

図 2. 無症候性脳梗塞の有無による脳卒中未発症生存率の比較
無症候性脳梗塞群で有意に脳卒中発症が多いことを示す。
(島根難病研究所脳ドック 2002 年度調査結果)

表 2. 脳卒中発症に対する有意な危険因子のオッズ比

危険因子	オッズ比	信頼区間	p 値
PVH 3 度以上	8.47	4.68-15.34	<0.0001
無症候性脳梗塞	7.23	4.65-11.25	<0.0001
年齢 60 歳以上	3.24	2.06-5.10	<0.0001
高血圧	2.76	1.79-4.26	<0.0001
脳卒中家族歴	1.45	0.93-2.27	N.S.
糖尿病	1.41	0.74-2.69	N.S.
喫煙	0.97	0.62-1.52	N.S.
高脂血症	0.65	0.29-1.41	N.S.

1998 年度調査と比較してオッズ比が全体的にやや低下しているが、危険因子の内容には変わりはない。
(島根難病研究所脳ドック 2002 年度調査結果)

から考えると、無症候性脳梗塞および PVH 3 度以上の白質病変は脳卒中発症に対してきわめてハイリスクであることがわかる。

3. 脳卒中発症と脳卒中家族歴

以上の結果から無症候性脳血管障害、高度白質病変が独立した脳卒中の危険因子であることは明らかであるが、表 1 からわかるように高血圧、加齢、脳卒中家族歴も有意な危険因子として認められている。そこで、われわれ⁷⁾の脳ドックのデータから無症候性脳梗塞に高血

圧、脳卒中家族歴の有無を加えて、脳卒中発症頻度を比較してみた。図 3 に示すように、これらをすべて有する群では明らかに脳卒中発症率が高かった。この結果は無症候性脳梗塞の脳卒中発症に対する危険因子としての寄与度は基礎疾患、遺伝素因によって大きく異なることを示している。したがって、脳卒中発症危険度を単に無症候性脳梗塞の有無だけで判断するのではなく、背景因子を加味して判断することが臨床的意義を考えるうえで重要である。無症候性脳梗塞の遺伝素因についてのわれわれ⁸⁾の検討では、アポリポ蛋白 [Lp(a)] のフェノタイプが関与していることが判明している。Schmidt ら⁹⁾の検

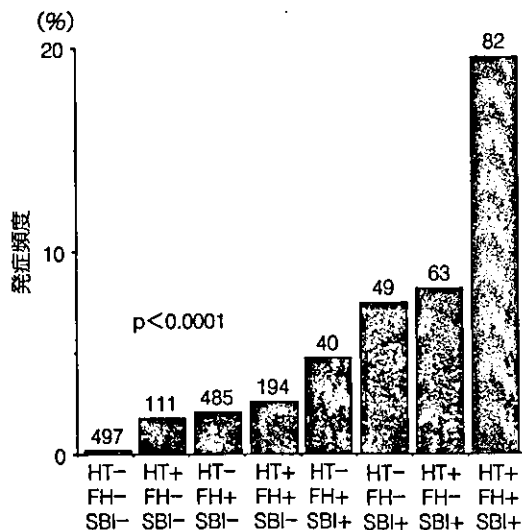


図 3. 無症候性脳梗塞 (SBI) と高血圧 (HT), 脳卒中家族歴 (FH) の組み合わせによる脳卒中発症頻度の比較

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。
(小林祥泰, 2001⁷⁾より引用)

討でも高齢者の白質病変の進行に paraoxonase (PON 1) の遺伝子多型が関与しているとしている。しかし、これらは多くの素因の一つにすぎず、今後の研究が必要である。2002 年度調査では脳卒中家族歴が有意な危険因子に入らなかったが、その他の危険因子にくらべると高い部類に属しており、さらに例数を増やして検討する必要があると思われる。

4. 無症候性脳梗塞と脳卒中発症病型の関係

ロツテルダムスキャン研究では脳出血の発症がみられず、無症候性脳梗塞と白質病変は脳梗塞の危険因子として位置づけられている。しかし、われわれの成績では脳梗塞だけでなく、脳出血も約 20% に認められている点でロツテルダムスキャン研究と異なっている。欧米では脳出血の頻度が低く、アテローム血栓性梗塞の頻度が高いことがこの結果に反映されているものと思われる。発症型別に脳ドック受診時の無症候性脳梗塞の頻度を検討してみると図 4 に示すように、細小動脈硬化と関連の薄い一過性脳虚血発作 (TIA) と、くも膜下出血 (SAH) では無症候性脳梗塞の頻度は低く、脳梗塞と脳出血でその頻度

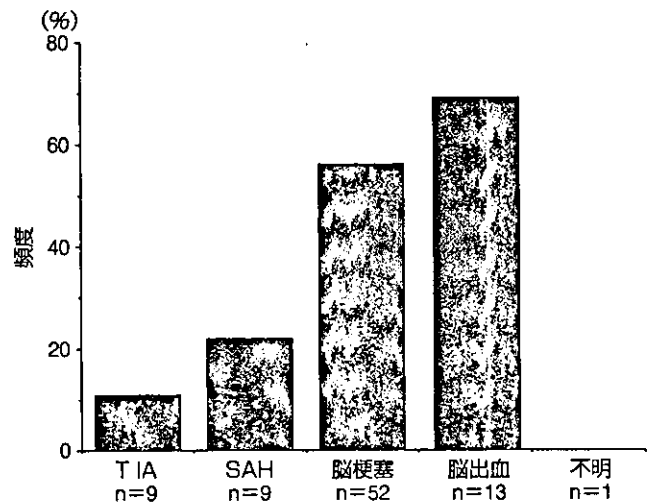


図 4. 脳卒中発症例における発症病型別にみた脳ドック受診時の無症候性脳梗塞の頻度

TIA: 一過性脳虚血発作, SAH: くも膜下出血
(島根難病研究所脳ドック 2002 年度調査結果)

が高いことがわかる。すなわち、小さなラクナ梗塞を主体とする無症候性脳梗塞は脳梗塞と脳出血の危険因子であることを示している。これはラクナ梗塞と脳出血がともに細小動脈硬化による血管壊死、微小動脈瘤形成という病理学的基盤をもっていることから理解可能である。最近の MRI-T₂* 強調画像による検討では、高血圧による多発ラクナ梗塞群で、高率に潜在性の微小出血病巣が発見されることが明らかにされている¹⁰⁾。

おわりに

無症候性脳血管障害は脳梗塞のみならず脳出血のハイリスクとして予防医学上きわめて重要である。さらに無症候性脳梗塞群のなかでも高血圧と脳卒中家族歴を有する群では、脳卒中発症率が群を抜いて高率となる。このようなハイレベル危険群では通常よりもさらに厳重な高血圧の管理が必要である。

文 献

- 1) Kase CS *et al*: *Stroke* 20: 850, 1989
- 2) National institute of neurological disorders and stroke Ad Hoc Committee: *Stroke* 21: 637, 1990
- 3) Kobayashi S *et al*: *Stroke* 28: 1932, 1997

- 4) Vermeer SE *et al* : *Stroke* **34** : 1126, 2003
- 5) Vermeer SE *et al* : *Stroke* **34** : 392, 2003
- 6) Kobayashi S *et al* : *Stroke* **22** : 1379, 1991
- 7) 小林祥泰 : *神経研究の進歩* **45** : 450, 2001
- 8) Notsu Y *et al* : *Stroke* **30** : 1881, 1999
- 9) Schmidt R *et al* : *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20** : 1811, 2000
- 10) Kinoshita T *et al* : *Stroke* **31** : 1646, 2000

