

脳

血管障害の成因は多岐にわたるが、加齢、高血圧、糖尿病、高脂血症など粥状硬化の危険因子と強い関連を持ち、将来の心血管疾患発症の独立した危険因子であることが報告されている。さらに最近、スタチンによる高脂血症の治療などで改善することが報告され、早期の粥状硬化の指標として注目を集めている。

最近話題の branch atheromatous disease と呼ばれる病型 (アテローム血栓性脳梗塞に含まれる) とする意見もあるが、これは、穿通枝動脈の起始部の micro-atheroma により生じる。脳血管の動脈硬化診断はこのような動脈硬化との複雑な関連を理解した上で行わないと混乱を生じる。

粥状硬化には種々の診断方法があるが、頭蓋外頸動脈の診断には頸動脈エコーが最も優れている。頸動脈エコーでの粥状硬化所見としては、まず内中膜 (intima media thickness: IMT) の肥厚が挙げられる。IMT は超音波断層像で血管外膜と内腔との間に一層の膜としてみえる

が、加齢、高血圧、糖尿病、高脂血症など粥状硬化の危険因子と強い関連を持ち、将来の心血管疾患発症の独立した危険因子であることが報告されている。さらに最近、スタチンによる高脂血症の治療などで改善することが報告され、早期の粥状硬化の指標として注目を集めている。

もう一つの指標としては plaque が挙げられる。plaque は 1-1mm 以上の隆起性病変と定義されており、数、大きさなどさまざまな定量法があるが、左右頸動脈の plaque の高さの総和である plaque score が最も普及している。plaque はある程度粥状硬化が進行しないと出現しないため、早期の粥状硬化の診断には適していないが、高度の粥状硬化を定量化できるという利点がある。

頭蓋内血管の粥状硬化の診断法としては MRA、らせん CT、血管撮影が挙げられる。血管撮影は現在でもまたゴールドスタンダードであるが、侵襲的で繰り返し行いくにくい。MRA は狭窄を過大評価する傾向が

あり、らせん CT は処理に少し時間を要するが、この両者が頭蓋内血管の粥状硬化診断法として最も普及している。

一方、細動脈硬化は対象血管が細く、形態診断が困難である。唯一、細動脈硬化の形態診断が可能とされているのは眼底動脈であるが、定性的な診断に止まっている。この領域での新たなテクノロジーの開発が求められており、眼底写真の画像解析などが試みられているが、まだ一般的に普及しているものはない。間接的に細動脈硬化を評価する方法としては、脳血流の CO₂ 反応性などをみるという方法もある。細動脈などの抵抗血管が動脈硬化を起こすことにより反応性が悪くなると考えられ、経頭蓋ドプラでリアルタイムに中大脳動脈の血流速度をモニターする簡便な方法も報告されている。

動脈硬化の診断には形態的な評価だけでなく、血管の硬さを計測するという方法がある。一つは血管の局所での弾性を計測する方法で、脈圧

による血管径の変化から弾性係数や stiffness parameter B などの指標が算出でき、普及している。もう一つは脈波伝搬速度であり、心臓の収縮により送り出された血液で血管が拡張するが、この拡張した波動が末梢に伝わっていく速度を計測するものである。

血管が硬くなると脈波伝搬速度は速くなる。これらの血管の硬さを示す指標は粥状硬化と比べ高脂血症との関連が少なく、粥状硬化を反映する頸動脈エコーと相関しない部分も多い。粥状硬化では必ずしも血管が硬くなるわけではないので、これらの所見の解離は細動脈硬化が動脈硬化を伴いやすいために生じる、すなわち脈波伝搬速度は間接的に細動脈硬化をより反映するのではないかと考えている。

脳血管の動脈硬化診断法には、以上のように多数の検査法があり、それぞれ反映するものが異なっているため、十分に検査の意義を理解した上で検査を行わなければならない。

一週一話 ● 脳血管の動脈硬化診断法

国立循環器病センター内科脳血管部門 長

長束一行

他臓器疾患との関連を識る

脳血管障害との関連

▶ *Relationship with cerebrovascular disease.*

長束一行 (国立循環器病センター内科脳血管部門)

脳血管と末梢血管疾患は粥状硬化という点で密接な関連がある。特に閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans ; ASO) を有する症例では頭蓋外頸動脈の狭窄性病変が高頻度に認められるので、必ず検索しておく必要がある。頭蓋外頸動脈病変のスクリーニング検査には、頸動脈エコー検査が最も簡便で適している。しかもエコー検査はMRAやらせんCT検査に比し解像度が高く、組織性状診断も可能であるため、より多くの情報を得ることができ、治療方針の決定に役立つ。逆に頸動脈病変が認められた場合には、ASOの存在も疑ってみることが必要である。しかし脳血管障害を生じる原因は粥状硬化のみではなく、細動脈硬化や心原性脳塞栓症のように動脈硬化とは無関係なものまで種々さまざまであるので、この点を理解したうえで末梢疾患との関連性を理解する必要がある。鎖骨下動脈の閉塞は鎖骨下動脈盗血現象として、脳血管障害と関連するが、鎖骨下動脈盗血現象により脳虚血症状をきたすことはまれである。

ASO以外に脳血管障害と関連のある末梢血管疾患としては、aortitis syndromeがあげられる。頸動脈が好発部位であるが、ほとんどの症例の病変部位は総頸動脈に局限し、側副血行路の発達がよく多い。

頸動脈病変の頸動脈エコーによる評価

頸動脈の粥状硬化病変を評価するに

は、頸動脈エコーが現時点で最も適した検査といえる。頸動脈エコーで評価するパラメーターとしては、内中膜の厚み (intima-media complex ; IMT)

