

Ⅱ. 抗血小板薬は脳卒中の一次予防に有効か？

脳卒中は危険因子を多く有するほどその発症率が高まると考えられている。したがって、生活習慣病などの修正可能な危険因子を有する場合は、その良好なコントロールが最も重要となる。しかし、脳梗塞のような閉塞性血管障害の場合、血小板の活性化や凝固の亢進などが重要な役割を果たしているため、これらを抑制するような介入も有効となってくる。

心房細動や弁膜症を有する場合、脳卒中の既往がない場合でも脳卒中の発症リスクが極めて高くなることが既に明らかにされている。そして抗凝固薬であるワルファリンの投与を行うことにより、脳卒中の発症を明らかに減少させることが多くの臨床試験により証明されているため、上述のガイドラインでその使用が一次予防の段階から強く推奨されていることは既に述べた。

一方、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞の一部は、動脈硬化に伴う血管内皮の障害および血小板の活性化により、身体が向血栓状態に傾いて発症すると考えられている。そして非心原性脳梗塞を発症した既往がある場合は、抗血小板薬が有効であることは既に証明されており、上述のガイドラインにおいても、二次予防においてはその使用が推奨されている。但し、脳卒中の一次予防における抗血小板薬の有効性はいまだ十分証明されていない。これは一次予防の段階では、多くの場合、血小板がそれほど活性化されておらず、したがって抗血小板薬投与による脳卒中発症予防というベネフィットが出血合併症などのリスクを十分上回ることができないためであると考えられる。しかし同じ一次予防であっても、生活習慣病を基盤としてある程度動脈硬化が進展した、いわゆる高リスク患者と健常者では脳卒中発症のリスクはまったく異なり、前者では抗血小板薬が有効となってくる可能性は高い。したがって、同じ一次予防であっても厳密には有するリスクに応じた介入方法を考えていく必要がある。一般に脳卒中のリスクは「健康である」、「生活習慣病を有する」、「無症候性頸動脈狭窄(あるいは脳梗塞)を有する」、「心房細動を有する」、「脳卒中の既往を有する」の順に高くなると考えられる²⁾(表4)。心房細動を有する場合は、脳卒中の既往がなくても年間の発症率は3~5%と高率であり、二次予防と同等に考えてよいと思われる。一方、種々の生活習慣病などの脳卒中の危険因子を有する患者に

表 4. 米国におけるリスク別の年間脳卒中発症率

| | 脳卒中発症率(%) / 年 |
|--------------------------------------|---------------|
| 平均年齢 58 歳の女性保健医療専門家 | 0.1 |
| 平均年齢 54 歳のアメリカの男性医師 | 0.2 |
| 平均年齢 62 歳の高血圧(コントロール良好)患者 | 0.4 |
| 平均年齢 62 歳の高血圧(コントロール良好)+糖尿病患者 | 0.7 |
| 平均年齢 72 歳のアメリカの一般住民 | 1.0 |
| 60%を超える無症候性頸動脈狭窄患者 | 2.0 |
| 心房細動を有する患者 | 3.5 |
| 平均年齢 65 歳の TIA の既往を有するアスピリンを服用している患者 | 5.0 |
| 平均年齢 65 歳の脳卒中の既往を有するアスピリンを服用している患者 | 7.0 |
| 心房細動と脳卒中の既往を有するアスピリンを服用している患者 | 10.0 |
| 脳卒中あるいは TIA の既往を有する高度の頸動脈狭窄患者 | 13.0 |

TIA：一過性脳虚血発作

(文献 2)による)

