

図3 脳梗塞患者自験245例における、うつ状態を合併しないアパシーの頻度を、年代別に示したもの。80歳以上で急に増加していることが分かる。

していたとしている。すなわち、うつ状態とアパシーはお互いに独立して存在するが、大うつ病ではアパシーの頻度が増加することが示されたとしている。

筆者ら¹⁴⁾の脳梗塞患者245例における、やる気低下の頻度を年代別に比較した結果を図3に示す。やる気低下(アパシー)はStarksteinら¹⁵⁾の apathy scaleを翻訳改変した「やる気スコア」(島根医科大学第3内科版)^{16,17)}を用いて判定した。その結果、アパシーの頻度は70歳代までは殆ど変

わらず20%未満であるが、80歳以上で急に増加し32.5%にも達していた。すなわち、80歳以上でうつ状態が減少したのは、実はアパシーが増加したためであることが分かる。これをさらに脳ドック受診健常成人と比較してやる気スコア得点分布をみると、脳ドックの健常成人でも軽度なアパシーは23.5%にみられたが、脳梗塞患者では45%と明らかに高率であった。なかでも20点以上の明らかなアパシーは脳ドック群では7.2%に過ぎなかったが、脳梗塞群では29.4%と高頻度にみられた。また、筆者らがこのやる気スコアを用いて検討した結果では、認知機能との相関がSDSよりも強く、認知機能にかなりの影響を与えていることが示唆されている¹⁸⁾。Kuzisら¹⁹⁾の研究でも、前頭葉機能関連の認知機能はうつ状態よりもアパシーと相関することが明らかにされており、血管性痴呆の早期発見に簡便なやる気スコアが役立つ可能性も考えられる。

■ むすび

脳卒中後うつ状態をアパシーの有無という観点から見直し、うつ状態が主体なのか、アパシーが主体なのかをはっきりさせることは、これからの治療において大きな意義を持っている。すなわち両方で障害されている神経伝達物質が異なっている可能性があり、治療法を変えていく必要があるからである。

文 献

- 1) Robinson RG, Price TR. Post-stroke depressive disorders: A follow-up study of 103 patients. *Stroke* 1982; 13: 635-41.
- 2) Robinson RG. Prevalence of depressive disorders. In: Robinson RG, editor. *The clinical neuropsychiatry of stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p. 53-9.
- 3) Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, et al. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke* 1984; 15: 510-7.
- 4) Synyor D, Amato P, Kaloupek P. Post-stroke depression: Relationship to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 1986; 17: 112-7.
- 5) Astrom M, Adolfsen R, Asplund K. Major depression in stroke patients: A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24: 976-82.
- 6) Dam H, Pedersen HE, Ahlgren P. Depression among patients with stroke. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 118-24.
- 7) 小林祥泰. 脳血管性うつ状態とやる気低下(apathy). *臨床の歩* 2001; 48: 14-24.
- 8) Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RA. Depressed mood after stroke: A community study of its frequency. *British J Psychiatry* 1987; 151: 200-5.
- 9) 伊藤栄一. 内科における脳血管性うつ状態の頻度. 小林祥泰, 編著. *脳血管性うつ状態の病態と診療*. メディカルレビュー社; 2001. p. 33-46.
- 10) 伊藤栄一, 長江雄二. 脳卒中による運動障害の機能回復における障害

- 因子としての精神症候に関する研究—脳卒中後のうつ状態と不眠について. 厚生省「精神・神経疾患研究委託費」元指-5 中枢神経病変による運動障害の回復促進に関する臨床的研究. 平成3年度研究報告集. 1992. p. 85-96.
- 11) 長江雄二, 伊藤栄一. 脳卒中後のうつ状態の疫学および診断, 治療について. *日獨医報* 1991; 36: 323-35.
- 12) 小林祥泰. 脳血管障害における脳血管性うつ状態の診断. 小林祥泰, 編著. *脳血管性うつ状態の病態と診療*. メディカルレビュー社; 2001. p. 99-106.
- 13) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993; 24: 1625-30.
- 14) 小林祥泰. 血管性うつ状態の疫学. *Depression Frontier* 創刊号. 2002. 印刷中.
- 15) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134-9.
- 16) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木 耕, 他. やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* 1998; 20: 318-23.
- 17) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke* 1997; 28: 2437-41.
- 18) 小林祥泰. 無症候性脳血管病変と痴呆. *臨床と研究* 2002; 79: 32-5.
- 19) Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 1999; 52: 1403-7.

5. 脳血管障害の一次予防*

● 小林祥泰**

Key Words : hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, atrial fibrillation, silent brain infarction

はじめに

脳血管障害の危険因子として確認されているもので頻度の高いのは高血圧, 糖尿病, 心房細動である。したがって, これらの危険因子の管理あるいは抗血小板・抗凝固療法などの予防治療が一次予防として重要である。なかでも高血圧は最大の危険因子であり, 多くの疫学研究により血圧と脳卒中発症リスクは連続的な正相関を有することが明らかにされている。糖尿病も欧米ではかなり高い脳梗塞のリスクとなっているが, わが国では高血圧に比較すると比較的低いリスクである。心房細動は脳塞栓症の最大のリスクであり, 高齢化とともに増加している。人口に占める頻度は前二者に比較すると低いが, 発症のリスクは高く, また, 発症後の重症化率が圧倒的に高いことから一次予防の面ではきわめて重要である。高脂血症は一般的には脳卒中のリスクとしては上がってこないが, 最近のスタチン系薬剤の臨床研究で予防効果が報告され注目されている。

高血圧

筆者らの厚生科学研究による脳卒中急性期患者データベース構築研究(Japan Standard Stroke

Registry Study : JSSRS 2000)¹⁾の脳梗塞1,871例の集計でも, 脳梗塞における高血圧の頻度は59%と糖尿病の25.6%, 心房細動の22.2%に比しもっとも頻度が高かった。また, 脳卒中全体(2,740例)に占める脳梗塞病型別頻度でも, アテローム血栓性梗塞が22%とラクナ梗塞の20.5%を上回り, 心原性脳塞栓も18.4%とラクナ梗塞に近づいていた。アテローム血栓性梗塞においても, 高血圧が重要な因子であるので脳卒中に対する最大の危険因子であることは変わらないが, ラクナ梗塞が40%以上を占めていた以前と比較すると, 日本人の脳卒中病型の分布が異なってきており, より欧米型に近づいている印象がある。Framingham研究やMultiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)などの疫学研究では, 血圧レベルと脳卒中発症との関連は直線的であることが明らかにされている。特に脳出血ではその関係はより密接である。Rotterdam Studyのように拡張期圧65mmHg以下で脳卒中発症リスクが増大するという報告(Vokoら²⁾)もあるが, 降圧治療との因果関係が不明であり, このようなJカーブ現象は一次予防においては存在しないとする見解がメタアナリシスで示されている。これまでに行われた心血管障害の一次予防を目指した高血圧患者に対する降圧療法の大規模介入試験においても, 降圧治療によって効果が大きいのは虚血性心疾患よりも脳卒中であることが確認されている。従来は高齢者では血圧の下げすぎ

* Primary prevention for cerebrovascular diseases.

** Shotai KOBAYASHI, M.D.: 島根医科大学第三内科(☎693-8501 出雲市塩冶町89-1); Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University, Izumo, Shimane, JAPAN.

表 1 ヨーロッパにおける60歳以上の収縮期高血圧4,695例を対象とした持続性Ca拮抗薬ニトレンジピン共同研究結果(Sys-Eur)

	プラセボ群 (例/1,000例・年)	実薬群 (例/1,000例・年)	相対リスク減少率 (98%信頼区間)	p値
全エンドポイント	33.6	23.0	-31(-45,-14)	<0.001
脳卒中	13.7	7.9	-42(-60,-17)	0.003
網膜滲出	0.0	0.2	—	—
心事故	20.5	15.1	-26(-44,-3)	0.03
うっ血性心不全	8.7	6.2	-29(-53,10)	0.12
心筋梗塞	8.0	5.5	-30(-56,9)	0.12

(文献³⁾より引用)

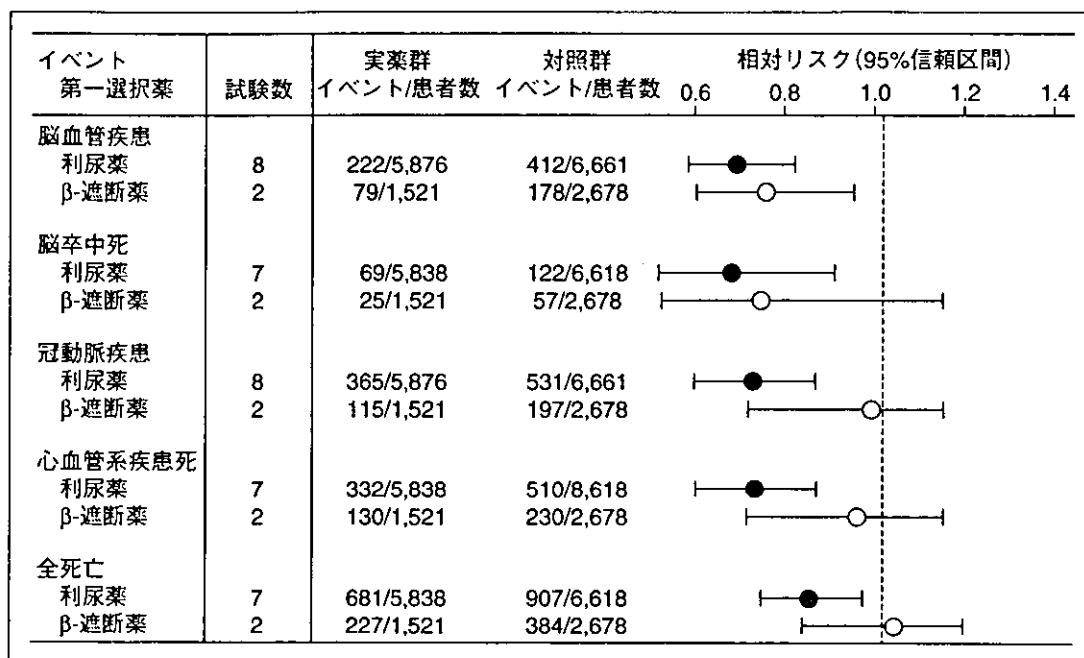


図 1 高齢者高血圧における第一選択薬別のメタアナリシス(文献⁵⁾より引用)