識る 9-a

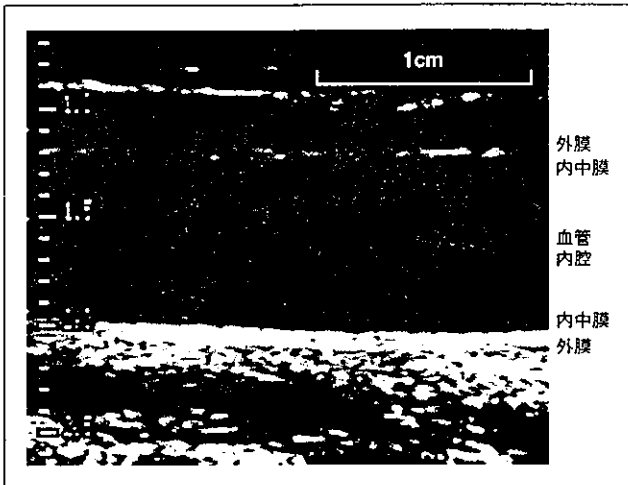


図1 総頸動脈の超音波Bモード断層像

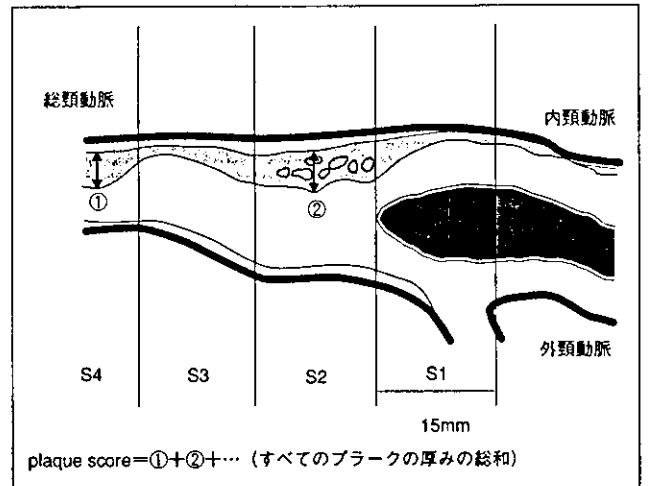


図2 plaque scoreの計測法

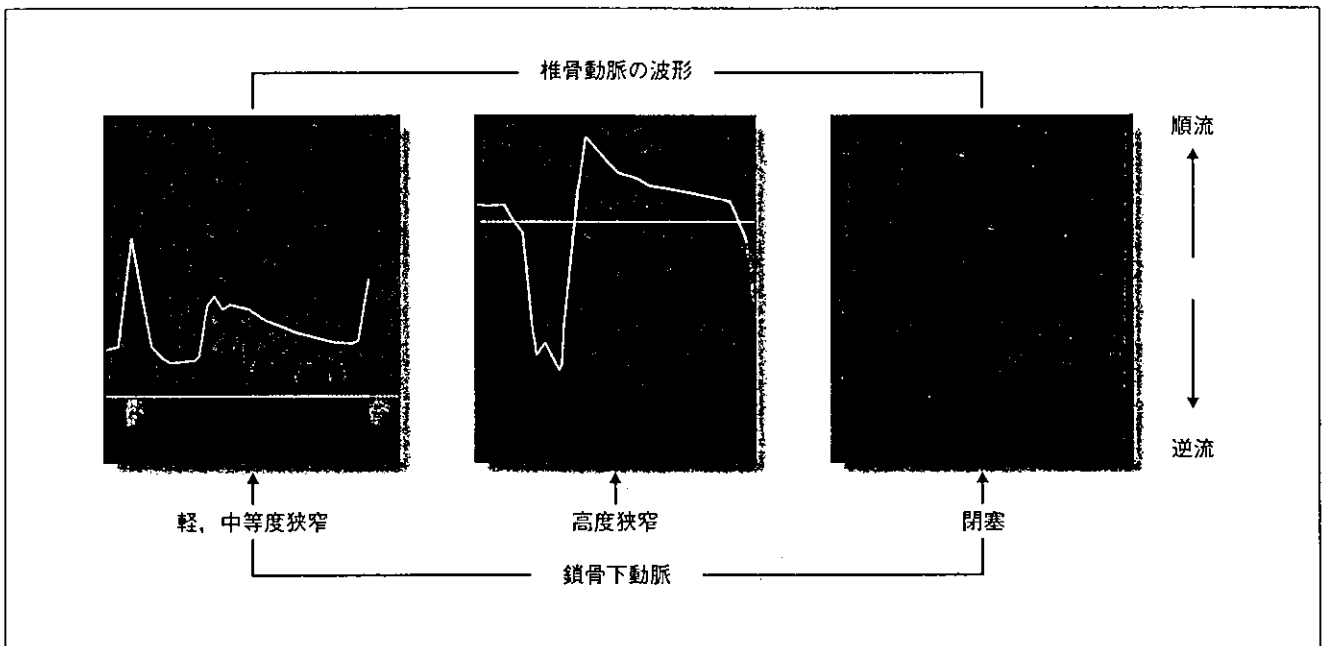


図3 鎖骨下動脈の狭窄度と椎骨動脈の波形

とプラーク (plaque) がある。IMT は図1に示すように、外膜と血管内腔の間の層で、内膜と中膜が一層になってみえる部分である。

一方プラークは局所的な隆起性病変のことで、一般的には1.1mm以上の大きさのものと定義されている。IMTはその厚みそのものがパラメーターで、まったく粥状硬化がない症例でもIMTは測定できるため、早期の動脈硬化病変を検出するのに適している。一方プラークはその定量化については種々の方法があるが、左右頸動脈のプラークの総和である plaque score¹⁾が最も普及している (図2)。プラークは粥状硬化の早期には出現しないことが多いので、早期変化を評価するのは困難であるが、進行した粥状硬化を評価するのに適している。

プラークに関しては、エコー輝度や形状も脳血管障害発症のリスクとして関連している。すなわち血腫や粥腫で構成されているとされる低輝度プラークや潰瘍形成を伴うプラークは、脳血管障害を発症しやすいといわれている^{2,3)}。

さらに有意狭窄がある場合には、狭窄率が脳梗塞発症の危険因子として最も重要な指標となる。狭窄率については計測法によりかなり値が異なってくるので注意が必要である。超音波検査では短軸で計測することが多いが、面積で表現する場合と、径で表現する場

合でまったく異なってくるのでどちらで計算したかを必ず記載すべきである。また長軸で計測する場合には、NASCET⁴⁾とECST⁵⁾の計測法があり、この場合もまったく値が異なってくる。

このような粥状硬化の直接所見以外に、頸動脈エコーにより末梢血管の閉塞や狭窄が示唆される間接所見を得ることがある。それは椎骨動脈の逆流で、鎖骨下動脈盗血現象によるものである。椎骨動脈の逆流所見は鎖骨下動脈の狭窄が進行するにつれ変化していくが、狭窄が軽度な場合には収縮期の血流波形にノッチがみられる程度であるため、見逃されることも多いと思われる (図3)。また完全に逆流している場合にも、常に血流方向を注意しておくようにしないと見逃すこともある。鎖骨下動脈盗血現象は、同側の上腕をマンシュートで加圧した後解放し、逆流成分が増加することにより容易に確認することができる。通常は左鎖骨下動脈の狭窄性病変により左椎骨動脈の逆流が生じるが、無名動脈の閉塞により右椎骨動脈の逆流が生じることもある。

基本的に頸動脈エコーで形態的な観察により得られる所見は粥状硬化によるものである。この他に頸動脈エコーで動脈硬化を評価する方法として、血管の弾性を計測するという方法がある。よく用いられているのは、一心周

期の血管径の変化を脈圧で割った弾性係数や、対数に変換し血圧で補正した stiffness parameter β である。粥状硬化でももちろん血管がある程度は硬くなるので、これらのパラメーターが変化するが、粥状硬化以外の細動脈硬化などで動脈が硬くなる状態をより反映していると考えられる。

ASOからみた頸動脈病変

頸動脈病変は種々の粥状硬化性疾患がある場合に合併しやすいが、閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans ; ASO) ではその頻度が特に高い。当センターで心大血管手術の術前検査として連続例で頸動脈エコーを施行したときの有意狭窄性病変の合併率を表1に示すが、ASOと頸動脈有意狭窄性病変の合併率が最も高かった。またスクリーニング検査として施行された頸動脈エコー所見の解析でも、ASOを有する症例での粥状硬化所見が他の動脈硬化性疾患と比較して

表1 術前スクリーニングでの頸動脈有意狭窄合併率

CABG	24/236	10.2
胸部大動脈瘤	3/61	4.9
腹部大動脈瘤	1/75	1.3
解離性大動脈瘤	0/26	0
ASO	5/31	16.1
弁疾患	4/199	2.0
その他	0/51	0

識る 9-a

最も大きかった(図4)。このようにASOの症例を診る場合には、頸動脈病変の存在を常に意識しておく必要があり、頸動脈エコーはスクリーニング検査として必須のものと考えておくべきである。頸動脈病変が多いことは脳

血管障害の合併が多いということにつながるが、あまり大規模な調査はなされていない。脳血管障害の病型としては、頸動脈病変に由来する脳梗塞が多いため皮質枝病変が多くみられるとの報告もある⁶⁾。

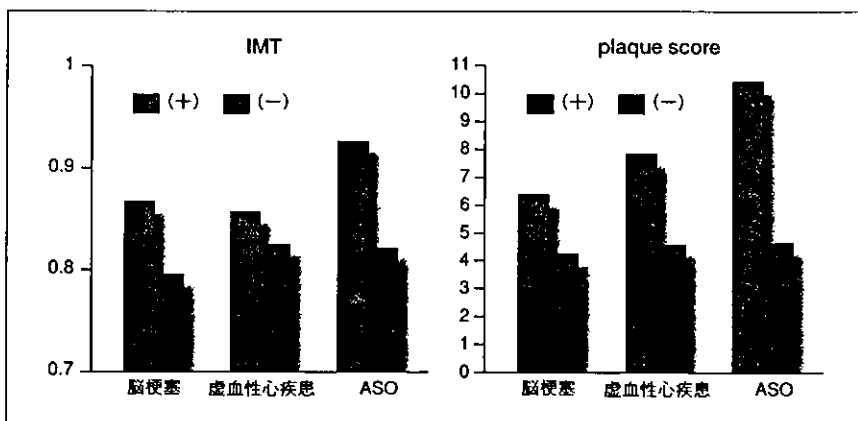


図4 頸動脈エコー所見とASO

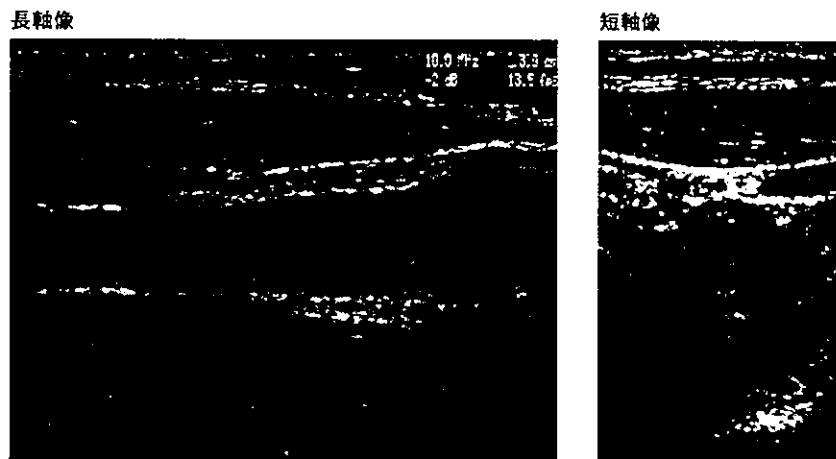


図5 aortitis syndromeの総頸動脈の超音波断層像

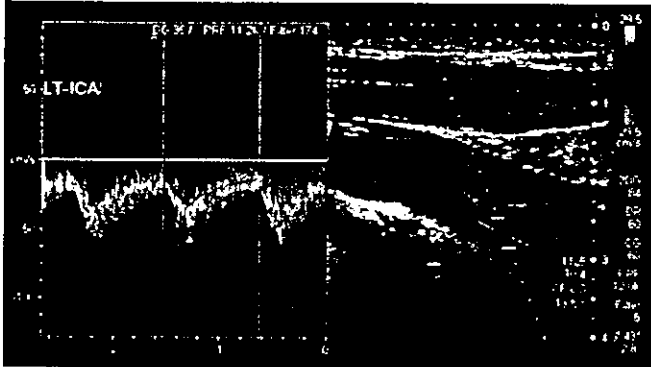
脳血管障害からみたASO

脳血管障害の主要な原因は動脈硬化であるが、心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症、動脈解離など動脈硬化とはあまり関係のない機序で発症するものもある。さらに動脈硬化が原因でも、ラクナ梗塞や脳出血は粥状硬化以外の細動脈硬化やfibrinoid変性により生じるため、粥状硬化の所見は少なく、ASOなど粥状硬化により生じる末梢血管疾患の合併は少ない。一方、粥状硬化により生じるアテローム血栓性脳梗塞や大動脈源性脳塞栓症ではASOが合併する頻度が高くなるため、見落とさないように心がける必要がある。脳血管障害の症例ではASOを合併していても、麻痺のために歩行距離が制限され症状が出にくいこともあるので、診察、ABPI (ankle-brachial pressure index) の測定、超音波検査などで、ASOの存在を見落とさないようにする必要がある。

