

2 ラクナ梗塞の成因

ラクナの成立については、直径3～7mm程度の小さいラクナは、その部位を灌流する直径200μm以下の血管壁に生じる高血圧と関連の深い脂肪硝子変性(リポヒアリノーシス)、あるいは血管壊死(angionecrosis)による閉塞に由来するものが多い。ちなみにこのような血管病変は脳出血の成因ともなる。そのほか、穿通枝動脈の微小粥腫、主幹動脈のアテローム硬化による穿通枝入口部での閉塞(branch atheromatous disease ; BAD)、心あるいは太い動脈に由来する小血栓による閉塞、稀に小動脈の解離もラクナの原因になる(図1)。したがって、機序による分類では、血栓性、塞栓性、血行力学的のいずれの可能性も有する。

3 ラクナ梗塞の頻度

近年、アテローム血栓性脳梗塞の増加、ラクナ梗塞の減少が指摘されているが、脳梗塞の約3分の1を占める。図2に脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(平成12年、研究代表者：山口武典)³⁾で示された脳梗塞の臨床病型別頻度を示す。

4 ラクナ梗塞の症状・予後

古典的ラクナ症候群は、pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome, sensorimotor strokeなどがある⁴⁾。Pure motor hemiparesisが最も多い。Fisherは、通常ラクナでみられない症候として、失語・失行・失認などの皮質症状、単麻痺、同名半盲、健忘・意識障害・痙攣などを挙げている。ラクナ梗塞でも発症後症状の進行する進行性脳梗塞が20～30%認められる。ラクナ梗塞の予後は、きわめて良好で、脳卒中急性期患者データベース⁵⁾の結果では、退院時(平均33日)のmodified Rankin Scaleは、0(17.7%)、1(41.8%)、2(17.3%)、3(9.3%)、4(10%)、5(3.0%)、6(死亡)(0.1%)であった。

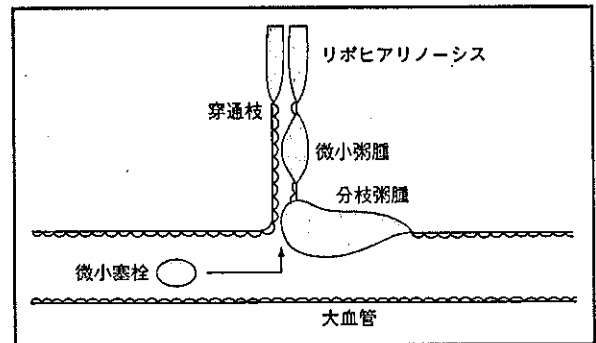


図1 ラクナ梗塞の発生機序¹⁾

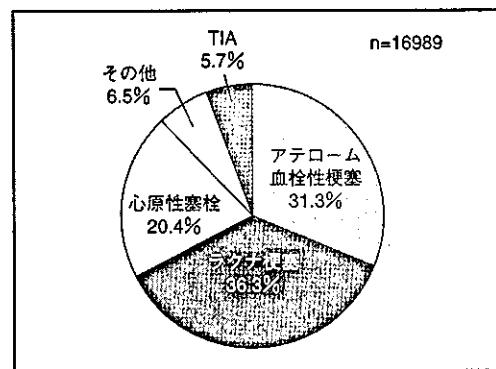


図2 脳梗塞の病型別頻度³⁾

5 ラクナ梗塞の診断

MRI, CTがその診断に用いられる。ラクナ梗塞では、多発性病変が多く、MRI拡散強調画像が責任病巣の確認に有用である(図3)。ラクナ梗塞においても血管病変の確認のため頭蓋内・頭蓋外の血管病変の有無を確認する必要がある。1989年Caplan⁷⁾は、アテローム硬化による穿通動脈の入り口の狭窄あるいは閉塞によるものをbranch atheromatous disease (BAD)と提唱した。梗塞巣は15mmを超えるgiant lacuneを呈することが多い。進行性脳梗塞になりやすく、治療にもかかわらず症状の進展を阻止できない例も多い。BADはNINDSの臨床病型のラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の間に位置する病態と考えられる。

6 ラクナ梗塞の急性期治療

ラクナ梗塞の急性期治療は、発症後の時間、重症度、



図3 ラクナ梗塞患者のMRI, MRアンギオグラフィー
 左: MRI拡散強調画像, 中央: MRI T₂強調画像, 右: MRアンギオグラフィー
 中央のT₂強調画像では多発性のラクナ梗塞が基底核部に認められる。左の拡散強調画像では今回の責任病巣のみが描出されている。右のMRアンギオグラフィーでは主幹動脈病変を認めない。

進行性か否かなどが治療法選択の重要なポイントとなる。

1. 血栓溶解療法

(1) 組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)

米国ではNINDSの報告⁸⁾に基づき発症3時間以内の脳梗塞症例を対象に組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の静脈内投与が認可されている。脳梗塞の臨床病型は限定されておらず、ラクナ梗塞も含まれる。しかし、米国心臓学会(American Heart Association; AHA)脳卒中評議会は急性期脳梗塞患者に対するこのt-PAの使用について勧告を行っている⁹⁾。その中で、神経症状が1つのみで軽微な症例(運動失調症のみ、感覚障害のみ、構音障害のみ、または軽度の筋力低下のみなど)はt-PAを使用すべきでないとしている。ラクナ梗塞は軽微な症例も多いため、このような症例はt-PAの適応とはならない。しかし、ラクナ梗塞でも、発症3時間以内で、症状が進行する例、あるいは症状が軽微でない場合(NIHSS 5点以上)は、t-PAの適応となる。t-PAの静脈投与は、NINDS t-PA試験で臨床病型の如何にかかわらず有効であることが示されている(図4)。本邦でもt-PA(Alteplase 0.6mg/kg)静脈内投与の安全性試験が終了しており、t-PAの認可を申請中であり、今後ラクナ梗塞症例に対するt-PA使用が現実のものとなる可能性がある。しかし、現時点では本邦では発症3時間以内という超急性期に血栓溶解を目的としたt-PAの使用は認可されていない。

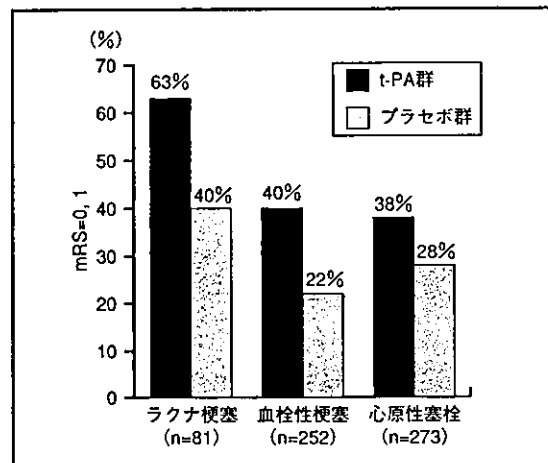


図4 脳梗塞の臨床病型とt-PA経静脈の血栓溶解療法⁸⁾
 3ヵ月後のmRS(modifies Rankin Scale)=0, 1(完全自立)の比率。mRS=0:後遺障害なし, mRS=1:後遺障害はあるが完全自立。

(2) 発症後急性期(5日以内)におけるウロキナーゼ少量静脈内投与

本邦では脳血栓症発症5日以内の症例を対象にウロキナーゼ6万単位/日、7日間の静脈内投与が認可されている(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁰⁾による推奨度はグレードC1¹¹⁾。発症後数時間以後5日以内に投与し臨床症状の改善がみられるとすれば、虚血後に生じる凝固因子活性化によって生じたフィブリンを溶解し、微小循環を改善させた可能性が考えられる。

2. 抗血小板療法

本邦では選択的トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬であるオザグレネルナトリウムがラクナ梗塞の治療の中心



となっている(グレードB)。オザグレルナトリウムでは血流改善作用が期待される。欧米では、オザグレルナトリウムは使用されておらず、絶対的効果は少ないがアスピリンが推奨されている(グレードA)。

3. 抗凝固療法

ヘパリンは進行性脳梗塞例に経験的に使用されるが、有効であるとするエビデンスはない(グレードC1)。

4. 脳保護薬

活性酸素消去作用のあるエダラボンが、世界に先駆け本邦で認可され¹²⁾、臨床病型を問わず発症24時間以内の症例で使用される。

5. その他

グリセロールは、頭蓋内圧亢進を伴う可能性のある脳梗塞患者に使用されるが、ラクナ梗塞に対する有効性に関しては、十分なエビデンスがない。しかし、脳浮腫改善作用以外にも、脳血流改善作用、脳代謝改善作用、赤血球凝集能改善作用などが認められ、自他覚症状の改善を期待して経験的に使用される低分子デキストランは投与後、ヘマトクリットの低下、赤血球凝集能の低下がみられ、脳虚血領域の微小循環の改善が期待できるが、ラクナ梗塞に対する有効性を検討した大規模試験はなされていない。ラクナ梗塞急性期の治療手段とその推奨度の一覧を表1に示す。