はむしろ脳梗塞を誘発する恐れがあるとして高めに治療されてきたが、高齢者の収縮期高血圧を対象としたCa拮抗薬では、初めての大規模介入試験(Sys-Eur)³⁾において、表1のように高齢者であっても十分な降圧療法によって脳卒中の発症リスクが42%減少することが証明された。この研究で、さらに糖尿病の有無で層別した成績では糖尿病群で86%の減少がみられ、非糖尿病群の39%減少に比し、糖尿病と高血圧合併例ではより降圧療法の効果が大きいことが示されている⁴⁾。従来からの利尿薬、β遮断薬による介入試験においてもメタアナリシスにより、図1のように高齢者高血圧において有意な抑制効果が認められている⁵⁾。利尿薬では脳血管疾患、脳卒中死、心血管疾患死、全死亡のいずれもが抑

制されたが、β遮断薬が有意に抑制したのは脳血管疾患のみであった。すなわち、脳卒中の予防では薬剤に関係なく降圧降下が重要であることを示している。Ca拮抗薬とβ遮断薬など他の降圧治療薬の効果を比較したメタアナリシスでは、両者に明らかな差は認められていない。

過度の降圧によるJカーブの存在に関する議論を受けて、至適血圧を模索するために拡張期圧を<90,<85,<80mmHgに降下させる群に分けて検討するHOT study⁶⁾が行われた。しかし、このような狭い範囲に血圧を維持することは困難であり、最終的に3群間に血圧の差はみられなかった。しかし、達成された血圧レベルと心血管イベントの関係の解析からもっともリスクの低い拡張期圧は82.6mmHgであるという結果が

得られた。それ以上の血圧降下が危険であるかどうかについての証拠は得られなかった。

脳卒中有病者と非有病者のcase control studyでは、虚血性脳卒中の27%，出血の57%は不十分な降圧に由来するとされ、全体では30%が降圧不十分に由来する。したがって、血圧管理を十分に行えば脳卒中の32%は阻止できるとされている⁷⁾。

近年、MRIの普及に伴って無症候性脳血管障害の発見頻度が増加している。無症候性脳血管障害からの症候性脳卒中発症予防は一次予防と二次予防の中間に位置すると思われるが、MRIを検査しなければわからず、欧米での大規模臨床試験の対象者の中にもかなり含まれている可能性がある。やはり一次予防に含めるべきであろう。無症候性脳梗塞の大半は小さなラクナ梗塞で主幹脳動脈病変を有する率はさきわめて低い。したがって、無症候性脳梗塞は主として高血圧に起因するラクナ梗塞と脳出血の危険因子といえる。筆者らの島根難病研究所脳ドックにおける追跡調査⁸⁾では、高度な白質障害と無症候性脳梗塞の存在が最大の脳卒中発症の危険因子であったが、脳卒中の危険因子の中では高血圧がもっとも大きく、高血圧既往群で脳卒中発症率が4.56%と非高血圧群の0.9%に比し有意に高率であった(オッズ比は4.2倍)。受診時収縮期血圧を140mmHg未満、140~159mmHg、160mmHg以上の3群に分けて脳卒中発症率を比較すると、発症率はおおの0.74%、1.85%、4.56%と血圧が高いほど上昇し、特に160mmHgで明らかに高率であった。拡張期血圧についても同様に検討したが有意差はみられなかった。無症候性脳梗塞を有する群で脳卒中発症率は明らかに高率(オッズ比8.8倍)であるが、高血圧の有無を加味して検討すると、無症候性脳梗塞があっても高血圧がない群では、脳卒中発症率は4%と両者を有する群の9.8%に比し有意に低値であった。無症候性脳梗塞の原因は高血圧以外にもいろいろある可能性があるが、少なくとも脳卒中発症に関しては高血圧を基盤としている無症候性脳梗塞がより高危険群であることを示している。

さらに高血圧既往の有無と脳卒中家族歴の有無の組み合わせで脳卒中発症率を検討したとこ

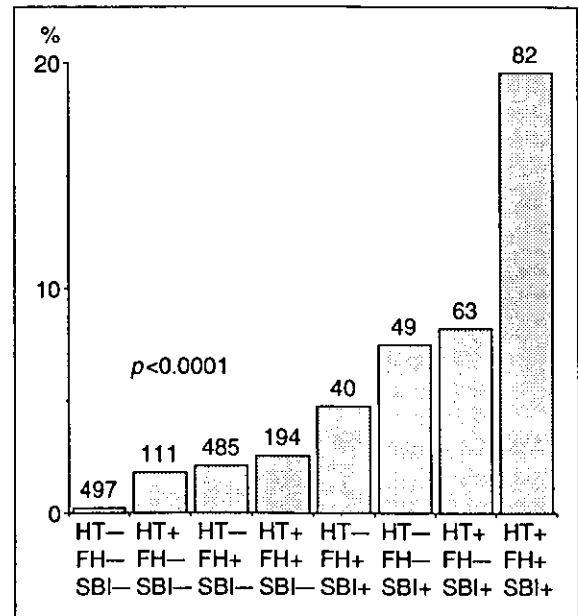


図2 無症候性脳梗塞(SBI)と高血圧(HT)、脳卒中家族歴(FH)の組み合わせによる脳卒中発症頻度の比較

これら3者を有する例で脳卒中発症率が著明に高くなることを示す(島根難病研究所脳ドック：1998年度調査成績)。

ろ、図2のように高血圧既往だけでは脳卒中家族歴のみとあまり変わらないが、両者を有する例では明らかに脳卒中発症率が高率であった。また、無症候性脳梗塞の有無と脳卒中家族歴との組み合わせで検討してもやはり無症候性脳梗塞に家族歴を合併すると、無症候性脳梗塞で家族歴なし群に比して明らかに高率であった。したがって、高血圧を基礎に持つ無症候性脳梗塞の予防治療に当たっては脳卒中家族歴を考慮し、家族歴を有する群ではハイリスク群として十分な降圧療法を行う必要がある。

心房細動

心房細動は脳梗塞の中でもっとも予後不良な心原性脳塞栓の最大の原因であり、高齢化とともに増加している。脳梗塞の危険因子の頻度としては高血圧には及ばないが、発症予防の医療経済効果からみるともっとも一次予防効果の大きいものである。心房細動は、米国では65歳以上の5.9%にも及び、かつ心房細動患者の84%が65歳以上であることが知られている⁹⁾。わが国でも基礎疾患としてのリウマチ性心疾患は減少し、高血圧や冠動脈疾患、心筋症などによる非弁膜

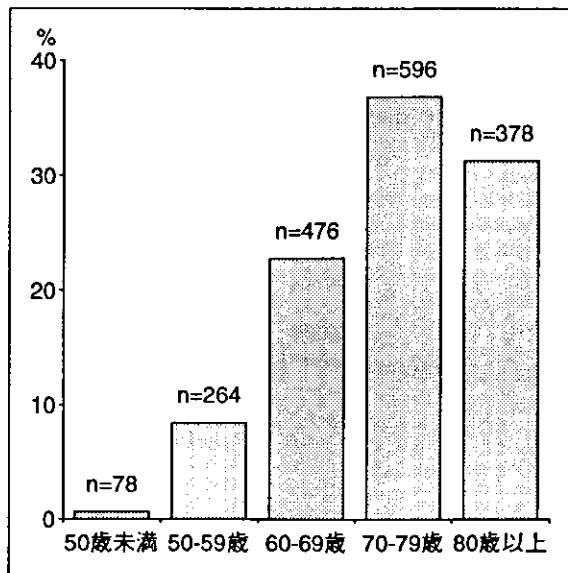


図3 脳梗塞患者における心房細動の頻度 (JSSRS 2000)

症性心房細動(NVAF)とこれらの基礎疾患のない孤立性心房細動が大半を占めている。Yamanouchiら¹⁰⁾によると、大脳半球の大梗塞を有する高齢者剖検例ではその65%が心原性脳塞栓であり、36%がNVAFに伴うものであったとしている。筆者らのJSSRS 2000の脳梗塞1,871例の集計でも心原性脳塞栓の76%に心房細動が認められた¹⁾。脳梗塞患者における心房細動の頻度は、図3のように加齢とともに直線的に増加し、70歳以上では30%以上にも及んでいた。また、退院時予後を