鎖骨下動脈盗血現象

頸動脈エコー検査を行っていて、鎖骨下動脈盗血現象が見つかることは少なくない。しかし、鎖骨下動脈盗血現象によりめまいや意識障害など椎骨脳底動脈系の虚血症状が出現することはまれである。少なくとも全相性の逆流が認められ、血管径が十分太くなければ

内頸動脈（順流）



外頸動脈（逆流）

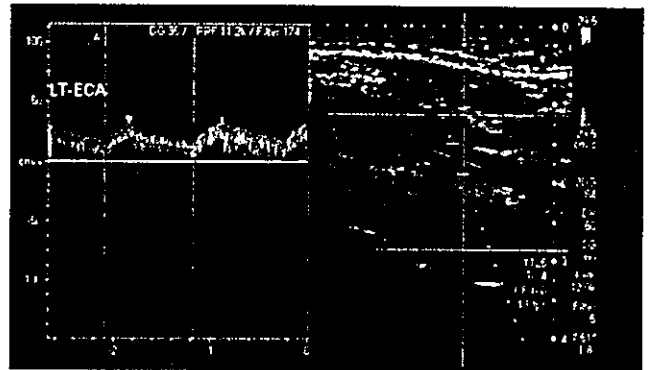


図6 総頸動脈閉塞例での内頸動脈と外頸動脈の血流
外頸動脈は逆流し、分岐部から内頸動脈に血流が流れ込んでいる。

ば症状は出現しないが、対側の椎骨動脈の狭窄や閉塞があると臨床的に問題になる。

動脈炎症候群

大動脈炎症候群は末梢血管、大動脈とともに頸動脈も好発部位である。頸

動脈病変は通常総頸動脈に限局し、分岐部や内頸動脈には及ばない。拡張性の病変が認められることもあるが多くは狭窄性の病変で、マカロニサインと名づけられているが⁷⁾、IMTがびまん性に肥厚し独特の形状を呈する(図5)。総頸動脈が閉塞していることも多いが、分岐部から遠位側は開存しており、外頸動脈が逆流し内頸動脈に流れ

込むことが多い(図6)。鎖骨下動脈の閉塞も認められることが多いので、椎骨動脈の逆流がないかについても注意を払う必要がある。大動脈炎症候群における脳梗塞の発症率は12%程度で、artery to artery embolismの形態をとるものが多いとされている。

文献

- 1) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. Stroke 21: 1567-1572, 1990.
- 2) Mathiesen EB: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromso study. Circulation 103: 2171-2175, 2001.
- 3) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSAKA study). Stroke 26: 1781-1786, 1995.
- 4) 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.
- 5) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 337: 1235-1243, 1991.
- 6) Kanaya H, Kitano S, Niinobu T, et al: Cerebral infarction and asymptomatic arteriosclerosis obliterans in the elderly. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 34: 506-11, 1997.
- 7) Maeda H, Handa N, Matsumoto M, et al: Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. Ultrasound Med Biol 17: 695-701, 1991.

頸動脈の器質的病変と 脳血管障害の頻度

国立循環器病センター内科脳血管部門

長束 一行

頸動脈病変は従来日本人には少ないとされてきたが、生活習慣の欧米化によりわが国でもその頻度は急激に増え、当センターのようなリスクファクターの多い症例が集まる施設では頸動脈病変があることが当たり前でさえある。この頸動脈病変を最も簡単に、しかも高精度で観察できるのが頸動脈エコー検査である。頸動脈エコーは初めての人でも頸動脈を必ず描出できるため、取っつきやすい検査であるが、意外と落とし穴があり十分見落とさなく精度の高い検査を行うためには、知っておかなければならない注意点がある。

(intima media thickness) (IMT)

頸動脈をBモード断層像で見ると、血管内腔と外膜の間に一層、内膜と中膜の複合体がみえる(図1)。この厚みをIMTと呼んでいるが、初期の粥状硬化を反映するとされ注目を集めている。

IMTは最近のdigitalの装置であれば容易に描出できるが、IMT計測時にはいくつかの留意すべき点がある。まず血管をプローベと平行に描出することが基本で、傾くとIMTが描出できなくなる(図2)。また7.5~10MHz程度の周波数のプローベでは、分解能が最大0.1mm程度とされているので、画像の倍率を十分に上げることが必要である。これは、画像の倍率が低いとディスプレイの解像度が1ピクセル当たり0.1mm以上になってしまうからで、理論的に0.1mmの差が計測できないということになる。使用している機器のディスプレイの解像度がわかれば、どの程度以上に倍率を上げなければいけないかは簡単に計算可能である(1例が早期動脈硬化研究会のホームページwww.imt-ca.comに示されている)。



長束 一行

なかつか かずゆき

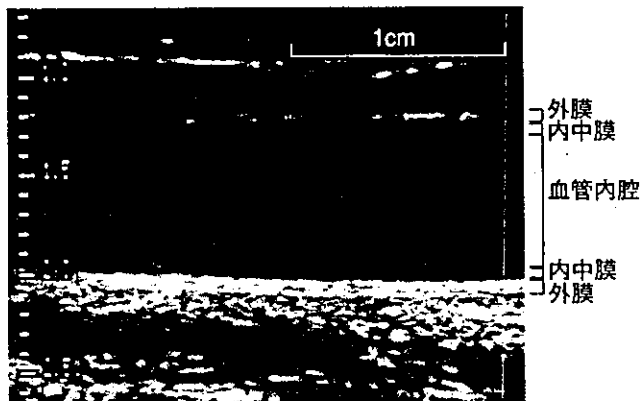
◆昭和54年川崎医科大学卒業、大阪大学第一内科入局、昭和56年大阪大学付属病院医員、昭和61年香川医科大学第二内科助手、平成4年国立循環器病センター医員、平成8年同医長、現在に至る。専門は脳血管障害、超音波医学で、脳卒中診療における新たな超音波検査の利用の開発、普及に努めている。頸動脈エコーのほか、経頭蓋超音波法による、微小栓子の検出や頭蓋内血管の評価、経食道心エコーによる塞栓源検出、下肢静脈エコーによる奇異性脳塞栓の塞栓源の検索について、研究中である。

続いてIMTをどの部位で計測するかという問題がある。総頸動脈、分岐部、内頸動脈、それぞれの部位でIMTの計測は可能であるが、日本人の場合は分岐部の位置が高位にある場合が多いので、内頸動脈のIMTは全例で計測できるわけではない。総頸動脈は計測が容易で精度も高くなるため必須で、できれば分岐部も測るのがよい。

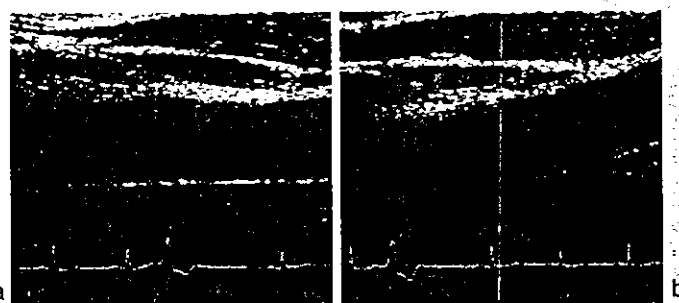
IMTとplaqueの鑑別は困難なことがあり、plaqueは現在1.1mm以上の厚みを持つ部分という定義が一般的である。そこでIMTの計測部位をplaqueのある部位を除くと定義すると、1.1mm以上のIMTは存在しないことになるので、必然的にこのような定義が矛盾を持つことになる。現時点でIMTの測定部位で必ず計測すべき場所はplaqueを含め最も厚い部位で、maxIMTと呼んでいる。しかし経時的な変化をみる場合などには、1点だけの計測では誤差も大きくなりやすいため、数点を計測して平均値を求めることも推奨される。特に最近ではコンピューターにより自動計測することも可能となりつつあるので、より精度を上げることができる(図3)。

(plaque)

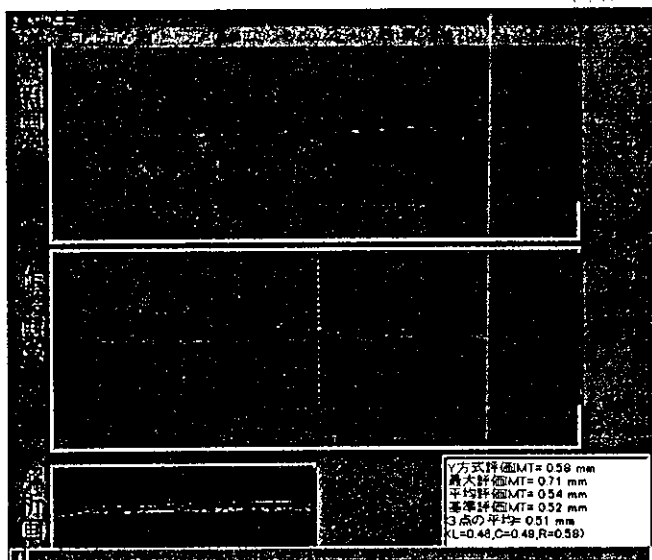
前述したように1.1mm以上の隆起性病変をplaqueと呼んでいるが、plaqueの評価法としては、大きさ、数、表面の性状、エコー輝度と多くの指標がある。まず大きさと数に関しては、plaque scoreが最も普及している定量化の指標である(図4)。表面性状が平滑でない場合、一般的には2mm以上の陥凹があれば潰瘍、それ以下のものは壁不整と定義されている(図5)。エコー輝度については、基本的には高輝度hyper-echoic、等輝度iso-echoic、低輝度hypo-echoicの3種類で表される(図6)。組織との対比で、高輝度は石灰化病変、等輝度は線維性病変、低輝度は粥腫や血腫を反映しているとされており、低輝度病変が危険な病変であるという報告が多い。さらにこれらが混在しているものもあり、均一-homogenousと不均一-heterogenousという表現もあり(図7)、heterogenousなplaqueの方が脳梗塞の原因になりやすいという報告もある。