表1 脳梗塞臨床病型別急性期治療法と推奨グレード

	アテローム血栓性			ラクナ			心原性		
	発症後			発症後			発症後		
	<3h	3~6h	>6h	<3h	3~6h	>6h	<3h	3~6h	>6h
血栓溶解療法 (t-PA静注)	A			A			A		
低用量ウロキナーゼ静注	C1	C1	C1	C1	C1	C1			
局所線溶解療法 (ウロキナーゼ)	B	B					B	B	
抗凝固療法									
ヘパリン	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
アルガトロバン	B	B	B						
抗血小板療法									
オザグレル	B	B	B	B	B	B			
アスピリン	A	A	A	A	A	A	A	A	A
脳浮腫治療薬									
グリセロール	B	B	B				B	B	B
マンニトール	C1	C1	C1				C1	C1	C1
脳保護薬									
エダラボン	B	B	B	B	B	B	B	B	B
血液希釈療法									
低分子デキストラン	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
高圧酸素療法	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
低体温療法	C1	C1	C1				C1	C1	C1
開頭外減圧術									
小脳梗塞	C1	C1	C1				C1	C1	C1
一側半球梗塞	B1	B1	B1				B1	B1	B1

各治療法を発症後の時間に応じたグレードとともにすべて列挙した。
 具体的な治療法の組み合わせは、個々の患者の病態や結果によって異なる。
 日本では、現在t-PAの静脈内投与の保険適用はない。

7 ラクナ梗塞慢性期の治療

慢性期では、後遺症、合併症に対する治療、再発予防に対する治療が行われる。

1. 後遺症・合併症に対する治療

ラクナ梗塞後に生じる後遺症としては、頭痛、めまい、しびれなどの自覚症状、運動麻痺、感覚障害などの神経症状、自発性欠如、認知機能障害、うつ状態などの精神症状、日常生活動作障害がある。これらのうち自覚症状、精神症状に対しては脳循環代謝改善薬が有効な場合がある。従来、脳梗塞後遺症の軽減に頻用された脳循環代謝改善薬は、再評価により適応薬剤が大幅に減少し、適応症も一部変更となった。再評価の結果、脳梗塞後遺症の諸症状に対して保険適応を有する狭義の脳循環代謝改善薬は、イブジラスト、ニセルゴリン、酒石酸イフェンプロジルのみとなった(グレードB)。イブジラストと酒石酸イフェンプロジルは脳梗塞後のめまいに対して有効であり、ニセルゴリンは脳梗塞後の認知障害に対してそれぞれ有効である。脳梗塞後のうつ状態に対しては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を含む抗うつ薬の投与が推奨される。

2. 再発予防

(1) 危険因子の管理

ラクナ梗塞の再発予防には、危険因子の発見・管理が最も重要である。特に血圧管理が重要である。

(2) 抗血小板療法

表2に1999年にAHAから出された虚血性脳卒中の再発予防に対する治療指針を示す¹³⁾。臨床病型別に分けて示されているが、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞で抗血小板薬の適応がある。米国では、抗血小板薬の選択順位が示されており、アスピリン、クロピドグレル、アスピリンと徐放性ジピリダモールの併用、チクロピジンの順である。本邦では、ジピリダモール、クロピドグレルは適応がなく、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールが使用される。

2002年1月にAntithrombotic Trialist' Collaboration (ATT)は、閉塞性血管障害の高リスク患者20万例を対象とした266件のRCTを国際共同研究で収集し、抗血小板療法による血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)の低減効果をメタアナリシスで解析した結果を報告している¹⁴⁾。その結果、抗血小板薬は有意な非致死性脳卒中の低減効果を示し、オッズ減少率は25%であった。脳梗塞・一過性脳虚血発作を対象とした場合も、25%のオッズ減少率であった。さらに、アスピリンの用量別効果について75~150mgが血管イベントの低減率が最も高く、75mg未満の低減効果は有意ではないという結果が示された。またアスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTのメタアナリシスの結果では、アスピリンを有意に上回る血管イベント低減効果を示した抗血小板薬は認められなかった。しかし、チクロピジンの血管イベント低減効果はアスピリンを12%上回っており、クロピドグレルもアスピリンを10%上回っていた。

表2
虚血性脳卒中患者の再発予防のための危険因子管理(AHA 1999)¹³⁾

危険因子	目標	勧告
高血圧	SBP <140mmHg DBP <90mmHg 標的臓器障害のある場合 SBP <135mmHg DBP <85mmHg	生活スタイルの修正および 降圧剤投与
喫煙	禁煙	
糖尿病	血糖 <126mg/dL	
脂質	LDL <100mg/dL, HDL >35mg/dL TC <200mg/dL, TG <200mg/dL	
アルコール	1日2 drinks(30g)未満	
運動	30~60分の活動, 少なくとも3~4回/週	
体重	標準体重120%以下	

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)¹⁵⁾は欧州で行われた大規模な無作為化比較試験であるが、ジピリダモール徐放錠400mg/日の脳梗塞再発予防効果が証明され、ジピリダモールとアスピリン50mg/日の相加的な併用効果も示された。また、虚血性血管障害の高リスク患者(脳梗塞、心筋梗塞、間歇性跛行を有する末梢動脈閉塞症)におけるチクロピジンの誘導体であるクロピドグレル75mg/日とアスピリン325mg/日の有用性の無作為化比較試験も報告されている¹⁶⁾。その結果、クロピドグレルはアスピリンを上回る血管性事故防止効果があり、安全性も中等量のアスピリンと同等であった。また、本邦でも、チクロピジンとクロピドグレルの再発予防効果の無作為化比較試験が行われ、再発予防効果は両者ほぼ同等であるが、副作用はクロピドグレルが有意に少ないことが示された。

シロスタゾールは、血小板のホスホジエステラーゼを阻害して、cyclic AMPを増加させて血小板凝集を抑制し、血管を拡張させる働きを有する。本邦での脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)慢性期患者1095名を対象とした、シロスタゾール200mg/日の再発予防効果を検討する多施設共同研究(Cilostazol Stroke Prevention Study ; CSPS)¹⁷⁾では、脳梗塞の年間再発率はシロスタゾール群では3.7%、プラセボ群では5.78%であり、シロスタゾール群で41.7%の相対リスクの低下を示した。臨床病型別では、ラクナ梗塞ではシロスタゾールの有意な再発予防効果が認められたが、アテローム血栓性脳梗塞では有意差がなかった。

米国では、ラクナ梗塞の再発予防にも抗血小板薬が推奨されているが、本邦では、ラクナ梗塞に対しての抗血小板療法の効果について議論があった。

厚生省循環器病研究班による無作為化比較試験によれば、脳梗塞予防効果は証明されなかった¹⁸⁾。ラクナ梗塞の血管病変は、主にリポヒアリノーシスによる血管壁の肥厚であるが、血管壊死が併存している場合には脳出血の危険性もありうる。特にアスピリン使用例での脳出血が多い。ラクナ梗塞の原因となる血管病変には、さらに穿通枝の微小粥腫、分岐部の粥腫(BAD)、主幹動脈からの微小塞栓による場合もある。このような場合には抗血小板療法の適応が考えられる。

したがって、ラクナ梗塞の患者でも血管病変の有無をできるだけ詳細に検討する必要があると考えられる。また、抗血小板薬の種類についても十分な検討はされていない。筆者らは、チクロピジンがアスピリンよりも脳出血が少なく、ラクナ梗塞の再発予防に有効であったとする結果を報告した¹⁹⁾。また、糖尿病や高血圧を合併しているラクナ梗塞の再発予防に、アスピリンは再発予防効果が少ないのに対し、チクロピジンでは再発予防効果が示されることを示した。さらに、上述したようにラクナ梗塞の再発をシロスタゾールがプラセボに比較し有意に減少させることが明らかになった。シロスタゾールの再発予防効果は脳血流増加作用も関与していると思われる。

脳卒中治療ガイドライン2004¹⁰⁾では、再発予防のための抗血小板療法について以下のように推奨している。①非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など)の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。②現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法(本邦で使用可能なものはアスピリン75~150mg/日、チクロピジン200mg/日(以上グレードA)およびシロスタゾール200mg/日、2分服(グレードB)である。③非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

附 記：抗血小板薬の副作用として、アスピリンには胃腸障害など、チクロピジンには好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝障害などの副作用がある。