テーマ 脳ドックの現状と将来への期待



無症候性脳梗塞の発見とその意義

島根医科大学第三内科教授

小林 祥泰

MRIの普及により高齢者では無症候性脳梗塞(SBI)がかなりの頻度に発見されることが判明し、その意義が注目されている。筆者らは1988年からMRIによる脳ドックを開始し、継続して追跡調査を行ってきた。脳ドック受診健常者933名の1995年度追跡調査ではSBIを有する群では脳卒中の年間発症率は2.8%とSBIを有さない群の0.28%に比し有意に高率であった。この時点では白質病変は有意な脳卒中発症の危険因子には至らなかった。しかし、1998年度調査(1522名)ではSBIの脳卒中発症に対するオッズ比(OR)は8.8で、白質病変のORが10.6と最も高くなった。最新の2002年度調査(2725名)ではSBIのORが7.2、白質病変が8.5であり、両者とも脳卒中のハイリスクであることが確認された。脳卒中発症例84例の発症病型との関係を見るとSBIはTIAとくも膜下出血には関与していなかったが、脳梗塞と脳出血発症に強く関係していた。白質病変についてもやはり高度な例の頻度は特に脳梗塞で高く、次いで脳出血であった。SBIと白質病変の主な危険因子は高血圧と加齢であった。さらに血管性痴呆の子知という観点からこれらと認知機能の関係について検討した。言語性及び動作性知能検査、前頭葉機能検査のかなひろいテスト、パソコン化Wisconsin card sorting test(WCST)について比較した。多変量解析により加齢の影響を除外しても白質病変と有意な関係の見られたのはWCSTのみであった。ある程度以上の白質病変は前頭葉機能の潜在的な低下に関与している可能性が示唆された。

結語：無症候性脳血管障害は脳卒中発症のハイリスクである。無症候性脳梗塞と白質病変の早期発見は高血圧の管理等を通じて脳梗塞、脳出血の発症予防ひいては血管性痴呆の予防にも役立つ可能性がある。

小林 祥泰 (こばやし しょうたい)

プロフィール

生年月日 昭和21年11月5日生

本 籍 島根県

略 歴

昭和47年3月 慶應義塾大学医学部卒業
 昭和47年5月 北里大学病院内科レジデント
 昭和52年4月 北里大学医学部助手 (田崎内科)
 昭和54年4月 北里大学医学部内科講師
 同 北里大学付属病院救急センター指導医
 昭和55年4月 島根医科大学医学部附属病院第3内科・講師
 平成5年11月 島根医科大学医学部内科学講座第三・教授
 平成10年4月 島根難病研究所研究所長併任
 平成13年4月 島根医科大学医学部附属病院副病院長 現在に至る

主要所属学会

日本内科学会 (評議員)、日本神経学会 (評議員)、日本脳卒中学会 (理事)、
 日本老年医学会 (評議員)、日本脳循環代謝学会 (理事)、認知神経科学会 (理事)、
 日本失語症学会 (評議員)、日本神経心理学会 (評議員)、日本神経眼科学会 (理事)、
 日本脳ドック学会 (理事)、日本神経精神学会 (理事)
 American Heart Association Scientific Council Member
 International College of Geriatric Psychoneuropharmacology Council Member
 日本内科学会認定医制度審議会会長 (2001/4/1-)
 日本内科専門医会前会長 (1996/4/1-2002/3/31) (2002/4/1より同顧問)

特集／脳卒中 — 診断と治療のめざましい進歩

脳卒中診療の実際

脳卒中後の認知機能障害、
痴呆の診断と治療

小林 祥 泰

はじめに

脳卒中後の認知機能障害、痴呆は初回発作では生じないことが多く、再発すればするほど痴呆の頻度は増加する。わが国で多い高度な白質病変はBinswanger型血管性痴呆の必要条件であるが、白質病変があっても必ずしも痴呆になるとは限らない。脳卒中後の認知機能障害発現機序に関してはまだ明らかにされていない点も多い。脳血管性痴呆はいわゆるただら痴呆ではなく、前頭前野機能低下を主体とする皮質下性痴呆であること、さらに発現機序としてアパシー（やる気低下）による廃用性痴呆の可能性があること、したがってアルツハイマー型痴呆に比して記憶力障害が軽いものが多く、見逃されている可能性が高いことを含めて述べてみたい。

I. 初回の脳卒中後に痴呆は
起こるか？

一般的に、大梗塞による失外套症候群のような遷延性意識障害や高度の発動性障害(abulia)等を除けば明らかな痴呆が発作直後から生じることはむしろ稀である。DSM-Ⅲ-Rのマニュアルにも鑑別診断として、「単発性の脳卒中は、精神状態に比較的限局した変化を引き起こす、例えば、左半球の損傷後に出現する失語、後大脳動脈分布領域における梗塞に起因する健忘症候群などである。原則として1回だけの脳梗塞では痴呆は発現しない。多発梗塞性痴呆は様々な時期に起きた多数の脳卒中に起因する」と記載されている。

中大脳動脈領域全域におよぶ広範な梗塞でも失語などの皮質症状を考慮すれば、厳密な意味で痴呆と判定される例はむしろ少ない。大梗塞は脳塞

島根大学医学部第三内科 教授

栓や主幹動脈血栓に多く、多発性でないことや白質障害が軽度であることが関係していると思われる。この点では脳塞栓などでは中・大梗塞が多発(再発)することが痴呆発現に必要であり、かつて多発梗塞性痴呆と呼ばれた所以であろう。

とくにBinswanger型血管性痴呆では初発発作は軽度なラクナ梗塞症候群であることが多く、白質病変がかなり高度でも初回から痴呆は起こらないことが多い。しかし、このような例では、神経心理学的に検査すれば軽度の異常はほぼ全例に存在する。また、血管性パーキンソニズムを伴う痴呆のように明らかな脳卒中発作なしで緩徐進行性のものもある。

II. 脳血管性痴呆に関する欧米と
日本の認識の相違

ここで注意が必要なのは、欧米での多発梗塞性痴呆とはHachinskiの報告¹⁾に基づいており、欧米に多い脳塞栓やアテローム血栓性梗塞による中・大梗塞の多発によるものを主として意味していることである。一方、日本では頻度の高い多発ラクナ梗塞によるものと解釈している傾向が強いことである。最近では、DSM IVでも名称が多発梗塞性痴呆から血管性痴呆に変わったように、欧米でも多彩な機序を含めると共に、多発ラクナ梗塞に白質障害を伴うタイプが典型的な血管性痴呆すなわち、皮質下性痴呆の原因として多いとする考え方が多くなっている。NINDS-AIREN国際ワークショップ(1993年)²⁾の分類では血管性痴呆は表1のように分類され、小血管病変による梗塞に伴う痴呆(ピンスワンガー型血管性痴呆を含む)が入っている。しかし、米国で長らく神経内科臨床を経験された、柳原大阪大学神経内科名誉教授は、欧米では日本に比してBinswanger型血

表 1 脳血管性痴呆の定義と分類
(NINDS-AIREN 国際ワークショップ)

定義: 次の3項目を満たすこと
1) 痴呆があること
2) 病歴・臨床所見・脳画像診断から脳血管障害があること
3) 両者の関連があること
分類:
1) 多発梗塞性痴呆 (多発性の大きな完全梗塞によるもの)
2) 痴呆の成立に重要な部位の単発梗塞による痴呆
3) 小血管病変による梗塞に伴う痴呆 (ビンスワンガー型脳血管性痴呆を含む)
4) 低灌流によるもの (低血圧・心停止によるもの。傍脳室白質を含む境界領域の限局性虚血によるものを含む)
5) 脳出血による痴呆
6) その他 (上記病変の組み合わせ, ないし他の要因によるもの)

(Roman, G. C. et al. Neurology, 43: 250-260, 1993.)

管性痴呆の頻度が明らかに低く、日本で多い前角周囲の高度な白質病変によるパーキンソニズムを伴う血管性痴呆 (Binswanger 型初期) に対する認識があまりないことを強調している³⁾。

Ⅲ. 脳卒中直後からみられる痴呆または痴呆様症状

失外套症候群 両側大脳の広範な障害による特殊な遷延性意識障害の一型とされている。意識自体は保たれているが高度な精神活動が失われ、周囲との意志疎通が殆ど不可能な状態であるとする考え方が一般的である。

高度なアパシー 前頭葉内側面や尾状核周辺病変による高度なアパシー (abulia) により痴呆様に見えることがある。発動性の低下により認知機能も軽度から中等度低下しているがアパシーの改善と共に回復する可能性がある。

前頭葉性精神症状 (人格変化) 前交通動脈瘤破裂後の血管攣縮等による両側前頭葉内側面梗塞で起こりやすい。このような例では記憶障害はなく、WAIS-Rですら正常であるが、前頭葉機能検査は著しく低下しており、社会的に非常識な行動が目立ち、社会復帰不能になるのが特徴である。DSM IVの痴呆の定義は記銘力低下がないので満たさないが、血管性痴呆の一つのタイプに加えるべきものである。