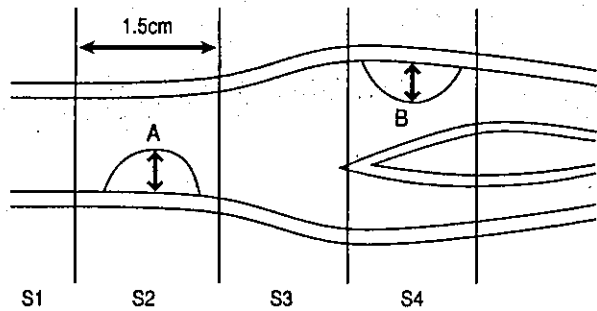
[図1] 総頸動脈のBモード長軸断面像でのIMT



[図2] 血管がフローベクトルと平行の場合(a)と傾いている場合(b)のIMTの見え方の違い

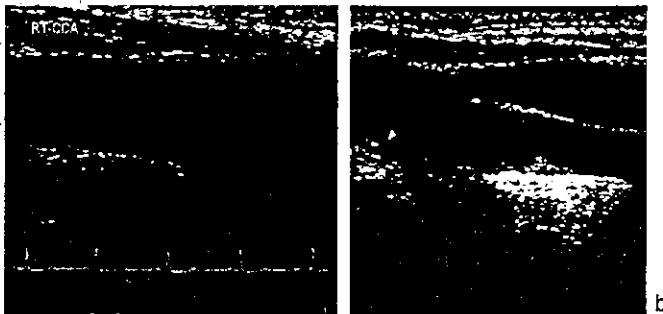


[図3] IMTの自動計測ソフト(MEDIA CROSS社製, Intima scope)

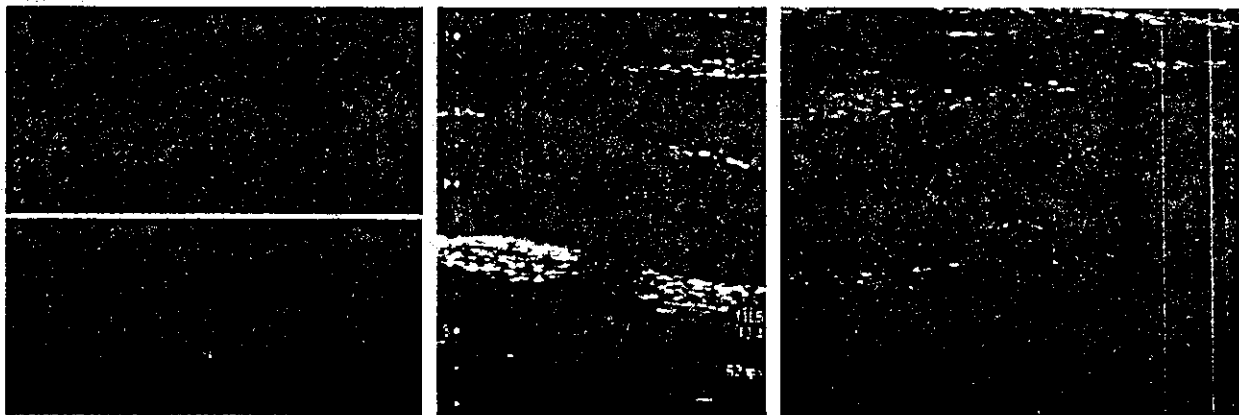


plaque score = A + B (両側のplaqueの合計)

【図4】 plaque scoreの計測法



【図5】 潰瘍(b)と壁不整(a)



echo lucent

echogenic

hyperechoic

【図6】 plaqueのエコー輝度分類

(狭窄率)

高度狭窄があると当然脳梗塞のリスクが高くなり、血栓内膜剥離術や血管内治療など侵襲的な治療の適応も出てくる。しかし狭窄率といっても計測方法により、同じ病変でもかなり数値が異なってくるところを知っておく必要がある。

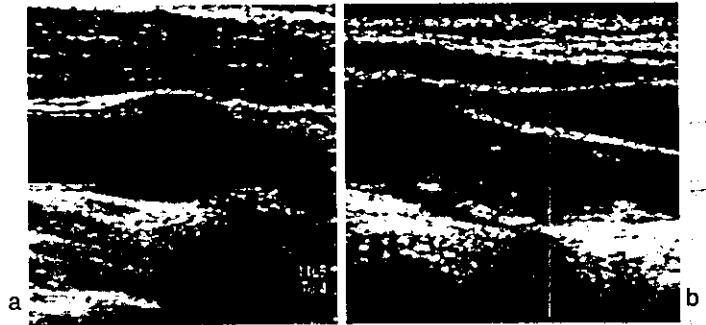
超音波法で最も一般的な狭窄率の計測法は、断面積より求める方法である。この方法のメリットは、偏心性の狭窄や内腔が楕円になっているような場合でも正確に評価できるということである。面積から計算した場合は、径から計算した場合より狭窄率が大きく出るので、面積で算出したことを明記する必要がある。このほか、長軸像での径を計測する方法があるが、この方法はさらにNASCETとECSTという二つの測定法がある(図8)。どちらも血栓内膜剥離術のrandomized trialで用いられたものであるが、NASCETの方が狭窄率は低めにしやすい、わが国での血栓内膜剥離術の適応を決める場合にはNASCETの方がよく用いられている。超音波で高度狭窄例の評価を行う場合、カラードプラで内腔を描出すると少し血管外にはみ出す傾向があるので、過小評価しがちになるため注意が必要である。

このように直接狭窄率を計測する方法以外

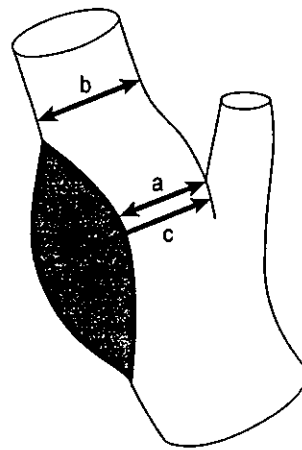
に、狭窄直後の血流速度を計測することで、狭窄率を求める方法もある。狭窄直後の血流速度は、狭窄が強くなるにつれ上昇し、95%を超えると低下してくるが、血流波形は乱流パターンを示すので、慣れれば見逃すことはない。狭窄率の目安として、peak systolic velocityが200 cm/secを超えるとNASCETで70%以上の狭窄が存在するという基準を用いている。血流速度を用いると、石灰化のため内腔がみえない場合にも、狭窄の有無をある程度推測できるので、利用価値が高い。

（内頸動脈遠位部の狭窄）

高周波のリニアプローベは高分解能で詳細な画像の描出が可能であるが、到達深度が浅く、少し深い場所にある血管は描出できない。日本人の頸動脈分岐部は高位にあることが多く、内頸動脈の遠位部が十分に描出できない例も少なくない。このような場合に、低周波数のセクタプローベやコンベックスプローベを用いると、遠位部の描出が可能となる。低周波数であるためもちろん血管内腔をBモードできれいに描出することはできないが、カラードブラで血管の走行を確認し、血流速度のstep upがないかを調べることにより、遠位部の狭窄を見落とすことがなくなる(図9)。



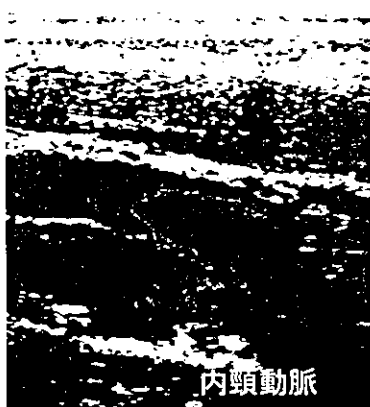
【図7】 均一なplaque(a)と不均一なplaque(b)



$$\text{NASCET} : \frac{b-a}{b} \times 100\%$$

$$\text{ECST} : \frac{c-a}{c} \times 100\%$$

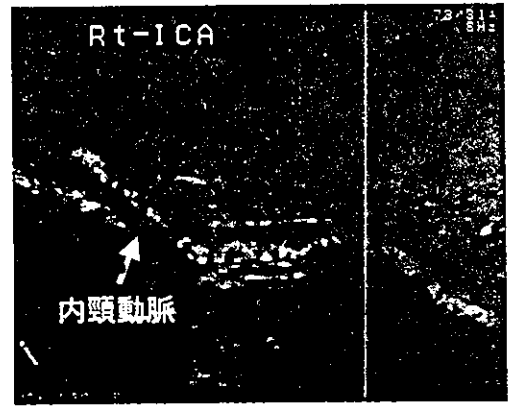
【図8】 長軸像での狭窄率計測：NASCETとECSTの違い



リニア (7.5MHz)



セクタ (3.5MHz)



コンベックス (3.5MHz)

【図9】 リニア、セクタとコンベックスプローベによる、内頸動脈遠位部の描出

リニアプローベでは遠位部が全く描出されない例でも、セクタやコンベックスプローベでは、かなり遠位部まで描出が可能。コンベックスは画像がきれいであるが、セクタに比べドブラで血流速度を測る場合に入射角度がつきにくい。