おわりに

ラクナ梗塞の診断、治療について解説した。欧米では、ラクナ梗塞はアテローム血栓性脳梗塞とほぼ同等に扱われ急性期・慢性期の治療が行われるが、本邦では臨床病型に応じた治療薬が存在している。本邦ではよりラクナ梗塞に関する病態・診断・治療に関する知識が要求される。本文がラクナ梗塞の診療の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 棚橋紀夫：ラクナ梗塞。臨床医 23 : 34-36, 1997
- 2) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21 : 637-676, 1990
- 3) 健康科学総合研究事業：脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(H10-健康-071)。平成12年度研究報告
- 4) Fisher CM : Lacunes ; small, deep cerebral infarcts. Neurology 15 : 774-784, 1965
- 5) Fisher CM : Lacunar strokes and infarcts ; a review. Neurology 32 : 871-876, 1982
- 6) 棚橋紀夫：脳梗塞・脳出血患者の脳卒中スケールを用いた重症度・予後の検討。小林祥泰 編，脳卒中データバンク。東京，中山書店，12-14, 2003
- 7) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease ; a neglected, understudied, and underused concept. Neurology 39 : 1246-1250, 1989
- 8) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333 : 1581-1587, 1995
- 9) Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke ; a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 27 : 1711-1718, 1996
- 10) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2004。東京，協和企画，2004
- 11) 安部 英，風間睦美，内藤 巖，他：脳血栓症におけるウロキナーゼ(60,000単位)の臨床効果—多施設二重盲検法による比較試験。血と脈管 12 : 342-358, 1981
- 12) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group : Effect of a novel free radical scavenger, Edaravone (MCI-186), on acute brain infarction, Randomized placebo-controlled. Double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis 15 : 222-229, 2003
- 13) Wolf PA, Clagett GP, Easton JP, et al : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart association. Stroke 30 : 1991-1994, 1999
- 14) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 324 : 71-86, 2002
- 15) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al : European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 143 : 1-13, 1996
- 16) CAPRIE Steering Committee : A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events(CAPRIE). Lancet 348 : 1329-1339, 1996
- 17) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol stroke prevention study ; a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke and Cerebrovasc Dis 9 : 147-157, 2000
- 18) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K, et al, Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group : Benefits and hazards of antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular disease. 脈管学 34 : 279-285, 1994
- 19) 棚橋紀夫：ラクナ梗塞の急性期治療の基本と再発予防。脳卒中 17 : 571-577, 1995

2. 病態別の血栓検出法および制御法の進歩

① 穿通枝の血栓に起因する 脳梗塞

棚橋 紀夫 慶應義塾大学医学部神経内科講師 *Tanahashi, Norio*

論文のポイント

1. 穿通枝の閉塞は、脳深部に小梗塞(ラクナ梗塞)を来し、ラクナ症候群を呈することが多い。
2. 穿通枝の閉塞は、脂肪硝子変性以外に、穿通枝動脈の微小粥腫、主幹動脈のアテローム硬化による穿通枝入口部での閉塞(branch atheromatous disease)、心あるいは太い動脈に由来する小血栓による場合もある。
3. 穿通枝の閉塞は、MRA、超音波検査での検出は困難である。
4. 穿通枝の梗塞に対する急性期治療は、抗血小板療法が中心である。

キーワード

穿通枝/ラクナ梗塞/オザグレルナトリウム/アスピリン

はじめに

穿通枝の血栓は臨床的には脳深部にラクナ梗塞を来す。ラクナ(小窪, lacuna)とは、ラテン語で小さい空洞を意味し、高齢、高血圧患者の脳深部、脳幹に見出される小さい空洞よりなる小梗塞である。その大きさは小さいもので3~4 mm, 大きいもので1.5~2.0 cm ある。ラクナは多発例が多く、その約1/3が被殻にあり、ついで橋、視床、尾状核、内包後脚、放線冠の順に頻度が多い。その他、前頭葉、側脳室外側などの大脳白質にもみられるが、大脳皮質や脊髄にはほとんど起こらない。穿通枝は側副血行をほとんどもたないので

閉塞により容易に灌流領域に梗塞が生じる。NINDSの脳血管障害の分類Ⅲでは、脳梗塞の臨床的カテゴリーを、アテローム血栓性、心原性、ラクナ、その他に分類している。ラクナによる卒中発作をlacuna stroke、症候をlacunar syndromeと呼んでいる。ラクナ梗塞は本来、症候の有無とは無関係な病理学的用語であるがlacunar strokeと同義語として用いられている。

発症機序

ラクナの成立については、直径3~7 mm程度の小さいラクナは、その部を灌流する直径200 μm以下の血管壁に生じる高血圧と関連の深い脂

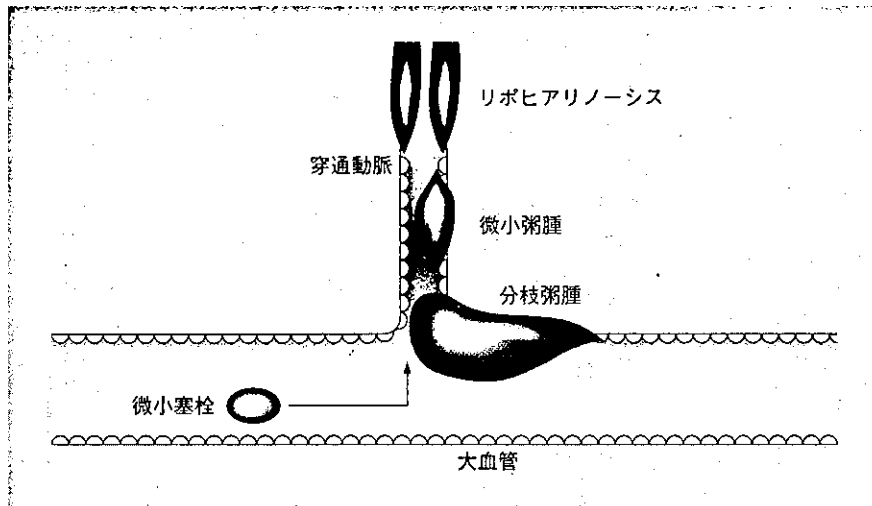


図1 ラクナ梗塞の発生機序
(文献1より引用、改変)

肪硝子変性 (lipohyalinosis), あるいは血管壊死 (angionecrosis) による閉塞に由来するものが多い。ちなみにこのような血管病変は脳出血の成因ともなる。その他、穿通枝動脈の微小粥腫、主幹動脈のアテローム硬化による穿通枝入口部での閉塞 (branch atheromatous disease), 心あるいは太い動脈に由来する小血栓による閉塞、まれに小動脈の解離もラクナの原因になる (図1)¹⁾。したがって、機序による分類では、血栓性、塞栓性、血行力学的のいずれの可能性も有する。

病態

様々な症候を呈しうると考えられ、病巣部位によっては無症候性脳梗塞となることもまれではない。Fisher²³⁾は21のラクナ症候群を挙げているが、古典的ラクナ症候群は、pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome, sensorimotor stroke 等がある。Pure motor hemiparesis が最も多い。Fisherは、通常ラクナでみられない症候として、失語・失行・失認などの皮質症状、単麻痺、同名半盲、健忘・意識障害・痙攣などを挙げている。発症12時間以内に臨床症状のみで、ラクナ症候群と診断した場合、その正診率は50～60%と低い。非優位半球の皮質症状が捉えにくいこと、皮質症状が早期に消失したり、12時間以後に出現する可能性があることなどが原因の1つ

である。近年は、MRI 拡散強調画像により、ラクナ梗塞の診断が早期より比較的容易になった。

診断

NINDS⁴⁾によれば、lacunar stroke の定義は、神経症候を説明し得る部位に長径1.5 cm未満の小梗塞を認めることとしている。さらに古典的ラクナ症候群を呈する場合には、たとえ画像上病変を認めないものもラクナ梗塞としている。特に、MRI 拡散強調画像が責任病巣の確認に有用である。穿通枝の狭窄・閉塞所見はMRA、超音波検査では困難であり、これらの検査で主幹動脈病変の有無が確認できる。

治療

1. 急性期治療

a. 抗血栓療法

1) 血栓溶解療法

(1) 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)

米国では、NINDSの報告に基づき発症3時間以内の脳梗塞症例を対象に組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の静脈内投与が認可されている。脳梗塞の臨床病型は、限定されておらず、ラクナ梗塞も含まれる。しかし、米国心臓学会 (AHA) 脳卒中評議会は急性期脳梗塞患者に対するこのt-PAの使用について勧告を行っている⁵⁾。そのなかで、神経症状が1つのみで軽微な症例

