

	久山町住民 N=666	脳卒中発症例 N=332	P
男/女	451/215	223/109	ns
年齢	69±5	70±12	ns
BMI (kg/m ²)	23.0±3.1	23.0±3.4	ns
ウエスト周囲径	83.0±8.5	80.3±14.1	ns
糖尿病	61 (9.2%)	109 (32.8%)	<0.001
総コレステロール (mg/dL)	197±33	176±34	<0.001
HDLコレステロール (mg/dL)	61±16	42±11	<0.001
中性脂肪 (mg/dL)	119±74	110±50	0.035
空腹時血糖 (mg/dL)	113±24	104±28	<0.001
CRP (mg/dL)	0.17±0.51	0.74±1.97	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	137±21	137±16	ns
拡張期血圧 (mmHg)	80±11	74±10	<0.001

表1 患者背景

値は有意に低く、血清CRP値は有意に高かった。一方、久山町住民は脳卒中例に比較して、body mass index (BMI) やウエスト周囲径には有意差はみられなかったが、総コレステロール値、中性脂肪値、空腹時血糖値、拡張期血圧値がいずれも有意に高かった。わが国の診断基準¹⁾に従ってMet Sの診断を行うと、腹部肥満と診断された頻度は久山町住民、脳卒中例では有意差はなかったが、中性脂肪高値、空腹時血糖高値と診断された頻度は脳卒中例で有意に高かった。結局、久山町住民では134例(20.1%)、脳卒中発症例では67例(20.2%)がMet Sと診断され、両者の頻度は同じであった。

次に、NCEP-ATP-IIIの診断基準に従ってMet Sの診断を行った。NCEP-ATP-IIIによると久山町住民では110例(16.5%)、脳卒中発症例では77例(23.2%)がMSとなり、脳卒中発症例におけるMet Sの頻度が有意に高くなり、わが国の診断基準を用いた場合と異なった。この理由は、主として腹部肥満の診断基準の差によるものと考えられる。すなわち、わが国の診断基準では腹部肥満は必須項目であり、その値は男性85cm以上、女性90cm以上である。これに対しNCEP-ATP-IIIでは腹部肥満は男性102cm以上、女性88cm以上であり、かつ必須項目ではない。わが国の診断基準では、久山町住民の35.0%、脳卒中例の32.8%が腹部肥満と診断されたのに対し、NCEP-ATP-IIIでは久山町住民の10.0%、脳卒中例の7.8%が腹部肥満と診断された。

メタボリックシンドロームと脳卒中発生のリスク

12,000例あまりの住民の11年間にわたる追跡調査の結果より、心脳血管疾患の既往がなく、糖尿病を合併しないMet Sでは、対照例に比較して虚血性脳卒中発症リスクが1.5~2.0倍高かったとの報告がなされている⁷⁾。ただし、喫煙、高血圧歴、心血

管既往、糖尿病といった古典的な危険因子で評価されるFramingham Risk Scoreを用いた方がMet Sの有無で判定するよりリスク予測能が優れていた。

われわれは、2004年2月1日より同年12月31日までに登録した発症7日以内の脳卒中入院例のうち生存退院した203例を、2005年2月1日まで平均183日間追跡調査した(追跡率100%)。追跡中の非致死性もしくは致死性心血管疾患発症(急性冠症候群、脳卒中)に対する有意関連因子は虚血性心疾患/脳卒中の既往、糖尿病、尿蛋白陽性であり、Met Sはいずれの診断基準を用いても有意な関連因子とならなかった。

今後の課題

以上のように、欧米のデータではMet Sと脳血管障害の間に一定の関連が示唆されるものの、わが国のデータではこうした関係が明らかではない。単に診断基準の差だけではなく、人種による疾患関連遺伝子、ライフスタイルや病態の違いによるものと思われる。脳卒中の一次予防や再発防止においても、Met Sの有無によるリスク予測能が古典的な危険因子を上回るという成績は得られていない。今後は、わが国独自のデータを蓄積し、Met S診断基準の妥当性、およびMet Sの病態と心血管疾患発症との関連を十分に検証していく必要がある。

謝辞

久山町研究とのケースコントロールスタディーは、財団法人「代謝異常治療研究基金」の援助により行われた。

文献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005 ; 94 : 188-203.
- 2) Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002 ; 106 : 3143-421.
- 3) Anand S, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003 ; 108 : 420-5.
- 4) McNeill A, Rosamond W, Girman C, Heiss G, Golden S, Duncan B, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (the ARIC study). *Am J Cardiol* 2004 ; 94 : 1249-54.
- 5) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004 ; 109 : 42-46.
- 6) Olijhoek JK, van-der-Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 342-8.
- 7) McNeill A, Rosamond W, Girman C, Golden S, Schmidt M, East H, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 385-90.
- 8) Yokota C, Minematsu K, Takada T, Yakushiji Y, Kuwashiro T, Nakajim M, et al. Clinical characteristics of metabolic syndrome in stroke patients : A hospital-based study in Japan. the 1st. Meeting of Asian Stroke Forum 2005 ; 12-13.

一過性脳虚血発作の内科的治療

Medical Treatment of Transient Ischemic Attack (TIA)

井林雪郎 九州大学大学院助教授・病態機能内科学

病態と診断

一過性脳虚血発作 (TIA: transient ischemic attack) は、脳虚血により一過性の局所神経症状を呈するが、24時間以内に症状が完全に消失する病態である。典型例では2-5分で症状が完成し、2-15分で消失する。脳梗塞の前駆症状として重視され、頸動脈や冠動脈病変を伴うケースも少なくない。脳卒中専門医でさえ発作中の症例に遭遇する機会は少なく、診断には詳細な病歴が大切である。

治療方針

治療の基本方針はTIAから脳梗塞への移行を防止することにある。成因確定、適切治療を目的に、原則として入院精査加療が必要である。高度狭窄を伴う頸動脈病変があれば血栓内膜剝離術の適応を脳外科に相談する。以下、TIAの成因別に抗血栓薬を列挙する。

A. 薬物療法

1. 微小血栓性TIA 内頸動脈分岐部や脳内主幹動脈の潰瘍性アテローム硬化巣からの微小血小板血栓が遊離して血管を閉塞して起こる。シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬である抗血小板薬アスピリンを少量用いる (胃腸障害が強い場合には腸溶剤を使う)。ほかに、ADP受容体拮抗薬のチクロピジンがある。アスピリンより効果が強いが、まれに顆粒球減少症や血栓性血小板減少性紫斑病などの副作用があり、投与後2か月間は特に注意を要する。欧米

ではスーパーチクロピジンともよばれるクロピドグレルや少量アスピリンとジピリダモールの合剤などが認可されている。

【R】処方例 下記のいずれかを用いる

- 1) バファリン 81 mg 錠 1錠 分1
- 2) パイアスピリン錠 (100 mg) 1錠 分1
- 3) パナルジン錠 (100 mg) 2錠 分2

2. 血行動態性TIA 血圧低下などに注意し、適時抗血小板薬を用いる。

3. 心原性TIA 診断が確定すれば早期からワルファリンカリウムによる抗凝固療法を開始する。プロトロンビン時間INRが2.0前後になるよう用量を調節する。

【R】処方例

ワルファリン錠 (1 mg) 2-5錠 分1

4. Crescent TIA TIAが頻発し持続時間も長い場合には脳梗塞に進展しやすい。ヘパリンナトリウム1万-2万単位で活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を対照の1.5-2倍程度に調整する。その後は前述のワルファリンや抗血小板薬に切り替えていくことが多い。

【R】処方例

ヘパリンナトリウム注 10,000-20,000単位/日
持続点滴静注

B. 危険因子管理

高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満をはじめとする動脈硬化性疾患の診断・治療が必要である。抗血小板薬の定期的服用に加えて、本疾患をきっかけに適切な生活習慣病対策を講じることが重要である。

脳梗塞における性差

福田賢治 (聖マリア病院脳血管内科医長)

井林雪郎 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授)

脳梗塞の発症率は、男性に比べ女性で低いことが知られている。福岡県久山町研究において、1961年から1993年までの32年間の追跡期間のなかで、脳梗塞の発症頻度をみた報告がある¹⁾。脳梗塞全体の発症率は男性6.4、女性3.4(対1000人・年)と女性が低率であった。ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の各病型別の検討でも、女性の発症頻度は男性の1/2前後といずれも低率であった。

女性の脳梗塞の発症率が低い原因として、女性ホルモンの影響が考えられる。久山町研究の年齢階級別の検討(1961年から26年間の追跡期間)における脳梗塞発症の男性/女性比は、50歳代、60歳代、70歳代、80歳代で、各々2.1、2.3、1.5、1.4となり、加齢とともに性差が小さくなっている²⁾。これは、閉経までは性ホルモンの影響で女性の血管病変は保護されており、その後に加齢変化が顕著となるためと理解できる。

