(図6)。これは側副血行の発育の

程度によっても異なるが、一般に狭窄度が70%を越えると、上述した脳循環予備能が破綻して局所脳血流量の減少が起こりやすくなることを意味している。ただし、Willis輪を始めとする頭蓋内の側副血行が十分であれば、頸動脈が完全に閉塞してもまったく無症候であることも稀ではない。また、脳梗塞発症率は狭窄度が大きくなるほど高くなるが、興味深いことに図6のNASCETの成績では、狭窄度と脳梗塞発症率との関係は、狭窄部に潰瘍性病変を伴う群に限ってみられ、潰瘍を伴わない群では狭窄度が増加しても脳梗塞発症率はほぼ一定なことである¹²⁾。この理由は、後述するように狭窄部に潰瘍ができる潰瘍内に二次血栓(フィブリン血栓)が生じ、artery to artery embolismによる脳梗塞を起こしやすくなるためと考えられる。狭窄が強くなるほど、血流の停滞により凝固系の活性化が起こりやすくなり、また、潰瘍はフィブリン血栓形成の土壌を提供するものと推測される。

65歳以上の脳卒中の既往のない4,886人の住民を対象として疫学調査を行ったCardiovascular Health Studyの成績¹³⁾では、登録時の超音波検査所見により頸動脈プラークの内部性状をhypoechoic plaque とnon-hypoechoic plaqueに分けて検討すると、50%以上の狭窄があり、なおかつhypoechoic plaqueの群は、その後の脳卒中の発

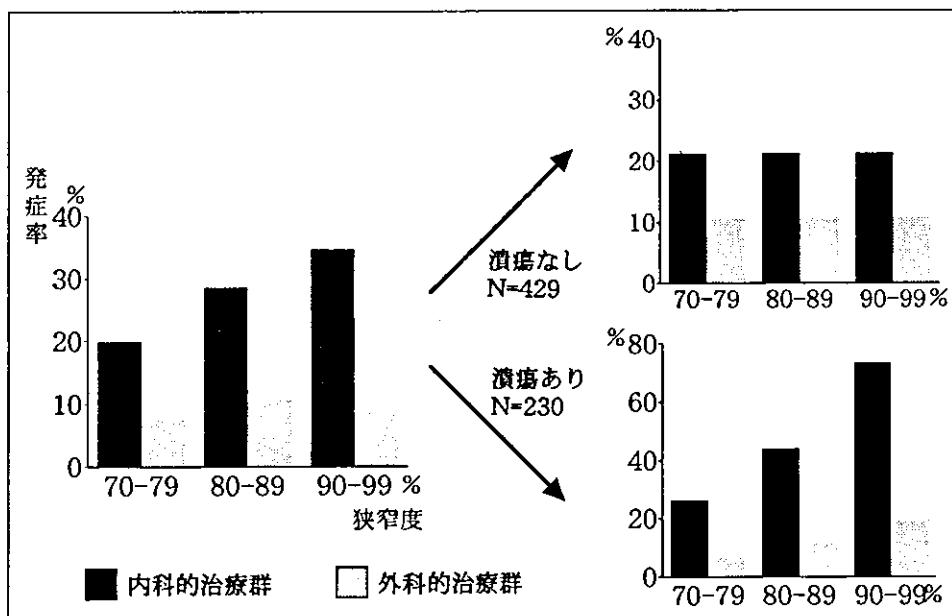


図6 狭窄度と潰瘍形成の有無による2年間の脳梗塞発症率(NASCET: 1994)¹²⁾

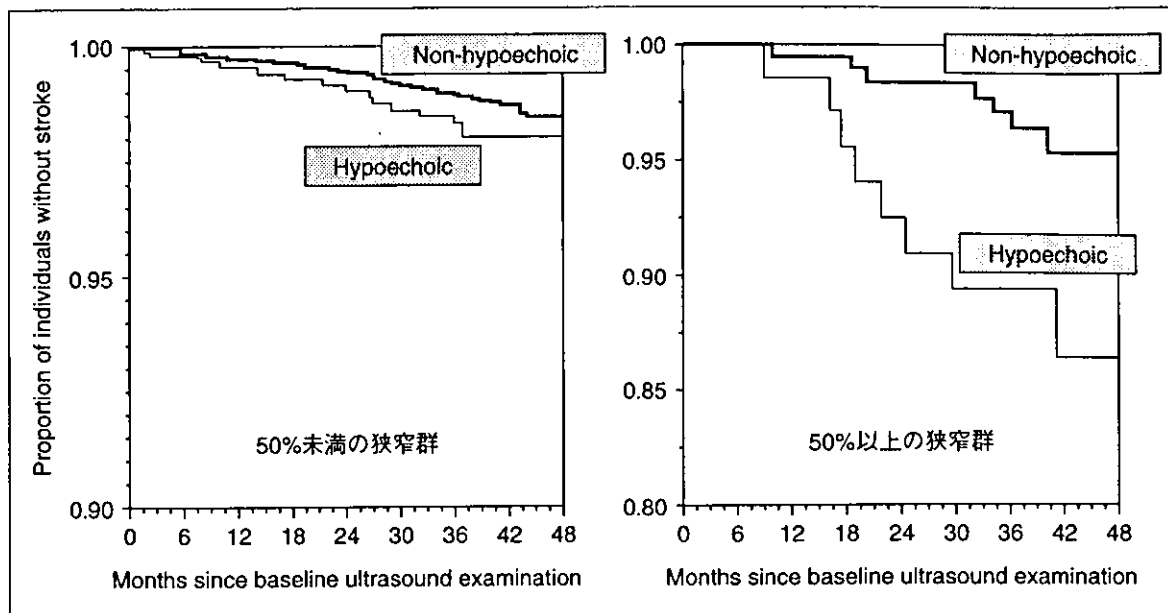


図7 頸動脈プラークの性状と脳梗塞の発症率(The Cardiovascular Health Study : Radiology, 1998)¹³⁾
対象：65歳以上の4,886人，平均観察期間：3.3年。

症率が明らかに高かった(図7)。Hypoechoic plaqueは脂質含量が多く，また，プラーク内出血の頻度も高いことが病理学的に確認されており，破綻しやすい不安定プラークであると考えられている。おそらく上述したNASCETにおける潰瘍を伴う狭窄性病変は，このような不安定プラークが原因となっていることが推測される。

また，NASCETでCEAを受けずに内科的治療のみを受けた331例の約2年間の追跡調査によると，脳血管造影または超音波検査の再検査を受けた247例中の63例(25.5%)が検査時に頸動脈閉塞を起こしており，そのうち約1/3の症例は閉塞前または閉塞時に脳梗塞を発症していた。この成績も頸動脈病変では頸動脈閉塞の直前から閉塞時にもっとも脳梗塞発症の危険が大きいことを示している¹⁴⁾。

一方，頸動脈がひとたび閉塞すると，その後の脳梗塞発症の危険は高度狭窄に比較して減少することが知られている。無症候性頸動脈狭窄からの脳梗塞発症率を検討したECSTの成績¹⁵⁾では，閉塞群の脳梗塞発症率は高度狭窄群に比し低い。われわれの施設における90例の頸動脈閉塞例の追跡調査でも，閉塞と同側の脳卒中の再発率は年間2.4%と低かった。しかし，最近SPECTやPETにおいて脳循環代謝の予備能に障害がある場合は，慢性的頸動脈閉塞であっても，その後

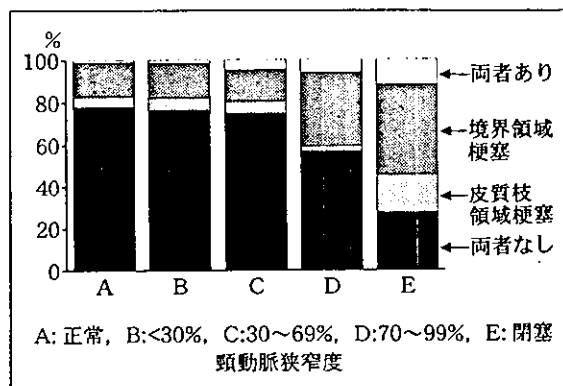


図8 頸動脈狭窄度と梗塞巣のタイプ別分類 (n=916病変)

の脳梗塞発症の危険が大きいことが指摘されている¹⁶⁾。

3. 梗塞巣の特徴からみた脳梗塞の発生機序

境界領域梗塞の成因については議論が多いところであるが，前述したように血流不全が主因であるとする考え方が有力であり，low-flow infarct, hemodynamic infarctとも呼ばれる。われわれの検討では頸動脈狭窄度が70%を越えると，画像上境界領域梗塞が多く観察されるようになり，特に深部型の頻度が高かった⁴⁾(図8)。NASCETでも深部型境界領域梗塞と考えられる internal borderzone infarctionは，頸動脈狭窄度が大きい群に高率にみられている¹⁷⁾。また，SPECT