(運動失調のみ、感覚障害のみ、構音障害のみ、または軽度の筋力低下のみなど)はt-PAを使用すべきでないとしている。これは、NINDS studyでのt-PAの適応の対象外となる症例でもある。ラクナ梗塞は軽微な症例も多いため、このような症例はt-PAの適応とはならない。t-PAの静脈内投与の適応を満たす症例は心原性脳塞栓症の患者が多いと思われるが、ラクナ梗塞でも、発症3時間以内で、症状が進行する例、あるいは症状が軽微でない場合は、米国ではt-PAが使用できる。しかし、本邦では発症3時間以内という超急性期に血栓溶解を目的としたt-PAの使用は認可されていない。

(2)発症後急性期(5日以内)におけるウロキナーゼ少量静脈内投与

本邦では脳血栓症発症5日以内の症例を対象にウロキナーゼ6万単位/日、7日間の静脈内投与が6千単位群に比較し臨床的に有用で、出血性梗塞の出現もほとんどみられないとする報告⁶⁾をもとに認可されている。この報告では、プラセボ群との比較がなされていないことに加え、病型別(アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞)の結果が示されていない。したがって、ラクナ梗塞に対してウロキナーゼ少量投与が有効であるとする科学的根拠は少ない。また6万単位/日のウロキナーゼが血栓溶解に十分な量であるか否か、投与時期が発症後早期(数時間以内)でなければ血栓は溶解されにくくなるなどの問題点が指摘されている。発症後数時間以後5日以内に投与し臨床症状の改善がみられるとすれば、虚血後に生じる凝固因子活性化によって生じたフィブリンを溶解し、微小循環を改善させた可能性が考えられる

2) 抗凝固療法

(1)ヘパリン

わが国では、脳血栓症の典型的な臨床経過とされる進行性脳卒中(progressing stroke, stroke in evolution)に、また一過性脳虚血発作(TIA)が頻発し、持続時間が長くなり、間欠期が短くなるcrescendo TIAにヘパリンがしばしば使用されてきた。しかし、実際にヘパリンが脳血栓症急性

期に有用であるとする科学的根拠はない。Cochrane Stroke Review Groupによるメタアナリシスでもヘパリンの有効性は証明されていない。

ヘパリンに関する大規模な試験International Stroke Trial (IST)⁷⁾では、発症後48時間以内の脳梗塞患者19,435例を対象にし、ヘパリンの有効性が検討されたが、有用性は確認されなかった。ラクナ梗塞では、アテローム血栓性脳梗塞に比較し、凝固活性は低く、抗凝固療法が使用される例は少ない。しかし、ラクナ梗塞でも発症24～48時間以内に進行する進行性梗塞が5～25%認められ、この場合にヘパリンが経験的に使用される場合がある。

(2)アルガトロバン

さらにわが国では、選択的な抗トロンビン薬であるアルガトロバンが開発され発症48時間以内の脳血栓症(特に皮質梗塞)に有用であり、出血性合併症が少ないことが証明され、1996年4月より認可されている⁸⁾。ラクナ梗塞に対しては、本剤の使用は認められていない。

3) 抗血小板療法

(1)選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬(オザグレルナトリウム)

脳梗塞の場合に閉塞部位より末梢にも循環障害のために血管内皮障害が出現し、血小板血栓ができ、ついには小血管を閉塞して微小循環をますます悪化させる可能性が動物実験の結果から論じられるようになった。選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬であるオザグレルナトリウムは、この二次血栓の治療を目的としている。脳梗塞急性期症例で、トロンボキサンA₂の代謝産物が血清、尿で発症後比較的長期間にわたって増加していることが示されている⁹⁾。また病型別にみてもアテローム血栓性梗塞のみでなくラクナ梗塞でも増加する¹⁰⁾。このトロンボキサンA₂は血小板凝集作用のみでなく血管収縮作用を有する。発症5日以内の脳血栓症にオザグレルナトリウム160mg/日点滴静注した本邦での臨床試験で、運動麻痺を中心に改善が認められた¹¹⁾。現在、脳血栓症急性期(発症5日以内)に80mgを1日2回、14日間の使用

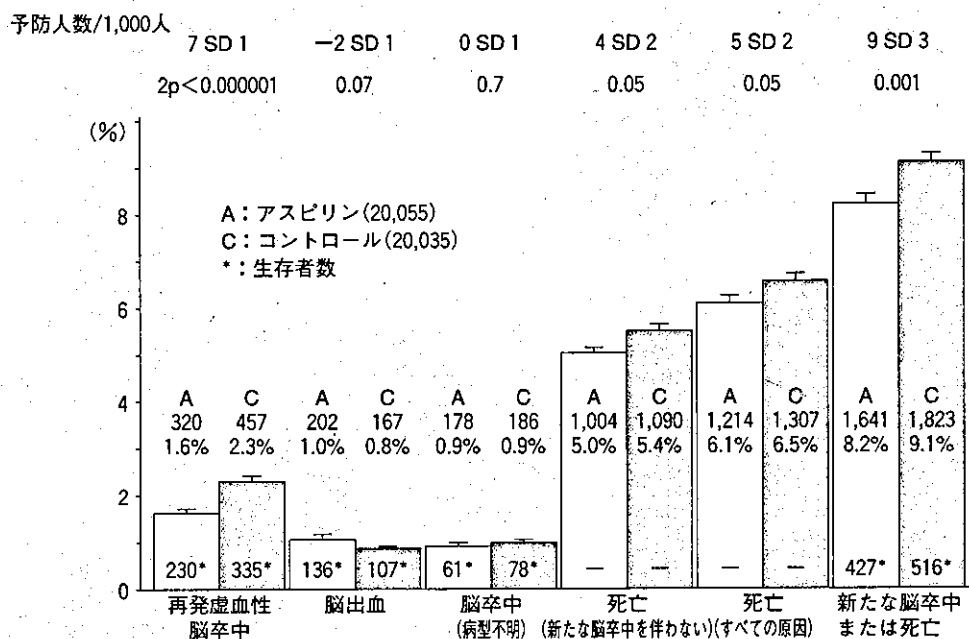


図2 虚血性脳卒中の疑われた患者 40,000 人に対する早期アスピリン投与の絶対的効果 (CAST, IST), 治療期間中 (CAST 4 週, IST 2 週) の結果 (文献 13 より引用, 改変)

が認可されている。血栓溶解療法に比較し出血性合併症の頻度は極めて少ない。特にラクナ梗塞 (穿通枝梗塞) により有効とされている。オザグレナトリウム投与により血流改善作用が期待できる。

(2) アスピリン

急性期脳梗塞に対しての、アスピリンの有効性は International Stroke Trial (IST)¹¹⁾ Chinese Acute Stroke Trial (CAST)¹²⁾ で立証された。IST と CAST を合わせた解析で、ラクナ梗塞患者へのアスピリンの早期投与効果 (投与期間内の虚血性脳卒中の再発, 死亡の減少) が示された (図 2)¹³⁾。

b. 高張液療法

10% グリセロール液が一般に用いられる。高浸透圧で、血液-脳関門を通りにくいため、静脈内に投与すると血液の浸透圧が上昇するに伴い、血液と脳組織浸透圧差が大きくなり、脳組織内の水が血中に移行することにより脳浮腫が軽減し、頭蓋内圧が下降する。本剤は、脳浮腫改善作用以

外にも、脳血流改善作用、脳代謝改善作用、赤血球凝集能改善作用などが認められ、脳梗塞急性期患者に使用される。本邦での検討では、頭蓋内圧亢進を伴う可能性のある脳梗塞患者を対象としており、ラクナ梗塞患者での検討はなされていない。本剤の急性期脳梗塞患者に対する臨床効果は、欧米においてもアテローム血栓性脳梗塞を対象として有効であったとする報告¹⁴⁾¹⁵⁾ がみられる。したがって、ラクナ梗塞に対する有効性に関しては、十分な科学的根拠がないのが現状であるが、自覚症状の改善を期待して経験的に使用される。

c. 血液レオロジー因子改善薬

ラクナ梗塞患者では、しばしば低分子デキストランが使用される。低分子デキストランは投与後、ヘマトクリットの低下、赤血球凝集能の低下がみられ、脳虚血領域の微小循環の改善が期待できる。しかし、ラクナ梗塞に対する有効性を検討した大規模試験はなされていない。

慢性期治療

1. 再発予防

ラクナ梗塞の再発予防には、危険因子の発見・管理が最も重要である。特に血圧管理が重要である。米国およびわが国のガイドライン¹⁶⁾¹⁷⁾でもラクナ梗塞の再発予防に抗血小板薬を推奨している。特に、アスピリンよりのチクロピジンが有効である¹⁰⁾。またシロスタゾールが非心原性脳梗塞の再発予防に認可されたが、特にラクナ梗塞の再発予防に有用である¹⁸⁾。