実験的検討でも、女性ホルモン、特にエストロゲ

ンが脳虚血に対し神経保護作用を有することを示す報告がみられる。われわれも、高血圧自然発症ラットの中大脳動脈閉塞モデルを用いた検討で、雌ラットの梗塞容積が雄のそれに比べて有意に小さいことを見出した。さらに、卵巣切除により雌ラットの梗塞容積は雄のそれと同じ程度まで増大し、4週間のエストロゲン投与がこの増大を抑えた(図1)。以上の結果から、雌ラットの脳梗塞容積が雄に比べて小さい原因はエストロゲンにあることが示唆される³⁾。ところが、Women's Health Initiative (WHI)の臨床研究では、ホルモン補充療法が脳梗塞のリスクを増加させる結果となった⁴⁾。基礎実験と臨床研究とは相反する成績となったが、その長所・短所を明確にし検討を重ねることで、今後のエストロゲン研究が脳梗塞の予防と治療に貢献することを期待したい。

疾患の性差を論じる場合は、その時代的变化を知る必要もある。久山町研究は、1961年から剖検率100%を目指して追跡が開始されたが、これを第

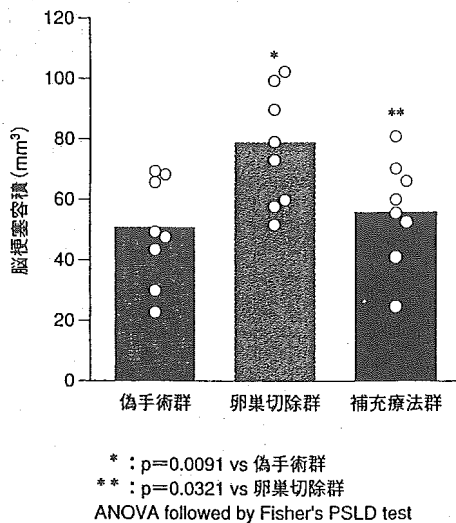


図1 偽手術群、卵巣切除群、エストロゲン補充療法群の脳梗塞容積(ラット)

各群8匹ずつ、○は個々のラットの脳梗塞容積、バーは平均値を示す。

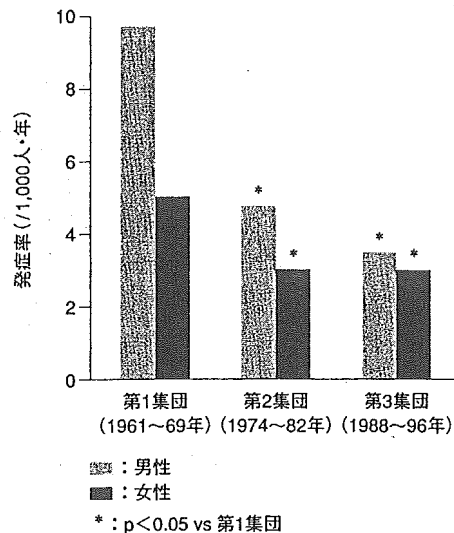


図2 脳梗塞発症率の時代的变化(久山町3集団、40歳以上、追跡8年間、年齢調整)(文献5より改変引用)

1集団(コホート)とし、以後1974年に第2集団、1988年に第3集団が設立されていて、時代的変遷を観察することができる⁵⁾。男女とも、脳梗塞発症率(対1000人・年)は第1集団(男9.7、女5.1)に比べ第2集団(男4.8、女3.0)で大きく減少したが、第3集団(男3.5、女3.0)ではその減少率が鈍化した。男性/女性比では1.9、1.6、1.2と差が小さくなってきている(図2)。一方、脳梗塞死亡率に関しては、男性/女性比が1.8、1.4、0.8と近年逆転現象さえみられている。脳梗塞発症率・死亡率の性差が時代とともになくなってきており、その主要な原因は正に高齢化にあると考えられる。

65歳以上でみた脳梗塞発症率の病型別検討では⁶⁾、男性では日本人に多いとされるラクナ梗塞が79%から41%に減少し、アテローム血栓性脳梗塞は15%から33%に増え、心原性脳塞栓症も増加し

た。かつての日本人型(高血圧性細小動脈病変などのsmall vessel disease)脳梗塞から、欧米型(粥状硬化性大血管病変などのlarge vessel disease)に変わりつつあることを示している。

一方、女性では時代的な変化が少なく、依然としてラクナ梗塞の占める割合が高い。男性にみられた脳梗塞の欧米化傾向は認められないのである(図3)。脳梗塞の危険因子(高血圧、肥満、高コレステロール血症、耐糖能異常、喫煙、飲酒など)の時代的変遷を男女別にみても、喫煙と飲酒を除けば、本質的な違いはみられない。したがって、一般的なリスクファクターの関与の違いのみでは、脳梗塞病型の時代的変化が男女で異なる理由を説明できない。今後、性差を考慮した脳梗塞の予防・治療戦略を構築していくうえでも、この点についてはさらなる検討が必要と思われる。

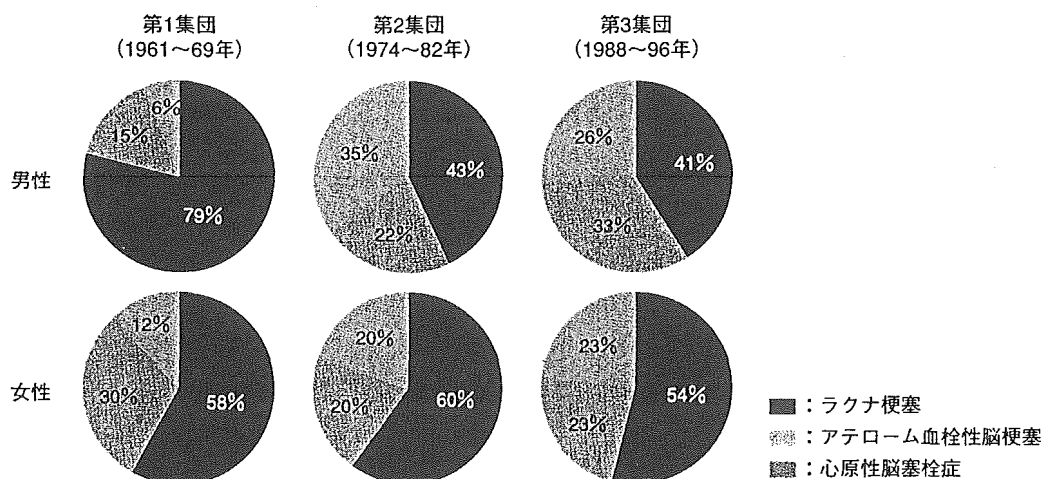
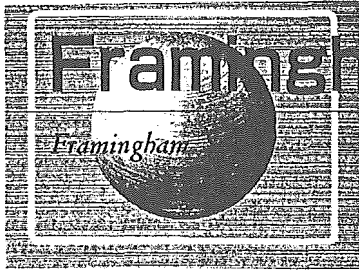


図3 脳梗塞病型別発症率の時代的变化(久山町3集団、65歳以上、追跡8年間、年齢調整)(文献6より改変引用)

文献

- 1) Tanizaki Y, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population. Stroke 2000; 31: 2616-22.
- 2) 清原 裕, ほか. 脳梗塞の危険因子. 井林雪郎, ほか編. 脳梗塞. 東京: メディカルレビュー社; 1999. p71-84.
- 3) Fukuda K, et al. Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in rats. Stroke 2000; 31: 155-60.
- 4) Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33.
- 5) 藤島正敏. 循環器疾患の動向-長期追跡久山町研究から. 総合臨牀 2004; 53: 2422-31.
- 6) 藤島正敏. 疾患と性差-脳卒中. 治療学 2005; 39: 260-5.



Framingham study

黒田淳哉/井林雪郎

Framingham study は、一般人を対象にした心血管疾患に関する世界初の前向きコホート研究である。現在知られている心血管疾患の危険因子の多くは本研究が初めて明らかにしたものであり、その意義はきわめて大きい。

目的

1930年代以降、米国では心血管疾患が急増し、感染症に代わって死因のトップとなった。この事態に、都市生活者の心血管疾患に先行する因子およびその自然歴を解明するため、1948年に人口約28,000人の町 Framingham で大規模前向きコホート研究が開始された。

対象と方法

Massachusetts 州 Boston 郊外の町 Framingham は、人口の流動が少ない、白人が大多数、米国の一般的な食習慣地域である、など臨床疫学研究に必要な条件を満たしていた。この町の心血管疾患に罹患していない30~62歳の男女の約3分の2が調査協力者となり、その他志願者も加えて計5,209名が1948年開始時の登録者(Original Cohort)となった。その後は2年ごとに検診が続けられている。1971年からはOriginal Cohortの子供とその配偶者5,124名が新たに登録された(Offspring Cohort)。さらに2002年には、Original Cohortの孫などを対象とし3,500名を目標に参加登録を開始し(Generation III Cohort)、遺伝因子などの研究が現在進行中である。

結果

研究開始当時、心血管疾患は単一の原因で起こるとの考えが支配的であり、「危険因子(risk factor)」という概念はまだ存在しなかった。高血圧、高コレステロール血症、喫煙という3大危険因子の同定を端緒に、現在では生活習慣、血糖、運動、ストレス、遺伝因子など多数の影響を受けることが判明し、心血管疾患が多因子疾患と呼ばれる所以となっている。今までに1,000を超える報告の中から、おもな報告の内容を年表に示す(表)¹⁾²⁾。以下、代表的事項につき簡述する。