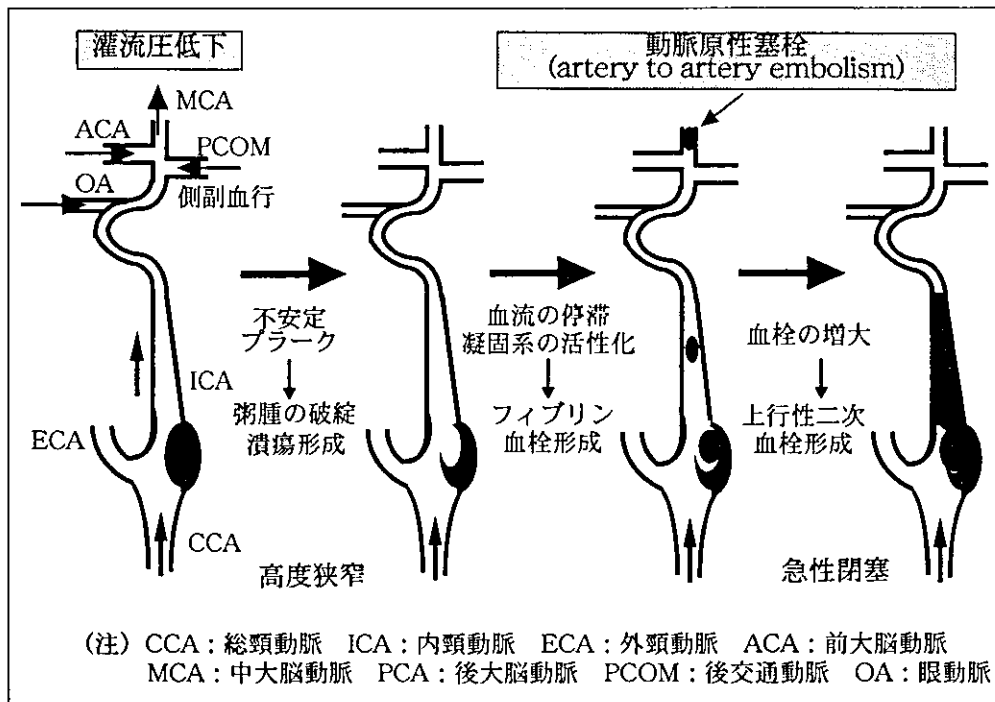


図9 頸動脈病変からの脳梗塞の発症機序

所見と梗塞巣との関係を検討した報告によると、境界領域梗塞例では前述した脳循環予備能の障害がみられるものが多く、境界領域梗塞の成因に血流不全が関与することが示されている¹⁸⁾。

一方、皮質枝領域梗塞は前述のように artery to artery embolismによる機序が想定されているが、われわれの検討では頸動脈病変に伴う皮質枝領域梗塞は境界領域梗塞とは異なり、狭窄群では少ないのに対し、閉塞群で32.5%と高率にみられた⁴⁾(図8)。これは、閉塞前の高度狭窄の段階で生じたフィブリン血栓がartery to artery embolismを起こすとほぼ同時に、頸動脈内腔を閉塞することを示唆する成績である。皮質枝領域梗塞は境界領域梗塞に比し、一般に重症であることが多いので、臨床的には皮質枝領域梗塞の発症予防が重要である。

4. 頸動脈病変による脳梗塞の発生機序

以上述べてきたことから想定される頸動脈病変による脳梗塞の発生機序をまとめたものが図9である³⁾。

頸動脈狭窄が70%を越えると灌流圧の低下により血流不全性の脳梗塞(境界領域梗塞)が発生しやすくなる。また、プラークへ粘着・凝集し

た血小板により血小板血栓が形成され、これが末梢へ微小塞栓を起こすことによりTIAや軽症脳梗塞が起こる。さらに狭窄が高度になり、プラークが不安定プラークである場合は狭窄部に粥腫内血腫や微小解離をきっかけとして潰瘍が形成され、狭窄部の血流停滞による凝固系の活性化を介してフィブリン血栓が形成される。フィブリン血栓が末梢に遊離するとartery to artery embolismの機序により脳梗塞(皮質枝領域梗塞)を起こす。また、フィブリン血栓が狭窄部を閉塞すると閉塞部から上行性の二次血栓が伸長し、内頸動脈は通常、始めの主要分枝である眼動脈分岐部まで閉塞する(急性閉塞)。その後血栓が器質化し、側副血行の血行動態が安定すると脳梗塞発症の危険は減少する(慢性閉塞)。

おわりに

本稿では頸動脈病変を例にアテローム血栓性脳梗塞の発生機序を解説したが、他の血管病変によるアテローム血栓性脳梗塞においても同様の機序が働いているものと推測される。アテローム血栓性脳梗塞の病態は脳梗塞の他の病型に比べると複雑であるが、治療方針の選択にあたっては正しい病態の理解が必要である。

文 献

- 1) NINDS : Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke, 21 : 637-676, 1990.
- 2) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12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.
- 3) 高木 誠 : アテローム血栓性梗塞の臨床的特徴と発症メカニズム. Atherothrombosis, 4 : 7-13, 2001.
- 4) 高木 誠, 星野晴彦, 瀬川 浩, ほか : 頸動脈病変によってどのような脳血管障害が起こるか. 脈管学, 35 : 385-389, 1995.
- 5) Sauve, J.S., Thorpe, K.E., Sacket, D.L., et al.: Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? Ann. Intern. Med., 120 : 633-637, 1994.
- 6) 高木 誠 : 境界領域梗塞. Key Word 1996-'97 脳血管障害と老年期痴呆(平井俊策, 東儀英夫, 小林祥泰・編), 先端医学社, 東京, 1996, pp. 54-55.
- 7) Szabo, K., Kern, R., Gass, A., et al.: Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease. A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. Stroke, 32 : 1323-1329, 2001.
- 8) 高木 誠 : アテローム血栓性脳梗塞の発生機序. 血栓と循環, 6 : 197-203, 1998.
- 9) Powers, W.J.: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann. Neurol., 29 : 231-240, 1991.
- 10) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N. Engl. J. Med., 325 : 445-453, 1991.
- 11) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group : Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet, 351 : 1379-1387, 1998.
- 12) Eliasziw, M., Streifer, J.Y., Fox, A.J., et al.: Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. Stroke, 25 : 304-308, 1994.
- 13) Polak, J.F., Shemanski, L., O'Lerry, D.H., et al.: Hypochoic plaque at US of the carotid artery : An independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Radiology, 208 : 649-654, 1998.
- 14) Paciaroni, M., Eliasziw, M., Sharpe, B., et al.: Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 90% carotid artery stenosis. Stroke, 31 : 2037-2042, 2000.
- 15) The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group : Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. Lancet, 345 : 209-212, 1995.
- 16) Grubb, R.L., Derdeyn, C.P., Fritsch, S.M., et al.: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of carotid occlusion. J.A.M.A., 280 : 1055-1060, 1998.
- 17) Del Sette, M., Eliasziw, M., Streifer, J.Y., et al.: Internal borderzone infarction. A marker for severe stenosis in patients with symptomatic internal carotid artery disease. Stroke, 31 : 631-636, 2000.
- 18) Isaka, Y., Nagano, K., Narita, M., et al.: High signal intensity on T2-weighted magnetic resonance imaging and cerebral hemodynamic reserve in carotid occlusive disease. Stroke, 28 : 354-357, 1997.

* * *

脳塞栓症

星野 晴彦 高木 誠

本邦の脳梗塞急性期医療の実態に関する研究によれば、1999年5月からの1年間の急性期脳梗塞16922例の臨床病型の内訳は、心原性脳塞栓20.4%、ラクナ梗塞36.3%、アテローム血栓性脳梗塞31.1%、その他5.7%、TIA6.4%であった。心原性脳塞栓の最も重要な原因である非弁膜症性心房細動は高齢化と共に増加すること、経食道心超音波検査(TEE)の普及により心疾患の診断技術が進歩していることから、心原性脳塞栓は今後、ますます重要性が増すものと考えられる。今回は、最近の話題として、①心房細動に関連したこと、②卵円孔開存による脳塞栓について述べ、最後に、心原性ではないが、塞栓源として注目されている③大動脈アテロームについて概説する。

心房細動

心房細動を有する脳卒中患者の特徴として、4462症例の心房細動患者の検討によれば、高齢・女性に多く、心筋梗塞の既往があり、糖尿病が少なく、飲酒と喫煙者が多く、3ヵ月以内の死亡率が高く、後遺症も重い¹⁾ことが指摘されている。心房細動があることは、心原性脳塞栓症を強く示唆するものではあるが、心房細動患者の脳梗塞の原因の約1/4は心原性脳塞栓以外にあり²⁾、その場合の臨床病型の多くはラクナ梗塞であり、再発する場合にも大部分はラクナ梗塞を再発し、心原性脳塞栓症よりもその再発率が高い³⁾。このことは、心房細動を有する患者であっても脳梗塞の臨床病型を的確に診断することが重要であることを示している。

非弁膜症性心房細動による脳梗塞の発症予防(一次予防)に、抗凝固療法が有効であることは多くの大規模試験で示されたが、再発予防(二次予防)に関しても、European Atrial Fibrillation Trial(EAFT)による試験で脳卒中再発が年間12%から4%へと64%減少し、出血合併症も2.8%であり、脳出血は認められなかったことから、二次予

防として抗凝固療法が安全で有効であることが示されている⁴⁾。また、その再発率の検討からは発症直後から一定の割合で再発しており、抗凝固療法は発症早期から長期間にわたり必要であることを示している⁴⁾。

脳卒中の再発しやすい因子としては、高血圧・脳卒中の既往・高齢であり、経食道心超音波所見では左心房あるいは左心耳内血栓、dense spontaneous echocardiographic contrast、左心耳の長さ、左心耳の幅が指摘されている^{5,6)}。