みると、心原性脳塞栓では寝たきり、および死亡が30%に及び、予後不良(modified Rankin Scale : 5~6)な脳梗塞の実に51%を心原性脳塞栓が占めていた。心房細動の有無だけで比較しても予後不良例の頻度は、心房細動あり群ではなし群の3倍にも達していた。この結果は心房細動例における一次予防がきわめて重要であることを意味している。心房細動に伴う塞栓は、左房内のフィブリン主体の血栓が塞栓源になると考えられているのでワーファリンによる抗凝固療法が第一選択となる。NVAFに伴う脳塞栓の一次予防についてメタアナリシスした報告では、図4のようにワーファリンによる脳梗塞のリスク低下率は全体で68%ときわめて有効であることが示されている¹¹⁾。抗血小板薬のアスピリンも21%と軽度ながら有意に発症を抑制することが示された。NVAF患者における脳梗塞発症リスクは年間5%と高いが、併存する危険因子により異なる。高リスク群とは、高血圧、糖尿病、脳卒中既往、冠動脈疾患、心不全などを有する群である。中等度リスク群は年齢65歳以上で高リスク要因なし、低リスク群は年齢65歳未満で高リスク要因なしのものを指す。脳卒中のリスクはおおの年間6%、2%、1%とされている。このリスクの程度に基づいて表2のような脳梗塞予防指針が出されている¹²⁾。わが国では国立循

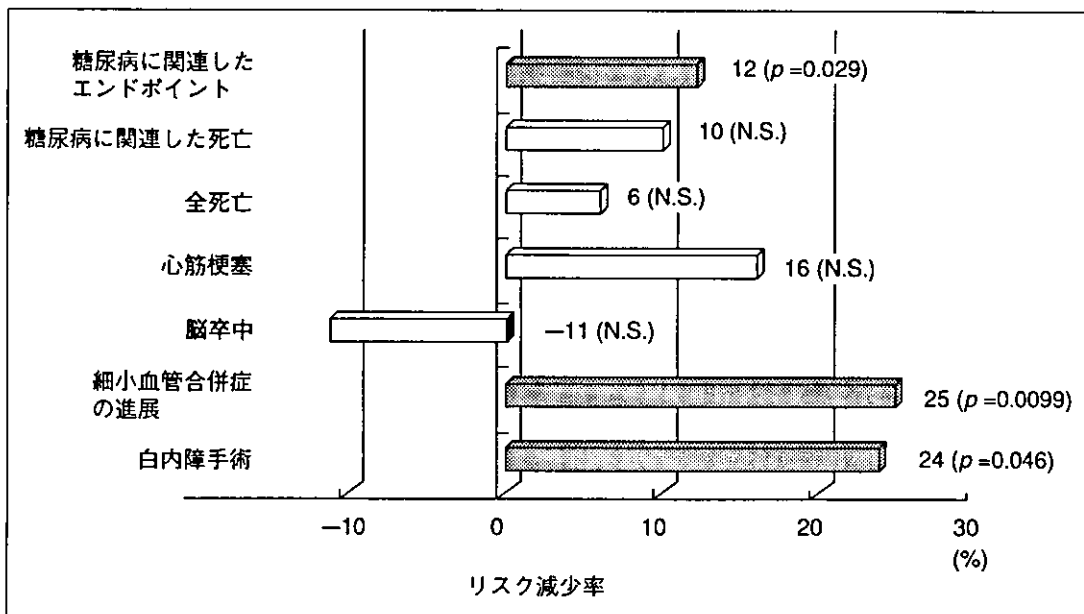


図4 血糖コントロール強化治療による合併症リスク減少(UKPDS) (文献¹⁷⁾から引用)

表 2 非弁膜症性心房細動における脳梗塞予防のための推奨治療指針

リスク群	推奨治療	代替療法
一次予防 lone AF, 60歳未満 低リスク 中等度リスク 高リスク 75歳以下 76歳以上	なし ASP325mg/day ASPまたはWF WF INR 2.0(2~3) WF INR 2.0(2~3) または WF INR 2.0(1.6~2.5)	ASP325mg/day WF INR1.6-3.0 WF禁忌ならASP WF禁忌ならASP
二次予防 脳卒中・TIA既往	WF INR 3.0(2.5~4.0)	WF INR2.5(2.0~3.5) WF禁忌ならASP

ASP : aspirin, WF : warfarin, INR : interational normalized ratio. (文献¹²⁾より引用)

環器病センターでの脳梗塞再発予防研究の結果から、高齢者ではINR1.6~2.2の比較的低用量が有効かつ安全であるとされている¹³⁾。当然のことながら、僧帽弁狭窄症や経食道エコーでのもやもやエコー陽性例ではさらに高リスクとなるので高用量のワーファリンが必要である。しかし、現実には禁忌を有さない心房細動患者でワーファリン治療を受けているのは14~44%に過ぎないことも報告されている¹⁴⁾。

糖尿病

糖尿病では赤血球凝集能の亢進、赤血球変形能の減少、血小板凝集能の亢進、血液粘度の増加、フィブリノゲンの異常などにより脳出血よりも脳梗塞のほうが起こりやすい。実際に最近の研究でも糖尿病は脳梗塞の危険因子となるが、脳出血の危険因子にはならなかったとしている。また、糖尿病患者は高血圧や高脂血症を合併していることが多いが、この原因として「インスリン抵抗性」が症候群として、糖尿病だけでなく肥満、高血圧、高脂血症、動脈硬化などすべてに関与していることが推測されている。

糖尿病が脳卒中の危険因子かどうかについての前向き研究について、Framingham Studyの結果では、糖尿病患者における脳梗塞発症率は、非糖尿病群と比較して男性で3.3倍、女性で5.5倍高かったとしている¹⁵⁾。また、同じFramingham Studyで、HbA1cと脳血管障害の有病率が女性においてのみであるが相関したと報告している¹⁶⁾。その他多くの前向き研究によって、高血糖が血管合併症の危険因子であるとする報告がなされ

てきたが、糖尿病患者において、血糖のコントロールによって血管合併症を阻止できるのかどうかについては結論が出ていなかった。そこで、1998年にUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)によりⅡ型糖尿病に対しての大規模な介入試験が行われた¹⁷⁾。

UKPDSによると、Ⅱ型糖尿病患者に3ヵ月間食事指導を行ったのち、空腹時血糖値(FPG)が6.0~15.0mmol/l (108~270mg/dl)で無症状の非肥満患者3,867例を選択した。この患者を無作為に、スルホニルウレア薬またはインスリン注射を用いてFPG 6 mmol/l未満を目指す強化治療群と、高血糖症状やFPG 15 mmol/l以上の場合のみ血糖降下薬を用いる通常治療群の2群に割り付けられ、10年間の追跡調査が行われた。10年間の平均HbA1cは強化治療群で7.0%、通常治療群7.9%であり、約1%の差が認められた。その結果、強化治療群では、通常治療群に比べて糖尿病関連のエンドポイント(突然死、高血糖や低血糖による死亡、致死性・非致死性心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中、腎不全、下肢の切断、硝子体出血、光凝固を要する網膜症、眼の失明、白内障手術)の危険度を12%減少させた(図5)。また、厳格な血糖コントロールは網膜症や腎症などの微小血管症の発症を減少させることが明らかになった。

一方、大血管症においては、心筋梗塞のリスクを16%減少させたが有意でなく、脳卒中発症は抑制できなかった。

そこでUKPDSでは、Ⅱ型糖尿病で高血圧を有する1,148例を対象にACE阻害薬またはβ遮断薬

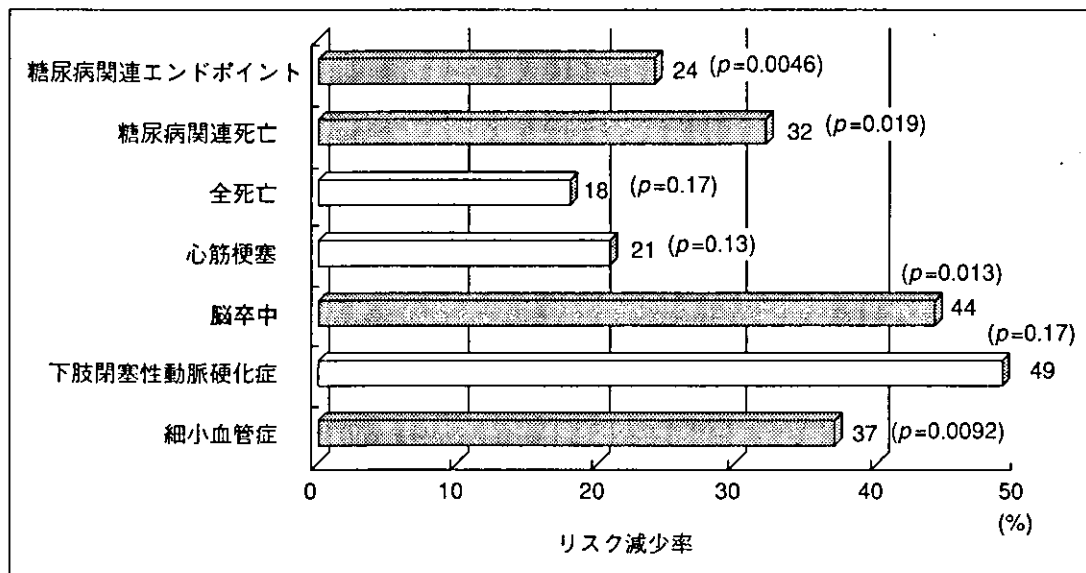


図5 糖尿病患者の血圧厳格コントロールによる合併症リスク減少(UKPDS)(文献¹⁸⁾から引用)