においては、その病態を正しく評価し、どの段階から抗血小板薬を投与していくべきかを検討していく必要がある。最近、45歳以上の女性を対象としてアスピリン 100 mg の隔日投与が、心血管イベントの一次予防に有効であるか否かを検証した大規模臨床試験の結果が発表された³⁾。それによると、プラセボに比べ、アスピリンの投与は心血管イベントを有意に減らすことはできなかったものの、脳卒中を有意に 17%減少させている。生活習慣病の有無別のサブ解析では、高血圧、高脂血症あるいは糖尿病を有する群ではアスピリンによる脳卒中発症抑制効果が有意で、有さない群ではそれぞれ有意差を認めなかった。あるいは、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満のいずれも有さない群では有意な脳卒中発症予防効果は認めなかった。この結果からも、脳卒中の一次予防のためアスピリン投与は有望ではあるものの、年齢、生活習慣病の有無や程度、無症候性頸動脈病変あるいは脳梗塞の有無についても評価したうえで投与を考慮する慎重さが望まれる。

Ⅲ. 糖尿病患者の脳卒中の一次・二次予防は？

糖尿病が脳卒中、特に脳梗塞の危険因子であることは既に明らかにされている。ただ、厳格な血糖コントロールが脳卒中の発症予防に有効であるということは十分には証明されておらず、むしろ糖尿病患者においても血圧コントロールが脳卒中予防には重要であることが示されている⁴⁾。糖尿病患者において、抗血小板療法が脳卒中を含む心血管イベントの一次予防に有効であるか否かは大変興味深い課題である。今のところ、抗血小板療法により全心血管イベントは僅かに減少するものの、有意な脳卒中の発症予防効果は示されていない⁵⁾。

二次予防に関しては、一過性脳虚血発作(TIA)や軽症脳梗塞の予後を平均で10年追跡したコホート研究により、糖尿病を有することが追跡期間中の死亡、血管イベント、脳卒中のリスクをいずれも約2倍に上昇させることが報告されている⁶⁾。この理由の1つとして、再発予防のための抗血小板薬の効果が糖尿病患者と非糖尿病患者で異なっている可能性が考えられる。実際にESPS(European Stroke Prevention Study)では、ジピリダモールとアスピリンの投与による脳卒中および死亡の抑制効果は、糖尿病患者に比べ非糖尿病患者で有意に大きかったことが示されている⁷⁾。一方TASS(Ticlopidine Aspirin Stroke Study)では、アスピリン投与群では、糖尿病患者の脳梗塞発症率が非糖尿病患者に比べ有意に高く、一方チクロピジン投与群では糖尿病の有無で差がみられないと報告されている⁸⁾。これらの結果からは、糖尿病患者への脳梗塞再発予防を目的とした抗血小板療法は非糖尿病患者に比べ効果が十分発揮されていない可能性(特にアスピリンにおいて)が示唆され、チエノピリジン系抗血小板薬(チクロピジンなど)などの、より適切な抗血小板薬の選択が重要となる。

Ⅳ. スタチンによる脳卒中の一次・二次予防は？

高脂血症が脳卒中の危険因子であるか否かについては、いまだ決着がつかないが、少な

くともアテローム血栓性脳梗塞の危険因子であることに異論は少ないと思われる。一方で、高脂血症治療薬のスタチンの投与により脳卒中の発症が減少することを示した大規模臨床試験は数多く存在し、そのメタアナリシスの結果も次々と発表されている。Briel らは、スタチンの投与により、脳卒中の発症は 18%減少し、さらに冠動脈疾患の有無で分けて見当すると、冠動脈疾患あり群で 25%、なし群で 23%と、ともに有意に脳卒中が減少したと報告している⁹⁾。Amarenco らは、スタチンの投与により、脳卒中の発症は 21%減少し、その効果は LDL の低下と密接に関連しており、LDL が 10%低下すると脳卒中の発症が 15.6%減少すると報告している¹⁰⁾。Cheung らは、スタチンにより脳卒中の発症は 18%減少するが、プラバスタチンでは有意ではあるものの脳卒中は 12%しか減少せず、他のスタチンに比べ有意に効果が少なかったと述べている¹¹⁾。この理由として、スタチンのコレステロール低下作用に差があることが考えられる。