非弁膜症性心房細動患者の再発予防としての抗凝固療法の程度に関しては、EAFTではプロトロンビン時間 International Normalized Ratio(INR)3.0を目標として有効性が示されたが、INR2~3を目標とした2次予防でも全脳卒中の再発率が5.1%と、EAFTと有意差はなく、脳出血は0.5%と低かった⁷⁾ことが示されている。本邦での報告ではINR1.5~2.1群で2.2~3.5群と同等の再発予防効果があり、出血の合併症が少ない⁷⁾ことも報告されている。INRが1.7になると再発率はINR2.0の場合の約2倍になる⁸⁾ことから、我々は目標値としては1.7から2.5程度がよいと考えている。

心房細動患者は高齢者に多いが、高齢者では動脈硬化も強く、血管の脆弱性もあり、抗凝固療法が行われない場合も多い。高齢者で抗凝固療法がなされていない理由として、1次予防の検討ではあるが、アスピリン群と比較すると、高齢、郊外に居住、転倒が年間3回以上、MMSEの得点が低い、Barthel indexが低い、装具が必要といった点が指摘されている⁹⁾。しかし、抗凝固療法は70歳以上でも有効で¹⁰⁾、75歳より上と60~69歳の2群で比較すると、INR2.5では両群で出血合併症の差はなく、高齢でも出血を増やすことなく安全に抗凝固療法は行える¹¹⁾ことも示されており、出血の危険性を十分考慮したうえで、高齢者でも抗凝固療法の適応を考慮すべきである。一般に動脈原性の脳梗塞よりも心房細動患者の方が脳出血は少ない¹²⁾。これは合併する動脈硬化の程度、つまり血管の脆弱性と関連しているものと考えられる。この動脈硬化の程度を示す指標として、

ほしのはるひこ 東京都済生会中央病院/神経内科医長
たかぎまこと 同部長

leukoaraiosis と 65 歳以上であることが出血の危険因子である¹²⁾こと、さらに、gradient echo T2*WI で微小出血病巣は、脳出血およびラクナ梗塞例で明らかに多く、小血管病変の進展していることを示唆するものと考えられること¹³⁾から、これらの画像所見が脳出血の予測因子となる可能性がある。一方、抗血小板療法に関しては、アスピリンは、プラセボと再発率に明らかな差が認められなかった⁴⁾が、心房細動患者でも心原性脳塞栓以外の脳梗塞にはアスピリンが効いている^{2,14)}ことが示されている。

卵円孔開存(PFO)と心房中隔瘤(ASA)¹⁵⁾

剖検の検討では卵円孔は 27.3%で開存しており、大きさは 1~19 mm(平均 4.9 mm)で、年齢と共に大きくなるが、開存の頻度は若干減少する¹⁶⁾。この卵円孔開存が脳梗塞の 30~40%をしめる臨床病型の特特定できない脳梗塞患者(cryptogenic)、特に若年患者で多いことが報告されている。55 歳未満の脳梗塞の meta analysis で PFO と ASA が脳梗塞と有意に関連することから、若年者脳梗塞の原因の一つと考えられる¹⁷⁾。さらに、卵円孔が大きいかほど皮質脳梗塞の頻度、主幹動脈領域・椎骨脳底動脈系脳梗塞の頻度が増すこと¹⁸⁾、安静時に右左シャントのある例および膜の運動の大きい例が脳梗塞例で多かった¹⁹⁾ことも報告されている。

この心房中隔の運動の大きいものは、いくつかの基準はあるが心房中隔瘤と呼ばれ、PFO の 25~70%に合併し^{20~22)}、55 歳未満の原因不明脳梗塞例で検討すると、PFO と ASA が合併すると相乗的に脳梗塞の割合が多くなる^{21,22)}という報告がある。

卵円孔開存を奇異性塞栓症として通過する静脈性血栓の塞栓源として、最も可能性の高いのは下肢深部静脈血栓(DVT)であるが、これまでの報告では診断が確定されることは少ない。その理由として臨床的に DVT は silent であることが多く、超音波検査や静脈造影の感受性が低いこと、脳卒中中抗凝固療法を行うと DVT が改善してしまうことなどが想定されている。下肢からの静脈流は心房中隔側へは流れにくいともいわれており、奇異性塞栓症の血栓源に関しては今後も検討が必要である。

PFO がある場合の TIA および脳卒中の再発率は、年間 3~4%と考えられている^{20,22)}。再発と関連する因子としては、安静時右左シャントの存在、心房中隔瘤、多発性の発作があげられている^{19,20,23)}。

治療としては、手術による閉鎖、血管内カテーテルによる閉鎖、内服治療が行われる。

手術治療の成績としては、91 例平均 44.2 歳の報告では、手術中の死亡例はなく、一過性心房細動、心嚢液貯留、出血、術創感染が 19 例に認められたが、脳梗塞の発症はなく、TIA が 2 年間で 8 例のみであり、比較的安全で有効であることが示されている²⁴⁾。

カテーテルによる治療では、2~14%に閉鎖不全があり、年間再発率は TIA を含めて 2.5~3.2%²⁵⁾、末梢塞栓 0.9%²⁶⁾、と報告されている。

内服治療に関しては、抗血栓療法によって再発とは関連が認められなかった²⁰⁾ことが既に報告されていたが、Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study の中で 203 例を対象とした prospective study である Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study(PICSS)によると、原因不明の脳梗塞の再発は PFO の有無に関連はなく、PFO の大きさにも関連なく、心房中隔瘤の合併も関連なく、ワーファリンとアスピリンでは差が認められなかった²⁷⁾ことが報告された。この場合に抗血小板薬と抗凝固薬に差がないものの抗血栓療法が必要であると考えられるのか、あるいは手術的な治療を優先させるべきなのかは未解決の問題である。

大動脈アテローム硬化病変²⁸⁾

大動脈弓のアテロームの罹患率は脳梗塞患者のほぼ 21~26%^{29,30)}と報告され、脳梗塞患者での頸動脈狭窄の率 10~13%や心房細動の率 18~30%とともに重要な危険因子である^{27,31)}。潰瘍形成や可動性部分を持つ complex plaque および 4 mm 以上の plaque で high intensity signal(HITS)が多い³²⁾ことから、塞栓源として重要である。

大動脈アテロームは頸動脈の動脈硬化と関連が強く、50%以上の頸動脈狭窄例では 38%に protruding aortic arch atheroma(5 mm より大きいもの)があり、mobile atheroma も 13%に認められており、特に mobile atheroma は 80%以上の狭窄例のみであった³³⁾ことから、頸動脈病変がある場合に大動脈に塞栓源が存在する可能性を疑う必要がある。しかし、5 mm 以上あるいは complex atheroma が軽度頸動脈狭窄例の 36%でも存在し、必ずしも狭窄と関連しない³⁰⁾ことも報告されており、脳梗塞の原因として両者は常に考慮する必要があることを示している。また、全身動脈硬化として閉塞性動脈硬化症(ASO)の合併も多

い³⁴⁾。

脳卒中で死亡した剖検例の検討では、潰瘍性大動脈アテロームが高率に認められ³⁵⁾、大動脈アテロームの plaque が厚く(4 mm 以上)、潰瘍形成や可動成分を伴う形態の複雑な不安定 plaque で、再発率が高い^{29,31,36,37)}ことが示されている。Plaque の性状として、4 mm 以上の厚さで石灰化の認められないもの、つまり脂肪の豊富な不安定な plaque が危険率を高め³⁸⁾、頸動脈 plaque と同様に heterogeneous なほうが homogeneous よりも有症状脳梗塞例で多い³⁹⁾ことから、今後は、plaque の形や厚みだけでなく、構成成分としての性状と再発の危険性との関連が注目される。

大動脈アテロームの危険因子としては、高齢・高血圧・高コレステロール・喫煙のほかにフィブリノーゲン・ホモシステインも高いこと⁴⁰⁾が指摘されている。

大動脈アテロームがある場合の脳卒中の年間再発率は、60歳以上でアテロームの厚みが4 mm 以上では11.9%、1~3.9 mm で3.5%、1 mm 未満で2.8%³⁴⁾、protruding アテロームで脳および末梢塞栓イベントが33%⁴¹⁾と報告されている。

治療に関しては、血栓をおこす大動脈 plaque には脂肪が豊富に含まれており、statin は plaque を安定化させる作用、さらに、血小板の血栓形成を抑える作用もある^{42,43)}ことから、statin 投与による脂肪抑制が重要である。Statin 投与により TEE で経過をみたところ胸部大動脈弓のアテローム硬化が改善した⁴⁴⁾ことも報告されている。

抗血栓療法に関しては、plaque の形態は経時的観察でダイナミックに変化するが、アスピリンでは効果がなく⁴⁵⁾、抗血小板薬の有用性は確立されていない。抗凝固薬と抗血小板薬との比較で、4 mm よりも大きい plaque は抗血小板薬/ワーファリンのオッズ比が塞栓と死亡に関して5.9で

あり、aortic debris では7.1と、ワーファリンが有効であり⁴⁶⁾、特に塞栓の危険性の高い mobile lesion があるアテローム症例でワーファリンが有効⁴⁷⁾であることが報告されている。