で収縮期血圧150 mmHg未満, 拡張期血圧85 mmHg未満を目標に厳密に管理した群(758人)と, 収縮期血圧180 mmHg未満, 拡張期血圧105 mmHg未満を目標の非厳密管理群(390人)で大血管症のリスク減少率を比較している。試験期間の中央値は8.4年で, 糖尿病関連における心血管系疾患のリスク減少率は24% (95%信頼区間8~38%) ($p=0.0046$), 糖尿病関連死亡は32% (6~51%) ($p=0.019$), 脳卒中は44% (11~65%) ($p=0.013$) の減少が認められた¹⁸⁾ (図5)。

高脂血症

高コレステロール血症は虚血性心疾患の危険因子の一つであるが, 脳梗塞の危険因子としては議論のあるところである。脳卒中の発症に関し, Prospective Studies Collaborationにより45万人を対象にメタアナリシスが行われているが, 総コレステロール値と脳卒中の発症には相関を認めなかった¹⁹⁾。ただ, 低コレステロール血症が脳出血発症に関与しているという報告がある中で, このスタディでは, 脳出血と脳梗塞を一緒に脳卒中として検討しているという問題点がある。また, 日本人を対象にした久山町研究²⁰⁾では, コレステロールの増加は脳梗塞の危険因子にはなっていない。われわれも以前, 中大脳動脈の動脈硬化所見と高脂血症の関係を調べたが, 両者に相関を認めなかった²¹⁾。しかしBenfanteら

は, 少なくとも男性において高脂血症は独立した脳梗塞の危険因子としている²²⁾。また, Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Groupのデータでは, 高コレステロール血症と脳梗塞の間には正の相関傾向を認めるとしている²³⁾。一方, 頸動脈の動脈硬化はコレステロール値と関係しているとの報告は多い²⁴⁾。頭蓋外の動脈硬化が原因と考えられる脳梗塞(頸動脈のアテローム血栓性脳梗塞や同部からのartery to artery embolismなど)は高脂血症が危険因子の一つであると考えられている。

プラバスタチンと脳卒中

冠動脈疾患後の患者を対象にした大規模研究においてプラバスタチン投与群では, プラセボ群と比較すると脳卒中の発症を低下させるとの報告がみられる。LIPID Study²⁵⁾では, 心筋梗塞や不安定狭心症の既往があり, 総コレステロール値が155~271mg/dlの9,014名の患者を, プラバスタチンを投与した群とプラセボを投与した群に分け, 脳梗塞, 脳出血の発症率を検討している(表3)。これら二つの群では, ワーファリン(両群とも2%服用)やアスピリン(両群とも82%服用)の服用率は同じであり, 年齢(両群とも平均年齢62歳), 性の割合, 脳梗塞の既往, 高血圧や糖尿病, 心房細動などの有病率もほぼ同じである。その結果, 脳梗塞の発症率はプラセボ

表3 脳卒中予防に関するプラバスタチンの主な大規模試験の結果

Trial	WOSCOPS	CARE	LIPID
Prevention type	Primary	Secondary	Secondary
Age range, y	45~64	21~75	31~75
Mean age, y	55	59	62 (median)
Number of patients	6,595	4,159	9,014
Mean TC	272 (>251)	209 (<240)	218 (155~271)
Mean LDL	192	139	150
Intervention	Pravastatin (40mg)	Pravastatin (40mg)	Pravastatin (40mg)
Number of strokes (placebo vs pravastatin)	51 vs 46	76 vs 52	204 vs 169
Relative risk reduction (stroke), %	11%有意差なし	32% ($p=0.03$)*	19% ($p=0.05$) #

*脳卒中をsubtypeに分類すると有意差なし, 各subtypeの発症数が少ないためとしている。
#脳梗塞に限ると23%減。(文献²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾より引用)

群で4.4%, プラバスタチン投与群では3.4%, 相対危険度の低下は23%減($p=0.02$)であり, プラバスタチンは脳梗塞の発症を有意に抑制した。また, CARE Study²⁶⁾でも心筋梗塞の既往患者でプラバスタチンの投与が有意に脳卒中の発症を低下させたと報告している(表3)。また, プラバスタチンに限らず他のHMG-CoA還元酵素阻害剤のスタディも含めたメタアナリシスでも, HMG-CoA還元酵素阻害剤が脳卒中(脳出血+脳梗塞)の発症を抑えるという結果もみられるが, 冠状動脈疾患罹患後でない対象を用いた検討(primary prevention)では脳卒中発症を抑えなかったとの報告がある²⁷⁾。また, プラバスタチン単独の大規模研究でも, やはりprimary preventionでは脳卒中の発症を抑えないとされている²⁸⁾(表3)。

コレステロール低下以外の 抗動脈硬化作用

プラバスタチンをはじめとするHMG-CoA還元酵素阻害剤にはコレステロールの低下以外にもさまざまな抗動脈硬化作用があることが最近指摘されている。

Bucherら²⁹⁾は, 高脂血症でHMG-CoA還元酵素阻害剤を用いた群と他の治療を用いた群(食事療法, resins, fibrates)で, 脳卒中の発症に関してのメタアナリシスを行っているが, HMG-CoA還元酵素阻害剤により脳卒中の発症を低下させるが, 他の治療では低下させないとしている。

プラバスタチンの脂質低下以外の抗動脈硬化作用としては, 血管内皮機能や末梢血行動態を

改善する作用やマクロファージ増殖の抑制などが指摘されており, その他, 単球遊走能を低下させることにより血管壁の炎症を低下させ, プラークの安定化に寄与する可能性が指摘されている³⁰⁾。

脳卒中の発症平均年齢は, 心筋梗塞の発症平均年齢に比べ約10年遅いといわれているため, 今後はいままで行われているよりも年齢の高い対象での研究も必要と思われる。また, 脳梗塞既往患者を対象にした脳梗塞再発に関するプラバスタチンの効果などについても今後の課題と思われる。また, この抗動脈硬化作用が無症候性脳梗塞における脳卒中発症予防にも有用である可能性もあり, 今後の研究に期待したい。

文 献

- 1) 小林祥泰(主任研究者): 脳卒中急性期患者データベース構築研究. 2001年度厚生科学研究報告書, 2001, pp. 5-169.
- 2) Voko, Z., Bots, M.L., Hofman, A., et al.: J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensive. *Hypertension*, 34: 1181-1185, 1999.
- 3) Staessen, J.A., Fagard, R., Thijs, L., et al.: Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 350: 757-764, 1997.
- 4) Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Birkenhager, W.H., et al.: Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension.

- N. Engl. J. Med., 340 : 677-684, 1999.
- 5) Messerli, F.H., Grossman, E., Goldbourt, U., et al.: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systemic review. *J.A.M.A.*, 279 : 1903-1907, 1998.
 - 6) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S.G., et al.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 351 : 1755-1762, 1998.
 - 7) Klungel, O.H., Kaplan, R.C., Heckbert, S., R., et al.: Control of blood pressure and risk of stroke among pharmacologically treated hypertensive patients. *Stroke*, 31 : 420-424, 2000.
 - 8) Kobayashi, S., Okada, K., Koide, H., et al.: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*, 28 : 1932-1939, 1997.
 - 9) Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Laupacis, A., et al.: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.*, 155 : 469-473, 1995.
 - 10) Yamanouchi, H., Tomonaga, M., Shimada, H., et al.: Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke*, 20 : 1653-1656, 1989.
 - 11) Atrial FIBRILLATION Investigators : Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.*, 154 : 1449-1457, 1994.
 - 12) Hart, R.G., Sherman, D.G., Easton, J.D., et al.: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*, 28 : 674-681, 1998.
 - 13) Yamaguchi, T.: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation ; a multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke*, 31 : 817, 2000.
 - 14) Bungard, T.J., Ghali, W.A., Teo, K.K., et al.: Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch. Intern. Med.*, 160 : 41-46, 2000.
 - 15) Kannel, W.B. & McGee, D.L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J.A.M.A.*, 241 : 2035-2038, 1979.
 - 16) Singer, D.E., Nathan, D.M., Anderson, K.M., et al.: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 41 : 202-208, 1992.
 - 17) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352 : 837-853, 1998.
 - 18) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *B.M.J.*, 317 : 703-713, 1998.
 - 19) Prospective Studies Collaboration : Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke : 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*, 346 : 1647-1653, 1995.
 - 20) Tanizaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., et al.: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the Hisayama study. *Stroke*, 31 : 2616-2622, 2000.
 - 21) Takahashi, K., Kitani, M., Fukuda, H., et al.: Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of the middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography (MRA). *Acta Neurol. Scand.*, 100 : 395-399, 1999.
 - 22) Benfante, R., Yano, K., Hwang, L.J., et al.: Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke*, 25 : 814-820, 1994.
 - 23) Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group : Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet*, 352 : 1801-1807, 1998.
 - 24) Handa, N., Matsumoto, M., Maeda, H., et al.: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*, 21 : 1567-1572, 1990.
 - 25) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group : Preven-

- tion of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 339 : 1349-1357, 1998.
- 26) Plehn, J.F., Davis, B.R., Sacks, F.M., et al.: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*, 99 : 216-223, 1999.
- 27) Crouse, J.R., Byington, R.P., Hoen, H.M., et al.: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch. Intern. Med.*, 157 : 1305-1310, 1997.
- 28) Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333 : 1301-1307, 1995.
- 29) Bucher, H.C., Griffith, L.E. & Guyatt, G.H.: Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, 128 : 89-95, 1998.
- 30) 藤田利枝, 松島照彦: 高脂血症治療薬とその薬理特性-脂質低下以外の抗動脈硬化作用を含めて-HMG-CoA還元酵素阻害薬. *日本臨牀*, 57 : 2821-2825, 1999.