臨床的意義

IMTは動脈硬化の初期病変として注目を集めており、数多くの報告がある。加齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病などの粥状硬化のリスクファクターの存在、心筋梗塞、ASOなどの動脈硬化性疾患の存在によりIMTは肥厚する。さらに将来の動脈硬化性疾患発症の予測因子としても役立つ¹⁾、スタチン²⁾やCa antagonist³⁾によるリスクファクターの治療で、IMTが薄くなるという報告が相ついでいる。

plaqueについては、plaque scoreが高いと脳梗塞の発症率が上昇すること⁴⁾、血中高感度CRP濃度が高いとplaque scoreが増加することが報告されている⁵⁾。plaqueは大きさや数だけでなく、そのエコー性状が脳梗塞の発症のリスクとして重視されている。すなわち前述したように、低輝度plaqueは粥腫や血腫で構成されているため、脆く塞栓源となりやすいと考えられている⁶⁾。

狭窄率が高いと当然、脳血管障害のリスクが増し、高度狭窄例では血栓内膜剥離術や血管内治療の適応も出てくる。頸動脈病変が脳梗塞の原因となっている場合には、NASCETで70%以上の狭窄例は血栓内膜剥離術の適応がある。欧米のデータではこのような狭窄例を保存的に

治療すると2年間で26%に脳梗塞が再発するのに対して、外科的治療を行うと9%に抑制されたとされている⁷⁾。一方、無症候性の場合、NASCETで60%以上の頸動脈病変に関しては、保存的に治療すると5年間に10.6%脳梗塞が発症したのに対して、外科治療群では5.8%に抑制され、外科治療が有効と報告されている⁸⁾。しかし、無症候性の病変の場合は5年間の追跡結果で、年間の脳梗塞発症率もそう高くないので、周術期合併症が3%以下の施設で施行しないと有効な結果が得られないとされている。また最近、血管内治療が選択されることも多くなってきたが、血栓内膜剥離術とどちらを選択するかを決める要素として、plaqueのエコー性状を用いている。すなわち、低輝度plaqueは脆弱であるため血管内治療を行ったとき症候性のdistal embolismをきたす危険性が高いので、当センターでは手術を選択するようにしている。

おわりに

頸動脈エコーは手軽に行える検査で、2002年労災法の二次検診項目に採用されたこともあり、全国的にも広く普及しつつある。しかしまだ十分に検査の標準化が行われておらず、pitfallもあるので、これからも研鑽を積みながら検査を行っていく必要がある。

参考文献

- 1) O' Leary, DH et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340 : 14-22, 1999
- 2) Hodis, HN 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
- 3) Simon, A et al : Differential effects of nifedipine and camilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 103 : 2949-2954, 2001
- 4) Handa, N et al : Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 26 : 1781-1786, 1995
- 5) Hashimoto, H et al : C-reactive protein is an

- independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104 : 63-67, 2001
- 6) Mathiesen, EB et al : Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis : The Tromso Study. *Circulation* 103 : 2171-2175, 2001
- 7) 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
- 8) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273 : 1421-1428, 1995

心臓血管外科部門からみた脳卒中

坂東興 長束一行* 由谷親夫**

BANDO Ko, NAGATSUKA Kazuyuki, YUTANI chikao

国立循環器病センター 心臓血管外科 *国立循環器病センター 脳神経内科 **国立循環器病センター 臨床検査部病理

心臓外科の手術成績は著しく向上している一方、対象患者が高齢化し、合併症の多い患者の手術が増えるにつれ、術後の脳梗塞や脳出血は増加傾向にある。高齢者の周術期における脳梗塞では atheromatous plaque や大動脈壁の石灰化に起因するものが多く、感染性心内膜炎では術前から vegetation に起因する脳梗塞、mycotic aneurysm の破裂による脳出血が脳合併症の大きな原因となる。周術期における脳梗塞の予防には、atheromatous plaque などの病変の的確な把握が最重要であり、感染性心内膜炎に対する手術では、最適な手術時期の選択が肝要である。遠隔期における脳梗塞は、併手術後の抗凝固療法に起因するものが多く、心房細動などの不整脈と高齢が重要な危険因子である。現在のワルファリンコントロールのみでは、こうした合併症を完全に予防することは困難であり、抗凝固療法の更なる改善が求められる。

KEY WORD / 脳梗塞, 脳出血, atheromatous plaque, 感染性心内膜炎, 抗凝固療法

【はじめに】

心臓血管外科手術自体の成績は過去50年の歴史のなかで、飛躍的に進歩し、周術期（術後30日以内）の死亡率も2～3%くらいにまで減少しているが、手術後の脳卒中（脳梗塞および脳出血）の頻度は逆に増加している。

たとえば、冠動脈バイパス（CABG）の予後に関するクリーブランドクリニックの報告によれば、1970年代前半には脳卒中は周術期死亡原因の10%以下であったが、1980年代以降20%以上を占めるようになってきている¹⁾。この原因として、高齢な患者が増えたこと、糖尿病患者や低左室機能患者に対する手術数の増加したことなどがあげられる。心臓血管外科領域における脳卒中はこうした周術期に起こるもの以外に遠隔期に起こるものもあり、またその機序もさまざまである。本稿では、

心臓血管外科領域における脳卒中について、周術期に起こるものと遠隔期に起こるものに分け、その機序、頻度およびその対処法について概説する。

【I. 心臓手術後周術期の脳梗塞および脳出血】

1. 大動脈病変に起因する脳梗塞

現在ではオフポンプの冠動脈バイパスを除き体外循環および心停止を必要とする手術がほとんどであるが、体外循環の cannulation や大動脈の遮断および遮断解除に伴い、atheromatous plaque (図①) や石灰化した大動脈壁 (図②) の一部がはがれ、脳梗塞の原因となる場合がある。心臓手術の各操作中、どの段階で embolization が起こっているかを sonogram で調べたものを図③に示す。大動脈遮断解除 (cross clamp off) に起因するものが12%と最も多く、それにつづいて、冠動脈バイパス

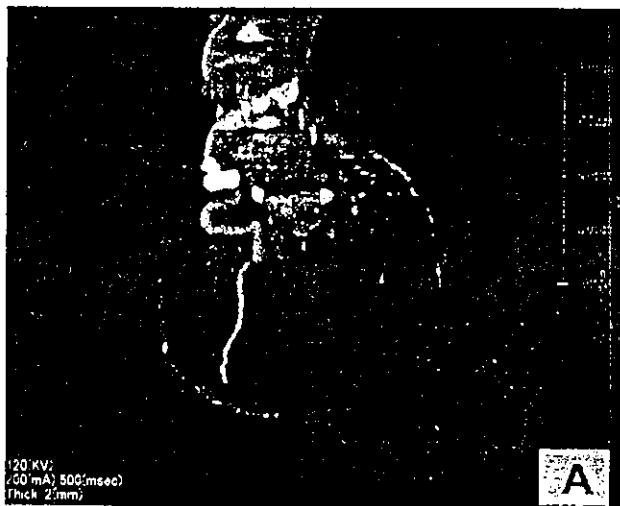
の中樞吻合の際に用いる side clamp による遮断とその解除が原因としてあげられるが、注目すべきなのは、全体の約半数が体外循環のいずれの時期にも起こりうるということである。

大動脈病変に起因する脳梗塞の予防法の第一は、どの部位に atheromatous plaque や石灰化があるか確認し、その部分での遮断を回避することである。大動脈壁の atheromatous plaque や石灰化の診断は、用手的に大動脈壁の性状を観察するのが現在でも最も頻繁におこなわれているが、経食道 echo (TEE) で高度な atheromatous plaque があっても、その 70% は用手的な観察では診断

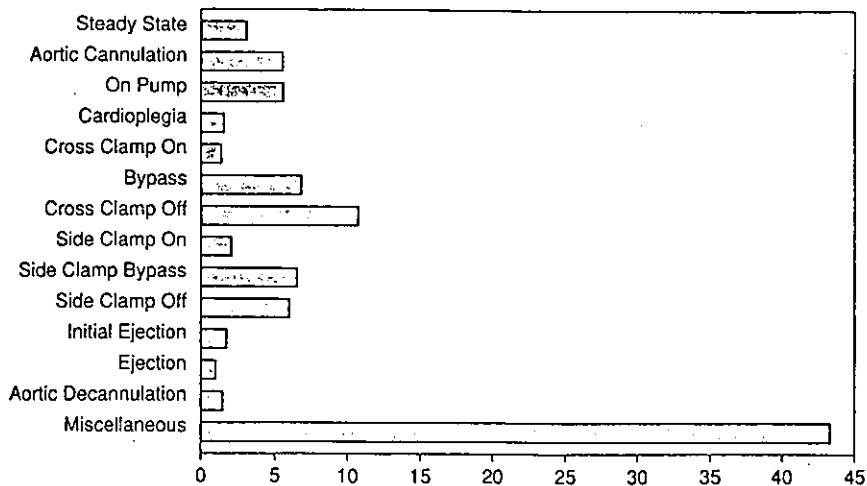
できていないと報告されている²⁾。Plaque や石灰化の診断として TEE と直接 echo の端子を大動脈壁にあてる epiaortic echo を比較すると、上行大動脈の中樞側 1/3 では両者に差はないものの、それより末梢側および大動脈弓部では epicardial echo の方が明らかに病変の検出力は高かった³⁾。Atheroma や石灰化を見出した場合は、cannulation の位置を femoral artery や atheroma の末梢側に変更したり、大動脈遮断をおこなわずに心室細動下に手術をおこなうなどの予防法がとられる。こうした努力によりこれまで冠動脈バイパス後約 5~6% の症例に脳梗塞が起こっていたが、それを 0.76% までに減少するこ