心房細動合併例の検討では、Complex aortic plaque が35%の高危険群の心房細動患者で認められ、脳卒中発症は plaque のある場合11.2%、ない場合2.9%と plaque がない群の4倍であったが、ワーファリンにより15.8%が4%へと75%の危険率低下が認められている⁴⁸⁾。大動脈アテロームがある場合に抗凝固療法を行うと、blue toe や腎不全などのアテローム塞栓が促進されるという症例報告はあるが、Stroke Prevention and Atrial Fibrillation (SPAF) III 無作為試験では、INR 平均2.4で blue toe と腎不全をおこしたのは1例であり、その発症率は大動脈 plaque がある場合で0.7%、complex plaque で1.3%であった⁴⁹⁾ことから、抗凝固療法によるアテローム塞栓の合併は比較的少ないと考えられる。

抗凝固療法と抗血小板療法でも塞栓シグナルが消えずにアテロームのサイズが増大した症例で、大動脈置換術を行ったところ、HITS は消失し、抗凝固療法も必要なくなった⁴⁹⁾ことが報告されており、抗血栓療法が無効な症例では手術治療も選択肢の一つとなる。

これまで、大動脈アテロームの診断には TEE が最も有効な方法として用いられてきたが、前述の plaque の性状を的確に捉えながら、無侵襲に診断できる方法が期待されている。MR は TEE と同等に plaque の性状や厚み広がりなどを評価することが可能⁵⁰⁾であることが報告されており、今後、大動脈アテロームに対する診断と病態の解明が進むことが期待される。

文 献

- 1) Lamassa M, DiCarlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke* 2001; 32: 392-8.
- 2) Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: Frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 39-43.
- 3) Evans A, Perez I, Yu G, et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation. Lessons from clinical practice. *Stroke* 2000; 32: 2106-11.
- 4) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
- 5) Stöllberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 630-8.
- 6) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiography correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
- 7) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter prospective, randomized trial.

- Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-21.
- 8) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 540-6.
 - 9) Bellelli G, Rozzini R, Barbisoni P, et al. Geriatric assessment and anticoagulation in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2402.
 - 10) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James JE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1406-12.
 - 11) Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2125-8.
 - 12) Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia : Patterns and risk factors. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. *Neurology* 1999 ; 53 : 1319-27.
 - 13) Kato H, Izumiya M, Izumiya K, et al. Silent cerebral microbleeds on T2*-Weighted MRI. Correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002 ; 33 : 1536-40.
 - 14) Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation : Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993 ; 43 : 32-6.
 - 15) McGaw D, Harper R. Patent foramen ovale and cryptogenic cerebral infarction. *Intern Med J* 2001 ; 31 : 42-7.
 - 16) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life : An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984 ; 59 : 17-20.
 - 17) Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000 ; 55 : 1172-9.
 - 18) Steiner MM, DiTullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998 ; 29 : 944-8.
 - 19) DeCastro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000 ; 31 : 2407-13.
 - 20) Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale : The Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology* 1996 ; 46 : 1301-5.
 - 21) Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993 ; 24 : 1865-73.
 - 22) Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Paris, France. *Am Heart J* 1995 ; 130 : 1083-8.
 - 23) Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 347-50.
 - 24) Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999 ; 100 : II 171-5.
 - 25) Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, et al. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli : Intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1311-6.
 - 26) Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism : Long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000 ; 101 : 893-8.
 - 27) Homma S, Sacco RL, DiTullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002 ; 105 : 2625-31.
 - 28) Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta : Clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 545-54.
 - 29) Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, et al. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995 ; 26 : 218-24.
 - 30) DiTullio MR, Sacco RL, Gesony D, et al. Aortic atheromas and acute ischemic stroke : A transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology* 1996 ; 46 : 1560-6.
 - 31) Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1474-9.
 - 32) Rundek T, DiTullio MR, Sciacca RR, et al. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke* 1999 ; 30 : 2683-6.
 - 33) Demopoulos LA, Tunick PA, Bernstein NE, et al. Protruding atheromas of the aortic arch in symptomatic patients with carotid artery disease. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 40-4.
 - 34) The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1216-21.
 - 35) Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaque in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 221-5.
 - 36) Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997 ; 28 : 36-9.
 - 37) Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic arch are associated with cryptogenic stroke : A multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 1995 ; 130 : 105-8.
 - 38) Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, et al. Aortic plaque morphology and vascular events : A follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation* 1997 ; 96 : 3838-41.
 - 39) Weinberger J, Papamitsakis N, Newfield A, et al. Plaque morphology correlates with cerebrovascular symptoms in patients with complex aortic arch plaque. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 81-4.
 - 40) Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, et al. Correlation between plasma homocysteine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J* 1997 ; 133 : 534-40.
 - 41) Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23 : 1085-90.
 - 42) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke : A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 89-95.
 - 43) Aoki I, Aoki N, Kawano K, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 91-6.
 - 44) Pitsavos CE, Aggeli KI, Barbetseas JD, et al. Effects of pravastatin on thoracic aortic atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 1484-8.
 - 45) Montgomery DH, Ververis JJ, McGorisk G, et al. Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta : A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 95-101.
 - 46) Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, et al. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis : Benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1317-22.
 - 47) Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli : Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 134-8.
 - 48) Blackshear JL, Zabalgoitia M, Pennock G, et al. Warfarin safety and efficacy in patients with thoracic aortic plaque and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999 ; 83 : 453-5.
 - 49) Lancaster G, Lovoulos CJ, Moussouttas M, et al. Aortic arch replacement for recurrent cerebral embolization. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 291-4.
 - 50) Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, et al. In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta. A comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation* 2000 ; 101 : 2503-9.

6

頸動脈狭窄

高木 誠

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頸動脈病変 carotid artery disease といわれ、脳梗塞の責任血管病変として重要である。本稿では、頸動脈病変の疫学、病態、脳梗塞発症のリスクに関する最近のデータを紹介します。エビデンスに基づいた診療指針の概略について解説する。

頸動脈病変の疫学

わが国においても、頸動脈病変の頻度は、最近増加傾向にあることが指摘されている。Mannamiらによる50歳以上の一般住民における頸動脈病変の頻度を検討したSuita study¹⁾によれば、超音波Bモード検査で内腔面積の50%以上の狭窄のある者は平均4.4%と、欧米のデータとほぼ同様の成績であった。男性7.9%、女性1.3%と明らかに男性に多く、また、高齢者ほど頻度が高かった。これまでの多くの研究により、頸動脈病変は、性別、年齢のほか、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙などのアテローム硬化のリスクファクターと関連があり、また虚血性心疾患、末梢動脈疾患との合併が多いことが示されている。

たかぎまこと 東京都済生会中央病院
神経内科部長

頸動脈病変はアテローム血栓性梗塞の責任血管病変として重要である。従来、わが国では脳梗塞の臨床病型は、ラクナ梗塞が最も多く約半数を占め、アテローム血栓性梗塞は20~25%とする成績が多かった。しかし、最近わが国でもアテローム血栓性梗塞の割合が増加しており、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²⁾によれば、ラクナ梗塞39%、アテローム血栓性梗塞33%で、2病型の差は縮まる傾向がみられている。当院の最近の入院例の集計では、アテローム血栓性梗塞の約3割、脳梗塞全体の約1割が頸動脈病変を原因とする脳梗塞であった。

頸動脈病変の病態 (図1)

頸動脈病変の病態についての最近の考え方を図

図1 頸動脈病変の進展と病態

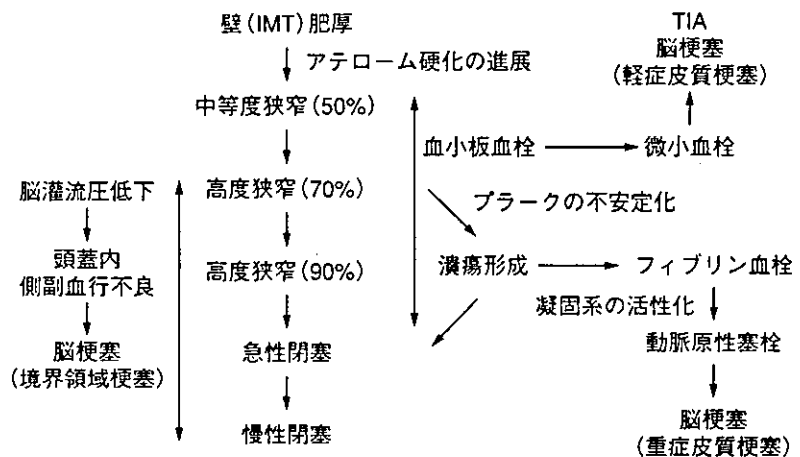


表1 頸動脈狭窄例の2年間の脳梗塞発症率³⁾

	症例数 (人)	medical risk (%)	surgical risk (%)	ARR (%)	RRR (%)	NNT (人)
症候性狭窄						
70~99% NASCET	659	24.5	8.6	15.8	65	6
ECST	501	19.9	7.0	12.9	65	8
50~69% NASCET	858	14.6	9.3	5.3	36	19
ECST	684	9.7	11.1	-1.4	-14	-
<50% NASCET	1,368	11.7	10.2	1.5	13	67
ECST	1,822	4.3	9.5	-5.2	-109	-
無症候性狭窄						
≥50% VA	444	7.7	5.6	2.1	27	48
≥60% ACAS	1,662	5.0	3.8	1.2	24	83