* * *

心原性脳塞栓症超急性期の抗凝固療法と抗血小板療法

小林 祥泰*

要 旨

脳梗塞の治療は、米国ではt-PAの実用化により超急性期治療に重点が置かれるようになった。急性期脳梗塞における抗凝固療法、抗血小板療法については多くの臨床試験が行われてきたが、いまだ議論の多いところである。心原性脳塞栓でもっとも多く使われてきたヘパリンによる抗凝固療法は、ISTでその有効性が証明されなかった。しかし、これで効果が否定されたわけではなく再試験が始まっている。心原性脳塞栓の超急性期にこれらの薬剤が有効かどうかは、今のところデータがないので不明である。JSSRSのデータを用いて解析してみたが、薬剤の差よりも入院時の重症度がもっとも大きく関連していた。将来的には超急性期の血栓溶解療法直後からの急性期の再発予防に、これらの薬剤を用いるのが妥当であろう。

はじめに

米国でt-PAが発症3時間以内の超急性期脳梗塞に認可されて以来、超急性期脳梗塞治療は大きく進歩した。しかし、ヨーロッパにおける大規模試験では十分な有用性の証明ができず、わが国でも現在臨床試験中であり、いまだ一般に普及しているわけではない。一方、わが国では世界に先駆けてエダラボンが脳保護薬として認可され、従来適応薬の乏しかった心原性脳塞栓を中心に使用されている。

フリーラジカル・スカベンジャーであるエダラボンは、本特集のタイトルのように超急性期脳梗塞に対してt-PAと併用した場合に最大の効果を発揮する可能性が期待されている。一方、脳梗塞超急性期の抗凝固療法と抗血小板療法については議論の多いところでもある。

心原性脳塞栓症超急性期に限ったエビデンスは乏しいので、大規模臨床試験の結果と筆者らの脳

卒中急性期患者データベース構築研究班 (JSSRS group) によるデータを中心に述べてみたい。

急性期脳梗塞に対する抗凝固療法

米国でt-PAが認可されるまでは超急性期脳梗塞、とくに心原性脳塞栓とアテローム血栓性梗塞では、進行阻止と再発予防目的でヘパリンによる抗凝固療法が長い間行われてきた。しかし、その有効性については確実な証拠はなく、出血の危険性との兼ね合いで、議論が多いところであった。

ヘパリンに関する大規模試験 (International Stroke Trial ; IST)¹⁾では、発症48時間以内脳梗塞患者19,435例を対象に、無作為に2群に振り分け、一方の群にはアスピリン300mgを経口、経管または経静脈投与した。もう一方の群は、さらに以下の3群に分けた。第1群は中等量ヘパリン(12,500単位皮下注, 1日2回)、第2群には少量ヘパリン(5,000単位皮下注, 1日2回)、第3群にはヘパリン投与せず、これらの治療を2週間行っ

*KOBAYASHI Shotai 島根医科大学第3内科 (〒693-8501 出雲市塩治町89-1)

た。そして2週間後と6カ月後に死亡、脳卒中の再発、機能予後、出血性合併症を調査した。その結果、出血性合併症が増加したのみで、ヘパリンの有効性は証明されなかった。しかし、この結果に対する批判もあり、ヘパリンの有効性が高い可能性がある発症12時間以内の脳梗塞を対象に、有効量を確認するためにAPTTをモニターしながら効果判定する臨床試験が進行中である。

一方、ヘパリンの欠点である過剰な抗凝固作用発現を抑えて安定的な効果を期待する低分子ヘパリンが開発され、深部静脈血栓症などに有効性が証明されている。低分子ヘパリンは、通常の未分画ヘパリンから酵素的・科学的処理により低分子量(平均5,000)成分だけを抽出したものである。ヘパリンと低分子ヘパリンの抗凝固作用の違いは、ヘパリンが凝固因子の中でも主にトロンビン(IIa)とXaの両者を阻害するのに対し、低分子ヘパリンはトロンビンに対する阻害作用は乏しく、主にXaを阻害することによって抗凝固活性を発揮する点である。

低分子ヘパリン(fraxiparine)による脳梗塞に対する大規模な臨床試験が香港で行われた²⁾。高用量群(4100抗XaIU, 1日2回皮下注)、低用量群(4100抗XaIU, 1日1回皮下注)、プラセボ群の3群に分けて発症48時間以内の脳梗塞例を対象に行われた。その結果、6カ月後の生命予後、機能予後においてのみ用量依存的に効果が認められた。しかし、その後、ヨーロッパにおいてほぼ同様の無作為試験(Fraxiparine in Ischemic Stroke Study)が行われたが、6カ月後の予後に3群間の有意差は認められなかった。

低分子ヘパリンに類似したsulfated glycosaminoglycanであるヘパリノイドも脳梗塞に対して臨床試験を行っている。低分子ヘパリノイドORG 10172(danaproid)を7日間静注した臨床試験(TOAST)では、全体としては否定的な結果であった³⁾。しかし、層別解析ではアテローム血栓性梗塞においてのみ有意な改善を認めたという。

低分子ヘパリンが期待されたほどの効果を示さなかった理由の一つに、抗トロンビン作用が乏しいことが考えられる。トロンビンは凝固因子として重要な働きを担っているが、それ以外にもさま

ざまな細胞応答にかかわっていることが明らかになってきた。トロンビン受容体は血小板のみならず、血管内皮細胞、神経細胞などにも存在している。トロンビンはトロンボモジュリンが不十分な場合には、トロンビン受容体に作用してアラキドン酸カスケードやキナーゼのカスケードを活性化して虚血病態を悪化させる方向に働く。血管内皮細胞がトロンビン刺激を受けると血管内皮細胞が剝離し、低流速下では血小板が内皮自体に粘着、凝集することから、トロンビンが脳梗塞後の二次血栓に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

この点では、わが国で開発されたアンチトロンビンIII依存性のない選択的な抗トロンビン薬であるアルガトロバン⁴⁾に期待がかかるころである。本剤は出血時間を延長させず、しかも効果が用量依存性でヘパリンに比し安全性が高く使いやすい薬剤である。しかし、第3相臨床試験は急性期脳血栓62例を対象としたもので、有意な改善を認めてはいるが、脳卒中スケールなどの評価もなされておらず、エビデンスレベルが低い。また、心原性脳塞栓に対しては適応がなく、むしろ禁忌とされている。現在、米国で発症12時間以内の虚血性脳卒中を対象に、アルガトロバン5日間持続静注の臨床試験が進行中であるので、心原性脳塞栓も含めてその効果が明らかになるとと思われる。

心原性脳塞栓に対する急性期のヘパリン投与に関するCerebral Embolism Study Groupの報告⁵⁾では、30例のCT上出血性梗塞を伴った症例を検討し、急激に悪化した8例中7例はヘパリン投与中であり、そのうち5例はAPTTの過剰延長もしくは血圧上昇が関係していたとし、病巣の大きな心原性脳塞栓においては発症数日間はヘパリン投与を控え、とくに初回大量投与は避けるべきであると忠告している。しかし、このような報告にもかかわらず、心原性脳塞栓ではどうしても再発予防のためにヘパリンを投与したくなるのが一般的である。実際に発症後数日で再発し重症化した症例も経験している。通常は大梗塞でなければ出血性梗塞が生じても致命的になることはまれである。

しかし、図1に示したように、中大脳動脈M2

11/28 13:00

11/29 2:00 am

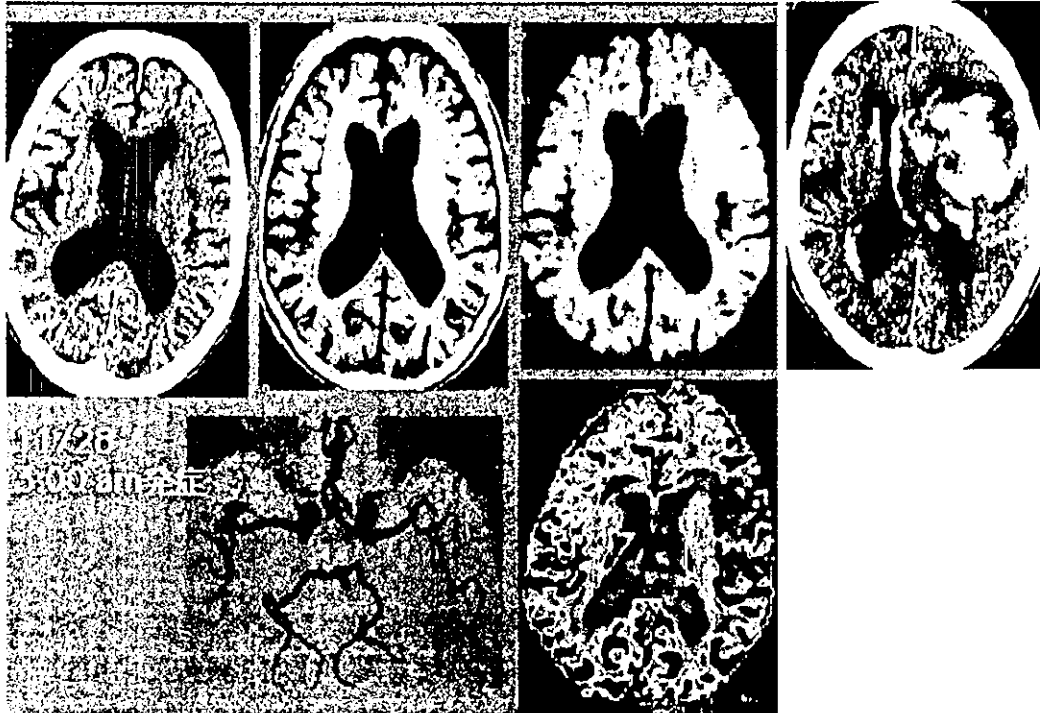


図1 ヘパリン投与中に高度な出血性梗塞をきたした症例〔TT, 69歳, 女性, Af, OMI, M-V prolapse, 右片麻痺, 全失語, 深夜に意識障害進行, (ヘパリン, グリセロールのみ) 心房細動による心原性脳塞栓で入院。比較的局限していたため, ヘパリンの持続点滴投与を行っていたが, 22時間後より急激に悪化。緊急CTで高度な出血性梗塞による脳ヘルニアを認めた。