1. 高血圧：1961年に高血圧が冠動脈疾患の危険因子であることが初めて明確に示され³⁾、1970年には脳卒中の最大の危険因子が高血圧であることも報告された。また、収縮期高血圧が心疾患と関連しており、高齢者においては脈圧が最も関連が強いことがわかった。このことは、高齢者の収縮期高血圧はむしろ生理的なもので心配ないと信じられていた当時の見解を完全に否定した。さらに、正常高値血圧でもリスクとなることが報告され、現在の厳格な血圧管理基準の根拠となっている。
2. 高コレステロール血症：血清総コレステロール(TC)値の上昇に伴い、段階的に冠動脈疾患の発症リスクが上昇することが1961年に初めて示された³⁾。その後、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)は発症と正の相関関係にあるが、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)は逆相関した。詳細な検討ののち、TC/HDL-C比>6、LDL-C/HDL-C比>4が冠動脈疾患の高リスクと同定された⁴⁾。また、女性はトリグリセリド(TG)が独立した冠危険因子であることが示された。
3. 喫煙：喫煙と心血管疾患との関連は1959年以来多くの報告があり、危険因子として確立された。また、1988年には喫煙が脳卒中の危険因子であることが初めて報告され、1997年には頸動脈狭窄との関連も明らかとなった。

用語解説——遺伝子多型

個人間で異なる遺伝暗号のバリエーション(1塩基置換=SNP、挿入/欠失=I/D多型など)。疾患との関連が近年盛んに研究されている。

用語解説——メタボリックシンドローム(代謝症候群)

インスリン抵抗性を基本的病態とし、耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常、肥満などの危険因子を併せもつ状態。

表 Framingham Heart Study 年表

年代	おもな報告の内容
1948	Framingham Heart Study 開始
1959	冠動脈疾患の進展に関する因子 無症候性冠動脈疾患の確認
1960	喫煙が心疾患のリスクを上昇
1961	高コレステロール, 高血圧, 心電図異常(左室肥大)は心疾患のリスクを上昇
1965	最初の脳卒中レポート
1967	身体活動は心疾患のリスクを低下させ, 肥満はリスクを上昇
1970	高血圧が脳卒中の最も強い危険因子
1971	Framingham Offspring Study 開始
1974	糖尿病と心血管疾患との関連
1976	閉経は心疾患のリスクを上昇
1977	トリグリセリド, LDL-C, および HDL-C の影響
1978	精神社会的因子が心疾患に影響 心房細動が脳卒中のリスクを上昇
1979	複数のリスクの合併により心血管疾患のリスクが上昇
1981	食事と心疾患の関連
1987	高コレステロールは若年男性の死亡と相関 フィブリノーゲンは心疾患のリスクを上昇
1988	高 HDL-C は死亡のリスクを低下 収縮期高血圧は心疾患のリスクを上昇 喫煙は脳卒中のリスクを上昇
1990	ホモシステインは心疾患の危険因子である可能性
1993	軽症収縮期高血圧は心疾患のリスクを上昇
1994	左室肥大は脳卒中のリスクを上昇 Lp(a) は心疾患の危険因子の可能性 アポロタンパク E は心疾患の危険因子の可能性
1997	喫煙と高コレステロールが動脈硬化のリスクに及ぼす累積効果
1998	男性では ACE の遺伝子多型が高血圧に関連 10年後に冠動脈疾患を発生するリスクの予測スコア
1999	脈圧が冠動脈疾患のリスクと正の相関
2000	収縮期血圧と死亡率 加齢に伴い, 冠動脈疾患の予測因子は拡張期血圧→収縮期血圧→脈圧へと移行
2001	正常高値血圧でも心血管疾患リスクが上昇 正常高値血圧は次の4年間に高血圧に進展する頻度が高い
2002	第3世代登録開始 過去の血圧は現在の血圧よりも心血管イベントリスクの重要決定因子 CRP 高値は冠動脈石灰化のリスクと関連
2003	Offspring Study におけるメタボリックシンドロームの罹患状況

(文献1, 2より改変して引用)

リポ蛋白(a) [Lp(a)], ホモシステイン, フィブリノーゲンなどの血液凝固因子といった新たな因子が検討され, 心血管疾患の危険因子として注目され始めている。また, ACE 遺伝子の多型など, ゲノムの解析が最近盛んに行われている。

結論

高血圧, 高 LDL-C 血症, 低 HDL-C 血症, 高 TG 血症(女性), 喫煙, 糖尿病, 加齢, 家族歴などが心血管疾患の危険因子として確立された。また, 複数の危険因子が重複すると心血管疾患のリスクが著明に上昇することも報じられ, 危険因子のレベルに応じて10年間の冠動脈疾患のリスクを簡便に算出するスコアシートも考案された⁵⁾。このような病態は, 現在メタボリックシンドロームと総称され, 注目を集めているが, その概念を初めて示した意義は大きい。

本研究は剖検がほとんど行われていないなど診断上の問題点もあるが, 今日の循環器予防医学の礎を築いたといっても過言ではない。

日常診療への応用

本研究の成果は多くの介入試験によって検証され, 危険因子をコントロールすることの有効性が確認された。その成果は世界中の治療ガイドラインに反映され, 日々の診療に役立てられている。

References

- 1) 嶋 康晃: 世界の心臓を救った町- Framingham 研究の55年-, 2004
- 2) The Framingham Heart Study ホームページ(<http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html>),
- 3) Kannel WB et al: *Ann Intern Med* 55: 33-50, 1961
- 4) Castelli WP et al: *Circulation* 67: 730-734, 1983
- 5) Wilson PW et al: *Circulation* 97: 1837-1847, 1998

関連事項

- 糖尿病と血栓症 ▶▶ 130 頁
- 高ホモシステイン血症 ▶▶ 158 頁
- 血栓症と遺伝子多型 ▶▶ 202 頁
- 血栓症の一次予防(リスク管理) ▶▶ 234 頁

19

オザグレル投与群と抗トロンビン薬投与群の 予後解析

- ▶ 発症48時間以内に来院した, アルガトロバン投与2,103例, オザグレル投与4,072例, 両者投与232例を解析した.
- ▶ 退院時臨床病型では, アルガトロバン投与群の54.8%がアテローム血栓性脳梗塞に, オザグレル投与群の52.2%がラクナ梗塞に投与されていた.
- ▶ アルガトロバン投与群の53.9%, オザグレル投与群の71.7%, 両者投与群の46.3%は退院時mRS 0~2であった.
- ▶ 入院時NIHSS 6~15点の症例でNIHSSが退院時に3点以上改善するのは, 発症前mRS 0~1であること, オザグレル投与群ではラクナ梗塞であることであった.

発症 48 時間以内に来院し, 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) による血栓溶解療法例は除外した 10,988 症例のうち, アルガトロバンとオザグレルナトリウム (以下オザグレル) が投与加療された症例の, 臨床像と予後を解析した. 対象はアルガトロバン投与 2,103 例 (A 群), オザグレル投与 4,072 例 (O 群), 両者併用群 232 例 (B 群) である.

脳梗塞臨床病型の特徴 (図 1)

退院時に確定した臨床病型では, A 群の 54.8% がアテローム血栓性脳梗塞に, O 群の 52.2% がラクナ梗塞に投与されていた. B 群の 56.8% もアテローム血栓性脳梗塞であった. 両者ともに投与されていなかった症例の 50.4% は心原性脳塞栓であった. A 群では 16.0% が心原性脳塞栓であったが, 初期診断が難しい症例があるためと思われる. B 群は A 群と同様にアテローム血栓性脳梗塞が多かったが, ラクナ梗塞も 30.6% を占めていた.

予後

退院時の modified Rankin Scale (mRS) 0~2 は, A 群 53.9%, O 群 71.7%, B 群 46.3% であり, 死亡は A 群 4.6%, O 群 1.3%, B 群 3.0% であった (図 2). 入院時の NIHSS の中央値をみると, mRS 0~2 の予後良好群では入院時 NIHSS は 2~4 点とほとんど差がみられなかったが, 予後不良例は A 群で NIHSS は高く, 重症例が多かった (表 1). 入院時 NIHSS の点数ごとで mRS 0~2 になる率は, NIHSS 6 点で A 群 58.7%

%, O 群 52.4%, 16 点で A 群 12.0%, O 群 5.3% であった (図 3).