狭窄率はすべてNASCET方式

ARR: absolute risk reduction, RRR: relative risk reduction, NNT: number needed to treat

表2 頸動脈狭窄における脳梗塞発症率に影響する因子とその検索法

- 年齢、性別、危険因子【病歴、診察】
- 合併症（虚血性心疾患、末梢動脈疾患）【病歴、診察】
- 症候の有無【病歴、診察】
- 症候の種類（TIA vs 脳梗塞）【病歴、診察】
- TIAの内容（網膜虚血 vs 大脳半球虚血）【病歴】
- 発症からの時間【病歴】
- 灌流域の梗塞巣の有無とタイプ【CT, MRI】
- プラークの性状【超音波】
- 頸動脈狭窄度【超音波, MRA, CTA, 脳血管造影】
- 合併脳血管病変【脳血管造影】
- 側副血行の程度【脳血管造影】
- 脳循環代謝動態【TCD, SPECT, PET】
- HITS (high intensity transient signal) の有無【TCD】

灌流域の境界領域に起こることが多く、しばしば無症候性である。

頸動脈病変の進展を抑制し、脳梗塞の発症を予防するためには

- 1) アテローム硬化の進行の抑制とプラークの安定化
- 2) 血小板およびフィブリン血栓の形成・発育の阻止
- 3) 脳灌流圧低下の改善

の3つの観点からの治療戦略が重要である。

1に示す。頸動脈のアテローム硬化は壁の肥厚にはじまり、プラーク形成、狭窄、閉塞へと進展する。脳梗塞の発症機序には、血小板・フィブリン血栓による動脈原性塞栓 artery-to-artery embolismと脳灌流圧の低下による低血流の2つの機序がある。血小板血栓は一過性脳虚血発作(TIA)または軽症脳梗塞の原因となるのに対し、頸動脈の高度狭窄から急性閉塞の段階で生じやすい大型のフィブリン血栓による塞栓はしばしば重症脳梗塞を起こす。低血流による脳梗塞は各動脈

頸動脈病変と脳梗塞発症のリスク

頸動脈病変からの脳梗塞発症率は、近年行われた頸動脈内膜剥離術 carotid endarterectomy (CEA) の有効性を検討したいくつかの大規模な無作為対照試験 randomized controlled trial (RCT) により明らかにされた。

頸動脈狭窄における脳梗塞の発症率を決める最大の要因は、症候の有無と狭窄度である。灌流域の虚血症状(TIAまたは脳梗塞)をすでに発症した病変を症候性頸動脈狭窄というが、症候性狭

窄は無症候性に比べ、脳梗塞発症のリスクが大きいことが明らかとなっている。表1は、代表的なCEAに関するRCTの成績のまとめ³⁾であるが、最もリスクが大きいのは症候性の高度(70~99%)狭窄で、NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)ではaspirinを含む内科的治療を行っても、狭窄と同側の2年間の脳梗塞発症率は24.5%と高率であった。それに対して、50~69%狭窄では14.6%、50%未満の狭窄では11.7%と、狭窄度が低くなるにつれて脳梗塞発症のリスクも小さくなる。ECST(European Carotid Surgery Trial)でも同様の傾向がみられるが、全体的に発症率はNASCETよりも低い。一方、無症候性頸動脈狭窄では症候性に比べリスクはずっと小さく、2年間の脳梗塞発症率は50%以上の狭窄を検討したVA(Veterans Affairs) cooperative studyで7.7%、60%以上の狭窄を検討したACAS(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)で5.0%という成績であった。

また、上述したRCTの二次解析などにより、症候の有無と狭窄度以外にも表2にあげるような多くの因子が頸動脈狭窄における脳梗塞発症のハイリスク要因となることが明らかになっている。

頸動脈狭窄の診断

頸動脈雑音の聴取は頸動脈病変の最も簡便なスクリーニング法であるが、その感度と特異度は必ずしも十分なものではない。頸動脈病変の非侵襲的スクリーニング検査法としては、高解像度Bモード法とドップラー法を組み合わせたDuplex超音波検査が最も優れており、最近では、これにカラードップラーを重ねさせた装置が普及している。頸動脈病変の診断のgold standardは現在でも脳

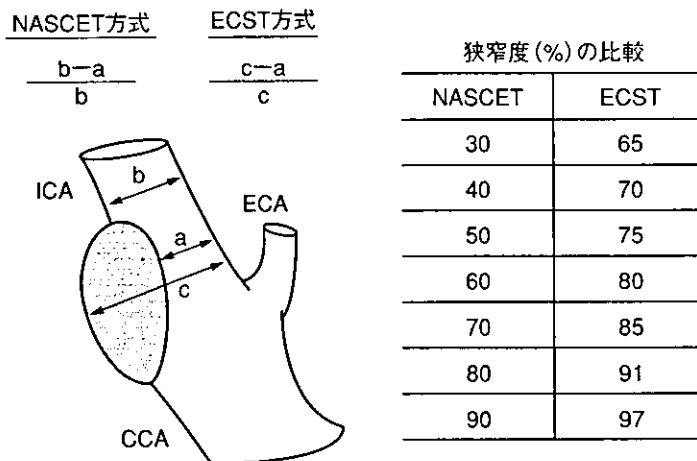


図2 頸動脈狭窄度の計測法とその比較⁴⁾

血管造影であるが、特にCEAの施行を前提とする場合は狭窄度の正確な診断、頭蓋内血管病変の有無や側副血行の発育の程度を把握するために、原則として脳血管造影が必要である。しかし最近では、MRアンギオグラフィー(MRA)やCTアンギオグラフィー(CTA)の進歩により、超音波検査とこれらの検査の結果が一致したときは、CEAの施行前に必ずしも脳血管造影は必要ないとの考えもある。

RCTにおける頸動脈狭窄度は脳血管造影上の内径の狭窄率によって決められているが、狭窄率の測定法にはNASCET法とECST法の2つの方法があり、両者では同じ狭窄率でも大きな違いがあるので、文献を読むときには注意が必要である⁴⁾(図2)。

頸動脈病変の治療指針

●アテローム硬化の進行の抑制とプラークの安定化

アテローム硬化の進行の抑制には、まず高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などのリスクファクターの管理が重要である。その管理基準としては、米国心臓協会のガイドラインが参考になる⁵⁾。リスクファクターの管理で最近注目されている薬剤は、高脂血症治療薬のHMG CoA還元酵素阻害薬

(スタチン) と降圧薬のアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬である⁶⁾。

スタチンが冠動脈疾患の一次予防、二次予防に有効であることは、すでに多くのRCTにより明らかとなっているが、近年、それらのRCTの二次解析の結果、冠動脈疾患のある例ではスタチンが脳卒中の発症も抑制していることが明らかにされた。また、スタチンは頸動脈のアテローム硬化の進行を直接抑制することが超音波Bモード検査における内中膜厚 intima-media thickness (IMT) を指標とした研究により明らかにされている。さらに最近、pravastatinに頸動脈のプラーク安定化作用があることが、CEA時に摘出された標本の組織化学検査により証明された。このようなスタチンの効果は、血清コレステロール低下作用だけではなく、スタチンの血管に対する多面的な抗アテローム硬化作用によるものと考えられている。

スタチンと並んで抗アテローム硬化薬としての有効性が期待される薬剤はACE阻害薬である。Heart Outcome Prevention Evaluation Study (HOPE)⁷⁾ は、55歳以上のハイリスク患者においてACE阻害薬の1つであるramiprilが脳卒中の発症を抑制することを明らかにした。ACE阻害薬の効果は、降圧作用だけではなく、スタチンに似た抗アテローム硬化作用によることが示唆されている。また、Perindopril Protection Study (PROGRESS)⁸⁾ もACE阻害薬のperindoprilが脳卒中の二次予防に有効であることを明らかにしたが、この効果はperindopril単独投与群では有意ではなく、より大きな降圧がみられた利尿薬のindapamideとの併用群にのみ有意であった。したがって、PROGRESSの結果は、ACE阻害薬に特異的な効果というよりも、二次予防における降圧効果の重要性を示唆する結果といえる。

●血小板およびフィブリン血栓の形成・発育の阻止

抗血小板薬が脳梗塞の二次予防に有効であることはAntithrombotic Trialist's Collaboration (ATT) による大規模なmeta-analysis⁹⁾ によって明らかにされている。それによれば、抗血小板薬の脳卒中患者における血管事故 (心筋梗塞、脳卒中、血管死) 発症のオッズ比減少は22%、脳卒中再発の減少は25%であった。わが国でこの目的で使用できる抗血小板薬は、現在のところ aspirin と ticlopidine である。ATTの解析では ticlopidine は aspirin に対して12%のオッズ比減少を示したが、ticlopidine は投与初期に肝機能障害、顆粒球減少、血栓性血小板減少性紫斑病などの重大な副作用が発生することがあるので、第1選択薬は aspirin である。しかし、これまで aspirin を含めた抗血小板薬が脳梗塞の一次予防に有効であるとのエビデンスはない。また、無症候性頸動脈狭窄に対しても aspirin が脳梗塞の発症に有効であることを証明したRCTはない。