そのほかにも、スタチンにより脳卒中を 24%¹²⁾、23%¹³⁾減らすとしたメタアナリシスがあり、スタチンの投与により脳卒中の発症は 20%程度減少すると思われる。現在のガイドラインでは冠動脈疾患がある場合にはスタチンを積極的に投与することが推奨されているが、これらの結果をもとに投与の適応が拡大していく可能性がある。

以上のようなスタチンの効果は主に脳卒中の一次予防に関していえることであり、二次予防に関してはエビデンスがほとんどないのが現状である。現在欧米においては、アトルバスタチンを用いた RCT (randomized controlled trial) である SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) が進行中である¹⁴⁾。一方わが国では、厚生労働科学研究費補助金により、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳血管障害の既往のある患者を対象として、プラバスタチンの脳卒中再発予防効果を検証する RCT である J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) が実施されている (主任研究者：松本昌泰)。この SPARCL と J-STARS により、脳卒中の二次予防にスタチンが有効か否かについてある程度回答が得られると思われ、成果が期待される。

V. メタボリック・シンドローム

個々の生活習慣病は軽症であっても、複数のリスクを有することで脳卒中を含む心血管イベントの発症率が飛躍的に高まることが明らかにされている。近年、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、血圧高値を個人に合併するメタボリック・シンドローム (metabolic syndrome ; MetS) が、高コレステロール血症とは独立した心血管イベントの危険因子であるとの報告が相次ぎ注目を集めている。脳卒中の発症に関しても、糖尿病を有さない MetS 患者において虚血性脳卒中あるいは一過性脳虚血発作の発症リスクが有意に高まるという報告がみられる¹⁵⁾。2005 年に日本人向けの診断基準が発表されたので、日本人における MetS と脳卒中の発症に関する研究の進展が期待される。

VI. ポリピルによる脳卒中の一次・二次予防

多くの疫学研究により脳卒中の危険因子が半明し、それに対する個々の介入による脳卒中の発症予防効果が臨床試験により証明されてきたわけであるが、上述の MetS の研究で明らかにされたように、脳卒中の危険因子である生活習慣病や生活習慣は独立して存在しているのではなく、相互に関係している場合が多い。したがって、既に複数の危険因子を有している可能性が高い二次予防や、ある年齢(例えば 55 歳)以上の一次予防として、複数の薬剤を同時に投与して心血管イベントの予防を目指す「ポリピル」という考え方が提唱された。Wald らは、アスピリン、葉酸、スタチン、降圧薬 3 種類を同時に投与することにより脳卒中を 80%減らすことができる可能性がある¹⁶⁾。わが国においても、今後、糖尿病、高脂血症など危険因子を複数有するケースが多くなることが予想されるので、副作用など解決しなければならない課題も多いと思われるが、脳卒中予防のための有力な手段の 1 つになる可能性がある。

■おわりに

脳卒中の予防に関して、ガイドラインおよび最近の知見を紹介した。今回は触れられなかったが、未破裂動脈瘤に対するコイル塞栓術、頸動脈狭窄症に対するステントを用いた血管形成術、脳梗塞再発予防を目的としたバイパス術の有効性といった外科的介入に関する研究成果も次々と明らかになっており、内科、外科の両面から脳卒中の予防について考え、戦略を決定していく必要がある。

(野村栄一、松本昌泰)