入院後進行例の割合

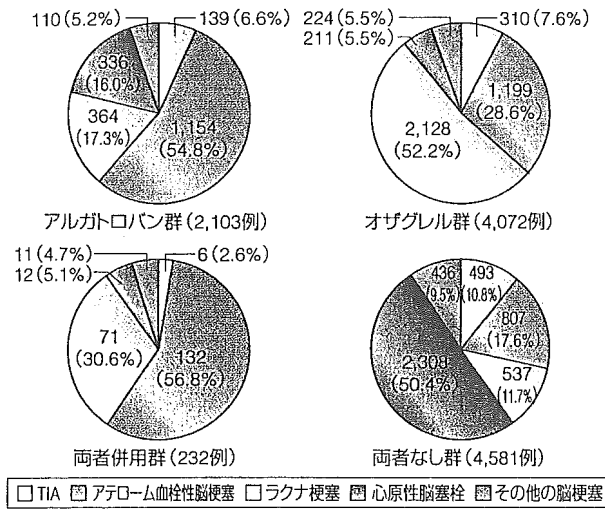
入院後進行例の割合は, A 群 22.3%, O 群 15.1%, B 群 50.2% と, 併用群で明らかに高率であった. 入院後症状進行のために併用した症例が多いものと思われるが, 退院時確定診断病名では, ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞に分けても同様の結果であり, 臨床的に branch atheromatous disease が大部分を占める可能性が示唆された (図 4).

名義ロジスティックによる予後良好例の因子

全体の解析を行うと, 前回の解析と同様に, 入院時 NIHSS の点数, つまり, 入院時の神経症状の重症度が, 予後を規定する最も強力な因子であった¹⁾. TOAST の臨床試験で, NIHSS 5 点未満は治療にかかわらず予後良好であり, 16 点以上は治療にかかわらず予後不良であることが指摘されている²⁾. そこで, 今回は入院時 NIHSS が 6~15 点の症例のみを抽出し, NIHSS が退院時に 3 点以上改善する因子をロジスティック解析した. A 群では, 発症前 mRS 2 以上, 高血圧, 糖尿病, 入院後進行および再発が改善しない因子であった (図 5). O 群では, 発症前 mRS 0~1, 心房細動, ラクナ梗塞が改善する因子であり, 入院後進行例は改善が不良であった (図 6). 両群とも発症前 ADL のレベルが臨床症状改善の因子であり, O 群ではラクナ梗塞で改善する率が高かった.

- 文献 1) 星野晴彦, 高木 誠. オザグレル投与群とアルガトロバン投与群の予後解析. 小林祥泰編. 脳卒中データベース. 中山書店, 東京; 2003. p54-5.
2) Adams HPJr, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke : A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999; 53 (1): 126-31.

図1 投与薬剤群別の退院時臨床病型の内訳



TIA: 一過性脳虚血発作.

図2 投与薬剤群別の退院時mRS

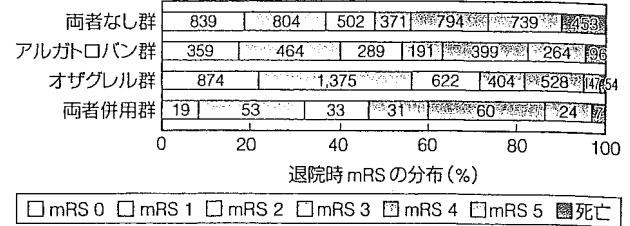


表1 退院時mRS 0~2(予後良好例)とmRS 3以上(予後不良例)の入院時NIHSS中央値および脳血栓臨床病型別の入院時NIHSSの中央値

薬剤群	退院時mRS	全体	アテローム血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞
アルガトロバン投与群	0~2	3	3	3
	3~	9	10	7
オザグレル投与群	0~2	2	3	3
	3~	6	7	5
両者併用群	0~2	4	4	4
	3~	6	8	4

図3 アルガトロバンとオザグレル投与群での、入院時の各NIHSS得点ごとの退院時予後良好(mRS 0~2)例の割合

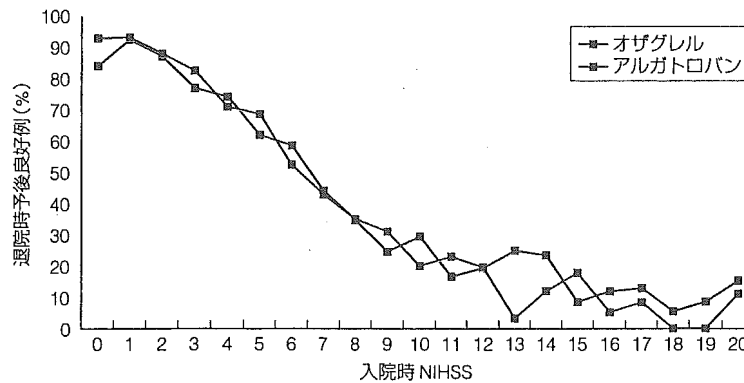


図5 アルガトロバン投与群で、入院時NIHSS 6~15点の症例において、退院時にNIHSSが3点以上改善するかを予測する因子のロジスティック解析の結果

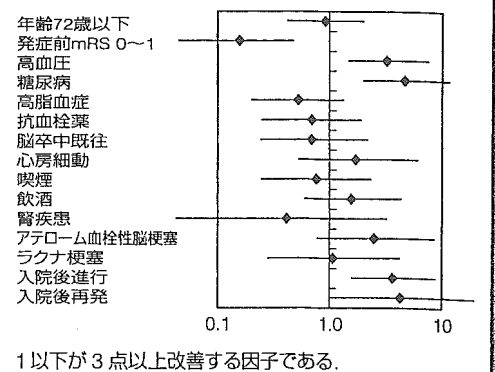


図4 入院後進行例の割合および脳血栓臨床病型別の入院後進行例の割合

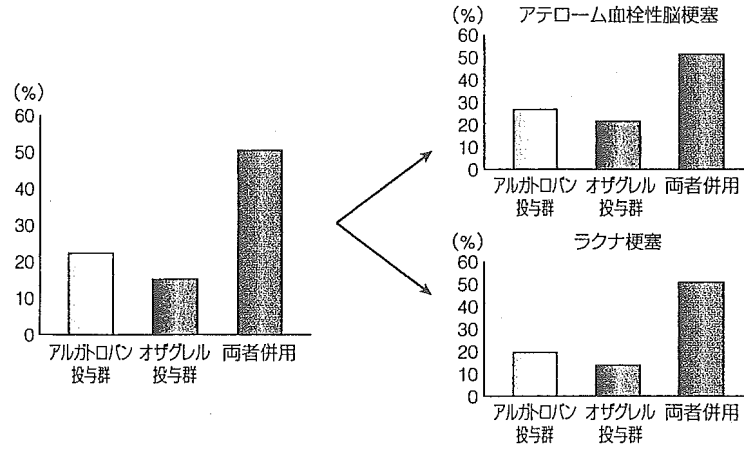
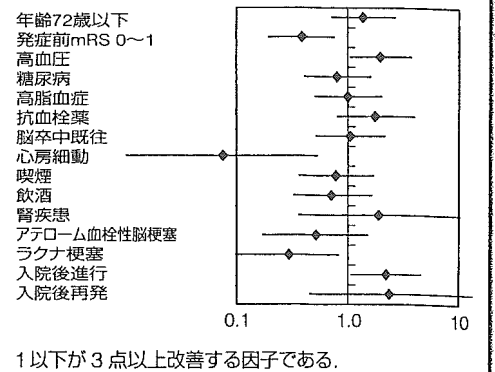


図6 オザグレル投与群で、入院時NIHSS 6~15点の症例において、退院時にNIHSSが3点以上改善するかを予測する因子のロジスティック解析の結果



内科医の薬 100

Minimum Requirement

第3版

編集

北原光夫

東京都済生会向島病院院長

上野文昭

大船中央病院特別顧問

執筆(執筆順)

北原光夫

東京都済生会向島病院院長

相澤信行

湘南鎌倉総合病院副院長

木村 満

東京都済生会中央病院顧問

松村理司

洛和会菅羽病院院長

上野文昭

大船中央病院特別顧問

高木 誠

東京都済生会中央病院副院長

島田 朗

慶應義塾大学講師・内科

小山 茂

東京都立広尾病院・内科医長

内田英二

昭和大学教授・第二薬理学

医学書院

グリセリン(グリセオール)[®]—抗脳浮腫薬

高浸透圧物質であるグリセリン(glycerin; Glyceol[®])は、静脈内に投与されると血清浸透圧を上昇させ、脳組織から血管内へ浮腫液を引き込むことで、抗脳浮腫効果を発揮する。現在、急性期脳卒中における治療薬として最も汎用されている薬剤の1つである。眼科領域では眼圧下降の目的で使用されることがある。

● 剤形

グリセオール[®]は、生理食塩水に10%グリセリン、5%フルクトースを加えた混合液で、200・300・500 mL/Vの製剤がある。グリセリンの他にフルクトースやNaClを加えてあるのは溶血を防止するためである。

● 病態に応じた使い方

● 急性期脳卒中における脳浮腫、頭蓋内圧亢進の治療

【用法】 1回200～300 mLを、軽症例では1日1～2回、中等症から重症例では1日3～4回、100～200 mL/1時間かけて点滴静注
 【効果】 頭蓋内圧降下作用の他、脳血流増加作用、フリーラジカル補足作用などをもち、急性期脳卒中では頭蓋内圧亢進を示している患者における自覚症状、他覚的所見の改善に有効である。1回の点滴静注でその効果は約6時間持続する。

脳浮腫には水分が主として細胞内に貯留する細胞障害性浮腫と、細胞間隙に貯留する血管原性浮腫の2種類がある。一般に急性期脳梗塞では初期には前者が主体で、しだいに後者が加わるのに対し、脳出血では初期から血管原性浮腫が主体と考えられている。グリセオール[®]はいずれの脳浮腫に対しても効果を発揮する。