おわりに

穿通枝の脳梗塞(ラクナ梗塞)について解説した。ラクナ梗塞は、大血管病変を基盤とする場合もあり、アテローム血栓性脳梗塞との区別に迷うケースも存在する。CT, MRI 上での梗塞巣の大きさのみで判断するのみではなく、MRA, 頸動脈エコー, 脳血管撮影などにより血管病変の有無を十分検索することが重要となる。

References

- 1) 棚橋紀夫：ラクナ梗塞。臨床医 23 : 34-36, 1997
- 2) Fisher CM : Lacunes : small, deep cerebral infarcts. Neurology 15 : 774-784, 1965
- 3) Fisher CM : Lacunar strokes and infarcts : a review. Neurology 32 : 871-876, 1982
- 4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21 : 637-676, 1990
- 5) Adams HP Jr, Brodt TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for acute stroke : A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health-care professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. Stroke 27 : 1711-1718, 1996
- 6) 安部 英, 風間睦美, 内藤 巖, 他 : 脳血栓症におけるウロキナーゼ(60,000 単位)の臨床効果—多施設二重盲検法による比較試験。血液と脈管 12 : 342-358, 1981
- 7) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19345 patients with acute ischemic stroke. Lancet 349 : 1569-1581, 1997
- 8) 田崎義昭 : 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬 MD-805 の臨床的有用性。プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験。医学のあゆみ 161 : 887-907, 1992
- 9) Koudstaal PJ, Ciabattini G, van Gijn J, et al : Increased thromboxane biosynthesis in patients with acute cerebral ischemia. Stroke 24 : 219-223, 1994
- 10) 棚橋紀夫 : ラクナ梗塞の急性期治療の基本と再発予防。脳卒中 17 : 571-577, 1995
- 11) 大友英一, 沓沢尚之, 小暮久也, 他 : 脳血栓症急性期における OKY-046 の効果—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験—。臨床医薬 7 : 353-388, 1991
- 12) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : CAST : randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 349 : 1641-1649, 1997
- 13) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 31 : 1240-1249, 2000
- 14) Bayer AJ, Pathy MSJ, Newcombe R : Double blind randomized trial of intravenous glycerol in acute stroke. Lancet 1 : 405-408, 1987
- 15) Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al : Treatment of acute cortical infarct with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 24 : 1119-1124, 1993
- 16) Wolf P, Clagett P, Easton D, et al : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. Stroke 30 : 1991-1994, 1999
- 17) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2003, 興和印刷株式会社, 2003 年 5 月 15 日発行
- 18) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol stroke prevention study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 9 : 147-157, 2000



Renin-Angiotensin System

特集◇脳とRAS

III. 脳神経系疾患とRAS

脳血管障害とRAS

棚橋紀夫

慶應義塾大学医学部神経内科

レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) は、従来、循環血漿量や体液の調節によって血圧に影響を及ぼすシステムとして注目されてきた。最近、心臓や脳などの組織においても、末梢とは独立したRASが存在し、とくにアンジオテンシンIIが循環調節のみならず、形態調節にも重要な役割を果たしていることが明らかにされた。アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme : ACE) 阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (AT₁ receptor blocker : ARB) などのRAS薬剤が、降圧効果を超えた作用を有し、脳血管障害の一次予防のみならず、二次予防に有効であること、および脳の認知機能障害の進展を抑制することが基礎実験、大規模臨床試験から解明されつつある。RAS薬剤は、今後、脳血管障害の発症予防治療戦略の1つとしてますます重要になるとと思われる。

Key words

レニン・アンジオテンシン系、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、脳保護作用

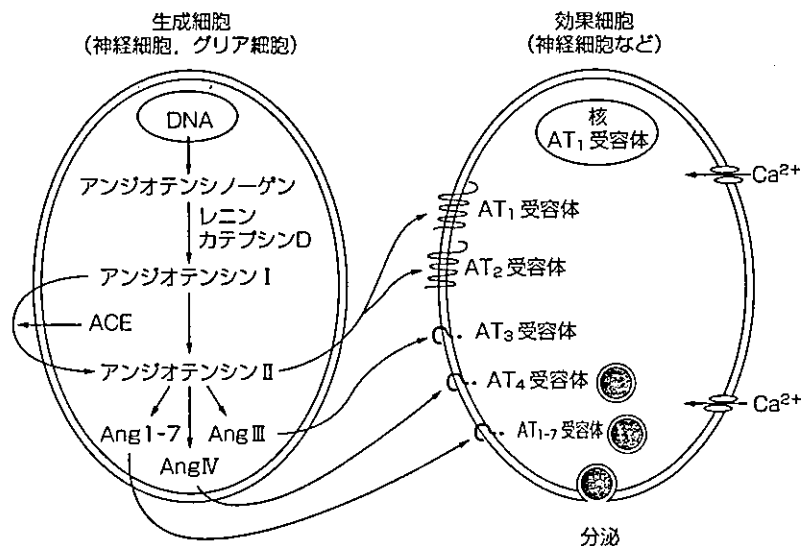
はじめに

レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) は、従来、循環血漿量や体液の調節によって血圧に影響を及ぼすシステムとして注目されてきた。最近、心臓や脳などの組織においても、末梢とは独立したRASが存在し、とくにアンジオテンシンIIが循環調節のみならず、形態調節にも重要な役割を果たしていることが明らかにされた。また、RASの阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme : ACE) 阻害薬・アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (AT₁ receptor blocker : ARB) が、脳卒中の一次予防のみならず二次予防にも高血圧の有無にかかわらず有効であること^{1)~5)}、脳の認知機能障害の発症を抑制すること^{6)~8)}などを示す大規模臨床試験があいついで報告された。その結果、RAS阻害薬の脳保護作用が注目されている。

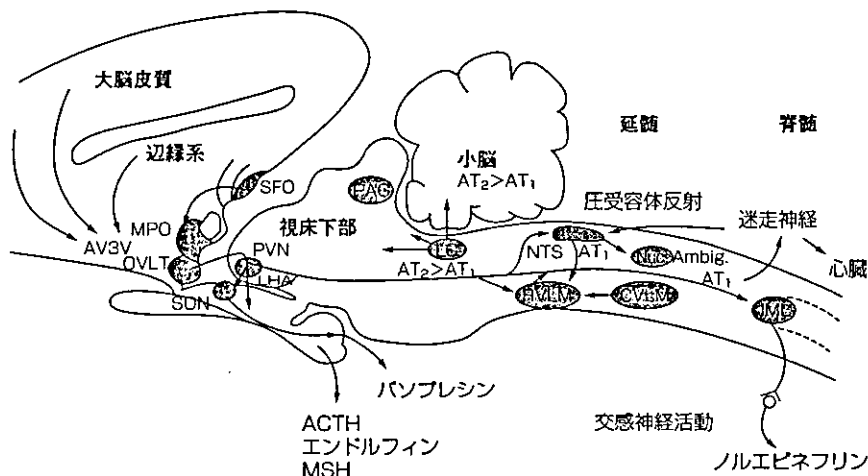
基礎的事項

RASは、心臓、腎臓、副腎、脳、血管壁などの多くの臓器に存在することが証明されており、レニン、アンジオテンシノーゲンの発現は組織特異的に調節されている。脳ではRASがパラクライン様に作動している⁷⁾。図①に脳組織におけるRASを示す。生成細胞と効果細胞があり、RASの合成細胞は神経細胞とグリア細胞である。アンジオテンシノーゲンは神経細胞の一部、脳の小血管と接触するグリア細胞および脈絡叢に存在し⁸⁾、細胞外へ分泌される⁹⁾。アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンIに分解するレニンは、神経細胞に存在する¹⁰⁾ことが報告されており、神経分泌により細胞外に放出される。ACEは脳内では脈絡叢、視床下部、脳室周囲器官に多く存在する。また脳血管内皮にも存在している。ACEは細胞外酵素であるから、アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換は細胞外で起こる。した

53(53)



図① 組織 RAS



図② アンジオテンシンIIが循環調節に関与するラット脳内部位と受容体サブタイプ
 AV3V: 第三脳室前腹側部, SFO: 脳弓下器官, MPO: 内側視索前核, OVLTL: 終板器官, PVN: 室傍核, LHA: 外側視床下部, SON: 視索上核, PAG: 中脳水道周辺灰白質, LC: 青斑核, NTS: 弧束核, RVLM: 吻側延髄腹外側野, CVLM: 尾側延髄腹外側野, Nuc. Ambig.: 疑核, IML: 中間質外側核。

がって、アンジオテンシンIIは、外から細胞内に取り込まれるか、またはキマーゼなどの ACE 以外の物質により細胞内で生成される。さらにアンジオテンシン 1-7 (Ang 1-7)、アンジオテンシンIII (Ang III)、アンジオテンシンIV (Ang IV) が存在する。効果細胞の代表は神経細胞であり、多くのアンジオテンシン受容体サブタイプが存在するが、効果細胞により受容体密度は異なる。これらの受容体の刺激はイオンチャンネルの変化をきた