分枝閉塞で右片麻痺と失語をきたした69歳の女性例でヘパリンとグリセロール投与中, 発症約24時間後に高度な出血性梗塞をきたして脳ヘルニアで死亡した症例を経験したことがある。本例は発症から入院まで, すでに10時間経過しており, 血栓溶解療法の適応ではなかったが, 病巣もそれほど大きくなく, MRI灌流画像でも局限した虚血であったので再発予防にヘパリンを使用した。このような症例の存在は, やはり心原性脳塞栓では大きな左房内血栓でもない限り, ヘパリンの投与は少なくとも数日以上経ってから行うべきであることを示唆するものである。

Cochrane Stroke Groupによる発症2週間以内の脳梗塞患者における早期抗凝固療法(ヘパリン, ヘパリノイド, ワーファリン, トロンビン阻害薬も含めたもの)の21の無作為化試験の23,427例を対象としたメタアナリシスでも, 有効性は認められなかったという。しかし, 超急性期心原性

脳塞栓に限った抗凝固療法の大規模な成績はない。

急性期脳梗塞に対する抗血小板療法

脳梗塞急性期に有効性が認められている抗血小板薬は, オザグレルナトリウムとアスピリンである。

オザグレルナトリウムは, わが国で開発されたトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬で, アスピリンジレンマもなく, 安全性の高い静注用薬剤であり, 急性期脳血栓に一般的に使用されている。しかし, わが国における開発臨床試験の成績しかなく, エビデンスレベルが低いとされている。また, 心原性脳塞栓には適応がない。

欧米では, 専らアスピリンが使用され, 英国の脳卒中治療ガイドラインでは急性期に使用が推薦されている唯一の薬剤である。アスピリンは急性

期においても大規模な臨床試験が行われている。International Stroke Trial (IST)¹⁾は発症 48 時間以内の脳梗塞患者 19,435 例を対象に、アスピリン 300 mg/day 投与群と非投与群に無作為に分けて、さらに各群を前述したようにヘパリンの投与量で 3 群に分け、合計 6 群で 2 週間の治療効果をみたものである。2 週間目の転帰ではアスピリン群は脳梗塞の再発および死亡・非致命的脳卒中は有意に少なかったが、要輸血・致命的頭蓋外大出血が有意に多かった。6 カ月後では開始時の重症度補正後には死亡・要介助が有意に少なく、長期予後を改善させることが示された。しかし、病型別の効果は検討されていない。

同様の検討が中国でも行われた。Chinese Acute Stroke Trial (CAST) は、発症 48 時間以内の脳梗塞患者 21,106 例を対象にアスピリン 160 mg/day とプラセボの 2 群で 4 週間目の予後を検討したものである。この結果では、アスピリン群では死亡、入院中の脳梗塞の再発および死亡、非致命的脳卒中の発症は有意に少なかったが、要輸血・致命的出血の発症は有意に多かった。退院時の死亡・要介助では、両群間に有意差はみられなかった。この試験ではラクナ梗塞が多く、重症例が少ないことが IST と異なるとされている。メタアナリシスの結果では、アスピリン群では虚血性脳卒中再発を 23%抑制するが、出血性脳卒中は 22%増加させるという結果であった。しかし、死亡・非致命的脳卒中の発症は 11%と、わずかながら抑制するという結果である。膨大な例数により有意差は出ているが、エビデンスレベルがいかに高くても、果たしてこの程度の効果が臨床的に有用といえるのかどうかは疑問である。また、残念ながら心原性脳塞栓における抗血小板薬の効果に関する報告はない。

そこでエビデンスレベルは低いですが、わが国における心原性脳塞栓に対する抗凝固療法、抗血小板療法の使用頻度、予後について、筆者らの脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study ; JSSRS) によるデータ²⁾から解析を試みた。

表 発症 6 時間以内入院の心原性脳塞栓例における治療群別背景

治療群	n	年齢	入院時 NIHSS	退院時 mRS
抗血小板療法群	35	72±9	8.3±8.8	1.9±1.6
抗凝固療法群	374	73±11	13.4±10.6	2.9±2.0
一般療法群	273	77±11	19.1±12.2	4.0±2.0

年齢と入院時 NIHSS は一般療法群で有意に高く、高齢で重症例が多い。したがって退院時 mRS も高くなっていた (抗血小板療法群はオザグレル投与群。抗凝固療法群はアルガトロバン投与群とヘパリン投与群。抗血小板薬・抗凝固薬併用例は少数のため除外した。血栓溶解療法実施群は除外してある)。

mRS : modified Rankin scale
(JSSRS 2001 のデータによる解析)

JSSRS による心原性脳塞栓における抗凝固・抗血小板療法の検討

JSSRS 2001 では、急性期脳梗塞 5,597 例が集積されているが、この中から発症 6 時間以内入院の心原性脳塞栓例を選び、さらに入院当初から抗血小板薬 (オザグレル投与群) を用いた群と抗凝固療法群 (アルガトロバン投与群とヘパリン投与群 : ヘパリンが 78%)、およびそれ以外の治療が記載されている一般治療群の 3 群に分類して検討した。抗血小板薬・抗凝固薬併用例は少数のため除外した。t-PA などによる血栓溶解療法実施群は除外してある。高圧酸素療法、ウロキナーゼ 6 万単位単独投与例も除外した。グリセロール、エダラボン、低分子デキストラン併用は含まれている。治療群別背景では、表のように年齢と入院時 NIHSS は一般療法群で有意に高く、高齢で重症例が多い。したがって、退院時 mRS も高くなっていた。

このように治療の選択時の背景が大きく異なり、また抗血小板療法群の例数も少ないので、心原性脳塞栓に対する抗凝固療法や抗血小板療法の効果を検討することは困難である。しかし、一応 3 群での脳卒中スケールの入退院時の変化の比較を行ってみた。図 2 のごとく、抗凝固療法群で改善率がよい傾向を示した。しかし、入院時の重症度と年齢を加えて多変量分散分析を行ってみる

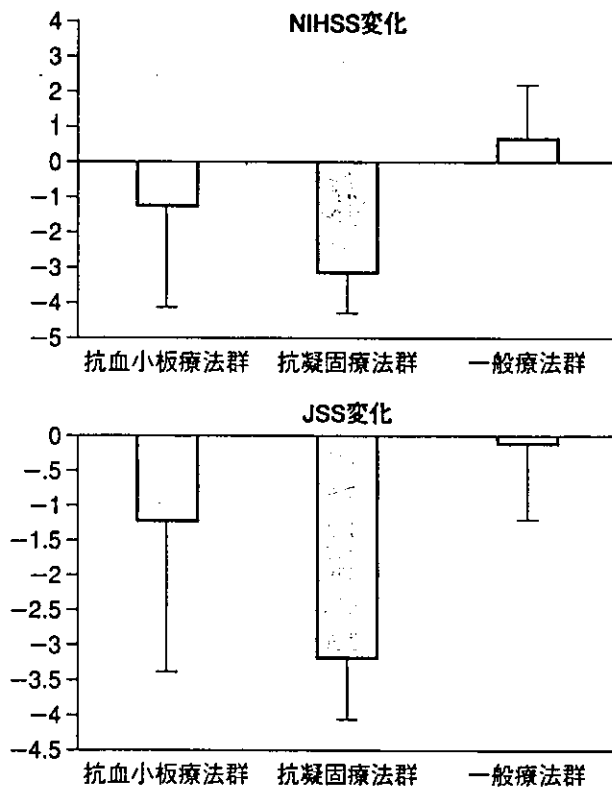


図2 発症6時間以内入院の心原性脳塞栓における抗血小板薬と抗凝固薬およびこれらを使用しない一般療法群の入院時と退院時の脳卒中スケールの変化

群間比較では抗凝固療法群で一般療法群に比し有意に改善しているが、入院時重症度(NIHSS)と年齢を共変数に入れて多変量分散分析を行うと有意差はみられない。

と、これらの有意差は消失した。出血性梗塞についてみると、図3のように入院時重症度の高い一般治療群でもっとも重症例が多く、次いで抗凝固療法群であった。これは治療法による差よりも入院時重症度の高いほど出血性梗塞の頻度、重症度が高いことを示している。入院期間における再発の頻度はやはり重症度の高い一般治療群で多く、次いで抗凝固療法群であったが、3群間に有意差はみられなかった(図4)。

超急性期心原性脳塞栓に対しては、軽症であれば抗血小板薬を使う場合もあるが、中等症では主にヘパリンなどによる抗凝固療法が行われており、重症例では出血性梗塞の危険性が高くなるためこれらが使用されていない傾向がみられる。オザグレルとアルガトロバンは、心原性脳塞栓に適応がないので少数例しか使用されていないのは当