【注意点】 急性期脳卒中における脳浮腫は発症後数日以内にピークとなり、約2週間程度持続する。したがって、グリセオール[®]の投与期間も約2週間を目安とするが、臨床症状、CTやMRIにおける脳浮腫の経過を参考にして投与期間を調節する。

グリセオール[®]は点滴速度を速めれば効果の発現も早くなるが、急速投与では溶血、腎障害、脱水(糖尿病例では非ケトン性高浸透圧性昏

睡)、乳酸アシドーシスなどが起こりやすいため、重症例や手術にそなえて急速に頭蓋内圧を低下させる必要があるとき以外は、上記の点滴速度で投与すべきである。また、生理食塩水が負荷される点で、心不全患者への投与には十分な注意が必要である。

● 頭部外傷、脳腫瘍、髄膜炎における脳浮腫、頭蓋内圧亢進の治療

【用法】 ● に準じる。

【効果】 グリセオール[®]は脳卒中以外にも、頭部外傷、腫瘍、髄膜炎における脳浮腫、頭蓋内圧亢進に対して有効である。しかしながら、これらの疾患における脳浮腫は血液脳関門の障害による血管原性浮腫が主体であるので、ステロイド薬も効果がある。とくに内科領域で遭遇することが多い転移性脳腫瘍に伴う脳浮腫にはステロイド薬を第1選択とし、グリセオール[®]は補助的治療薬として用いる。

【注意点】 急性硬膜外血腫や硬膜下血腫、くも膜下出血では、高張溶液を術前に急速投与すると頭蓋内圧の下降により一時止血していたものが再出血することがあるので、投与速度には十分な注意が必要である。

● 代謝・排泄 グリセオール[®]は同じ抗脳浮腫薬であるマンニトールとは異なり、脳その他の組織で糖系により代謝され、腎からの排泄が少なくない。このためカロリー補給を兼ねることができ(グリセオール[®]のカロリーは100 mLあたり約63 kcal)、また投与後のリバウンド現象(頭蓋内圧の再上昇)が少ない特徴がある。

● 副作用 溶血により尿潜血反応が陽性となったり、血色素尿がみられることがある。また急速投与、大量投与では上述した脱水、腎障害、心不全の悪化、耐糖能低下、乳酸アシドーシスの他、電解質異常(とくに高ナトリウム血症)に注意する必要がある。

● 同種薬剤 グリセオール[®]と類似の抗脳浮腫作用のある高張溶液にはマンニトール製剤がある。急速に頭蓋内圧を下降させる必要がある場合にはマンニトール製剤が使われることがあるが、上述した利点から内科領域における頭蓋内圧降下の目的ではグリセオール[®]が第1選択となる。

● 標準的な1回量の薬価 国 353～490円 (1回200～300 mL)

◎ 文献

1) 滝沢俊也:神経内科2003;58(Suppl.3):241-246

オザグレール(キサンボン[®], カタクロット[®]) —脳血栓症治療薬

トロンボキサンA₂(TXA₂)は血小板の活性化により生じるプロスタノイドの一つで、強力な血小板凝集作用、血管収縮作用をもつ。オザグレールナトリウム(sodium ozagrel; Xaribon[®], Cataclot[®])は、TXA₂合成酵素の選択的阻害薬で、脳虚血巣(ペナンプラ)におけるTXA₂の生成を抑制することによって虚血改善作用を示す。

● 剤形 錠 20・40 mg/V

● 病態に応じた使い方

● ①脳血栓症急性期

【使用法】 オザグレール 80 mg を生理食塩水または糖液に溶解し、2時間かけて1日2回朝・夕点滴静注。グリセロール[®]と併用の場合は、グリセロール[®]のボトル内に溶解して使用してもよい。投与期間は1～2週間。

【効果】 わが国で行われた発症後5日以内の脳血栓症(意識障害1度以下で運動麻痺を有する患者)を対象とする二重盲検試験では、28日後の全般改善度はオザグレール群 62%、プラセボ群 37%で、両群間に明らかな有意差が認められている。とくにその効果は運動障害の改善に優れる。

● 【注意点】

1) 本薬の適応は脳血栓症急性期(発症後5日以内)に限られており、脳塞栓症に対する投与は出血性梗塞を助長する危険が大きいため禁忌である。したがって、治療開始の段階で脳塞栓症が疑われる患者(突発完成型の発症、心房細動などの塞栓源心疾患の存在、重篤な意識障害や大脳皮質症状の存在など)には投与すべきではない。また、当然のことながら、本薬の投与前には必ず頭部CTを行い、頭蓋内出血の有無を確認しておくことが必須である。

2) 脳血栓症の中ではとくに運動障害を伴うラクナ梗塞がよい適応で、とくに発症早期(48時間以内)に投与が開始された場合に最も効果が

期待できる。これに対し、主幹動脈の狭窄、閉塞が原因となるアテローム血栓性梗塞に対する効果は少ないので、この場合はアルガトロバン、ヘパリンなどの抗凝固薬を第1選択とすべきである。本薬を投与中に症状の進行がみられた場合はただちに頭部CTを再検査し、出血巣がなければヘパリンへの変更を考慮する。

● ②くも膜下出血術後

【使用法】 1日量 80 mg を適当量の電解質液または糖液に溶解し、24時間かけて点滴静注。くも膜下出血術後早期に投与を開始し、2週間持続投与。

【効果】 くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善に効果が期待できる。

【注意点】 頭蓋内出血や出血性梗塞がみられる場合には禁忌である。

● 代謝・排泄

TL1/2は約0.7時間で、投与開始後2～3時間後に血中濃度はピークに達し、投与終了後3時間までに急速に低下する。したがって1日2回の間欠投与で24時間にわたり安定した抗血栓効果が得られるかどうかには疑問がある。排泄は腎が主体で、投与後24時間までに約95%が尿中に排泄される。

● 薬物相互作用

他の抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬との併用の有効性、安全性は現在のところ確立されていないので、原則として避けるべきである。

● 副作用

主な副作用は出血傾向で、使用中は頭蓋内出血(とくに出血性梗塞)の他、消化管出血や尿路出血にも注意する。投与中、神経症状の悪化がみられたときは緊急に頭部CTを施行し、出血が認められればただちに投与を中止する。その他、稀にショック、血小板減少、白血球減少を引き起こすことがある。

● 標準的な1回量の薬価

錠 6,100円(1回 80mg)

● 文献

- 1) 大友英一・他：臨床医薬 1988;7:353-388
- 2) 高木 誠：内科 1997;79:701-706

アルガトロバン(スロンノン[®]、ノバスタン[®])—脳血栓症治療薬

トロンビンは凝固系の活性化によるフィブリン形成の最終段階に位置するとともに、血小板凝集作用、血管収縮作用を合わせもち、脳梗塞の病態に深い関わりがある。アルガトロバン(argatroban; Slonnon[®], Novastan[®])は、トロンビンの作用を選択的に阻害することによって、脳虚血巣の拡大を抑制する脳血栓症の急性期治療薬である。

【剤形】 10 mg/20 mL/A

【病態に応じた使い方】

● 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期(ラクナ梗塞を除く)

【用法】 初めの 2 日間は 1 日 6 アンプル(60 mg)を適量の輸液で希釈し、24 時間かけて持続点滴静注。その後の 5 日間は 1 回 1 アンプル(10 mg)を適量の輸液で希釈し、1 日朝・夕 2 回、1 回 3 時間かけて点滴静注(投与期間計 7 日)。

【効果】 わが国にて行われた発症後 5 日以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症を対象とする二重盲検試験では、28 日後の全般改善度はアルガトロバン群 54%、プラセボ群 24% で、両群間に有意差が認められた。さらに発症後 48 時間以内に投与された症例に限ると全般改善度はアルガトロバン群 67%、プラセボ群 23% で、両群間の差はさらに大きかった。

この結果、アルガトロバンは発症後 48 時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症急性期の治療薬として認可された。運動麻痺をはじめとする神経症候の他、日常生活動作の改善にも効果が認められている。

【注意点】

1) 本薬の適応はラクナ梗塞を除く急性期脳血栓症であるので、その多くはアテローム血栓性梗塞である。発症後 48 時間以内に脳梗塞の病型を鑑別することは難しいが、心原性脳血栓症が否定的で、神経学的にラクナ梗塞ではみられない意識障害、大脳皮質症候、同名性半盲・四分盲などがみられる場合や、頭部 CT または MRI にてラクナ梗塞(穿通枝領域に最大径 1.5 cm 以下の梗塞巣を呈する)とは異なる

梗塞巣(とくに境界領域梗塞)が出現した場合にアテローム血栓性梗塞が疑われる。本薬は頭部 CT または MRI にて梗塞巣が出現する前の発症後早期に投与が開始されるほど大きい効果が期待されるので、発症形式や神経症候による急性期の病型鑑別が重要である。