健忘症候群 脳卒中による直接的な痴呆様症状として、健忘症候群がある。これは両側視床前内側核や海馬病変によって起こるもので、高度の記

銘力障害が存在し、社会的活動が障害されていても、そのほかの高次機能および人格は保たれている症例が多く、痴呆とは云えない場合が多い。しかし、障害範囲によっては痴呆になる場合もある。

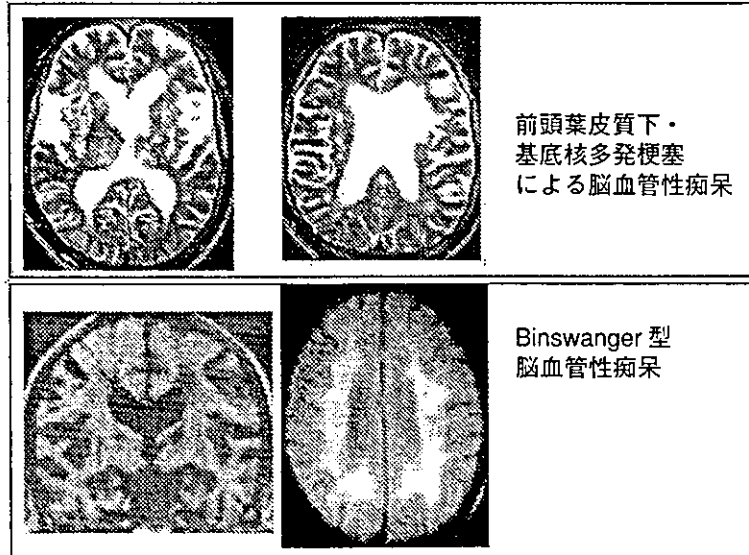
セン妄を伴う高度の痴呆 一側性後大脳動脈領域の完全梗塞 (側頭葉後頭葉病変) で時にセン妄を伴う高度の痴呆例 (急性期から痴呆を呈しそのまま持続) を経験することがある。側頭葉内側面の辺縁系障害が関係していると思われるが同じような病変でも痴呆を生じない例もあり、機序は明らかでない。

Ⅳ. 血管性痴呆は皮質下性痴呆

血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の基本的な違いは痴呆をきたす病変部位の相違にある。すなわち血管性痴呆の大半は皮質下性痴呆であり、アルツハイマー型痴呆などの変性性痴呆の発現機序は大脳皮質神経細胞自体が広範に脱落することが主な原因とみなされている皮質性痴呆である。皮質下性痴呆は大脳皮質神経細胞脱落はないか軽度で背外側前頭前野回路を中心とする基底核、視床などの諸核やその投射路である白質が障害されて起こるものである⁴⁾。日本における血管性痴呆の多くは図1に示すように、基底核、視床、前頭葉深部白質に多発する梗塞や出血、またはびまん性白質障害による皮質下性痴呆である。皮質下性痴呆の臨床的特徴を皮質性痴呆の代表であるアルツハイマー型痴呆と比較したものを表2⁵⁾に示す。

Ⅴ. うつ状態とアパシーは廃用性痴呆を促進する?

血管性痴呆に代表される皮質下性痴呆ではうつ状態が高率にみられることが特徴である。アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆を比較した成績では、後者で明らかうつ状態が40%にみられたのに比し前者ではわずか17%と有意な差を認めたとされている。筆者らの検討でも血管性痴呆におけるうつ状態の頻度はアルツハイマー型痴呆に比して明らかに高率であった⁶⁾。アルツハイマー型痴呆ではむしろ多幸的であることが特徴でうつ状態などの感情障害は少ないとされている。うつ状態が高度になると一見痴呆様になり、仮性痴呆と呼ばれていることは周知の事実である。しかし、筆者らが脳梗塞例でうつ状態、やる気低下と認知機能の関連について多変量解析により検討した結果では、うつ状態の指標であるSDSスコアよりもアパ



上段は前頭葉皮質下・基底核多発梗塞によるもの。下段はBinswanger型脳血管性痴呆で広範なびまん性高信号域と多発性ラクナ梗塞, 脳萎縮が認められる。

図 1 脳血管性痴呆の典型例のMRI所見

表 2 皮質下性痴呆と皮質性痴呆の特徴の比較

		皮質下性痴呆	皮質性痴呆
精神状態	言語記憶	失語なし 失念(記憶の喚起困難) 障害(失念, 緩慢, プランニング障害などによる問題解決能力の障害) 情報処理時間の遅延	失語 健忘(新しいことの学習困難) 著しい障害(失語, 失認, 失算, 健忘による) 反応時間は比較的保たれている
	人格	無感情 感情障害多し	無関心, 多幸 正常
運動系	発語	構音障害	正常
	姿勢歩行	異常	正常
病理	運動速度	異常	正常
	運動障害	緩慢 多い(振戦, 固縮等)	正常
病理	大脳皮質	多くは保たれている	病変有り
	基底核・視床・中脳	病変有り	多くは保たれている

(Cummings & Benson から松下⁹⁾が作成したものを引用)

シーの指標であるやる気スコア(島根医大版)⁷⁾の方が有意に関連していた。すなわちアパシーの要素がうつ状態そのものよりも認知機能に大きな影響を及ぼしている可能性が考えられる。また, 図2のように血管性痴呆ではやる気低下例が68.6%と非痴呆脳梗塞群の38.7%に比して明らかに高率であった。Bokuraら⁸⁾は尾状核病変例では退院時にはMMSEでみた認知機能が被殻・視床病変群と差がないにも関わらず, 2年後には認知機

能が有意に低下してくることを報告している。これは尾状核梗塞群においてアパシーが出やすいことから, 恐らくアパシーと関連した廃用性認知機能低下の可能性が高いものと思われる。筆者⁹⁾が認知機能と脳血流を長期追跡した脳梗塞97例で痴呆発症と再発の関係について検討した結果でも, 観察期間中痴呆発症例の頻度は再発例で明らかに高率であっただけでなく, 同時に調査した意欲低下の発現率も再発群で有意に高率であった。

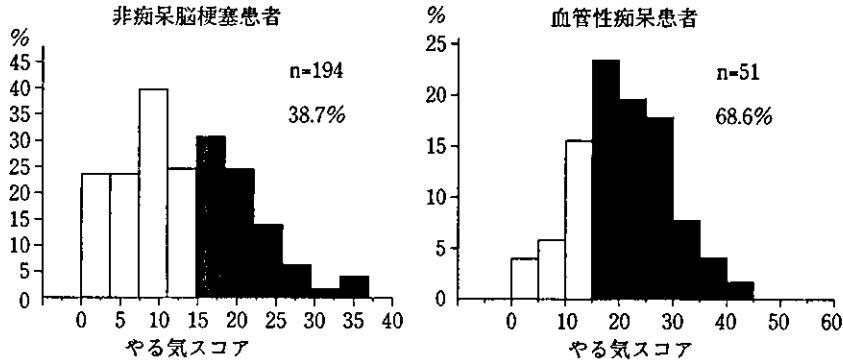


図 2 非痴呆脳梗塞と血管性痴呆患者におけるやる気低下 (やる気スコア16以上) の頻度。血管性痴呆で明らかに高率にやる気低下が認められる。

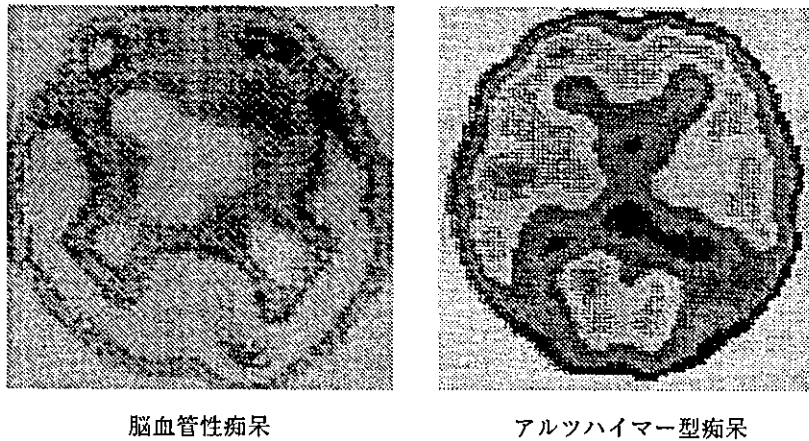


図 3 SPECT でみた脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆における脳血流分布の相違。前者は前方低下型、後者は後方低下型である。