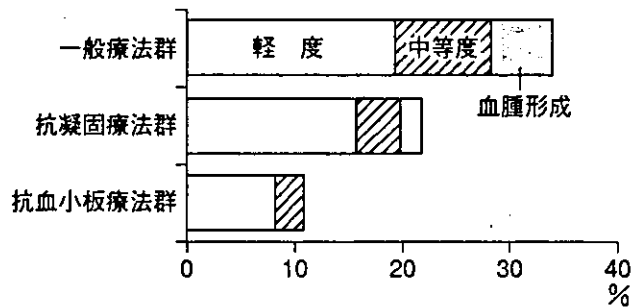


図3 発症6時間以内入院の心原性脳塞栓における治療群別にみた出血性梗塞の重症度
治療法による差よりも入院時重症度の高いほど出血性梗塞の頻度、重症度が高い傾向にある。

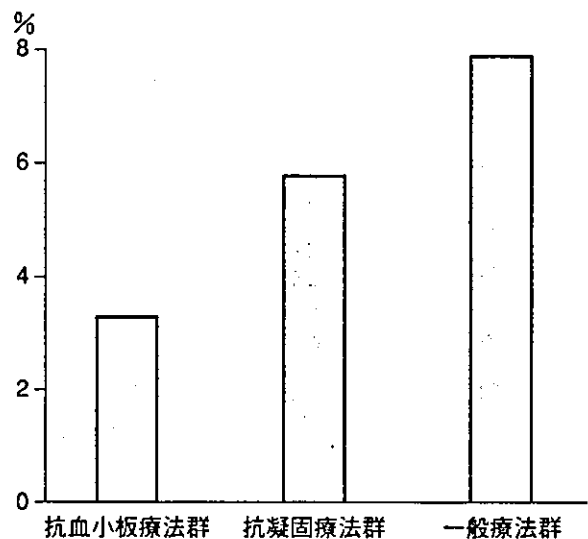


図4 治療群別にみた入院中再発の頻度
3群間に有意差はみられなかった。

然であるが、これだけヘパリンが投与されている現状を考えると、今後はこれらの薬剤を心原性脳塞栓にも使用できるよう適応拡大がなされてもよいように思われる。

これらの結果から両者の使い分けについて述べるのは困難であるが、やはり出血性梗塞の危険性が少ないと判断した時点での抗凝固療法が、再発予防には有用である可能性が高いと思われる。

..... 文 献

- 1) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 349 : 1569-1581, 1997
- 2) Kay R, Wong KS, et al : Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke.

N Engl J Med 333 : 1588-1593, 1995

- 3) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. JAMA 279 : 1265-1272, 1998
- 4) Kobayashi S, Tazaki Y : Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. Semin Thromb Hemost 23 : 531-534, 1997
- 5) Cerebral Embolism Study Group : Immediate anticoagulation of embolic stroke : brain hemorrhage and management options. Stroke 15 : 779-789, 1984
- 6) 小林祥泰 : 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成 13 年度研究報告書, 2002
(URL : <http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>)

好評既刊



A5判 212頁
定価 (2,500円+税)
ISBN4-88563-104-4

子育ての医学

日本大学名誉教授

馬場一雄 著

子育てのための意見や主張の科学的根拠を掘り下げ、その根拠に照らして、正しい判断や意志決定を行うための知識をまとめたもので、育児情報過多、混乱の現代にこそ、読んでいただきたい好著である。



東京医学社

〒101-0055 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル
TEL03-3265-3551 FAX03-3265-2750

脳卒中急性期治療へのアプローチ

小林 祥泰*

要 旨

脳梗塞の急性期治療は rt-PA の臨床応用により大きく変貌を遂げつつある。欧米では EBM が重視され、大規模臨床試験が次々と実施されている。我が国でも遅ればせながら臨床試験が開始され、また EBM の確立を目指して脳卒中データバンクの構築が進んでいる。これにより新しいエビデンスが明らかにされ、治療ガイドラインの更新の際には、我が国の EBM の進歩をもとに日本人により適切な内容になることが期待される。

はじめに

脳卒中、中でも脳梗塞の急性期治療は、米国での遺伝子組換え型組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) の導入およびその有用性の評価が確立されるにつれて、大きく変貌を遂げつつある。また、治療の有効性に対するエビデンスに基づく evidence based medicine (EBM) が求められるようになり、欧米では大規模臨床試験が次々と実施され成果を上げている。我が国でも脳神経外科を中心に、EC-IC バイパスの JET study (主任研究者 小川 彰) や超急性期脳梗塞に対するウロキナーゼ動注による MELT study など、比較的大規模な臨床研究が進行している。我が国ではいまだ脳梗塞に対する rt-PA の保険適応はないが、我々の行っている脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan

Standard Stroke Registry Study : JSSRS) (主任研究者 小林祥泰) の集計結果¹⁾では、血栓溶解療法がかなりの効果を上げていることが確認された。我が国における超急性期血栓溶解療法も含めて、脳卒中急性期治療の現状と将来について述べてみたい。

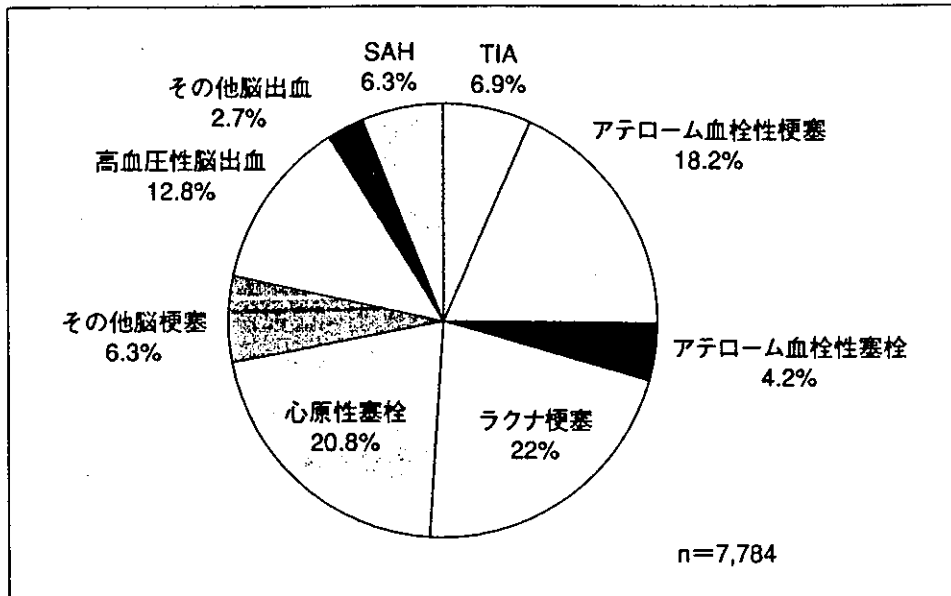
我が国の急性期脳卒中の病型別頻度

JSSRS による集計では、急性期脳卒中の病型別頻度 (NINDS-CVD III 分類) は図 1 のごとくである。これは脳卒中の救急を扱う基幹病院における頻度であり、疫学的な頻度とは若干異なり、軽症のラクナ梗塞が少なくなっている可能性は否定できない。しかし、かつては 45% を占めたラクナ梗塞がアテローム血栓性梗塞や心原性脳塞栓症とほとんど同頻度になったことは、生活習慣の欧米化と世界一の高齢社会が関係しているものと思われる。危険因子では高齢者の心房細動の増加が目覚ましい。昔はまれであったアテローム血栓性塞栓すなわち頸部内頸動脈のアテローム

* 島根医科大学 第三内科 教授

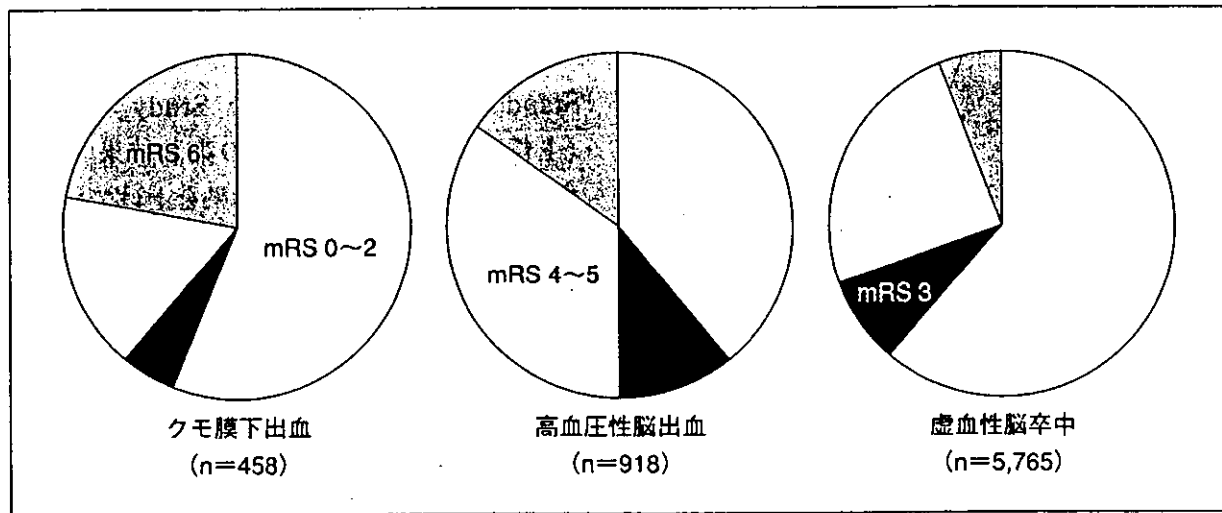
キーワード：脳梗塞急性期、血栓溶解療法、EBM、
脳卒中データバンク、再生医療

図1 急性期脳卒中病型別頻度 (JSSRS 2001)