2) 心原性脳血栓症に対する投与は出血性梗塞を助長する危険が大きいため禁忌である。したがって、治療開始の段階で心原性脳血栓症が疑われる患者(突発完成型の発症、心房細動などの塞栓源心疾患の存在、重篤な意識障害の合併)には投与すべきではない。本薬の投与前には必ず頭部 CT を行い、頭蓋内出血の有無を確認しておくことが必須であるが、治療中も臨床症状の推移を注意深く観察し、出血性梗塞の発生が疑われる場合は直ちに頭部 CT を施行すべきである。

● 脳梗塞以外の適応と効果(使用法は添付文書参照)

1) 慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善

2) アンチトロンピン III 欠乏または低下のある患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止

● 代謝・排泄 T_{1/2}は約 30 分と短く、血漿未変化体濃度は点滴終了時にピークに達した後、速やかに消失する。したがって 1 日 2 回の間欠投与で 24 時間にわたり安定した抗血栓効果がみられるかどうかには疑問がある。持続投与から間欠投与へ移行した際に神経症状の悪化がみられないかどうかには十分な注意が必要である。

● 薬物相互作用 ヘパリン・ワルファリンなどの抗凝固薬、抗血小板薬、血栓溶解薬との併用の有効性、安全性は現在のところ確立されていないので、原則として避けるべきである。

● 副作用 最も問題となるのは出血性の副作用、とくに出血性梗塞である。しかし、心原性脳血栓症に対して投与しない限り、出血性梗塞の発生率は低い。CT にて出血性梗塞が認められた場合は直ちに投与を中止する。

● 標準的な薬価 4,472 円(20 mL/A)

◎ 文献

1) 田崎義昭・他：医学のあゆみ 1992;161:887-907

2) 高木 誠：内科 1997;79:701-706

チクロピジン(パナルジン®)—抗血小板薬

塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride; Panalidine®)は、血小板のADP受容体・GⅡ蛋白複合体によるアデニル酸シクラーゼのdown regulationを阻害することによってcyclic AMPを高値に保ち、血小板凝集を抑制する抗血小板薬である。臨床的にはとくにTIAからの脳梗塞の発症予防、脳梗塞の再発予防を目的に使用されることが多い。一方、閉塞性動脈硬化症の他の領域のうち、保険適応が明記されていないが、冠動脈疾患にも有効であり、わが国でも頻繁に使用されている。

● 剤形 錠 100 mg 網 10% (1 g/包)

● 病態に応じた使い方

● ①一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞

【使用法】1回100 mg, 1日2回, 朝・夕食後, 効果が不十分のときは1日3回, 毎食後。

【効果】TIA患者における脳梗塞の発症予防, および脳梗塞患者における再発予防に対して大規模臨床試験にて効果が確認されている主な抗血小板薬の一つである。現在わが国でこの適応を持つ薬剤にはこのほかにアスピリンとシロスタゾール(プレタール®)がある。アスピリンとチクロピジンの治療効果を比較した臨床試験(Ticlopidine-Aspirin Stroke Study; TASS)では, 軽度ながらチクロピジンのほうが脳梗塞発症率が低いという結果が得られている。

【注意点】上述したようにアスピリンとチクロピジンの治療成績の比較では, チクロピジンが勝るといふ結果が得られているが, 両薬剤には作服用現までの時間に大きな違いがあることに注意すべきである。すなわちアスピリンは内服後30~40分で抗血小板効果が現れるが, チクロピジンは効果発現までに24~48時間を要する。したがって, TIAが頻発している患者に対してはアスピリンを第1選択とすべきである。脳梗塞の再発予防に対しても通常は副作用の点からまずアスピリンの投与を行い, 効果が不十分のときにチクロピジンまたはシロスタゾールへ変更するという方法がとられることが多い。欧米ではチクロピジンに代わっ

て同じチエノピリジン誘導体の抗血小板薬で, 副作用の少ないクロピトゲレルがアスピリンに次ぐ第2選択薬として使われることが多い(現在わが国では承認申請中)。また心原性脳塞栓症の再発予防に対しては, 抗血小板薬よりも抗凝固薬(ワルファリン)が第1選択となる。

● Q波(ST上昇型)急性心筋梗塞(STAMI)

【使用法】原則アスピリン製剤を使用するが, アスピリン製剤が使えない場合に本薬を可及的早期に内服開始する。パナルジン®200~300 mg/日, 分2または分3, 食後経口。

【効果】アスピリンと同等の効果が得られる。ただし, 本薬の作用発現はアスピリンよりも遅れる。また, 心筋梗塞二次予防としての効果もある。

【注意点】アスピリンの作用と同じではない。投与開始後数カ月間は定期的な副作用に対する監視(2~3週間毎の末梢血検査)が必要。(木村)

● ②不安定狭心症ならびに非Q波(非ST上昇型)急性心筋梗塞(NSTAMI)

【使用法】②に準ずる。

【効果】不安定狭心症に対する本薬の効果は明らかだが, アスピリン製剤との直接の比較試験はない。冠動脈形成術後とくにステント挿入例ではアスピリン製剤との併用(この場合はパナルジン減量)が短期予後をも改善する。

【注意点】上記に準ずる。海外では同効薬のクロピドグレルの成績が多数ある。(木村)

● ④冠動脈形成術(PCI)時の使用

【使用法】PCI実施72時間前よりパナルジン®200~300 mg/日, 分2または分3, 食後経口開始。24時間前よりバイアスピリン®錠100 mg/日開始。

【効果ならびに注意点】上記に準ずる。副作用としての出血の頻度は増す可能性がある。(木村)

● ⑤その他の適応と効果(使用法は添付文書参照)

- 1) 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍, 疼痛および冷感などの治療ならびに血流障害の改善
- 2) くも膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善
- 3) 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流

障害の改善

● 代謝・排泄

生物学的半減期は1.6時間であるが、抗血小板効果は不可逆的であるので、血小板機能が回復するには投与中止後、数日から1週間に要する。

● 薬物相互作用

虚血性脳血管障害に対するアスピリン、シロスタゾール、ワルファリンとの併用の有効性、安全性は確立していない。アスピリンと併用する場合はチクロピジンの投与量は通常の半量(100 mg)とすべきであり、また出血時間の測定を行い過剰な延長がないかどうかをチェックしておく必要がある。

バルビツール酸誘導体、テオフィリン、フェニトインとの併用では、これらの血中濃度を上昇させることがあるので注意が必要である。

● 副作用

最も重大な副作用は、頻度は稀であるが、無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)と肝機能障害(黄疸)である。これらの副作用は投与開始後3カ月以内に起こりやすいので、この期間はとくに定期的(2週間毎)な診察および血液検査が必須である。通常は投与中止により可逆性である。高齢者ではこれらの副作用が起こりやすいとの報告があるので、少量(100 mg)から開始すべきである。また重篤な肝機能障害のある患者、出血傾向のある患者に対する投与は禁忌である。

● 標準的な1回量/1日量の薬価

錠 151.8～227.7円(1日200～300 mg)

◎ 文献

- 1) Hass WK et al: N Engl J Med 1989; 321: 501-507
- 2) Becker RC et al: Arch Intern Med 1995; 155: 149-161

スマトリプタン(イミグラン®) 一片頭痛治療薬

スマトリプタン(sumatriptan: Imigran®)は5-HT_{1B/1D}(セロトニン)_{1B/1D}受容体の選択的作動薬で、5-HT_{1B}受容体の刺激は血管平滑筋の収縮を、また5-HT_{1D}受容体の刺激は三叉神経終末からの神経伝達物質の放出を阻害して、血管壁の炎症を抑制する作用がある。現在のところ片頭痛の急性期治療薬としてもっとも有効な薬剤であるが、薬価が高いことが難点である。

● 剤形 錠 50 mg 点鼻 20 mg 注 3 mg/1 mL/A

● 病態に応じた使い方

● 片頭痛

【用法】 経口薬；国際頭痛学会の診断基準に合致する片頭痛発現時に1錠を頓用。効果が不十分な場合には2時間以上の間隔をあけてさらに1錠内服可。1回1錠では効果が不十分なときは次回から1回2錠とする。ただし1日の総投与量は4錠(200 mg)まで。

点鼻液；点鼻液は使いきりのスプレーに1噴霧分(20 mg)が入っている。1回1噴霧、効果がなければ2時間後にもう1噴霧まで可(1日総投与量40 mg)。

注射液；1回3 mg(1アンプル)皮下注。効果が不十分なときや頭痛が再発するときは、少なくとも1時間の間隔をあけて24時間以内にもう1アンプル追加可(1日総投与量6 mg)。

【効果】 片頭痛の急性期治療薬としての有効性は確立されている。これまでのプラセボを対照としたランダム化比較試験における成績では、経口薬の服用2時間後の頭痛の改善率は約60%、消失率は約30%である。注射液は改善率が70～90%とさらに有効率が高い。効果発現までの時間は経口薬では約30分、点鼻液15分、皮下注で10分程度である。半減期が比較的短いため、24時間以内の再発率が約30%と高い点が弱点である。トリプタンはエルゴタミンとは異なり悪心・嘔吐などの片頭痛の随伴症状にも有効である。点鼻液は頭痛の初期から悪心・嘔吐