VI. 血管性痴呆や血管性認知機能障害 (VCI) では前頭前野機能障害が問題

血管性痴呆の SPECT による血流分布パターンの特徴は図 3 のような前頭葉血流低下である。痴呆が進行するにしたがってこのようなパターンの頻度が増加する。長田ら¹⁰⁾が PET を用いて血管性痴呆 20 例とアルツハイマー型痴呆 13 例で検討した結果では、前者で帯状回と上前頭回を含む前頭葉において、後者で頭頂側頭葉における脳血流低下、脳代謝低下が特徴的であったとしている。したがって、血管性痴呆では、まず前頭知性 (将来への展望・計画, 自分の行動・感情のコントロール, 判断力・決断力, 他人の心の理解, 知性を束ねる自我, 人間性等) が低下してくるのが特徴である。前頭知性は IQ には直接関与しないとされている。

血管性痴呆の代表格は Binswanger 型血管性痴呆である。本症はびまん性白質障害による神経ネットワーク障害で起こる皮質下性痴呆とされている。血管性痴呆の初期と考えられる血管性認知障害 (Vascular cognitive impairment: VCI) は、主としてアルツハイマー型痴呆の初期を意味する mild cognitive impairment (MCI) とは区別して考えた方がよいと思われる。カナダの大規模コホート前向き研究¹¹⁾では VCI は一般住民高齢者の約 1.5% 程度にみとめられるが、5 年後の痴呆発現率は 44% で、MCI ほど痴呆への進行率が高くないことが知られている。しかも、VCI でも血管性痴呆に進展したのはその中の 43% で、アルツハイマー型痴呆も 35% にみられている。一方、痴呆進展に対するオッズ比は動物名の語想起で 1.64 と最も高く、前頭葉機能検査の重要性を示している。すなわち、VCI では認知・記憶障害よりも高次の遂行機能障害を重視すべきであり、DAT

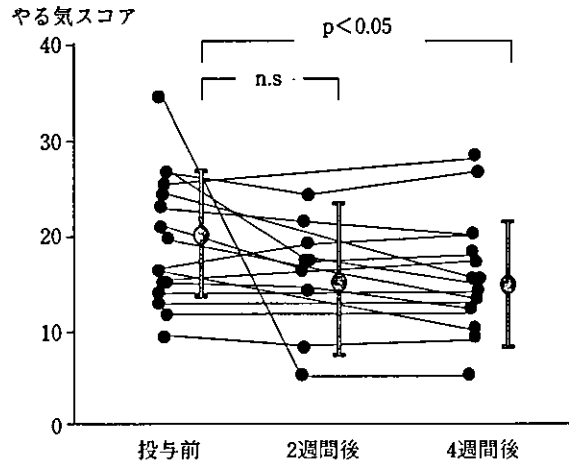


図4 慢性期脳卒中患者16名(平均69歳)における塩酸アママンタジン100mg/日のやる気スコアに対する影響

向けの認知・記憶検査だけでなく, frontal assessment battery (FAB)¹²⁾や Wisconsin card sorting test パソコン版¹³⁾(脳卒中データバンクホームページからダウンロード可能, やる気スコアも同様)などの遂行機能検査を行う必要がある。

Ⅶ. 血管性痴呆, VCIの治療

今まで述べてきたように, 血管性痴呆やVCIでは前頭前野機能障害, アパシーが重要な要素である。したがって, アルツハイマー病に対する様なアセチルコリン系の賦活よりも, やる気を賦活する中脳—前頭前野ドパミン系, ノルエピネフリン系の賦活が重要ではないかと考えている。このような目的に使用可能な薬剤はパーキンソン病治療薬のドロキシドパ, 塩酸アママンタジンなどがある。保険適応上, 血管性痴呆に対する有効性が確認された薬剤はないが, 唯一, 漢方薬で釣藤散が二重盲検でアパシーを含む精神症状に対して有効性が確認されている¹⁴⁾。筆者らの事象関連電位を用いた検討でも, 釣藤散1ヵ月投与で軽度の認知機能障害を伴う脳血管障害例(VCI例)で前頭葉機能を示す新奇刺激P300が改善し, 同時にMMSEや前頭葉機能検査も有意に改善したことから, 釣藤散は血管性痴呆, 血管性認知機能障害に有効である可能性が考えられる¹⁵⁾。ドロキシド

パは歩行障害などのパーキンソニズムを伴う例で著効を呈することがある。アママンタジンも同様であるが, 筆者らがやる気スコアを用いて検討した結果では, 例数は少ないが, 図4のように有意なやる気の改善を認めている。今後, 脳血管障害後の認知機能低下については, 記憶力低下ばかりにとらわれず, 前頭葉機能どうつややる気低下などを考慮に入れて, 軽症の時期に早期発見して早期に治療を開始する方策を検討していく必要がある。

文 献

- 1) Hachinski, V. C., Lassen, N. A., Marshall, J.: Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 2(July, 27): 207-209, 1974.
- 2) Roman, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T. et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43: 250-260, 1993.
- 3) 柳原武彦: 脳血管性痴呆—欧米とわが国の差を体験して—. *総合臨床*, 44: 811-812, 1995.
- 4) Ross, G. W., Cummings, J. L.: Cortical and subcortical dementias—differential diagnosis—. In Eds. Emery, V. O. B & Oxman, T. E., *Dementia*, Johns Hopkins Univ Press, London, p141-161, 1994.
- 5) 松下正明: 皮質下性痴呆. *日本臨床*, 43: 1462-1467, 1985.
- 6) 小林祥泰: 血管性痴呆の診断と治療. *日本医師会雑誌*, 128: 795-798, 2002.
- 7) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木耕ほか: 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*, 20: 318-323, 1998.
- 8) Bokura, H., Robinson, R. G.: Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. *Stroke*, 28: 970-975, 1997.
- 9) 小林祥泰: 脳血管性痴呆の治療と予防. *脳卒中*, 15: 472-476, 1993.
- 10) Nagata, K., Maruya, H. et al.: Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci*, 903: 252-261, 2000.
- 11) Ingles, J. L., Wentzel, C., Fisk, J. D. et al.: Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke*, 33: 1999-2002, 2002.
- 12) Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. et al.: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55: 1621-1626, 2000.
- 13) 小林祥泰: パソコンを利用した検査法. *神経心理*, 18: 188-193, 2002.
- 14) Terasawa, K., Shimada, Y., Kita, T. et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine*, 4: 15-22, 1997.
- 15) Yamaguchi, S., Matsubara, M., Kobayashi, S.: Event-related brain potential changes by Choto-san in stroke patients with cognitive impairments. *Psychopharmacology* In press, 2003.

脳梗塞急性期治療のデータバンク

小林祥泰

Shotai Kobayashi/鳥根医科大学第3内科

欧米の脳卒中ガイドラインは、はっきりした目的を持って作成されている。脳卒中データバンクは、将来的にわが国のエビデンスを継続的に作り出していくインフラとして重要である。これにより脳梗塞の病型別頻度や危険因子、治療状況などが明らかになった。従来十分に検討されなかった併用療法も含め、急性期治療の有用性の検証に本データバンクは有用であることを、データの一部を示し解説する。

はじめに

近年、欧米では evidence based medicine (EBM) の重要性が強調され、治療の臨床的有効性を裏付けるための大規模介入研究が次々となされてきた。その成果が EBM に基づいた新しいガイドラインに取り込まれ、英国や米国では常に更新されている。現時点で不足しているエビデンスは新しい大規模試験のテーマとして取り上げられ、National Institute of Health (NIH) などから支援された研究が行われている。わが国は脳卒中大国であるにもかかわらず、ガイドラインに対する理解が乏しく、脳卒中ガイドラインの初版がようやく完成する段階である。かくいう筆者も実はその作成に関与している一人であるが、実際に調査してみると脳卒中の予防、治療などの評価と標準化に必要な日本人のエビデンスがきわめて乏しいことを実感している。そこ

で、全国レベルの脳卒中患者データバンクを構築することが、脳卒中の EBM を確立するためのインフラとして必要であると考え、脳卒中急性期患者データベース構築研究を行った。ここでは、そのデータをもとに脳梗塞急性期治療の現状について述べてみたい。