略語：巻末の「今月の略語」参照

図2 脳卒中病型別退院時予後 (modified Rankin Scale : mRS) (JSSRS 2001)

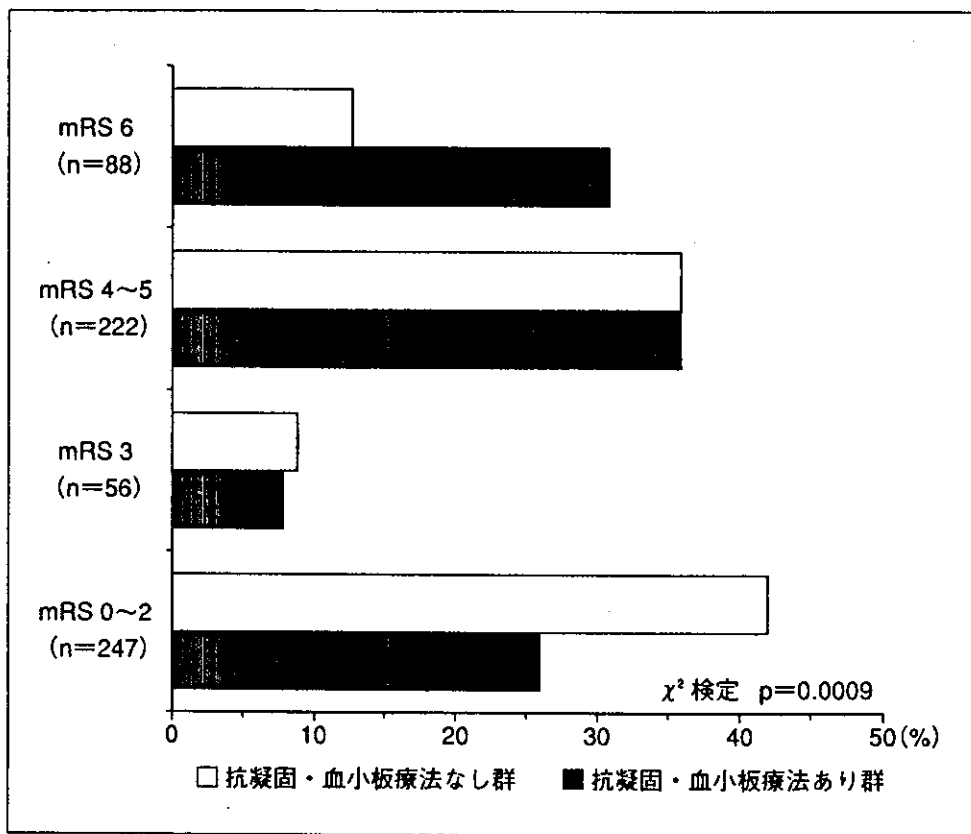


潰瘍などからの血管-血管塞栓も、超音波検査の普及により診断率が向上し脳卒中全体の4.2%を占めている。最近では、経食道心臓超音波検査の普及で上行大動脈-大動脈弓のアテローム潰瘍からの塞栓も診断されるようになった。心房細動などがなく、複数の血管領域に多発する小梗塞が見られたら、大動脈のアテローム潰瘍からの塞栓を疑う必要がある²⁾。

急性期脳卒中の病型別退院時予後

JSSRSによる modified Rankin Scale (mRS) でみた病型別退院時予後を図2に示す。クモ膜下出血 (SAH) では死亡率が高いが、寝たきりは少なく、比較的軽症で手術を受けた症例は予後が良好なことを示している。当然のことながら、入院時の Hunt & Kosnik の SAH 重症度と mRS は逆相関を示していた。高血圧性脳出血は昔に比べて激減し

図3 抗凝固・血小板療法の有無でみた高血圧性脳出血の退院時予後 (mRS) (JSSRS 2001)



発症前に抗凝固・血小板療法施行群で有意に死亡率が高い。

たとはいえ、SAH に次いで死亡率が高く、寝たきりになる率も高い予後不良の病型である。脳梗塞では死亡率は低い、寝たきりになる頻度はかなり高い。その大半は高齢者の心原性脳塞栓症によるものである。

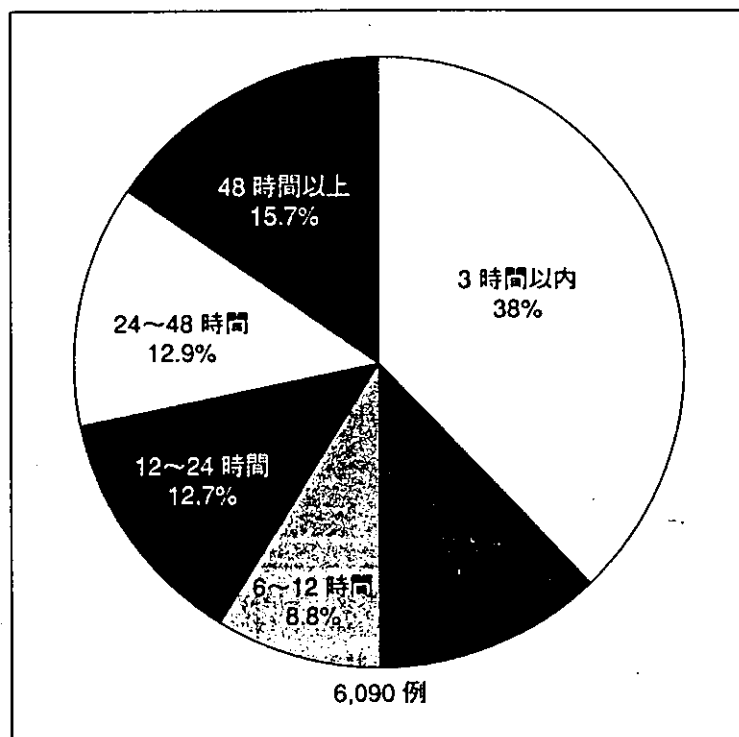
心房細動があれば当然抗凝固療法の適応となるが、抗凝固・血小板療法の有無でみた高血圧性脳出血の退院時予後について調べてみると、発症前に抗凝固・血小板療法施行群で有意に死亡率が高いことが判明した(図3)。以前から、抗血小板薬服用例では血腫が進行性に拡大する例があるという印象を持っていたが、今回の集計でそのことが裏づけられた。最近では MRI T₂* 撮像法が普及し、潜在性小出血も診断できるようになってきたので、潜在性小出血が多発するような典型的なラクナ梗塞では抗血小板薬よりも高血圧の管

理を十分にすることが重要である。

脳梗塞の治療法の進歩

我が国では線溶薬であるウロキナーゼが早くから認可はされているが、当時は出血性梗塞に対する安全性確保が先に立って、血栓溶解には全く不十分な、安全性の高い、6万単位/日という少量で臨床試験が行われ認可された。出血性梗塞を高率に起こす脳塞栓を適応外としているので30万単位以上でも安全であったと思われるが、当時の状況ではやむをえない。その後、抗血小板薬のオザグレルが開発され、特にラクナ梗塞に汎用されている。次いで、ヘパリンよりも安全性の高いアルガトロバンが市販され、この両者で大半の脳血栓症が治療されてきた。しかし、救急車で搬送される脳梗塞の中で最も頻度が高く、

図4 脳梗塞急性期患者の発症から入院までの時間の分布
(JSSRS 2001 集計結果より)



また重症になりやすい心原性脳塞栓症に対しては、抗脳浮腫薬のグリセロールしか保険適応がないという寂しい状況が長く続いた。このような我が国でも、抗線溶薬、抗凝固薬が禁忌とされた脳塞栓症に対して、実は10年ぐらい前に日本で開発された rt-PA の発症6時間以内投与の臨床試験が行われ、血管撮影により再開通率が高く有意な症候改善が認められたことから、厚生省に申請がなされた。しかし、米国との特許争いに敗れ、日本の製薬会社は申請を取り下げざるをえなかった。この事件がなければ、米国とほぼ同じ時期から認可されていたかもしれない。しかし、当時はまだ診断も臨床評価方法も未熟であったことを考えると、欧米での大規模臨床試験²⁾の結果を踏まえて使用できる今のほうが、安全性の面では良かったとも言える。2001年、脳塞栓にも適応のある脳保護薬のエダラボンが市販され、再開通後の脳浮腫軽減に有用であるとの評価がなされているようである。し

かしこれらの薬剤は、たとえ超急性期に投与しても、rt-PA のように血栓という原因を取り除いて劇的な効果を上げるものではない。

急性期脳梗塞の治療状況

まず、血栓溶解療法に重要な発症から入院までの時間についてみると、急性期脳梗塞患者の38%が3時間以内に入院し、半数は6時間以内に入院していることが分かる(図4)。それでは、3時間以内に入院した脳梗塞患者で、血栓溶解療法の最も良い適応となりうる重症度が中等～重症例(NIH Stroke Scale: NIHSSで6-29)の予後はどうかという点について、JSSRSに登録された681例で調べてみると、予後の評価であるmRSで3以上すなわち何らかの介助を要する後遺症を持つ中等症以上の頻度が、なんと65.6%にも達していた。もし、このうちの1/3が血栓溶解療法でmRS 0~1に改善したら、患者のQOL改善だけでなく医療経済効果は