が強く、内服が困難な例により適応がある。

【注意点】トリプタンは片頭痛の特異的治療薬であるので、片頭痛、群発頭痛以外の頭痛には使用しない。またあくまでも片頭痛の頓挫薬であり、予防には効果がなないので頭痛発現時にのみ使用すること。前兆を伴う片頭痛では、エルゴタミンとは異なり前兆期には服用せず、頭痛が発現してからでできるだけ早期に服用する。片麻痺性、脳底型、眼筋麻痺性片頭痛などの特殊な片頭痛には原則として禁忌である。

㊦群発頭痛

【用法】頭痛発現時に1回3mg(1アンプル)皮下注。1時間以上の間隔をあけて24時間以内にもう1アンプル追加可。経口薬、点鼻液は群発頭痛には保険適応はない。

【効果】スマトリプタンの皮下注は群発頭痛に対して有効性が高く、30分以内に70%以上の改善率がある。ただし、わが国では患者による自己注射が認められないため、頭痛の激しい時に医療機関を受診する必要がある。実際に群発頭痛の患者がこの治療法を受ける機会は少ない。群発頭痛に対しては効果発現時間の点で経口薬の有効性は少ないが、点鼻薬は有効とする報告もある。

【注意点】㊦に準ずる。

㊧薬物相互作用

併用禁止薬には注意が必要で、同じ血管収縮作用を有する片頭痛治療薬である他のトリプタン製剤やエルゴタミン製剤(カフェルゴット[®]など)との24時間以内の併用は禁忌である。また代謝経路の点からMAO阻害薬との併用は禁忌で、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)との併用も避けるべきである。

㊨副作用

トリプタンは強い血管収縮薬であるので、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患(ASO：閉塞性動脈硬化症)などの動脈硬化性疾患のある者や、コントローラールされていない高血圧患者に対する投与は禁忌である。

副作用としてもっとも問題となるのは冠血管攣縮による狭心症、心筋

梗塞であるが、上述した投与上の注意を守ればその発生率はきわめて低い。狭心痛とは異なる胸部、頸部、肩などの軽度の絞扼感や圧迫感が出現することがあるが、問題となることは少ない。

㊩同種薬剤

同じトリプタン製剤にはゾルミトリプタン〔ゾーミッド[®]〕経口、口腔内速溶(RM錠)、エレクトリプタン(レルパックス[®])、リザトリプタン〔マクスルト[®]〕経口、口腔内崩壊(RPD錠)がある。効果はスマトリプタンと大きな差はないが、一つのトリプタン製剤が無効であっても、他剤が有効なことも少なくないので、試みてみる価値はある。

㊪標準的な1回量/1日量の薬価

㊪ 1,016.4～4,065.6円(1日50～200mg)

㊫ 3,366円(1回3mg)

㊭文献

1) Goadsby PJ et al.: N Engl J Med 2002; 346: 257-270

フェニトインPHT(アレビアチン®)

—抗てんかん薬

フェニトイン〔phenytoin(PHT)；Aleviatin®〕は、鎮静作用が少ないこと、はじめから維持量投与が可能なこと、静注用の製剤があることなどから、カルバマゼピン(CBZ)と並び、部分発作の第1選択薬として広く使用されている。しかし、PHTの代謝は他の抗てんかん薬と異なり、ある血中濃度を超えるとsaturation kinetics(後述)といわれる特殊な様式に従うので、中毒症状を起こしやすい点に注意が必要である。

● 剤形 錠 10% 錠 25・100 mg

● 錠 (フェニトインナトリウム) 250 mg/5 mL/A

● 病態に応じた使い方

① てんかん発作予防のための経口投与

【使用法】 通常成人には1日量200～300 mg(4～5 mg/kg)、分2、朝食後・夕食後、経口

【効果】 PHTは症候性局在関連性てんかんによる部分発作(単純部分発作、複雑部分発作、二次的に全般化した部分発作)に有効であり、CBZと並び、これらの発作に対して第1選択薬となる。特発性全般てんかんに対してはバルプロ酸(VPA)が第1選択薬で、PHT、CBZは第2選択薬である。欠神発作、ミオクローヌス発作に対しては効果がない。

【注意点】

〈抗てんかん薬投与の原則〉〔日本神経学会のてんかん治療ガイドライン(<http://www.neurology-jp.org>)も参照のこと)〕

1) 抗てんかん薬の適応：抗てんかん薬はてんかん発作に対して有効ではあるが、副作用も少なくない。安易に投与すべき薬剤ではない。てんかん発作を初発した患者では発作の原因や脳波所見などを参考にして、長期薬剤投与の適応を慎重に判断しなければならぬ。

2) 単剤投与の原則：抗てんかん薬は必ず1剤投与から開始することが

原則で、2剤以上を併用しても発作の抑制率が向上することは少ない。のに対し、副作用の頻度は増加し、薬剤干渉の結果、逆に発作のコントロールが悪化する可能性が高くなる。1剤を十分量投与しても発作のコントロールがつかないときに、はじめてもう1剤加えることを考慮する。単剤にてコントロールが困難な症例は専門医へのコンサルトを行うべきである。

3) 薬物血中濃度の測定：PHTの治療域は10～20 μg/mLであるが、治療域以下の血中濃度でも発作が抑制されれば無理に治療域にまで上昇させる必要はない。また発作を抑制するために治療域を超えてしまっても、中毒症状の出現がなければ問題は無い。

4) 抗てんかん薬の中止：原則として抗てんかん薬により最低2年間発作が完全に抑制できた場合には、薬剤中止の適応がある。一般に発作が迅速にコントロールされた者、発作が単剤にてコントロールされた者、神経学的に異常がなく脳内に器質的異常が認められない者、正常脳波を示す者では、薬剤中止後の再発率が少ない。突然の中止は発作の誘因となるので3～6カ月をかけて徐々に減量中止する。

② てんかん重積状態に対する静脈内投与

【使用法】 血中濃度をただちに治療域にまで上昇させるには、少なくとも初回10～15 mg/kg(500～750 mg)の静注が必要である。通常、生理食塩水100 mLにPHTの必要量を入れ、約30分かけて点滴静注する。

【効果】 てんかん重積状態における発作の再発を抑制する。静注後10～20分以内に効果が現れる。

【注意点】 PHTは糖液と混合すると結晶が析出するので、直接静脈内へ投与するか、糖液を含まない点滴ライン(生理食塩水)から静注する。急速に静注すると血圧低下、心停止を起こすので、1分間に50 mgを超えないスピードで投与しなければならぬ。投与中は頻回に血圧、脈拍をチェックし、血圧が低下するときは静注のスピードを落とし、下肢を挙上する。

治療開始時に発作が起こっている場合やPHTの効果発現前に発作が再発するときは、適宜ジアゼパム(セルシン®)5～10 mgを静注して発作を止める。PHTにより発作のコントロールがいった場合は、静注6時

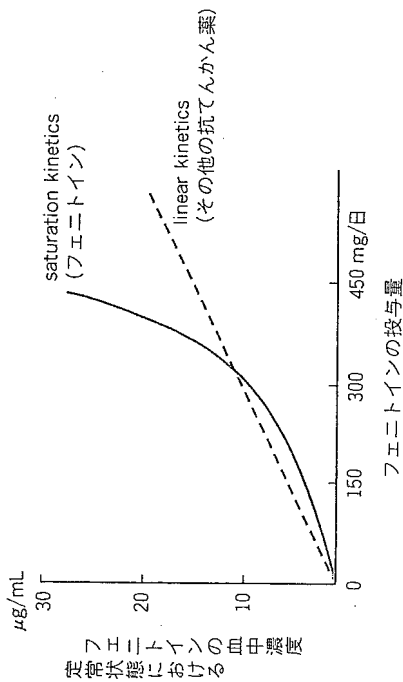


図 フェニトインの投与量と定常状態における血中濃度の関係
saturation kinetics に従うフェニトインでは、ある投与量を超えると急激に
血中濃度が上昇することに注意。フェニトイン以外の抗てんかん薬は一般に
linear kinetics に従う。

間後から経口投与を開始する。経口投与が不可能なときは8～12時間後
に維持量としてPHT 250 mg の静脈内投与を追加投与する。

PHT は強アルカリ性で組織障害を起こす可能性があるもので、皮下
注、筋注は禁忌。

代謝・排泄

経口投与後4～8時間で血中濃度はピークとなる。血液中では90%が
血漿蛋白と結合。肝臓で代謝され、 $T_{1/2}$ は約24時間である。注意すべ
きことは、PHTの代謝はsaturation kinetics に従うことである。血中
からのクリアランスが血中濃度に比例する代謝様式をlinear kinetics と
いうのに対し、クリアランスが血中濃度に関係なく、一定のものをも
saturation kinetics という。多くの抗てんかん薬の代謝様式はlinear
kinetics に従うが、PHTはある血中濃度(12～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を超えると肝
の薬物代謝酵素が飽和されてsaturation kinetics に変わる。したがって
すでに血中濃度がこのレベルにあるときに投与量の増加を行うときは、