図① atheromatous plaque の病理標本



図② 石灰化した大動脈壁



図③ 冠動脈バイパス手術の各段階における塞栓形成の頻度 (n=167)
(Stump DA et al, Neurosurgery, 1996¹⁰⁾ より引用)

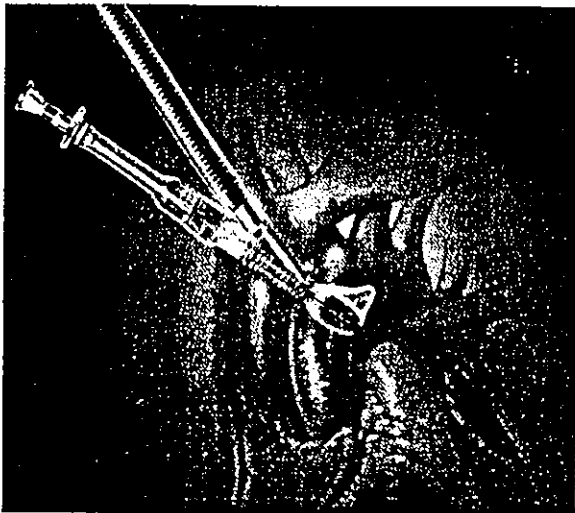


図4 Embol-X systemによる大動脈内のfilter

とができたとの報告もある⁴⁾。さらに、最近cannulationの際に大動脈内にfilterを入れる試みがなされ(図4)、randomized trialでその効果が証明されている⁵⁾。

●2. 感染性心内膜炎に伴う脳梗塞および脳出血

感染性心内膜炎(Infected endocarditis: IE)の患者のうち30~40%は脳梗塞や脳出血といった脳合併症を併発する⁶⁾。脳出血の原因としてmycotic aneurysmの破裂、septic arteritisの破裂、脳梗塞部位が出血性梗塞へと変化した場合などがあげられる。Mycotic aneurysmはIEの2~10%に起こり、その半数が脳内の血管に発症する。

心臓外科的に問題なのは、すでに脳梗塞や脳出血を発症しているIEの患者の手術をいつおこなうかということである。Eishiらの全国集計⁷⁾によれば、脳梗塞や脳出血の発症24時間以内に手術をおこなった場合の死亡率は66%で一方3週間以降まで待機して手術をおこなった場合の死亡率は7%である。また同様に発症24時間以内に手術をおこなった場合、脳卒中症状の悪化が46%にみられたのに対し、3週間以降では2.3%にしかみられなかったとしている。しかしながら、vegetationによる塞栓性症状がつつぎと起こる場合や心不全の著しい悪化がみられる場合など、手術を余儀なくされる場合もあり、手術時期の決定には苦渋の決断を迫られることも多い。図5は大動脈炎症候群の3回目の弁置換後に人工弁の感染性心内膜炎を起こし、mycotic aneurysm

が破裂した症例のCT像である。脳神経外科に依頼しstentを挿入の後、3ヵ月後に再度homograftによる人工弁置換術を施行し、救命しえた症例である。一方、図6①は同様の弁置換後の感染性心内膜炎にて、入院3日目に広範囲の脳出血を起こし、手術待機中に、vegetationが左冠動脈入口部を塞ぐ形となり、死亡した症例のCT像(図6②)と剖検所見(図7)である。このような症例では、脳合併症を起こす以前のわずかなgolden timeに手術をおこなう以外、救命する手立てはないと考える。

●3. その他の脳梗塞

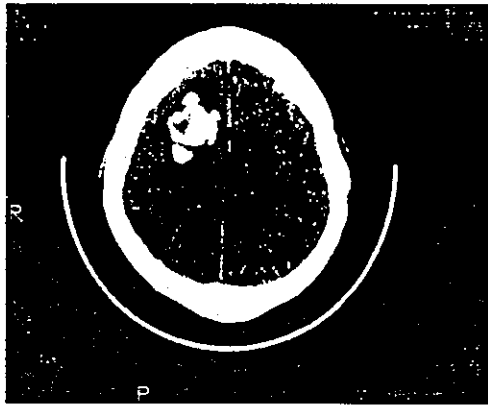
その他の周術期の脳梗塞の原因としては、術後不十分なair抜きが原因で起こる、空気塞栓症や、不十分な抗凝固剤投与による血栓塞栓症などがある。前者は手術を終了する前に術中のTEEでairが十分に抜けきっていることを確認することが肝要であり、また術野に二酸化炭素を流すことで、以前よりは簡単にair抜きがおこなえるようになっている。これは二酸化炭素が空気よりその比重が重いことと血液中に溶けやすい原理を利用している。また左房や左心室の拡大傾向の強い症例や左室機能の著しく低下している症例では、不十分な抗凝固により血栓症を起こす可能性があり、止血が十分確認できた時点でヘパリンの持続投与を開始し、INRが治療域(2.0-3.0)に達するまで継続する必要がある。

Ⅱ. 心臓手術後遠隔期における脳梗塞および脳出血

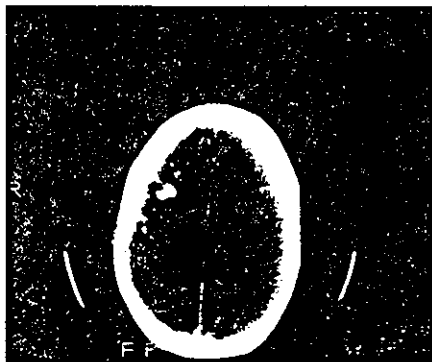
心臓手術後遠隔期における脳卒中の頻度は冠動脈バイパスを受けた患者では、加齢、頸動脈病変や高血圧、左心機能の低下といった患者自体のもつ危険因子に大きく左右される。一方、弁手術を受けた患者では弁の種類を含め、受けた手術の種類と抗凝固のあり方に大きく左右される。本項では、とくに術後の治療により大きく左右される弁手術後の抗凝固と脳梗塞の危険性を中心に述べる。

●1. 大動脈弁手術後の脳梗塞とその予防

大動脈弁手術には大動脈弁置換術と大動脈弁形成術があり、大動脈弁形成術では、基本的に抗凝固は必要としない。一方大動脈弁置換術は、機械弁、生体弁、自己肺動脈弁(Ross手術)、Homograftによる置換など多くの選択肢がある。機械弁ではワルファリンによる抗凝固を



図⑥ Mycotic Aneurysmの破裂時CT像



図⑧ 大動脈炎症候群を伴う大動脈弁閉鎖不全に対するBentall手術後の感染性心内膜炎に伴う脳出血

図⑦ 図⑥の症例における剖検所見

継続する必要がある一方、生体弁では心房細動がないかぎり、術後3ヵ月だけのワルファリン投与を必要としその後はアスピリンの投与で十分である(表①)。一方Ross手術やHomograftによる弁置換では、術後抗凝固をまったく必要としないか、または、アスピリンのみの投与でよい。しかしながら、表①に示すように、心房細動や左室機能低下などthromboembolismの危険因子をもつ症例ではワルファリンの投与が必要であり、INRは2.0-3.0でコントロールされるのが適当である⁸⁾。

2. 僧帽弁手術後の脳梗塞とその予防

僧帽弁手術には大動脈弁と同様、僧帽弁形成術、機械弁および生体弁による僧帽弁置換術がある。僧帽弁形成術と生体弁による僧帽弁置換術後では、心房細動などの危険因子がないかぎり、術後3ヵ月のみワルファリンを投与し、その後はアスピリンの投与のみでよい。しかしながら、術後も心房細動が残る症例では、確実にワル

ファリン投与がおこなわれなければならないことを強調したい。過去25年間に国立循環器病センターにおいておこなわれた僧帽弁形成術363例のうち脳梗塞を起こした20例のうち19例は術後心房細動のあった症例で18例はワルファリンを投与されていないか(11例)、抗凝固が不十分な症例(8例)であった。逆に言えば、心房細動などの危険因子をもつ症例でも、僧帽弁形成術の場合は、確実な抗凝固をおこなっていれば、そのほとんどの症例で遠隔期の脳梗塞が予防できることになる。

一方、機械弁や生体弁でも術後心房細動などの危険因子をもつ症例では、継続的にワルファリン投与がおこなわれなければならない。僧帽弁置換後のワルファリンコントロールに関する現在の問題点は、たとえINRを治療域にコントロールしていても、とくに術後心房細動のある症例では脳梗塞が起こりうるということである。

たとえば、国立循環器病センターの統計によれば、生体弁による僧帽弁置換387例中、49例に脳梗塞が発症し、

表① 人工弁置換患者の抗血栓療法に関する勧告 (Bonow RO *et al*, *Circulation*, 1998⁸⁾ より引用)

適応	薬物	クラス
1. 弁置換術後3ヵ月未満	ワルファリン, INR2.5~3.5	I
2. 弁置換術後3ヵ月以降		
A. 機械弁		
AVRで危険因子*なし		
二葉弁またはMedtronic Hall弁	ワルファリン, INR2~3	I
ほかのディスク弁またはStarr-Edwards弁	ワルファリン, INR2.5~3.5	I
AVR+危険因子*	ワルファリン, INR2.5~3.5	I
MVR	ワルファリン, INR2.5~3.5	I
B. 生体弁		
AVRで危険因子*なし	アスピリン, 80~100mg/日	I
AVR+危険因子*	ワルファリン, INR2~3	I
MVRで危険因子*なし	アスピリン, 80~100mg/日	I
MVR+危険因子*	ワルファリン, INR2.5~3.5	I