脳卒中データバンクの意義

英国のガイドラインは国策医療実行を徹底するためという目的もあるが、Royal College of Physicians (わが国では日本内科学会に相当する?) が2年ごとの改訂を実際のデータに基づいてきっちり行っている。2000年度版ガイドラインの検証および改訂のために、2001~2002年にかけて全国の脳卒中を扱う主要な235病院から、数10例ずつの連続例について入院から6ヵ月時状態までの資料を提出させ、合計8,200例について解析している。そ

Key words

脳卒中データバンク

急性期治療

EBM

ガイドライン

JSSRS

の詳細な解析結果をもとに、2002年度版が昨年(2001年)の7月より Royal College of Physicians のホームページ上に公表されている¹⁾。次の改訂は2004年の予定と明記されている。

たとえば「発症24時間以内にCTで画像診断を行うべきである」というガイドラインの実際の遵守状況を6,700例で調査した結果が図1のように示されている。そのkey messageとして、17%の患者は全期間を通じて一度もCTを撮っていない。ガイドラインを遵守したのは58%に過ぎないことが記載されている。このような

目的のためにも、継続的に脳卒中急性期症例を蓄積していく全国的なデータバンク構築といったインフラ整備がまず必須である。このようなデータバンクができれば、以前の治療成績と新しい治療法普及後の成績を比較し、相対的な有用性を検証することも可能となり、医療経済についての大規模な解析に必要なデータの提供も可能である。

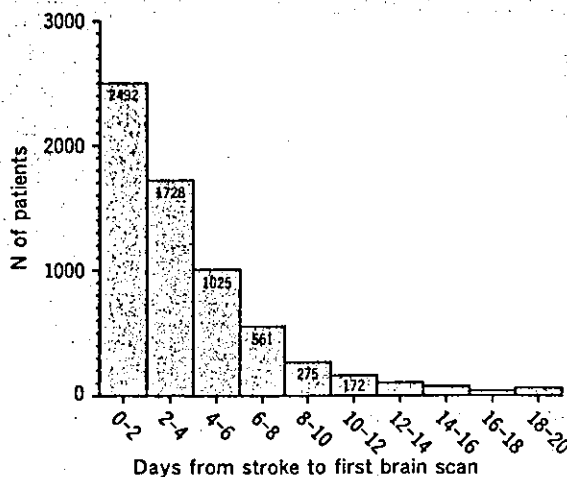
米国の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Data Bank に関与している Sacco²⁾は、脳卒中データバンクの利点として、①介入試験と異なり

治療効果に対する答えは出せないが、臨床試験のデザインや実施に際して重要な情報を提供する、②データバンクの情報解析により、治療や結果として起こるイベントの頻度、対象症例数の算出に関する仮説を立てることが可能である、③臨床試験に必要なプロトコルの項目を選定し、選択基準や除外基準を決定するのに役立つ、という3点を強調している。実際に、米国の NINDS Stroke Data Bank ではこのような目的で多くの解析を行ってきている。

Moulin³⁾は、Besancon stroke registry におけるCTやMRIの画像診断を入院後2回以上行った1,776例の急性期脳梗塞の解析で、発症3時間以内入院例は28.3%、6時間以内は48.4%としている。これは、山口⁴⁾による厚生省研究班による16,000例の解析結果や、筆者⁵⁾の脳卒中急性期患者データベースによる38%、50%よりもやや低い。

Brain scan

The time from the date of stroke to the date of brain scan in 6700 patients is summarised below :



No brain scan date was given for 1356 cases (17%). In a further 144 cases no stroke date was known. Cases with scan longer than 20 days post stroke are not included in the histogram above.

図1 英国脳卒中ガイドラインの検証結果(2000/2001) 頭部CT検査の発症からの期間別実施状況のグラフ。(文献1より引用)

**わが国における
脳卒中データバンク構築**

筆者⁶⁾は、1999年から脳卒中急性期患者データベース構築研究(Japan Standard Stroke Registry Study; JSSRS)を開始した。当初18施設で仕様を検討し、試行を繰り返して2000年度にほぼ内容項目を固定し、2001年にversion 3.0を完成し、現在約50施設で連続症例の登録に入っている(図2)。脳卒中重症度評価は、日本脳卒中学会で作成した定量的脳卒中

図2 脳卒中急性期患者データベースの病歴・診断や危険因子、脳卒中既往歴・家族歴などの入力画面

スケール(Japan Stroke Scale ; JSS)と国際的に最もよく使用されているNIH Stroke Scale(NIHSS)を採用した。ちなみに、英国のガイドライン遵守状況調査結果の一部である機能評価検査実施頻度を表1に、JSSRSの登録率を表2に示す⁹⁾。全国調査と班研究という違いはあるが、JSSRSの精度の高さが窺われる。本システムは全国調査研究用のデータベースとしてだけでなく、急性期脳卒中を扱う中核病院の臨床データベースとして継続的に機能するものであり、各施設において自らの脳卒中診療内容の正確な把握、全国標準の集計が容易となり、今後の医療情報開示、インフォームドコンセント推進に必要な資料作成に大きな威力を発揮すると思われる。今後は、学会主導のガイドライン検証研究などに役立つ、EBMのためのデータベースとして活動を継続するため、2002年5月に日本脳卒中協会(2003年社団法人

表1 英国脳卒中ガイドラインの検証結果(2000/2001)

Process Domain 4 Screening and Functional Assessment

These standards have been selected as representative of important areas to monitor after stroke.

Standard	Compliance with standard
There is evidence that the patient was weighed at least once during admission	49%
Assessment of Nutritional Needs is documented	78%
Pre-Stroke function is recorded(eg Barthel score)	63%
Functional level at discharge is recorded (eg Barthel Score)	64%
There is evidence that the patient's mood has been assessed	52%

入院後24時間以内に実施すべきスクリーニング・機能評価の実施頻度。(文献1より引用)

表2 脳卒中急性期患者データベース (JSSRS 2001)における主要項目の登録率(n=8,188)

項目	登録数	登録率(%)
来院時間	7,432	91
危険因子	7,402	90
Stroke scale	6,715	82
mRS	7,575	93
確定診断	7,906	97

mRS : modified Rankin scale.

化予定)の中に「脳卒中データバンク部門」を新設していただいた。参加希望を含めて、詳細はホームページを参照していただきたい(<http://cvddb.shimane-med.ac.jp/>)。

脳梗塞急性期患者における病型別頻度

2001年度までに集積したデータ解析による脳梗塞病型別頻度では、急性期脳卒中救急診療の拠点病院が多いため、ラクナ梗塞よりもアテローム血栓性梗塞がやや多い結果となっている(図3)。なかでも予後不良例の多い心原性脳塞栓の頻度は約27%にも及んだ。その頻度は若年(<45歳)15.9%、壮年(45~64歳)19.7%、老年前期(65~74歳)25.3%、老年後期(≥75歳)33.9%と世代が上がるにつれて直線的に上昇した。原因疾患における非弁膜性心房細動(NVAF)の頻度も、若年、壮年、老年前期、老年後期の順に、15.0%、43.1%、55.3%、62.4

%と心原性脳塞栓の頻度と並行して世代とともに上昇していた。

アテローム血栓性梗塞の中には主体である血栓性と血管-血管塞栓、血行力学的機序がある。これらを厳密に区別することは難しいが、最近のMRAや超音波検査法の進歩により診断精度が向上している。特に、脳卒中データバンクに参加している施設ではすべてMRI、MRAを実施しており、また、脳梗塞の原因について経食道心エコーなども含めた検査を十分に行っているところが多く、大動脈アテローム潰瘍からの血管-血管塞栓もかなり診断されている。従来は、塞栓と思われても塞栓源が特定できないとその他の脳梗塞に分類されていたが、われわれの脳卒中データバンクではその他の脳梗塞の占める比率は、欧米の成績に比しても少ない。筆者らの検討では、MRI拡散強調画像(DWI)で多発性の小梗塞、特に複数の血管領域にまたがるものを認めた時は、大動脈アテローム潰瘍からの塞栓の確率が高い傾向が認められた⁷⁾。したがって、このような病変をみたら経食道心エコーまで検索する必要がある。