少量ずつ(1日25 mg程度)行わないと血中濃度が急激に上昇して中毒症
状を起こしやすい(図)。

薬物相互作用

イソニアジド、シメチジン、ワルファリン、アロプリノール、フェニ
ルブタゾン、イミプラミン、VPAなどは、PHTの血中濃度を上昇させ
る。また、逆にフェノバルビタール(PB)、CBZ、制酸薬、葉酸、カル
シウム剤などは、PHTの血中濃度を減少させる。PHTにより血中濃度
が減少する薬剤には、経口避妊薬、ワルファリン、ステロイド薬、テオ
フィリン、シクロスポリン、甲状腺ホルモン薬、CBZ、VPAなどがある。

副作用

PHTの中毒症状はしばしば経験するので、よく知っておく必要があ
る。中毒症状と血中濃度にはよい相関があり、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では注視
方向性眼振、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では小脳失調(主に体幹失調)、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$
以上では意識障害が出現する。また、中毒症状としてasterixisがみら
れることがある。眼振のみでは過量とはいえないが、血中濃度が高めに
なっていることを意味する。asterixis、小脳失調、意識障害は明らか
な過量であり、ただちに投与量を減じるか、一時投与を中止する。

過敏反応としては発疹、発熱が多く、その他、稀に肝障害、白血球減
少、リンパ節腫脹、SLE様症状、高血糖などが起こる。これらの過敏
反応がみられた場合にはただちに投与を中止する。また、PHTは長期
連用により歯肉腫脹、顔貌の変化、多毛などのコスメティックな副作用
を生じることがあるので、若年女性では第1選択薬にはなりにくい。
PHTの長期投与例ではしばしば γ -GTPの上昇がみられるが、これは
酵素誘導によるもので、他の肝機能異常を伴わない場合には、投与を継
続しても問題はない。

母親が妊娠中に抗てんかん薬を服用している場合の奇形児(主に口
唇・口蓋裂、手指の奇形、心奇形)の出産率は4～6%で、一般人口(2～
3%)の約2倍とされている。したがって、妊娠の可能性のある女性に対
しては、事前に抗てんかん薬の催奇形性について説明し、妊娠への取り

組み方を十分に話し合っておく必要がある。奇形の発生率は服用中の抗てんかん薬の数にも関係しているのので、多剤併用中の患者は、可能な限り妊娠前に単剤投与へと変更すべきである。

● 同種薬剤

他の抗てんかん薬については、「74. バルプロ酸」, 「75. カルバマゼピン」の項を参照のこと(※189, 191ページ)。PBも抗てんかん薬としてPHT, CBZとほぼ同様の効果をもつが、鎮静作用が強いことから最近では第2選択薬とされている。てんかんの治療は単剤投与が原則であるので、はじめからPHTとPBの合剤となっている製品(ヒダントールD[®]・E[®]・F[®], 複合アレピアチン[®])は、特別な理由がない限り使用すべきではない。

● 標準的な1回量/1日量の薬価

● 24.2 ~ 36.3 円 (1日200~300mg)

● 149 円 (1回250mg)

◎ 文献

1) Brodie MJ et al: N Engl J Med 1996; 334: 168-175

2) 伊賀六一(監): 内科治療ハンドブック. 医学書院, 1989, 154-160

74

バルプロ酸 VPA(デパケン[®])—抗てんかん薬

バルプロ酸ナトリウム(sodium valproate (VPA); Depakene[®])は、てんかん発作に対する有効スベクトラムが広いことが特徴であるが、とくに全般発作(強直間代発作, 欠神発作, ミオクローヌス性発作)に対する有効性が高く、特発性全般てんかんの第1選択薬となる。重大な副作用や認知機能に対する影響が少ないことから使いやすい抗てんかん薬である。

● 剤形 ● 錠 100・200 mg ● 細 20%(0.5 g/日)・40%(0.5 g/日)

● 病態に応じた使い方 ● 錠 50 mg/mL ● R錠 (徐放): 100・200 mg

● てんかん発作の予防

【使用法】 少量(200~400 mg/日, 分1~2)より開始し, 漸増して600~1,200 mg/日(分2~3)を維持量とする。徐放錠は分1~2でよい。

【効果】 全般発作(強直間代発作, 欠神発作, ミオクローヌス性発作)に対する有効性が高く, これらの発作を主徴とする特発性全般てんかんでは第1選択薬となる。とくにこれらの発作型を合わせもつ症例ではVPA単剤でのコントロールも可能であるので有用性が高い。部分発作(複雑部分発作, 単純部分発作)に対する有効性はカルバマゼピン(CBZ)に劣るので, 第2選択薬となる。

また, VPAは非てんかん性の不随意運動としてのミオクローヌスに對しても有効である。

【注意点】 抗てんかん薬投与の原則については「73. フェニトイン」の項を参照(※184ページ)。

投与初期には消化器症状が出現しやすいので, 少量より開始し漸増する。VPAの有効治療域は50~100 μg/mLであるが, 他の抗てんかん薬に比し, 効果や中毒症状と血中濃度との関係は必ずしも明確ではない。

VPA内服中に妊娠すると胎児に1~2%の高率に二分脊椎が発生するので, 原則として妊娠中の投与は禁忌である。

● 代謝・排泄

TI/2は7~17時間で, 他の抗てんかん薬に比べ短いので, 長期投与に際してはR錠以外では1日3回投与が必要となることが多い。VPA

は肝において代謝されるが、他の抗てんかん薬の多くが肝薬物代謝酵素の誘導薬 (enzyme inducer) であるのと異なり、阻害薬 (enzyme inhibitor) であるので、他剤併用時には注意が必要である。

● 薬物相互作用

上述した理由により VPA は、PHT、フェノバルビタール (PB) の血中濃度を上昇させる。とくに PB 投与中に VPA を加えると、PB の血中濃度が著明に上昇し中毒症状を起こすことがあるので、十分な注意が必要である。PHT とは結合血漿蛋白を競合することにより非結合型 PHT が増加して中毒症状発現の原因となることがある。また CBZ についてもその代謝物である CBZ epoxide の濃度を増加させ、中毒症状を起こすことがある。

● 副作用

投与開始初期には消化器症状 (悪心・嘔吐) がみられることが多い。長期投与では振戦、体重増加、脱毛、生理不順が出現することがある。約 20% の症例に肝障害を伴わない高アミノモンア血症がみられる。多くは無症候性であるが、ときに意識障害 (脳症) を起こすことがある。投与開始初期 3 カ月以内に軽度の GOT、GPT の上昇がみられることがあるが、多くは一過性である。きわめて稀にライ症候群に類似した致死的な肝障害が起こることが知られているが、これまでの報告例の多くは 2 歳以下の発達異常のある小児で、多剤併用時に限られている。

● 同種薬剤

他の抗てんかん薬については、「73. フェニトイン」、「75. カルバマゼピン」の項を参照のこと (p. 184, 191 ページ)。ミオクロヌス (てんかん性、非てんかん性) に対してはベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬であるクロナゼパムも有効である。

● 標準的な 1 回量 / 1 日量の薬価

錠 39~117 円 (1 日 400~1,200 mg)

◎ 文献

- 1) Brodie MJ et al: N Engl J Med 1996; 334: 168-175
- 2) 兼本浩祐: てんかん学ハンドブック. 医学書院, 1996, 153-154

75

カルバマゼピン CBZ (テグレトール®)

— 抗てんかん薬, 三叉神経痛治療薬

カルバマゼピン [carbamazepine (CBZ); Tegreto®] は、抗てんかん薬の中でも鎮静作用や認知機能への影響が少なく、またフェニトイン (PHT) にみられる長期投与上の問題点も少ないことから、最近では症候性局在関連性てんかん (部分発作) に対する第 1 選択薬とされることが多い。また、三叉神経痛をはじめとする神経痛の治療薬としても広く使用されている。

● 剤形 錠 100・200 mg 細 50%

● 病態に応じた使い方

● てんかん発作の予防

【用法】 通常、成人では 1 日量 100~200 mg (夕食後または就寝前 1 回) の少量より開始。副作用、血中濃度をモニターしながら 1 週間に 100~200 mg/日ずつ増量。初期には 200~400 mg/日 (分 1~2) の投与に十分な血中濃度 (治療域 4~8 μg/mL) が得られることが多い。慢性期には通常、400~800 mg/日 (分 2~4) を必要とする。最大投与量は 1,200 mg/日。

【効果】 PHT と同様に症候性局在関連性てんかんによる部分発作 (単純部分発作、複雑部分発作、二次的に全般化した部分発作) の予防に有効であり、これらの発作に対しては第 1 選択薬である。特発性全般てんかんに対しては第 2 選択薬で、欠神発作、ミオクロヌス発作には効果がない。

【注意点】 抗てんかん薬投与の原則については「73. フェニトイン」の項を参照 (p. 184 ページ)。

CBZ ははじめから維持量を投与すると副作用の出現が高頻度のみられるので、上述したように投与は必ず少量から開始すること。とくに高齢者では少量でもめまいやふらつきなどの副作用が出現しやすいので注意が必要である。

◎ 三叉神経痛およびその他の神経痛

【用法】 ① に準ずる。最大投与量は 800 mg/日。

E

神経