AVR: 大動脈弁置換, MVR: 僧帽弁置換

*: 危険因子: 心房細動, 左室機能不全, 血栓塞栓症の既往歴, 凝固亢進状態

そのうち28例はワルファリンが投与され、なおかつ、脳梗塞の直前のINRが治療域にあった症例であった。さらに機械弁による僧帽弁置換術812例のうち75例に遠隔期脳梗塞が起こっているが、そのうち65例はワルファリンを服用しており、かつINRも治療域にあった症例である。これらの結果はワルファリンのみによる抗凝固療法の不十分さを示唆するものであり、現在われわれはワルファリン+プラセボとワルファリン+アスピリン腸溶錠の二重盲検による多施設共同Randomized Control Study (JaSWAT study) をおこなっている。

3. 観血的治療をおこなう場合の抗凝固療法

外科手術など観血的治療をおこなう場合は、ワルファリンを手術の4~5日前より停止し、同時にヘパリン(10,000U/dayまたは5,000U/q 12 hours)を開始する。観血的な歯科治療に際しては、これまで科学的な根拠がなく、3日間のワルファリンの中止が推奨されていたが、この期間に実際に脳梗塞を起こす例もみられ、現在では、INRが治療域(2.0-3.0)にあるかぎりには、ワルファリンを継続しながら、歯科治療を続けることが奨められている⁹⁾。

【 おわりに 】

心臓外科領域におけるおもだった脳梗塞と脳出血の原

因とその対策について述べた。

心臓外科の対象患者が高齢化し、重症化するなか、周術期ならびに遠隔期における脳卒中の危険性は以前より増している。こうした状況下で、脳梗塞や脳出血をいかに予防するか、その重要性が今日ほど問われている時期はないであろう。心臓外科医は自分が手術した患者の長期遠隔成績にまで責任をもつべきであり、今後も脳神経内科、脳神経外科とさらに連帯を強めながら、周術期ならびに遠隔期における脳卒中の原因究明とその予防に努めなくてはならない。

●文 献●

- 1) Cosgrove DM *et al*: Primary myocardial revascularization: Trends in surgical mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 673-684, 1984
- 2) Davia-Roman VG *et al*: Atherosclerosis of the ascending aorta: Prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients. *Stroke* 25: 2010-2016, 1994
- 3) Sylvris S *et al*: The intraoperative assessment of ascending aortic atheroma: Epi-aortic imaging is superior to both transesophageal echocardiography and direct palpitation. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 11: 704-707, 1997
- 4) Trehan N *et al*: Significantly reduced incidence of stroke during coronary artery bypass grafting using transesophageal echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 11: 234-242, 1997

- 5) Banbury MK *et al* : Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery : A multicentered randomized trial of 1,289 patients. *Ann Thorac Surg* 76 : 508-515, 2003
- 6) Mansur AJ *et al* : The complications of infective endocarditis : A reappraisal in the 1980's. *Arch Intern Med* 152 : 2428-2436, 1992
- 7) Eishi K *et al* : Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications : Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110 : 1745-1755, 1995
- 8) Bonow RO *et al* : ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease : Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 98 : 1949-1984, 1998
- 9) Hirsh J *et al* : American Heart Association/American College

of Cardiology Foundation guide to Warfarin therapy. *J Am Col Cardiol* 41 : 1633-1652, 2003

- 10) Stump DA *et al* : Emboli detection during cardiopulmonary bypass. In : *Neurosonology*, ed by Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR, Mosby, St Louis, 1996, pp.252-255

ばんどう・こう

坂東 興 国立循環器病センター心臓血管外科医長
1957年、徳島県生まれ。

1983年、岡山大学医学部医学科卒業。1987年、岡山大学大学院医学研究科終了。1988～1990年、Johns Hopkins大学心臓外科特別研究員。1990年～1991年、岡山大学第2外科研究生。1991～1992年、アメリカ胸部外科学会第40代グラハムフェロー。1992～1993年、ピッツバーグ大学胸部心臓外科フェロー。1993～1994年、メーヨークリニック心臓血管外科アドバンストクリニカルフェロー。1994～1996年、インディアナ大学胸部心臓外科講師。1996～1998年、インディアナ大学胸部心臓外科助教授。1998～、現職。専門は、成人および小児の心臓血管外科、心移植、心肺移植。研究テーマは、心臓血管外科手術と脳合併症、高次脳機能に及ぼす影響、胎児心臓手術、心移植、心肺移植。趣味は、マラソン、読書。

卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究 ～超音波診断による深部静脈血栓との関連から～

永野 恵子 大坪 亮一 矢坂 正弘 梶本 勝文
大江 洋史 長東 一行 成富 博章

要旨：発症3カ月以内の卵円孔開存を有する脳塞栓症63例に下肢静脈エコーをおこない、深部静脈血栓症(DVT)の有無と治療薬、再発との関連を検討した。DVTを26例にみとめた。2次予防としてワルファリンまたは抗血小板薬が投与された。平均14.6カ月の観察期間中63例中6例に再発をみとめた。DVT陽性の3例は、全例ワルファリンが投与されていたが、再発時INRは1.7未満であり、2例に心房中隔瘤の合併があった。DVT陰性3例は、全例大動脈粥状硬化病変を合併していた。DVT陽性、とくに心房中隔瘤合併例では厳密なワルファリンコントロールが必要なこと、DVT陰性例では動脈硬化の関与が少なくないことが示唆された。

(臨床神経, 44:7-13, 2004)

Key words: 奇異性脳塞栓症, 右左シャント, 卵円孔開存, 静脈エコー, 深部静脈血栓症

はじめに

卵円孔開存(patent foramen ovale: PFO)などの右左シャントによる奇異性脳塞栓症は、これまで原因不明とされてきた脳梗塞や若年者脳梗塞の原因の1つとして、近年注目されている。原因不明の脳梗塞患者のうちPFOは約半数にみられ、若年者脳梗塞でおよそ3割がPFOによる奇異性脳塞栓症とされている¹⁾²⁾。また、全脳塞栓症のうちPFOを介する奇異性脳塞栓症は、1.8~12.8%と報告されている³⁾⁴⁾。

しかし、PFOは健康人でも約2~3割にみとめられ、PFOを有する脳梗塞症例においても、その発生機序は必ずしも奇異性塞栓とはかぎらない⁵⁾。奇異性塞栓症の栓子形成部位は主として静脈系であるが、静脈系の評価をもふくめた検討がなされている報告は少ない。そこで今回われわれは、PFOを有する脳塞栓症例において、深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)の有無と、治療薬、再発との関連について検討をおこなったので報告する。

対象と方法

対象は1999年6月から2001年12月の期間に当院に入院した、発症3カ月以内の塞栓性機序の虚血性脳血管障害患者のうち、PFOが確認され、下肢静脈エコーによりDVTの有無を評価しえた連続63例である(男性40例、女性23例、平均年齢63±12歳、脳梗塞49例、一過性脳虚血発作14例)。対象患者の選択は、以下のようにおこなった。すなわち、①

経食道心エコー図(transesophageal echocardiography: TEE)でPFOの存在が確認されること、②症候の突発完成、頭部CTあるいはMRI上辺縁が明瞭な皮質を含んだ梗塞巣や出血性梗塞、血管撮影上栓子陰影、再開通現象など、塞栓性機序が推測されること、③頭頸部動脈の50%以上の狭窄性病変、塞栓源性心疾患が除外できること、以上の3項目を満たすものを対象とした。①~③の項目を満たす塞栓性機序の虚血性脳血管障害64例中、下肢静脈エコーを施行しえたのは63例であった。RI venographyでDVTが評価された1例は、下肢静脈エコーを施行できなかった。

TEEは、アロカ社製Pro Sound SSD 5500(5MHz multiplane探触子)をもちい、右左シャント性疾患、心房中隔瘤(atrial septal aneurysm: ASA)、心内血栓、モヤモヤエコー、胸部大動脈動脈硬化性病変の有無を評価した。PFOの診断は神田らの報告に準じておこなった⁶⁾。すなわち、①はじめにValsalva負荷をかけ、その解除直後の左房を観察した。②次に3方活栓でつないだ2本の注射器をもちい、生食9mlと空気1mlを攪拌し空気のマイクロバブルを作成し、Valsalva負荷をかけ、この状態でマイクロバブルを混じた生食を肘静脈から静注し、右房内がバブルで満たされた直後に負荷を解除して左房を観察した。PFOの判定は②の左房内粒状エコーが3心拍以内に出現し、その個数や輝度が①より勝るばあいを陽性とした。

下肢静脈エコーは、東芝社製Power Vision(7.5MHz linear探触子)をもちい、大腿静脈は仰臥位、膝窩静脈は腹臥位あるいは坐位、下腿以下(前脛骨静脈、後脛骨静脈、腓骨静脈、ヒラメ静脈、腓腹静脈)は坐位で観察した。血栓は、血栓エコー

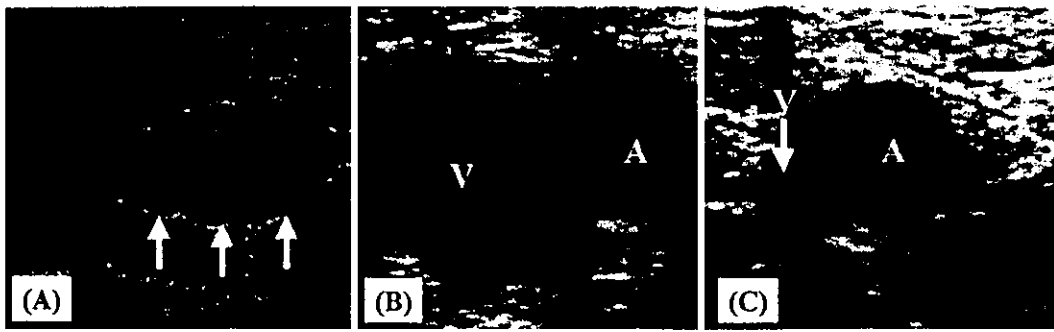


Fig. 1 Ultrasound detection of deep vein thrombosis

(A) : A thrombus is detected in the soleal vein as echogenic material locating within the lumen of the vein.