図1に示したように、頸動脈病変からの重症脳梗塞の発症にはフィブリン血栓による動脈原性塞栓が重要である。しかし、最近、非心原性脳梗塞患者を対象に抗血小板療法 (aspirin) と抗凝固療法 (warfarin) の再発予防効果を比較検討したRCT¹⁰⁾ では両療法間の効果に差はみられなかった。また、この研究を含めて頸動脈病変に対する再発予防薬または急性期治療薬として、抗凝固療法が抗血小板療法以上に有効であるというエビデンスはない。

●脳灌流圧低下の改善

現在のところ、脳灌流圧の低下に対しては内科的治療には限界があり、外科的治療に頼らざるを得ない。頸動脈狭窄に対する確立された外科的治療はCEAである。CEAは脳灌流圧を改善させると同時に、動脈原性塞栓の源を取り除くという効果も伴せもつ。最近、血管内治療 [経皮的血管形成術 (PTA) ならびにステント留置術] の有効

性も報告されるようになった。しかし、現段階では血管内治療の適応ならびに有効性には明らかなエビデンスはないので、本稿では、CEAを中心に述べる。

CEAの最もよい適応は70%以上の症候性高度狭窄である。表1に示すごとく、この群ではNASECTにおける2年間の狭窄と同側の脳梗塞発症率は、内科的治療では24.5%、外科的治療では8.6%で、外科的治療に15.9%の絶対リスク減少がみられ、NNT (number needed to treat) も6と小さく、有効性が大きい治療法である³⁾。しかし、50~69%の症候性狭窄では内科的治療、外科的治療における脳梗塞発症率の差は小さく、2年間の外科的治療の絶対リスク減少は5.3%にとどまる。したがって、この群におけるCEAの適応は狭窄率だけではなく、表2にあげたような他の要因も考慮して決めるべきであるとされている。Sacco¹¹⁾は、50~69%の症候性狭窄におけるCEAの適応として、より高度の狭窄率、75歳

以上、男性、3カ月以内の脳梗塞の既往、大脳半球の虚血症状、頭蓋内動脈狭窄、大脳白質の虚血性病変がない、などの因子をあげている。50%未満の症候性狭窄に対してはCEAの適応はない。

無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの適応については、さらに議論が多いところである。前述したACASでは60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの有効性が示されたが、内科的治療、外科的治療の差は症候性の50~69%狭窄よりもさらに小さく、2年間の外科的治療の絶対リスク減少は1.2%にすぎない³⁾ (表1)。無症候性狭窄に対するCEAが有効であるためには、周術期合併症 (術後30日以内の死亡または脳卒中の発症) の発生率が3%以下であることが必要であるので、手術を選択する場合は手術成績のよい外科医を選択することが絶対条件である。狭窄率以外に無症候性狭窄に対するCEAの適応を考える際に考慮すべき因子については、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city. The Suita study. *Stroke* 1997; 28: 518-25.
- 2) 山口武典. 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12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. 2001.
- 3) Barnett HJM, Meldrum HE. The outlook for patients with carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(Suppl 4): 30-5.
- 4) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Commentary. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998; 351: 1372-3.
- 5) Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement of health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280-99.
- 6) Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke* 2002; 33: 862-75.
- 7) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- 8) PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- 9) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 10) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al, for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-51.
- 11) Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1113-8.

無症候性頸動脈狭窄に血栓内膜除去術(CEA)は必要か？

—消極的な立場から—

Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis is likely to be beneficial—Against

医長

星野 晴彦

Haruhiko HOSHINO

部長

高木 誠

Makoto TAKAGI

東京都済生会中央病院神経内科

KEY WORDS

Asymptomatic carotid artery stenosis

CEA

ACAS

NASCET

ECST

SUMMARY

60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの有効性がACASで示されているが、患者選択と卓越した腕のよい外科医による手術が条件となっている。CEAは全身的に長期予後が期待できる患者で、経験ある手術成績のよい術者を厳選したうえで無症候性頸動脈狭窄に対して行われるべきで、一般臨床病院で散発的に行われるべき手術ではない。

NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)によって、有症候性の70%以上の頸動脈狭窄に対しては、血栓内膜除去術 (Carotid Endarterectomy : CEA) が内科的な治療よりも明らかに脳梗塞の発症を予防できることが示された¹⁾。その後、ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) によって、無症候性の60%以上の頸動脈狭窄に対しても手術の方が内科的な治療よりも有用であることが示され²⁾、その結果、米国におけるCEAの手術件数は大幅に増え、しかも、手術症例に占める無症候例の割合は1981年には34%³⁾であったものが60%⁴⁾~72.5%⁵⁾に増えたことも報告されている。しかし、ACASのデータには様々な批判が提出され、無症候性頸動脈狭窄に対してCEAが本当に有用かについては意見の分かれるところである。

無症候性頸動脈高度狭窄はどの程度の脳梗塞発症の危険性を秘めているのか？

まず、無症候性の頸動脈高度狭窄がある場合にどの程度の脳梗塞の危険性があるかを知る必要がある。NASCET及びECST (European Carotid Stroke Trial)は、もともとは有症候性の頸動脈狭窄に対するCEAを検討した臨床試験であったが、その反対側の無症候性頸動脈狭窄の予後に関して検討された結果が報告されている。それによると、無症候性頸動脈狭窄とその狭窄側の灌流領域の脳卒中発症とは、狭窄度が高度なほど発症率が上がるということ⁴⁾⁶⁾が示されており、NASCETでは70%以上の狭窄では年間3%以上の発症率が報告され、ECSTでは3年間の無症候性狭窄における同側の脳卒中の発症率が、30~69%狭窄で2.1%、70~99%狭窄で5.7%であった。この程度の低い発症率である無症候性頸動脈

狭窄に対して、脳卒中発症を予防するのにCEAがどの程度有用かを考慮する必要がある。

様々なガイドラインの方向はそこで、これまでに発表された脳梗塞の予防に関する主なガイドラインから無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの項を見てみると、

① AHA Stroke Council 2001⁷⁾

60%を超える無症候性頸動脈狭窄では、3%未満の合併症及び死亡率の外科医によって行われるならば、CEAを考慮してもよい。ただし、合併症、予後予測、患者の希望、その他、注意深い患者選択があり、脳卒中のその他の治療できる原因を吟味する必要がある。

② European Stroke Initiative⁸⁾

一般的には無症候性頸動脈狭窄への手術は勧められない。ただし、個々の患者ごとに検討されてもよい。

③ Canadian Stroke Consortium⁹⁾

無症候性患者においてCEAを勧める証拠は不十分である。また、一般人口における無症候性頸動脈狭窄のスクリーニングは是認できない。

④ Canadian Neurosurgical Society¹⁰⁾

無症候性の60%以上の狭窄に対して、CEAの適応は明らかではなく、現時点では明確に勧めることはできない。

⑤ Asia Pacific Consensus Forum on Stroke Management¹¹⁾

無症候性頸動脈狭窄に対するCEAは選ばれた患者では有用であろうが、一般人口をスクリーニングするだけの正当な根拠はみられない。などのガイドラインが提出されている。積極的にCEAの適応を勧めるグループはACASの結果が有効性の証拠となることを強調し、非積極的なグループは

ACASの結果を尊重しつつも、その結果が一般的に広げられるほど普遍的な有用性の証拠とはならないことを指摘している。そこで、ACASの結果の解釈上の問題点を考えてみることにする。

ACASからどのようなことがわかるか
無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの有用性を検討した試験としては、ACAS以前に、3つの無作為な臨床試験が報告されている。1991年に発表されたCASANOVA (Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing : Operation Versus Aspirin)では、完全な無作為試験ではなかったが、206名の対象患者で明らかな有意差は得られなかった。1992年に発表されたMACE (Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy) Trialでは、手術群において抗血小板薬が使用されなかったためか明らかに心筋梗塞とTIAが多くなり、71症例の登録で早期に中止となってしまう。1993年にはVeterans Affairs Cooperative Studyの結果が発表されたが、TIAをend pointに含めればCEAが有効であるという結果であった。しかし、TIAを含んでいるために、その有用性に関しては批判があり、TIAを含まない解析では有意差が得られなかった。ACASはこれを踏まえて、TIAを含まない形で検討された。ACASの結果は、1,662名の対象患者を平均2.7年の経過観察により、

① 60%以上の狭窄度の無症候性頸動脈狭窄の患者で、卓越した外科医がCEAを行えば、5年間で同側の脳卒中の発症及び死亡率は、手術群で11.0%、内科的治療群で5.1%であり、この結果、最高の内科的治療が行われた場合の相対的に半分の罹病及び死亡率にするこ

とができしたが、絶対的な危険率の低下はごくわずかであった。

② 手術群に対しては血管撮影が行われたが、血管撮影による脳卒中の発症率は1.2%であり、CEA手術による罹病及び死亡の1.5%と合計すると、手術群での危険率は手術そのものの危険率の約2倍になってしまった。

③ 脳卒中及び死亡に患側のmajor strokeを評価項目として試験結果を検討すると、手術群と内科治療群の間に有意差が出ない。この点に関して批判的なグループは、CEAが患側のmajor strokeの予防効果に疑問を挟む論点としているが、肯定的なグループはACASの当初の評価項目になっていなかったためであると主張している。