し、神経伝達物質の分泌を引き起こす。図②に中枢神経系の循環調節に関与するアンジオテンシン受容体サブタイプの分布を示す。アンジオテンシンIIに対する受容体にはタイプ1 (AT₁) とタイプ2 (AT₂) が存在する。脳における AT₁受容体と AT₂受容体の比率に関しては、サルやイエウサギにおいては AT₁受容体が圧倒的に優位であるのに対し、ラットでは相対的に AT₂受容体の比率が高い。AT₁受容体は、血管平滑筋収縮作用、細胞増殖

作用, 細胞外基質産生, 酸化ストレス刺激などの作用を有し, AT_2 受容体はキニンや一酸化窒素を介する血管拡張, 細胞増殖抑制, MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)を介する炎症反応抑制, アポトーシス誘導などの作用がある。健常成人の血管系では AT_1 受容体に比較して AT_2 受容体の発現は軽微であり, 脳では AT_1 受容体が前脳, 中脳, 橋, 延髄, 脊髄, 髄膜や脈絡叢の小血管(とくに血液脳関門の基底膜側)に存在しており, ACEとともに血管の外膜に強く認められる¹¹⁾。

RASの脳循環への作用

脳血管では局所的にアンジオテンシンIIが生成されている可能性が高い。安静時脳血流に及ぼす影響については, ACE阻害薬のカプトプリルによって脳主幹動脈の拡張による脳血流増加作用¹²⁾, シラザプリルにより脳卒中易発症自然高血圧ラットの障害された内皮依存性脳血管反応が回復すること¹³⁾が報告されている。ACE阻害薬は血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を通過しないことから, その作用は血管内皮への直接作用によると考えられる。一方, ARBのカンデサルタン, ロサルタンは安静時脳血流に明らかな影響を及ぼさない。

RASは, 脳血流自動調節能(血圧変動に対し脳血流量を一定に保つ機構)に重要な役割を果たしている。高血圧患者では, 内皮依存性血管拡張反応の減弱および内皮由来収縮物質の過剰生成により脳血流自動調節能曲線が右へ偏位しているが, ACE阻害薬により脳血流自動調節能が左方へ偏位する^{14)~16)}と報告されている。これは, 急性投与ではアンジオテンシンIIを介する脳血管収縮性トーンの抑制, 慢性投与では血管リモデリング改善などの脳血管構造正常化の関与が考えられる。ARBのカンデサルタンでも脳血流自動調節能の左方偏位¹⁷⁾が報告されている。

RASの血液脳関門への影響

RASはBBBの形成に関与している。アンジオテンシノーゲンのノックアウトマウスでは, BBB機能が保てない¹⁸⁾が, レニンのノックアウトマウスではBBB機能が保たれること¹⁹⁾が報告されている。アンジオテンシンはBBB機能保持に必要であり, レニンを介さないで産生さ

れたアンジオテンシンIIが AT_1 , AT_2 以外の未知の受容体あるいは AT_1 受容体に作用することにより, BBB機能を保持していると考えられる。

RASの脳血管リモデリングへの影響

脳血管のリモデリングにはアンジオテンシンIIが関与している。動物実験では, ACE阻害薬のシラザプリル²⁰⁾, ペリンドプリル²¹⁾, ARBのカンデサルタン²²⁾で脳血管リモデリングの改善が報告されている。ヒトにおいてもACE阻害薬ラミプリルの長期服用により, 55歳以上の血管病変高リスク患者で頸動脈の動脈硬化性病変の進行を, プラセボに比較し有意に抑制することが明らかにされた²³⁾。

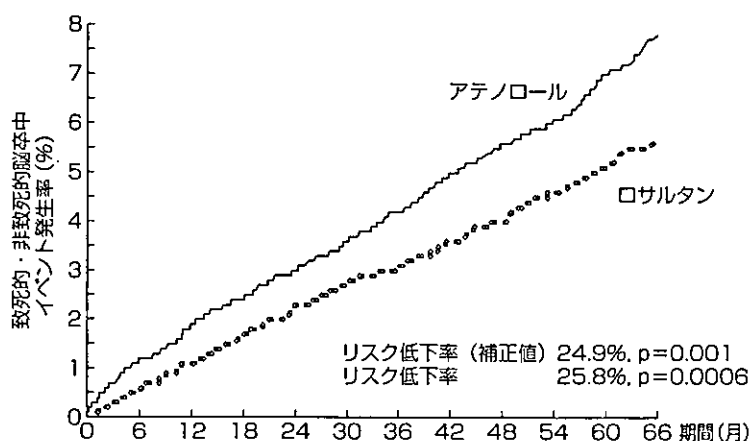
RASの脳虚血への影響

実験的脳虚血で, ACE阻害薬, ARBともに虚血前投与, 一部虚血後投与により, 死亡率, 脳浮腫, 神経症状の改善, 梗塞巣の縮小などの効果^{22)~29)}が報告されている。またアンジオテンシノーゲン遺伝子のノックアウトマウスでは, 中大脳動脈閉塞1時間後の虚血中心部領域の縮小とペナンブラ領域の拡大を示した³⁰⁾。アンジオテンシノーゲン過剰発現マウスでは, 野生型マウスにくらべ中大脳動脈閉塞後の脳梗塞領域が有意に拡大し, 脳血流量が低下していることが明らかにされた²⁹⁾。さらに AT_1 受容体ノックアウトマウスでは, 中大脳動脈閉塞後の脳血流改善, 脳エネルギー代謝障害改善作用が報告されている。これらの事実から, 脳虚血時の病態に脳局所のRASが関与し, とくにアンジオテンシンIIによる(おもに AT_1 受容体を介する)血管壁での活性酸素産生, 血液脳関門の障害による脳浮腫, 交感神経機能亢進, 血管収縮作用, 血管リモデリング促進作用などが, ACE阻害薬, ARBによって抑制されたためと考えられる。

RASの脳保護作用を示唆する大規模臨床試験

1) HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation)¹¹⁾

冠動脈疾患(80%)あるいは脳卒中(11%)の既往を有するもの, または糖尿病とさらに動脈硬化危険因子をもつ高リスク患者を対象とした二重盲検試験(HOPE試験)では, ACE阻害薬のラミプリル長期服用がプラセボ



図③ LIFE 試験
(Dahlöf B *et al.* 2002 より引用)

にくらべて脳卒中全体の発症を 32%，致死性脳卒中は 61%有意に抑制することが示された。ラミプリル服用群では血圧は平均 3.8/2.8 mmHg の低下であった。さらにラミプリル服用群では脳卒中を発症してもプラセボ群にくらべ認知障害や運動障害などの神経機能障害の程度が軽かった。この薬剤の効果の機序として、血圧低下を介するよりも頸動脈硬化病変の進行抑制効果などによる脳血管保護作用の可能性が高い。

2) LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)²⁾

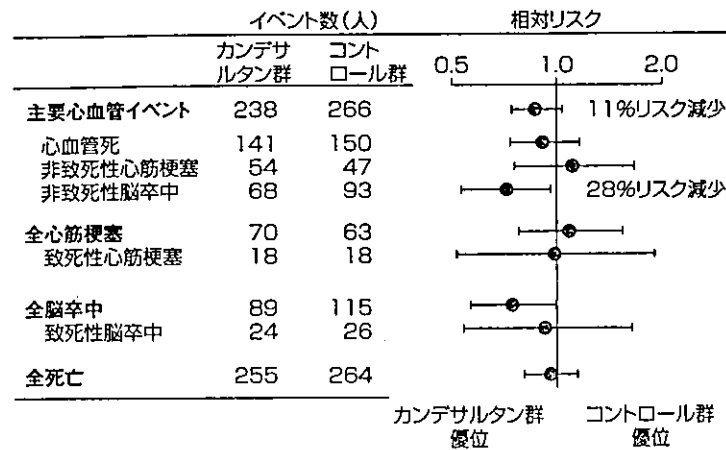
LIFE 試験は、左室肥大を認める本態性高血圧患者における、心血管系疾患死亡および発症に対する ARB ロサルタンの長期投与の効果を、心血管系ですでに確立した有用性が認められている β 遮断薬アテノロールと比較した二重盲検無作為群間比較試験である。心血管疾患の発症と死亡が一次エンドポイント、全死亡、狭心症、入院が必要な心不全、冠動脈や末梢動脈の動脈再建術、心停止、糖尿病の新規発症が二次エンドポイントである。平均 4.8 年の追跡期間中、血圧は両群ではほぼ同様に推移したが、アテノロールに比較しロサルタンで心血管系疾患死亡が 15%減少し、とくに致死性・非致死性脳卒中が 25%減少した (図③)。この結果は、降圧作用を超えた ARB の脳保護作用として注目された。

3) SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)³⁾

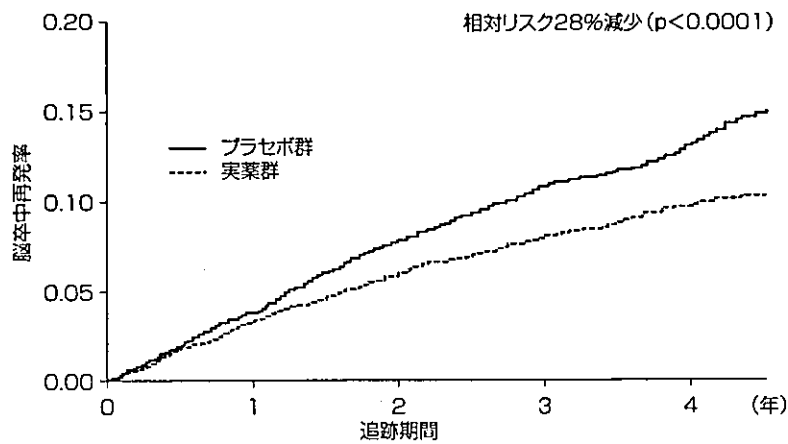
SCOPE 試験は、軽症、中等症 (160~179/90~99 mmHg) の高齢者 (70~89 歳) が対象で、カンデサルタン (1 日 1 回 8~16 mg) の効果を検討した試験である。一次エンドポイントは心血管イベントの発症であり、二次エンドポイントは、MMSE (Mini Mental State Examination) による認知機能の評価、総死亡率、心筋梗塞、脳卒中の発症、腎機能、入院、QOL であった。カンデサルタン治療群が、対照群に比較して主要な心血管系イベント (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) を低下させる傾向 (11% のリスク低下、 $p=0.19$) が認められたが、非致死性脳卒中の発症は 28%有意に低下させた (図④)。さらに、認知機能のやや低下した群 (MMSE が 24~28) で、カンデサルタン治療により MMSE の低下が有意に抑制された。この試験ではカンデサルタン群が対照群に比較して収縮期血圧、拡張期血圧それぞれ 3.2 mmHg、1.6 mmHg とわずかに低下していたが、このわずかな血圧の差がどの程度カンデサルタンによる脳卒中の発症や認知機能低下の予防に関与していたかが議論となった。

4) PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)⁴⁾

過去 5 年以内に脳卒中か一過性脳虚血発作の既往のある症例 (平均年齢 64 歳で、日本人 815 例を含む 6,015 例)



図④ SCOPE 試験



図⑤ PROGRESS 試験
(PROGRESS Collaborative Group, 2001⁴⁾より引用)

を対象とした。ACE 阻害薬ペリンドプリル (4 mg/日) を基礎治療薬とする降圧療法とプラセボ投与群を平均追跡期間 3.9 年で比較した。一次エンドポイントは致死性および非致死性脳卒中であり、二次エンドポイントは主要心血管イベント、全死亡および入院である。担当医の判断により実薬治療群ではペリンドプリルに利尿薬インダパミド (2.5 mg/日, わが国では 2.0 mg/日) が適宜追加されている。期間中の実薬治療群とプラセボ群の平均血圧の差は 9/4 mmHg であった。その結果、ペリンドプリル単独治療では脳卒中の再発抑制はみられなかったが、利尿薬との併用で 28% の有意な脳卒中の再発減少がみられた (図⑤)。さらに、実薬群では、再発した症例で認知機能障害の低下が有意に抑制された。

5) ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors)⁵⁾

ACCESS 試験は、急性期脳梗塞患者を対象とし、カンデサルタンの降圧効果ならびにそれによる二次予防効果を検討したヨーロッパ多施設臨床試験である。対象患者の血圧は 200/110 mmHg 以上に限定した。その理由は、脳卒中の急性期には血圧が自然に低下することが多く、正常、中等症高血圧患者では、過剰な血圧低下をきたし予後不良となる可能性が考えられるためである。また、重篤な内頸動脈狭窄、脳出血、心房細動の合併例は除外した。脳卒中発症後 36~72 時間という早期からカンデサルタンを投与した群 (早期治療群: 4 mg/日) と、発症早期はプラセボを投与し、発症 7 日目以後からカンデサル

タンを投与した群（非早期治療群）の2群に分けて検討をおこなった。両群とも患者の降圧度に応じて、カンデサルタンの投与量を増減し（4～16 mg/日）、必要であればさらに利尿薬、Ca拮抗薬、 β 遮断薬などを併用した。一次エンドポイントは3ヵ月後の全死亡および機能障害とし、バーテル指数が45未満を機能障害とした。二次エンドポイントは、3ヵ月および12ヵ月後の死亡、脳血管イベント、心血管イベントを総合した複合イベント発症とした。試験終了時の血圧は、両群とも有意な降圧効果を示した。しかしながら、脳卒中発症7日まで、あるいは7日目以後のいずれにおいても、両群間に有意な差は認められなかった。一次エンドポイントは両群間に有意な差はなかったが、二次エンドポイントである12ヵ月後の複合イベントの発症率は、早期治療群で9.8%、非早期治療群で18.7% ($p < 0.02$)であり、カンデサルタンの早期治療開始によって48%のリスク軽減が認められた。このカンデサルタンの二次エンドポイント抑制効果は、血圧低下作用では説明できず、脳卒中発症7日以内におけるカンデサルタンの脳保護作用（脳血流自動調節能の改善、脳浮腫抑制効果、抗酸化作用、脳血管リモデリング改善作用など）による可能性が考えられるが、今後の検討課題である。

おわりに

ACE阻害薬、ARBなどのRAS薬剤が、降圧効果を超えた作用を有し、脳血管障害の発症予防に有効である事が基礎実験、大規模臨床試験から解明されつつある。RAS薬剤は、今後、脳血管障害の発症予防の治療戦略の1つとしてますます重要になると思われる。今後の研究の発展が望まれる。

文献

- 1) Bosch J *et al*: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ* 324:1-5, 2002
- 2) Lindholm LH *et al*: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359: 1004-1010, 2002
- 3) Lithell H *et al*: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21:875-886, 2003
- 4) PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001
- 5) Schrader J *et al*: The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 34:1699-1703, 2003
- 6) The PROGRESS Collaborative Group: Effect of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163:1069-1075, 2003
- 7) Phillips MI *et al*: Angiotensin II in central nervous system physiology. *Regul Pept* 78:1-11, 1998
- 8) Imboden H *et al*: Localization of angiotensinogen in multiple cell types of rat brain. *Brain Res* 410:74-77, 1987
- 9) Thomas WG *et al*: Angiotensinogen is secreted by pure rat neuronal cell cultures. *Brain Res* 588:191-200, 1992
- 10) Yu K *et al*: Angiotensin II regulation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in neurons of normotensive and spontaneously hypertensive rat brains. *Endocrinology* 137:2503-2513, 1996
- 11) MacGregor DP *et al*: Angiotensin II receptor subtypes in the human central nerve system. *Brain Res* 675:231-240, 1995
- 12) Postiglione A *et al*: Cerebrovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition involve large artery dilatation in rats. *Stroke* 22:1363-1368, 1991
- 13) Yang ST *et al*: Effects of cilazapril on cerebral vasodilatation in hypertensive rats. *Hypertension* 22:150-155, 1993
- 14) Waldemar G *et al*: Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral circulation—a review. *Br J Clin Pharmacol* 28:177S-182S, 1989
- 15) Muller F *et al*: Chronic treatment with angiotensin I converting enzyme inhibitor, perindopril, restores the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow in the awake renovascular hypertensive rat. *J Hypertens* 8:1037-1042, 1990
- 16) Bay L *et al*: Effects of the angiotensin I converting enzyme inhibitor perindopril on cerebral blood flow in awake hypertensive rats. *Am H Hypertens* 4:246S-252S, 1991
- 17) Nishimura Y *et al*: Angiotensin II AT₁ blockade normal-