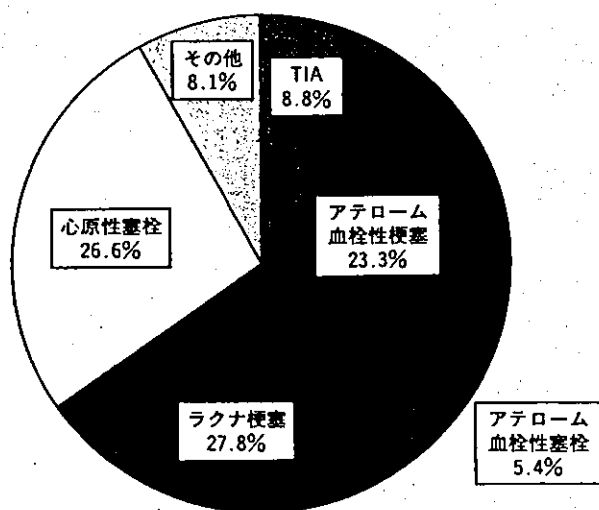


図3 脳梗塞の病型別頻度分布(JSSRS 2001：脳梗塞5,405例)

急性期脳梗塞の治療薬別使用頻度

JSSRSによるデータから、病型別に血栓溶解療法を除いた急性期治療薬使用状況を分析したものが図4である。実際にはこれらの併用が約1,000例あったが、わかりやすくするため併用例は除外して単独投与例に絞ってある。

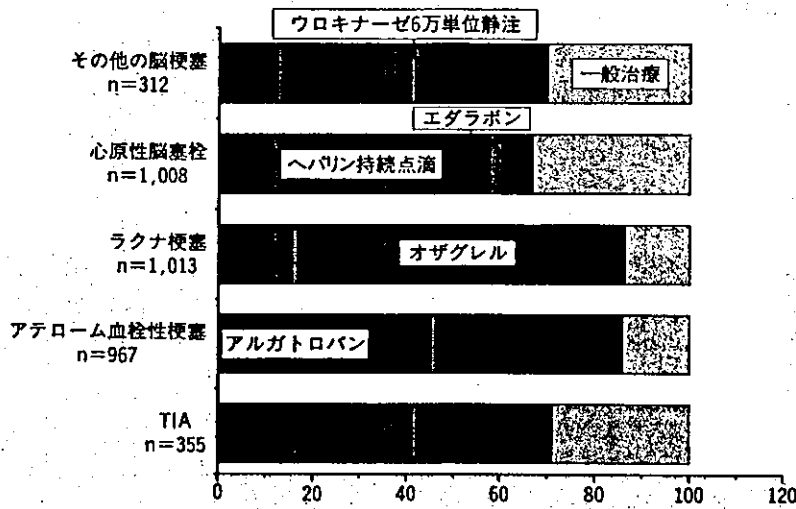


図4 虚血性脳卒中の病型別にみた急性期治療薬(単独)使用頻度(JSSRS 2001) 血栓溶解療法施行例、上記薬剤併用例は除外した。グリセロールや低分子デキストラン併用などは含まれている。

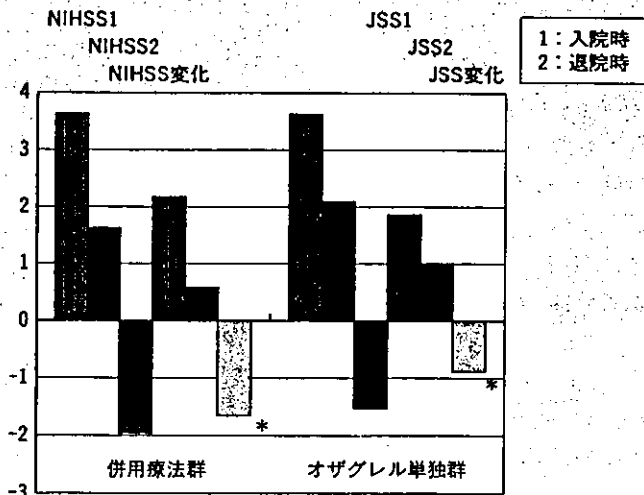


図5 単変量解析では、オザグレル単独療法群に比べ、エダラボン併用療法群はJSS変化による改善が有意に大きかった(JSSRS 2001)

* : p=0.01, Mann Whitney U検定。一方、NIHSS変化には有意差は認めなかった。

ラクナ梗塞ではオザグレルが圧倒的に多く使用されており、アテローム血栓性梗塞ではアルガトロバンの使用頻度が高いことがよくわかる。TIAではヘパリンがよく使用されている。また、脳塞栓ではヘパリン持続点滴が多いが、昨年発売された脳保護薬のエダラボンの頻度も高い。現在ではこの頻度はもっと高くなっていると思われる。このような解析、さらにこれらの効果のスケールによる評価、併用効果などさらに詳細な解析が可能である。このようにJSSRSによって、多数例における治療効果を病型別や病期別に検証することが可能である。

通常治療の併用療法

通常治療(グリセロールや低分子デキストランなどを除き、脳梗塞に保険適応のある薬剤のみ)が行われた2,550例のうち、2剤以上の併用療法は19%に行われていた。このうち症例数がある程度以上あったものについて検討した結果、アルガトロバンとエダラボン、アルガトロバンとヘパリン、オザグレルとエダラボンの併用療法は、入院時に比べ有意に退院時のJSS、NIHSSが改善していた。

オザグレルとエダラボンの併用療法は、脳卒中既往がなく厳密にその他の併用薬剤がない症例に絞っても、入院時重症度のほぼ同等なオザグレル単独群よりも多変量分散分析でJSSの改善度が優れる傾向にあった(図5)。また、エダラボンとヘパリンの併用療法

は、エダラボンあるいはヘパリンの単独療法に比べ明らかに入院中の再発が少なく、エダラボンの単独療法に比べてJSSの改善度も良好であった。以上の結果は、まだ症例数が少なくpreliminaryなものであるが、従来このようなエビデンスは報告されておらず、今後さらなる症例の蓄積により急性期治療ガイドラインに影響を与える可能性もあると思われる。

血栓溶解療法とエダラボンの併用効果

さらに、急性期治療の評価に脳卒中スケールがどのように役立つかを検討することを主目的として、血栓溶解療法とエダラボンの併用療法の効果を解析してみた⁹⁾。対象は、発症3時間以内に入院し、入院時重症度がNIHSS 6～29の中等～重症の脳梗塞732例である。病型別内訳では心原性脳塞栓が約6割を占めていた。血栓溶解療法はrt-PA静注、動注またはウロキナーゼ動注、24～42万単位単回静注のいずれかを行ったものとした。血栓溶解療法単独群は80例、エダラボン併用群は24例、血栓溶解療法のないエダラボン群が91例、両者使用なし群が515例である。前2群で年齢に差はない。まず、退院時の予後の指標としてmodified Rankin scale(mRS)で重症度別に分けて群間比較してみると、併用群で予後良好例が一見多いようにみえるが、有意差はなかった。さらに、mRSで3以下群と4以上群を比較すると、併用群で前者が多い傾向がみら

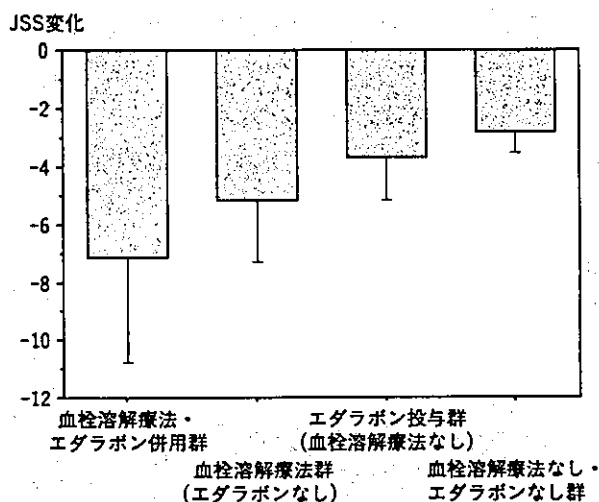


図6 JSS変化を血栓溶解療法とエダラボンの有無別に大きい順に並べたものの併用群で最も大きいことがわかる。JSS変化を従属変数として共変量に年齢と入院時NIHSSを加え、血栓溶解療法とエダラボンの有無を要因とした多変量分散分析を行った結果、併用群で最も改善度が高いことが示された($p=0.0313$)。

れた。脳卒中スケールによる改善度を比較してみると、併用群で最も大きかった。改善度は、血栓溶解療法群と併用群でそれ以外の群に比しJSSのみ有意差を認めた(図6)。また、年齢などを考慮した多変量解析でも同様の結果が得られた。この結果は、重み付けされた定量的JSSがNIHSSより感度が良いことを示唆している。