ACASの結果をもとに——
手術するために必要な条件は何か？

1. 患者の選択について

ACASで選択された症例は、極めて予後良好と考えられる症例に限られている。対象となったのは、年齢が40~79歳、臨床経過と神経学的所見によって無症候であること、3ヵ月以内に必要な検査と心電図がなされ、5年間の経過観察が可能であることが予測され、インフォームド・コンセントが得られたことであった。除外基準として検討されたのは、対象となる頸動脈領域や椎骨脳底動脈領域に脳血管障害の発作がないこと、45日前以内に対側の大脳半球症状がないこと、アスピリン治療の禁忌がないこと、手術に際して重篤な合併症となり得る疾患のないこと、5年間の経過観察が可能でその間に死亡したり重篤な状態となるような疾患のないこと、といったものであった。その結果、約42,000人の患者がスク

リーニングされ、そのうちの4%にあたる1,662名が対象となった。

つまり、年齢が79歳以下に限られ、不安定な冠状動脈疾患、コントロールできない高血圧や糖尿病が除外され、予後良好と考えられる症例が主に対象となったことになる。したがって、これらの合併症のある患者、特にCABGを必要とするような冠状動脈病変を持つ患者や脳血管障害のエピソードの既往のある患者に関してはCEAの有効性が証明されているとは言えないことになる。

また、ACASでは結果的に、女性の対象患者の割合が低く、しかも手術合併症率が男性の1.7%に対して女性では3.6%と高かったために、CEAの有効性に関して有意差が得られなかった。VAの臨床試験は男性のみが対象患者であったこともあり、厳密な意味では、女性に関しては無症候性頸動脈狭窄のCEAの有用性を示すevidenceはこれまでのところ得られていないということになる¹²⁾。

また、NASCETにおいては、内科的治療群では危険因子の多い症例ほど予後が不良であることが示されている⁴⁾が、当初のACASの報告では示されていない。その後のACASの解析では、脳梗塞を起こしやすかったのは、糖尿病と高脂血症の両者がある場合、CTにて陳旧性の脳梗塞巣が認められた症例であることが報告されている¹³⁾。

手術成績

ACASでは、周術期の合併症が2.3%に過ぎず、周術期の死亡率は0.1%であったということで、手術成績がよすぎることが指摘されている。無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの周術期合併

症の率としては、1980年以降の25の臨床試験結果を総合した成績からは、脳卒中発症及び死亡率は3.35%¹⁴⁾と報告されており、このような高率の合併症率では手術の有用性は得られない。ACASにおいては、年間12回以上のCEA手術を行っており、過去50回の手術成績が良好であることがstudy参加の条件となっていた。我が国においては、これだけの手術件数を行い、しかも手術成績が良好である施設は、米国に比べて更に低く、数えるほどしかないことが予測される。いずれにしても、「極めて腕のよい」術者による治療によってのみしか有用性が得られない点が問題である。

ニューヨークの6つの病院で1997年から1年間に行われたCEAに対する2,124例の検討からは、無症候性頸動脈狭窄に対する死亡/脳卒中の周術期の合併症率は2.26%であったことが報告されているが、このように優秀な手術成績の施設でも他の終末期疾患や重度の機能障害があったり、虚血性心疾患の既往、鬱血性心不全の既往、脳血管障害の既往、インスリン治療中、血清クレアチニンが2以上の腎不全といった合併症が多い症例では、5.56%と高い合併症率が報告されている⁵⁾。そして、CABGと同時に行った場合には10.32%と更に高率である⁵⁾。このような手術合併症を起こしやすい群における無症候性頸動脈狭窄に対するCEAの有効性は更に検討される必要がある。

また、CEAによる患側の脳卒中及び周術期の脳卒中と死亡の危険性は、2年間で、有症候性患者では1人の患者を救うために必要な手術症例の数であるNNT (Numbers Need to Treat) が6であるのに対して、無症候性患者でのNNTは67であり、その費用は極めて

高く、有効であるとはいってもその絶対的な有用性がわずかである。このことは医療経済的な観点からも問題となる⁴⁾。

今後の展望

このように、ACASの対象となった患者が厳選された患者であることが、一般に無症候性頸動脈狭窄の手術適応に関して議論あるところとなっている。無症候性頸動脈のなかでも、脳卒中発症の危険率の高い群、狭窄が経時的に進行する症例、対側の頸動脈が完全閉塞で側副血行が期待できない群、CABGが必要な症例などが未解決と考えられる。このような群におけるCEAは手術合併症が高いことが予測されるが、それ以上に脳卒中発症の危険性も高く、CEAの適応と有効性に関しては別個に検討されるべきである。

いずれにしても、一般人口における無症候性頸動脈の有病率が欧米では5%程度と高くないこと¹⁵⁾、そのスクリーニングとして行われる超音波検査の診断精度が低い場合があること、そのために疑陽性となった症例を含めて血管撮影を行うことは、血管撮影による合併症の頻度を考慮すると危険性が高いことから、一般人口に対して、頸動脈狭窄をスクリーニングして手術を行うことに関しては勧められないというのが、ほぼコンセンサスとなっている⁹⁾¹¹⁾¹⁶⁾。現時点では、虚血性心疾患をはじめとした血管疾患の検討中に無症候性頸動脈狭窄は見つかる可能性が高く、そのような手術合併症を起こしやすい群での無症候性のCEAの適応が最も問題となるはずである。

最近、高脂血症の治療薬であるスタチンによる脳卒中の予防効果¹⁷⁾、強力

な高血圧治療による脳卒中予防効果¹⁸⁾が注目されている。スタチンは頸動脈狭窄の原因となるplaqueの安定性を増し、内膜中膜肥厚(Intima Media Thickness)を退縮させることも報告されており¹⁹⁾、無症候性頸動脈狭窄に対する強力な脳卒中予防効果が期待できる。

欧米で報告されたこれまでの報告では、CEAの合併症及び経過観察期間での死亡原因の多くが冠状動脈疾患であり、我が国のように脳卒中の方が心筋梗塞よりも多い状況において、ACASの結果をそのまま臨床応用するには問題がある。また、CEAを「極めて上手に」行うことのできる経験豊富な外科医が少ないことも問題であり、スタチンをはじめとした危険因子の強力な指導と治療で無症候性頸動脈の脳卒中発症はかなり予防できる可能性がある。

現在、ヨーロッパで行われ、2004年に完了される予定のAsymptomatic Carotid Surgery Trialによって新たな知見が得られることが期待され、その結果が待たれる。

文 献

- 1) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **325** : 445-453, 1991
- 2) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* **273** : 1421-1428, 1995
- 3) Winslow CM, Solomon DH, Chassin MR, et al : The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med* **318** : 721-727, 1988
- 4) Barnett HJ, Eliasziw M, Meldrum HE, et al : Do the facts and figures warrant a 10-fold increase in the performance of carotid endarterectomy on asymptomatic patients? *Neurology* **46** : 603-608, 1996
- 5) Halm EA, Chassin MR, Tuhrim S, et al : Revisiting the appropriateness of carotid endarterectomy. *Stroke* **34** : 1464-1471, 2003
- 6) Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet* **345** : 209-212, 1995
- 7) Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al : Primary prevention of ischemic stroke : A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* **103** : 163-182, 2001
- 8) European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* **10** : 335-351, 2000
- 9) Perry JR, Szalai JP, Norris JW : Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *Canadian Stroke Consortium. Arch Neurol* **54** : 25-28, 1997
- 10) Findlay JM, Tucker WS, Ferguson GG, et al : Guidelines for the use of carotid endarterectomy : current recommendations from the Canadian Neurosurgical Society. *CMAJ* **157** : 653-659, 1997
- 11) Asia Pacific Consensus Forum on Stroke Management. *Stroke* **29** : 1730-1736, 1998
- 12) Lanska DJ, Kryscio RJ : Endarterectomy for asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Neurology* **48** : 1481-1490, 1997
- 13) Gebel J, Brott T, Howard V, et al : Risk factors for clinical stroke as compared to cerebral infarct in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Neurology* **60** : A134-A135, 2003
- 14) Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP : A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke* **27** : 266-269, 1996
- 15) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al : Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* **23** : 1752-1760, 1992
- 16) Oddone E, Waters K : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **274** : 1506; author reply 1506-1507, 1995
- 17) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al : Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **361** : 1149-1158, 2003
- 18) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* **288** : 2981-2997, 2002
- 19) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al : Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy : a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* **124** : 548-556, 1996

I

頭 部 1. 脳血管障害

1

脳梗塞

星野晴彦*, 高木 誠** 東京都済生会中央病院神経内科 *医長 **部長

症例 54 歳 男性. 主訴: 意識障害, 左片麻痺. 発作性心房細動にて抗凝固療法中であつた. 突然の意識障害, 左片麻痺, 左空間無視, 左同名半盲にて発症. 1.5 時間後に MR が施行された.