- izes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 31: 2478-2486, 2000
- 18) Kawamura Y *et al*: Impaired blood-brain barrier function in angiotensinogen-deficient mice. *Nat Med* 4:1078-1080, 1998
 - 19) Yanai K *et al*: Renin-dependent cardiovascular functions and rennin-independent blood-brain barrier functions revealed by rennin-deficient mice. *J Biol Chem* 275:5-8, 2000
 - 20) Hajdu MA *et al*: Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 17: 308-316, 1991
 - 21) Chillon JM *et al*: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 33:856-861, 1999
 - 22) Ito T *et al*: Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT₁ antagonist. *Stroke* 33:2297-2303, 2002
 - 23) Lohn E *et al*: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103:919-925, 2001
 - 24) Capdeville C *et al*: The angiotensin I converting enzyme inhibitors, captopril and Wy-44, 655 attenuates the consequences of cerebral ischemia in renovascular hypertensive rats. *Life Sci* 47:539-546, 1990
 - 25) Fernandez LA *et al*: Angiotensin II decreases mortality rate in gerbils with unilateral carotid ligation. *Stroke* 17: 82-85, 1986
 - 26) Von Lutterotti N *et al*: Angiotensin II receptor antagonist delays renal damage and stroke in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 10:949-957, 1992
 - 27) Inada Y *et al*: Protective effects of candesartan cilexetil (TCV-116) against stroke, kidney dysfunction and cardiac hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 19:1079-1099, 1997
 - 28) Werner C *et al*: Captopril improves neurologic outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Stroke* 22:910-914, 1991
 - 29) Walther T *et al*: Ischemic injury in experimental stroke depends on angiotensin II. *FASEB J* 216:169-176, 2002
 - 30) Maeda K *et al*: Larger anastomoses in angiotensinogen-knockout mice attenuate early metabolic disturbances after middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:1092-1098, 1999

3. 脳出血の外科的治療の適応*

棚橋 紀夫**

Key words : spontaneous intracerebral hemorrhage, surgery, craniotomy, aspiration

はじめに

脳卒中合同ガイドライン委員会により作成された「脳卒中治療ガイドライン2004」¹⁾から、脳出血手術治療法の選択の部分のみを以下に取り上げた(表1, 表2)。高血圧性脳出血とそれ以外の原因による脳出血は治療方法が異なるため、高血圧以外の原因による脳出血については別項目となっている。ここでは、前者の外科的治療の適応を取り上げる。治療推奨のグレードの分類は、A:行うよう強く勧められる, B:行うよう勧められる, C1:行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない, C2:科学的根拠がないので、勧められない, D:行わないよう勧められる, である。

I. 軽症例・小血腫例は外科的手術適応外

われわれが最も多く経験する脳出血は高血圧性脳出血であるが、血腫部位のいかんを問わず、原則として、10 ml以下の小出血、神経所見が軽微(特に意識障害)である例では手術適応はない。昏睡例でも手術適応はないとされているが、昏睡の状態が長く続いた例では適応はないとしても、昏睡に移行した直後では手術を行う場合がありうる。特に脳出血の場合、血腫の進展、脳浮腫・水頭症の進展により臨床症状は時々刻々と変化する場合があります、症状の推移の観察が重要となる。

II. 外科的手術と内科的治療の比較試験

1. Randomized controlled trial(RCT)

被殻血腫が最も頻度が高く、手術適応について最も関心がもたれてきた。テント上脳出血の手術適応について十分吟味に耐えうるRCTは、きわめて少ない(表3)。MaKissockら²⁾の報告は、CT出現以前の報告で

あるが、180例で検討し、手術は24時間以後、3日以内に行われたものであり、外科的治療群の6カ月後の死亡、重症例の割合は内科的治療群に勝ることはなかった。Juvellaら³⁾は52例で外科的治療と内科的治療で比較した。外科的治療は平均14.5時間で行われた。6カ月後の死亡・要介助患者は両群間に有意差を認めなかった。しかし、外科的治療群が内科治療群より有意に入院時重症例が多かった。Batjerら⁴⁾は、血腫径3 cm以上の被殻出血21例を対象として、内科治療群、内科治療と頭蓋内圧モニター群、外科的治療群の3群で比較したが、6カ月後の死亡、植物状態の比率に有意差を認めなかった。Auerら⁵⁾は内視鏡的血腫吸引術と内科治療群を、30~80歳、血腫量10 cm³以上、発症後48時間以内で、手術適応があると考えられた100例で比較検討した。6カ月後の死亡率、予後良好群が外科的治療群で有意に高率であった。外科的治療効果は、主に皮質下出血および60歳未満の患者に限られた。この他に2つのパイロット研究がある。Morgensternら⁶⁾は、開頭血腫除去術(発症後12時間以内)と内科治療を比較した。対象はテント上脳出血で血腫量10 cm³以上、GCS score 5~15で、34例であった。6カ月後の死亡率、生存者のBarthel indexは両群間に有意差を認めなかった。しかし、血腫部位は両群間で有意差があり、外科的治療群では皮質下出血が内科治療群に比較して少なかった。Zuccarelloら⁷⁾は、20例と少数例であるが、テント上脳出血で血腫量10 cm³以上、GCS score 5~15を対象とし外科的治療と内科的治療で比較した。皮質に及ぶ大出血は血腫除去術(6例)、深部の出血は血腫吸引術(4例)を行った。発症から手術までの平均時間は8.6時間であった。3カ月後の予後は両群間で有意差はなかったが、血腫吸引術群では予後良好例が多かった。しかし、この試験で

* Surgical Indication for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

** 慶應義塾大学医学部神経内科(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35) Norio Tanahashi : Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

表1 脳出血手術治療法の選択 手術適応

1. 一般論として、10 ml 未満の小出血または神経学的所見が軽微な症例では、部位の如何に関係なく手術の適応にならない(グレードD)。また意識レベルが昏睡の症例は、手術の適応にはならない(グレードD)。
2. 被殻出血：神経学的所見が中等症、血腫量が31 ml 以上でかつ血腫による圧迫所見が高度な被殻出血では手術を考慮してもよい(グレードC1)。
3. 視床出血：急性期の治療として本症に血腫除去術を勧めるだけの根拠はない(グレードC2)。
4. 皮質下出血：60 歳以下、血腫量50 ml 以下で意識レベル頻眠-昏迷の症例には手術適応がある。手術は内視鏡、定位脳手術などの、より非侵襲的なものが推奨される(グレードC1)。
5. 小脳出血：最大径が3 cm 以上の小脳出血で神経学的の症候が増悪している場合、または小脳出血が脳幹を圧迫し水頭症を生じている場合には、手術が勧められる(グレードC1)。
6. 脳幹出血：手術の適応はない(グレードD)。
7. 新生児の脳室内出血：脳血管の異常による可能性が高く、血管撮影などにて出血源を検索することが望ましい(グレードC1)。それ以外の場合には早期髄液ドレナージを行うことは勧められない(グレードD)。脳室・頭囲の過剰な増大が6週以上持続した場合にはシャント手術を考慮する(グレードC1)。
8. 成人の脳室内出血：脳血管の異常による可能性が高く、血管撮影などにて出血源を検索することが望ましい(グレードC1)。急性水頭症が疑われるものは脳室ドレナージを考慮してもよい(グレードC1)。

表2 高血圧以外の原因による脳出血の治療(推奨部分のみ)

5-1. 脳動静脈奇形

1. 脳動静脈奇形からの脳出血例は再出血が多いので、特に再発の危険の高い場合(出血、深部静脈への流出)は、外科的治療を考慮する(グレードB)。
2. Spetzler-Martin 分類 grade1 および2 では外科的切除が勧められる(グレードC1)。Spetzler-Martin 分類 grade1 では外科的切除または塞栓術後外科的手術の併用が勧められる(グレードC1)。Spetzler-Martin 分類 grade4 および5 では、出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存療法が勧められる(グレードC1)。
3. 病巣部位や流入血管の状況により、外科的手術の危険が高い、病巣が小さい場合(10 ml 以下または最大径3 cm 以下)は定位放射線治療が勧められる(グレードC1)。
4. 痙攣を伴った脳静動脈奇形では、外科的摘出術に加えて、てんかん焦点切除が勧められる(グレードC1)。

5-2. 硬膜動静脈奇形

1. 無症候性で脳血管撮影にて皮質静脈への逆流を認めない硬膜動静脈奇形では経過観察が第一選択で、MRI やMR アンギオグラフィー(MRA)による経時的検査を勧める(グレードC1)。
2. 症候性もしくは脳血管撮影にて皮質静脈への逆流を認める症例では外科的治療または塞栓術も考慮する(グレードC1)。
3. 手術は、海綿状静脈洞部は塞栓術、前頭蓋窩は外科的閉塞が推奨される(グレードC1)。
4. 横静脈洞-S 状静脈洞部やテント切痕部では塞栓術、外科的切除、定位放射線治療を組み合わせた治療も行われる(グレードC1)。

5-3. 海綿状血管腫

1. 無症候性海綿状血管腫は保存的治療が勧められる(グレードC1)。
2. 症候性海綿状血管腫(出血、痙攣ほか)のうち、摘出可能な部位(テント状脳表付近)に存在する症例では外科的切除術を考慮する(グレードC1)。
3. 脳幹部海綿状血管腫で、出血を繰り返す例では、第四脳室近傍もしくは脳層近傍などに存在する例に外科的治療が勧められる(グレードC1)。