今後、この脳卒中データベースが国で定着していけば、さらに詳細かつ正確な解析が行えるようになり、学会主導の市販後調査、ガイドラインの検証に役立つことが期待できる。

●文献

- 1) 英国脳卒中ガイドラインホームページ：<http://www.rcplondon.ac.uk/>

- college/ceeu/ceeu stroke home.htm
- 2) Sacco RL: Neuroepidemiology 13: 275-282, 1994
- 3) Moulin T, Tatu L, Vuillier F et al: Cerebrovasc Dis 10: 261-271, 2000
- 4) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究。健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書, 2001
- 5) 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
- 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12年度研究報告書, 2001
- 7) Takahashi K, Kobayashi S, Matsui R et al: Acta Neurol Scand 106: 24-29, 2002
- 8) 小林祥泰: 臨床神経 41: 1049-1051, 2001

臨床医学の展望

神経病学

—血管系を中心に—

島根医科大学第三内科

教授 小林 祥泰

脳卒中による死亡こそ減少したが、脳梗塞の発生率は高齢化の進行とともに増加傾向にある。また、高齢者の心原性脳塞栓症の増加により重症例、機能予後不良例が増え、脳卒中後遺症患者が介護保険対象者の約四割を占めるに至っている。超急性期血栓溶解療法に期待がかけられているが、主な塞栓源の心房細動は加齢とともに増加するので超高齢社会の日本では難しい問題も残されている。しかし、予防面においては新しい危険因子やその抑制方法が報告され、テラーメイドの予防が可能になりつつある。また、神経再生医療研究と関連して可塑性の研究も進んでいる。

一、脳血管障害の危険因子に関するトピックス

脳梗塞の危険因子に関しては、血中ホモシ

スチン濃度と脳梗塞の関係が検討され、ホモシスチン濃度と頸動脈のプラークスコアが他の危険因子と独立して有意に相関関係があり、またホモシスチン濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ 上昇することにラクナ梗塞が一・二七倍 (95% CI: 一・一九—一・五八) 増加するとの報告がなされた¹⁾。Tanら²⁾も五〇歳以下の若年者の脳梗塞、特に大血管性の梗塞においてホモシスチンは独立した危険因子であると報告している。対策として、葉酸とビタミン B₁₂ 併用がホモシスチンを低下させることが示されている³⁾。

Rotterdam Study⁴⁾ では、五五歳以上の神経学的に正常な例で頸動脈プラークと脳卒中発症の関係が検討された。その結果、頸動脈プラークは、その部位に関係なく脳卒中発症を一・五倍増加させた。高度のプラークは内頸動脈領域のアテローム血栓性梗塞を増加させたが、ラクナ梗塞に対しても、高度のプラークは一〇倍以上のリスクがあるという。このため頸動脈のプラークは、粥状動脈硬化だけでなく血栓性塞栓源として重要な因子であることが示された。

遺伝子多型の解析では、脂質代謝に関して

lipoprotein lipase (LPL) と apolipoprotein E (Apo E) 遺伝子が症候性または無症候性脳梗塞に関与しているかどうか検討され、LPLX⁵⁾ を含む遺伝子型が無症候性脳梗塞(オッズ比四・三二)にも症候性脳梗塞(オッズ比二・五七)にも関与することが明らかとなった⁶⁾。脳卒中の予防に関して、2型糖尿病患者に対してシロスタゾールの無症候性脳梗塞抑制効果と、頸動脈内膜肥厚度 (IMT) 抑制効果が検討された⁷⁾。その結果、シロスタゾール投与群(四三例)では三・二年間に無症候性脳梗塞の増加はみられなかったが、コントロール群では、三四例中一例にMRI上脳梗塞様病変が認められ、有症候性脳梗塞も四六例中二例認められた。IMTもシロスタゾール投与群では変化しなかったが、コントロール群では有意に増加した。

Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)⁸⁾ では、心原性脳塞栓症と手術適応のあるアテローム血栓性脳梗塞を除いた虚血性脳卒中患者二二〇六例に対し、ワルファリン投与群 (INR 一・四—一・八) と、アスピリン投与群 (三二五例/日) に無作為に割り付け、脳卒中再発または死亡を一次エンドポイントとして二年間の追跡調査を行った。その結果、一次エンドポイントにおける脳卒中再発または死亡の発生率はワルファリン投与群一七・八%に対し、アスピリン投与群一

六・〇%と両群間に有意差は認められなかった ($P = 0.25$)。

有害事象としての出血は major (頭蓋内出血、または輸血を必要とする頭蓋外の出血) は両群間に有意差はなかったもののワルファリン群に多くみられ、minor な出血もワルファリン群が有意に多かった。この結果は米国心臓病学会から一九九九年に発表された虚血性脳血管障害患者の病型別再発予防指針である「心原性脳塞栓症のうち明らかな塞栓源(心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁)が認められる場合には抗凝固薬の使用を、それ以外には抗血小板薬の使用を推奨すること」を裏づけるものである。

Antithrombotic Trialists' Collaboration⁸⁾では閉塞性血管障害の高リスク群に対して、二八七件の研究による一三万五〇〇〇人の抗血小板薬治療と対照群、七万七〇〇〇人の抗血小板薬治療同士の比較試験のメタ分析が発表された。その結果、急性期を除く脳卒中例に対する血管イベントの発生を、抗血小板療法により二五%抑制できた。抗血小板薬別では、すべての血管イベントはアスピリンにより二三%、アスピリンとジピリタモール併用により三〇%、チクロピジンにより三二%低下した。アスピリンと他の抗血小板療法との比較では、チクロピジンの血管イベント抑制効果がアスピリンを一二%上回り、クロ

ピドグレルもアスピリンを一〇%上回る結果であった。また、アスピリンの血管イベント抑制効果は七五〜一五〇mgが最も優れていた。

スタチン製剤の脳梗塞予防効果については、血清LDLコレステロールが一二五mg/dl以上の心筋梗塞既往の高齢者にスタチンで治療を行うことで、新たなアテローム血栓性脳梗塞の発症が六〇%減少できることが示された⁹⁾。またHeart Protection Study¹⁰⁾では、動脈硬化危険因子群においてシンバスタチンの血管イベント抑制効果が検討された。シンバスタチン四〇mg/日投与により主要血管系イベントは二四% ($P < 0.0001$) 減少、冠動脈イベントは二七% ($P < 0.0001$) 減少、脳卒中も二五% ($P < 0.0001$) 減少した。このスタチンでは、対象となった患者の総コレステロールは一三五mg/dl以上とされ、平均でも二二七・七mg/dlと血清脂質の正常な例が多く含まれていたことから、スタチンは血清コレステロール低下作用以外に、NO産生促進や炎症性サイトカイン産生抑制により、血管内皮機能改善や血栓形成抑制作用を有すると考えられ、今後の心・脳血管障害の治療に影響を与えるものと思われる。(下蔵 浩和)

[文 献]

(年号の記載なきものはすべて2002年一以下同じ)
 1) Sasaki T, et al: Stroke 33: 1493. 2) Tan NC, et al: Stroke 33: 1956. 3) Hollander M, et al: Circulation 105: 2872. 4) Sato Y, et al: J Neurol

Sci 202: 65. 5) Morrison AC, et al: Genet Epidemiol 22: 233. 6) Shinoda-Tagawa T, et al: Diabetologia 45: 188. 7) Mohr JP, et al: N Engl J Med 345: 1444, 01. 8) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Br Med J 324: 71. 9) Aronow WS, et al: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 57: M333. 10) Heart Protection Study Collaborative Group: Lancet 360: 7.