(B)-(C) : The vein is scanned with compression technique. The compressibility of vein is assessed by pressing on the vein with the transducer probe. Results are judged to be either noncompressible or fully compressible. The lack of compressibility indicates the presence of deep vein thrombosis (B). Compressible vein without residual lumen indicates the absence of deep vein thrombosis (C).

A, artery; V, vein

の存在か、探触子で静脈を圧迫して静脈内の非圧縮部分の存在から診断した (Fig. 1)。

頭頸部動脈、心疾患の評価には、以下の検査をもちいた。頭頸部超音波検査、脳血管撮影またはMRAで頭蓋内外血管の評価をおこない、経胸壁心エコーと12誘導心電図、長時間心電図モニタリングを72時間以上おこなった。これらの検査により、頭頸部動脈の50%以上の狭窄性病変、塞栓源性心疾患(心房細動、心弁膜症、心筋症、人工弁、心室瘤を有する心筋梗塞、急性心筋梗塞)を有するばあい、対象から除外した。

二次予防としては、抗血小板薬(アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール)、ワルファリンが使用された。使用薬剤の種類、および投与量については、各主治医が設定した。追跡調査として、2002年3月に診療録の確認、または電話による聞き取り調査を全例におこない、症候性虚血性脳血管障害の再発を来したか否かを判定した。

DVT陽性と陰性例間で、平均年齢、性別、高血圧症、糖尿病、高脂血症の有無、ASA合併、大動脈弓部粥腫病変の有無、入院時 thrombin-antithrombin III complex (TAT)、D-dimer、antithrombin III (ATIII) 値、入院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、退院時 modified Rankin Scale (m-RS)を比較検討した。次に二次予防薬剤と虚血性脳血管障害再発との関連について検討をおこなった。

統計学的検討では、性別、高血圧症、糖尿病、高脂血症、ASA合併、大動脈弓部粥腫病変の有無の比較には χ^2 testを、平均年齢、TAT、D-dimer、ATIII、入院時 NIHSS、退院時 m-RSの比較には、Mann-Whitney U testをもちい、それぞれ危険率5%未満をもって有意とした。

結 果

1. 下肢静脈エコー所見

入院から検査日までの期間は4~114日で、中央値は14日

Table 1 Localization of venous thrombosis in 26 stroke patients with patent foramen ovale

Localization	No. of patients	(%)
Femoral vein	1	(4%)
Popliteal vein	1	(4%)
Peroneal vein	5	(19%)
Posterior tibial vein	2	(8%)
Muscular vein	17	(65%)
Soleal vein	16	(61%)
Sural vein	1	(4%)

であった。63例のうち26例(41%)にDVTをみとめた。血栓の部位は、大腿静脈1例(4%)、膝窩静脈1例(4%)腓骨静脈5例(19%)、後脛骨静脈2例(8%)、ヒラメ静脈16例(61%)、腓腹静脈1例(4%)であった。26例中24例、92%が下腿に局限していた(Table 1)。大腿静脈に血栓をみとめた1例以外はすべて、下肢の症状はなかった。血栓をみとめた26例中20例にRI venographyを施行しているが、このうちDVTを検出できたのは7例のみであった。

2. 患者背景因子 (Table 2)

DVT陽性群は、有意に高齢(平均 69 ± 10 歳 vs 60 ± 12 歳, $p=0.006$)で、女性が多かった(58% vs 22%, $p=0.003$)。高血圧症(77% vs 57%)、糖尿病(31% vs 27%)、高脂血症(50% vs 38%)の有無、ASA合併(31% vs 16%)、大動脈弓部粥腫病変(38% vs 46%)の有無、入院時 NIHSS (中央値1 vs 1)には有意差がみとめられなかった。凝血学的検査では、D-dimerがDVT陽性群で高い傾向にあった($2.7 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ vs $0.8 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$, $p=0.07$)が、TAT($5.4 \pm 5.4 \mu\text{g/l}$ vs $5.3 \pm 10.9 \mu\text{g/l}$)、ATIII($94.2 \pm 18.4 \text{mg/dl}$ vs $95.8 \pm 12.6 \text{mg/dl}$)値には有意差はなかった。DVT陽性群におけるD-dimer値を血栓検出部位別にみると、筋枝静脈に血栓をみとめた17例中3

Table 2 Clinical characteristics in the patients with and without deep vein thrombosis

	DVT (+) (n = 26)	DVT (-) (n = 37)	p-value
Age, mean \pm SD, y	68.5 \pm 9.9	59.7 \pm 12.4	0.006
Female, n (%)	15 (58)	8 (22)	0.003
Risk factors, n (%)			
Hypertension	20 (77)	21 (57)	n.s.
Diabetes mellitus	8 (31)	10 (27)	n.s.
Hyperlipidemia	13 (50)	14 (38)	n.s.
Atrial septal aneurysm, n (%)	8 (31)	6 (16)	n.s.
Complicated aortic arch lesions, n (%)	10 (38)	17 (46)	n.s.
NIHSS score on admission, median	1	1	n.s.
Blood-coagulation parameters, mean \pm SD			
D-dimer (μ g/ml)	2.7 \pm 4.3	0.8 \pm 0.8	0.07
TAT (μ g/l)	5.4 \pm 5.4	5.3 \pm 10.9	n.s.
AT III (mg/dl)	94.2 \pm 18.4	95.8 \pm 12.6	n.s.

DVT, deep vein thrombosis; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TAT, thrombin-antithrombin III complex; AT III, antithrombin III; n.s., not significant

Table 3 Preventive therapy in patients with and without deep vein thrombosis

	DVT (+) (n = 26)	DVT (-) (n = 37)
	No. of patients (%)	No. of patients (%)
Anticoagulant therapy	16 (62)	16 (43)
Antiplatelet therapy	4 (15)	17 (46)
Warfarin and Antiplatelet therapy	6 (23)	4 (10)

DVT, deep vein thrombosis

例(18%), 筋枝静脈より中枢側に血栓をみとめた症例9例中6例(67%)が高値を呈しており, 筋枝静脈より中枢側に血栓をみとめた例は, 筋枝内のみに血栓をみとめた例より有意にD-dimerが高値であった(5.9 \pm 5.9 μ g/ml vs 0.9 \pm 1.0 μ g/ml, $p=0.01$). 退院時m-RSの中央値はいずれも0で, DVTの有無に関係なく転帰が良好のものが多かった。

3. 二次予防薬剤

DVT陽性例(26人)の治療は, ワルファリン単独16例(62%), 抗血小板薬単独4例(15%), ワルファリンと抗血小板薬の併用6例(23%)であり, DVT陰性例(37人)では, ワルファリン単独16例(43.2%), 抗血小板薬単独17例(45.9%), 併用4例(10.2%)であった(Table 3)。

DVTが見つかった後もワルファリンを使用しなかった理由として, 患者が拒否したものが1例, 虚血性心疾患のため抗血小板薬を中止できず, また併用は出血合併症のリスクがあると判断されたものが1例, 入院経過中にDVTが自然消失していた例が2例であった。

ワルファリン使用例についてみると, DVT陽性例における退院後追跡期間中の平均INRは, 単独使用時1.93 \pm 0.74, 抗血小板薬との併用時1.93 \pm 0.11であった。DVT陰性例では, ワルファリン単独時1.89 \pm 0.25, 併用時1.70 \pm 0.33であり, DVT陽性例と有意差はなかった。

抗血小板薬については, DVT陽性例では抗血小板薬単独は

アスピリンが2例, アスピリン+チクロピジンが1例, アスピリン+シロスタゾールが1例, ワルファリン併用はアスピリンが4例, チクロピジンが2例であった。DVT陰性例では抗血小板薬単独はアスピリンが13例, チクロピジンが1例, アスピリン+チクロピジンが1例, アスピリン+シロスタゾールが2例, ワルファリン併用はアスピリンが3例, チクロピジンが1例であった。

また, 観察期間中に抗血栓薬の種類が変更されていた症例は, 抗血小板薬からワルファリンに変更された1例のみであった。

4. 再発例の検討

再発は63例中6例(10%)にみられた(Table 4)。今回の検討では, 全再発率は7.8%/人・年であった。また, ASAの有無に注目して集計すると, ASA陽性例の14%(14例中2例), 陰性例の8%(49例中4例)に再発がみられていた。

DVT陽性群における再発例は, 2例が脳梗塞, 1例がTIAであった。脳梗塞については2例とも奇異性塞栓症の再発と考えられた。3例とも治療薬はワルファリンであったが, 再発時のINRは全例1.7以下であった。3例のうち, 2例にASAの合併がみられていた。再発後退院時の転帰は, TIAの1例をのぞき, 前回入院時より悪化していた。

DVT陰性群における再発例は, 3例全例が脳梗塞であった。治療薬は1例がワルファリン, 2例が抗血小板薬であ