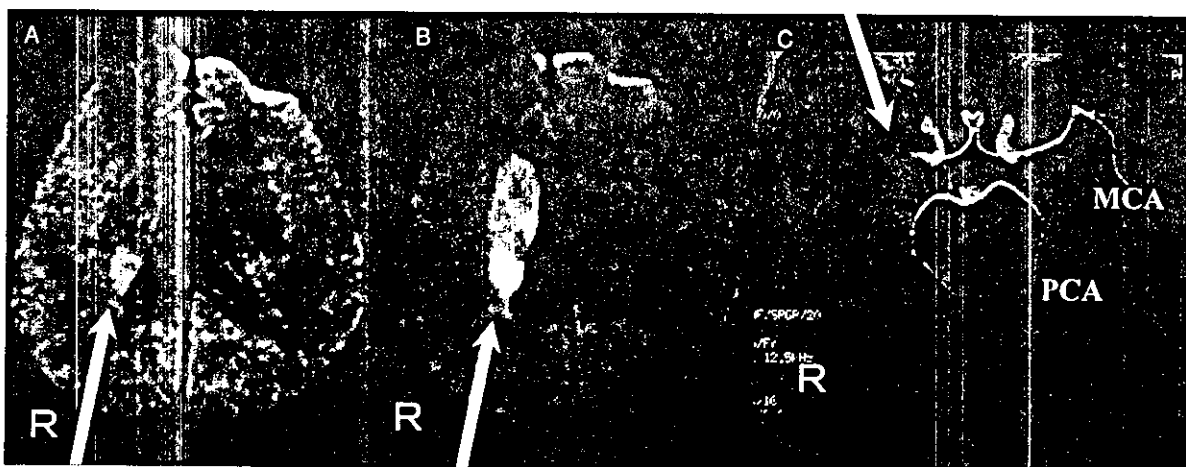


図 1 発症 1.5 時間後の拡散強調画像 (A) では右放線冠に 1.5 cm 大の高信号を認めたが, 発症 17 時間後 (B) の再検査では高信号域は放線冠に広範に拡大していた. MR アンギオ (C) では右中大脳動脈が閉塞していた. MCA: 中大脳動脈, PCA: 後大脳動脈.

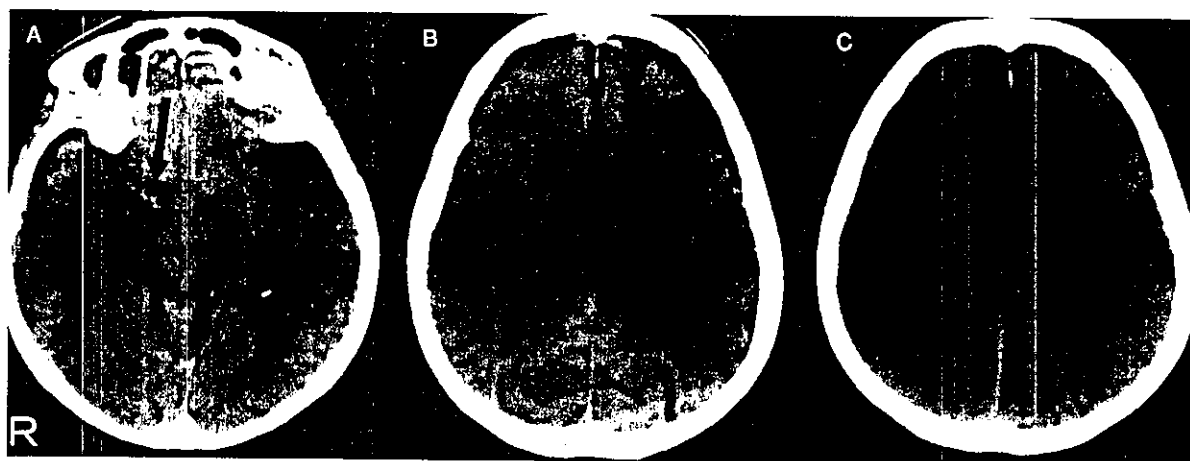


図 2 early CT sign を呈した症例

発症 4 時間後の CT で右中大脳動脈が hyperdense MCA sign (A), 前頭葉皮質の脳溝の消失 (B) があり, 4 日目の CT (C) では右中大脳動脈領域の広範な皮質梗塞が描出された.

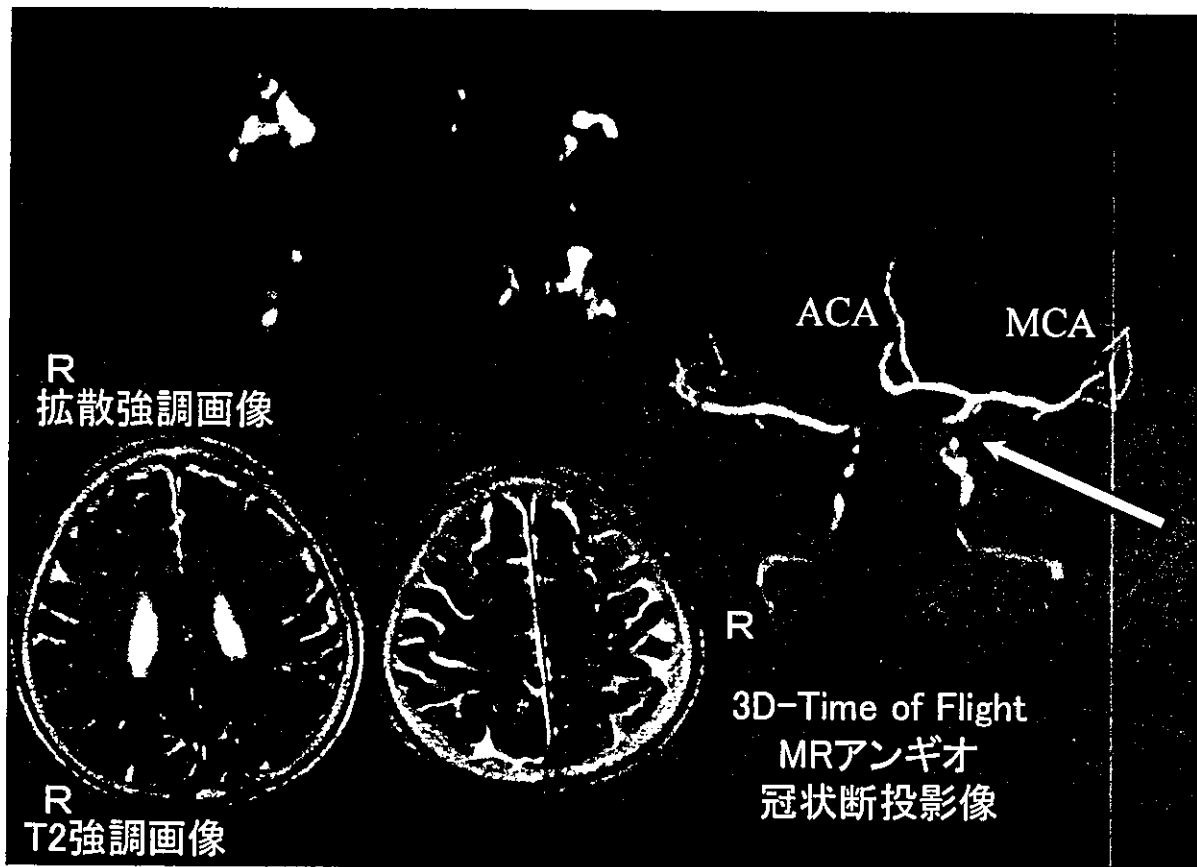


図3 左内頸動脈サイフォン部の高度狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞

狭窄部からの動脈原性塞栓により大脳半球の境界領域に拡散強調画像で高信号が多発している。T2 強調画像では皮質の病変は髄液のために判別しにくい。ACA: 前大脳動脈, MCA: 中大脳動脈。

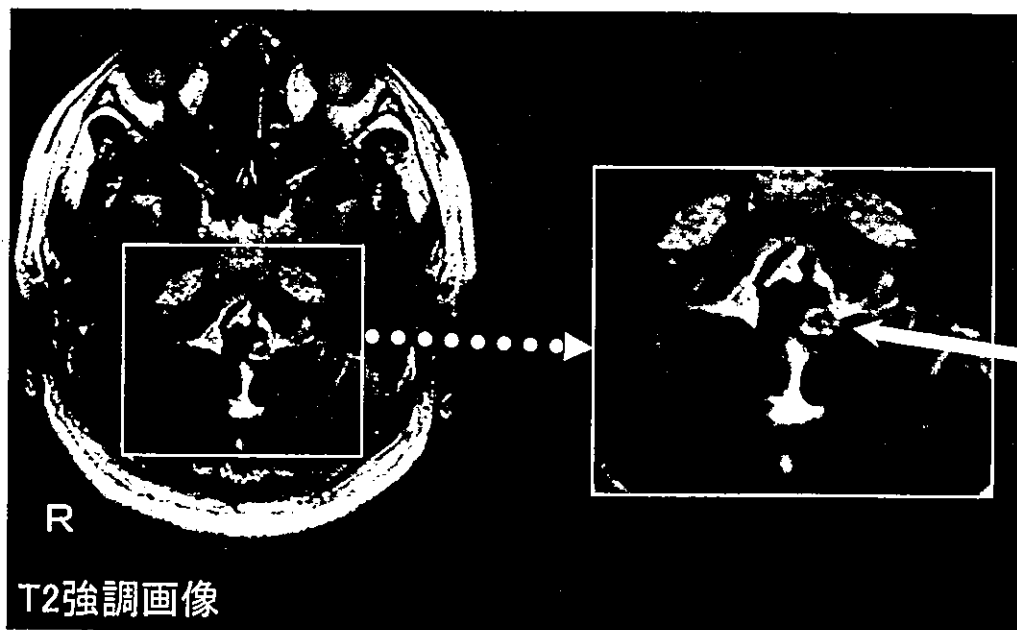


図4 Wallenberg 症候群の T2 強調画像

左延髄外側に高信号を認める。