二、 血圧管理と脳卒中発症抑制

脳卒中再発予防に対してperindopril (ACE阻害薬) と indapamide (利尿薬) 併用が有用であることが初めての国際大規模臨床試験 PROGRESSの結果として二〇〇一年に報告されたが、その後の層別解析の結果をみるとJカーブはみられず、今まで考えられていたよりも低い血圧が治療目標となることが考えられる。また、脳卒中発症例においてMMSE (Mini-Mental State Examination) の低下が有意に抑制されるという認知機能面での効果も報告され、注目された。

HOPE研究¹¹⁾では五五歳以上の心血管疾患を有する患者を対象として、ACE阻害薬のramipril (本邦未承認) とプラセボの間で脳卒中発症率を比較している。脳卒中全体の発症率はramipril群で相対危険度が三二%低下している。特に、致死性の脳卒中はリスクが六一%低下している。LIFE研究¹²⁾は心肥大を有する高血圧患者を対象としてアンジオテ

ンシンII受容体拮抗薬(ARB)である losartan とβ遮断薬の atenolol の間で心血管疾患発生率が比較検討された。脳卒中発症率は losartan 群で二五%相対危険度が低下した。ACE阻害薬での研究は高血圧患者のみを対象としているわけではなく、非高血圧症例で血圧低下があまりない症例においてもリスク低減効果がみられている。このことから、脳血管障害発症予防にACE阻害薬やARBが有用である可能性が示された。

(いすず病院神経内科 足立 智英)

【文 献】

1)Friday G, et al: Stroke 33: 2652. 2)Bosch J, et al: Br Med J 324: 1. 3) Dahlöf B, et al: Lancet 359: 995.

三、無症候性脳血管障害

無症候性脳梗塞と白質病変が脳卒中の予知因子として重要なことを筆者らは報告したが、二〇〇二年には二つの大規模なコホート研究の結果が報告された。オランダの Rotterdam Study¹⁾では六〇〜九〇歳の一〇七七名にMRIを施行し、二五九名(二四%)に一個以上の脳梗塞を認めた。このうち四二例が症候性で、無症候性脳梗塞が症候性の五倍であった。ちなみに日本の久山町研究での剖検による無症候性脳梗塞の頻度は一二・九%とされている。無症候性脳梗塞では女性が一・三倍

多く、高血圧例で二・三倍のリスクがみられたが、糖尿病、喫煙は有意な危険因子ではなかった。一方、症候性脳梗塞では性差なく、高血圧が三・三倍、糖尿病が二・五倍、喫煙が三・一倍のリスクとなった。収縮期、拡張期血圧は無症候性脳梗塞に対してのみ有意な危険因子であった。筆者らの脳ドックでの成績では高血圧のリスクが四・一倍と高かったが、年代の違いが関与している可能性もある。

多く、無症候性脳梗塞がすでに存在した群からどの程度の発症があったかは不明である。今後、これらの追跡研究で高齢者における無症候性脳梗塞の臨床的意義がさらに明らかにされることと思われる。(小林 祥泰)

【文 献】

1)Vermeer SE, et al: Stroke 33: 21. 2)Longstreth WT, et al: Stroke 33: 2376.

四、MRI検査

超急性期画像と血栓溶解療法、予後の関連が最近のトピックスである。拡散強調画像(DWI)は超急性期脳梗塞の虚血病変を発症直後より描出することができ、灌流画像(PWI)は超急性期の血行動態の評価が可能である。超急性期のDWI病変は、実際の虚血病変よりも小さく描出されると(PWI-DWI mismatch)があり、PWIにより梗塞になる可能性のある虚血領域(ischemic penumbra)も評価可能となった。超急性期脳梗塞例の四分の一は penumbra を持っているという。Parsons¹⁾らは、発症六時間以内に血栓溶解療法を行った例でPWI-DWI mismatch あり群では有意に予後がよくなったと報告している。MRA(magnetic resonance angiography)で明らか閉塞がなくても、PWI-DWI mismatch があれば、血栓溶解を行ったほうがよいという結果を示した。

超急性期画像と血栓溶解療法、予後の関連が最近のトピックスである。拡散強調画像(DWI)は超急性期脳梗塞の虚血病変を発症直後より描出することができ、灌流画像(PWI)は超急性期の血行動態の評価が可能である。超急性期のDWI病変は、実際の虚血病変よりも小さく描出されると(PWI-DWI mismatch)があり、PWIにより梗塞になる可能性のある虚血領域(ischemic penumbra)も評価可能となった。超急性期脳梗塞例の四分の一は penumbra を持っているという。Parsons¹⁾らは、発症六時間以内に血栓溶解療法を行った例でPWI-DWI mismatch あり群では有意に予後がよくなったと報告している。MRA(magnetic resonance angiography)で明らか閉塞がなくても、PWI-DWI mismatch があれば、血栓溶解を行ったほうがよいという結果を示した。

Arenillas³⁾は、急性期中大脳動脈閉塞患者における発症四八時間以内の症状進行の有無は発症六時間以内のDWI病変の大きさが独立して関与していることを示した。Fink⁴⁾らは、起床時に脳梗塞に気づき、起床時から三時間以内でMRI検査を行うことができたと患者の検討を行ったところ、これらの患者で、高率(七三%)にPWI-DWI mismatchを認めた。この結果は就眠中発症でも血栓溶解療法の適応例が多い可能性を示唆しており、重要なエビデンスである。

また、最近普及したT2*撮像法はヘモジデリン等に特異度が高く、出血病変にきわめて鋭敏な撮像法であり、出血病変に弱いとされたMRIの常識を覆した。脳卒中患者のT2*画像で、無症候性のmicrobleeds (MB)が頻度に認められ、また健常者においても数%に検出される。高血圧性細小動脈硬化やアミロイドアンギオパチーが原因と考えられている。Kato⁵⁾らは、MBは病型別では脳出血やラクナ梗塞の患者に特に多く認め(それぞれ七一・四%、六二・一%)にMBを検出)、MBの数は血管周囲白質高信号域の程度と正相関し、ラクナ梗塞の数とも正相関することを示した。多発性MBは脳出血のリスクになる可能性もあり、抗血小板療法や抗凝固療法は慎重に行う必要があると考えられている。Kidwell⁶⁾らは、梗塞とは反対側で認めた

MB部分から経動脈的血栓溶解療法直後に脳出血を来した症例を報告している。Coutts⁷⁾らもMBを認めた部分から経静脈的t-PA投与後に出血を来した症例を報告した。また、Nighoghossian⁸⁾らの報告⁹⁾でも急性期脳梗塞で認めたT2*画像におけるMBは出血性梗塞の危険因子であり、また長期にわたる抗血栓薬の使用とも関連していたことを示した。今後MBの臨床的意義について、頻度の高い日本で大規模な前向き研究が行われることが期待される。(高橋 一夫)

[文 献]

- 1) Parsons MW, et al: Ann Neurol 51: 28. 2) Arenillas JF, et al: Stroke 33: 2197. 3) Fink JN, et al: Stroke 33: 988. 4) Kato H, et al: Stroke 33: 1536. 5) Kidwell CS, et al: Stroke 33: 95. 6) Coutts S, et al: Stroke 33: 1457. 7) Nighoghossian N, et al: Stroke 33: 735.

五、血栓溶解療法

血栓溶解療法(t-PAによる線溶解療法)は、一九九六年米国内での認可以来欧米ではすでに数カ国で普及している。急性期脳梗塞五二二六例を対象とする血栓溶解療法の一七の二重盲験試験のメタアナリシスが報告された¹⁰⁾。発症六時間以内の線溶解療法では発症一〇日以内の死亡〔オッズ比(OR)一・八五〕、致命的脳出血(OR四・一五)と症候性脳出血(OR三・五三)が有意に高いが、死亡または予後不

良の患者の割合を減少させ(OR〇・八三)、三時間以内ではさらに有効であった(OR〇・五八)。線溶解療法をより一般化するには患者の選択や条件の検討が必要であると結論しており、治療開始時間(therapeutic window)に関しても検討の余地がある。

線溶解療法の適応例予測について本邦から報告¹¹⁾がなされ、三万六四人の救急患者のうち五二六人が脳卒中患者で、発症二時間以内の症例が一九〇人あり、病型的には脳塞栓症が七六・八%を占めた。最終的に一一四例(脳梗塞のうち二一・七%、全救急患者のうち〇・三八%)が対象となりうるとの結果であった。本治療に関係して、t-PAと脳保護薬の併用の報告¹²⁾がなされ、ADL良好群の増加と出血性梗塞の減少の可能性が示されたが、より多数例での検討が必要である。

わが国では二〇〇一年より、脳保護薬であるエタラボンが使用可能となっているが、この薬剤により線溶解療法におけるtherapeutic windowの延長や出血性梗塞の減少の可能性が動物実験レベルでは確認されており、今後の検討が必要である。

(大田市立病院神経内科 岡田 和悟)

[文 献]

- 1) Wardlaw JM, et al: The Cochrane Library. Issue 4. Oxford Update Software. 2) Yamaguchi K, et al: Jp Acad Emerg Med 9: 754. 3) Lyden P, et al: Neurology 57: 1199. 01.