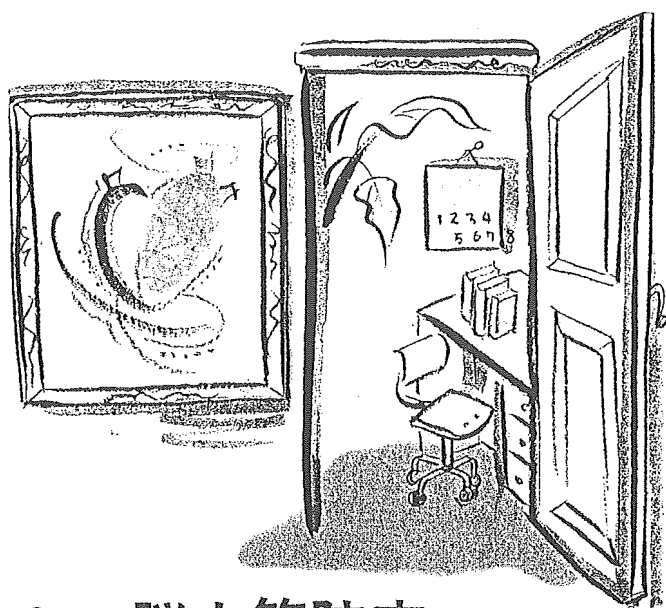
◆文献

- 1) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, ほか(編): 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画, 東京, 2004.
- 2) Radziszewska B, Hart RG, Wolf PA, et al : Clinical Research in Primary Stroke Prevention ; Needs, Opportunities, and Challenges. *Neuroepidemiology* 13 : 91-104, 2005.
- 3) Ridker P, Cook NR, Lee IM, et al : A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 352 : 1293-1304, 2005.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group : Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes(UKPDS 39). *BMJ* 317 : 713-720, 1998.
- 5) Antithrombotic Trialist' 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.
- 6) van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, et al, LiLAC study group : Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke ; a cohort study. *Lancet* 365 : 2098-2104, 2005.
- 7) Sivenius J, Laakso M, Riekkinen Sr P, et al : European Stroke Prevention Study ; Effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 23 : 851-854, 1992.
- 8) Grotta J : Is aspirin effective in preventing strokes in diabetic patients? *Stroke* 24 : 760, 1993.
- 9) Briel M, Studer M, Glass TR, et al : Effect of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease ; a meta-analysis of randomized control trials. *Am J Med* 117 : 596-606,

2004.

- 10) Amarenco P, Labreuche J, Lavalleye P, et al : Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis ; Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35 : 2902-2909, 2004.
- 11) Cheung BM, Laufer IJ, Lau C, et al : Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 57 : 640-651, 2004.
- 12) Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al : Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. *Arch Intern Med* 163 : 669-676, 2003.
- 13) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G : Cholesterol reduction and stroke occurrence ; an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10 : 85-92, 2000.
- 14) The SPARCL Investigators : Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 16 : 389-395, 2003.
- 15) Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D : Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack ; A prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 36 : 1366-1371, 2005.
- 16) Wald NJ, Law R : A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 326 : 1419-1424, 2003.

III 循環器病の治療と看護



○ サマリー

一過性脳虚血発作(TIA: transient ischemic attack)では単一の脳血管灌流域の局所神経症候が出現し、短時間で消失する。TIA発作をくり返し脳梗塞を発症することもあり注意が必要である。詳細な問診が必要で、TIAを疑った場合には原因の検索を進めると同時に治療を開始する。

9 脳血管障害 一過性脳虚血発作(TIA)

主な症状

TIAは通常単一の脳血管灌流域の局所神経症候を呈する短時間(通常24時間とされるが、あくまで便宜上である)の発作で、発作が虚血に起因すると考えられるものである。しかし、10分以内という短時間で症状が消失することも多く、また持続時間が長くなる例では、症状が回復しないことが多い。TIAではさまざまな局所神経症状を呈するが、内頸動脈系と椎骨脳底動脈系に2大別される(表1)。ただし、受診時には消失していることも多く、病歴の詳細な聴取が重要である。

病態生理

1. artery-to-artery microembolism
内頸動脈起始部やそのほかの脳主幹動脈のアテロームに由来する遊離壁血栓が塞栓源となる。
2. hemodynamic TIA
主幹動脈に高度の狭窄や閉塞がある際に血圧の低下が加わって虚血症状を呈する。
3. cardioembolic TIA
心腔内の血栓が遊離し、脳動脈を閉塞して虚血症状を呈する。
4. lacunar TIA
ラクナ梗塞に伴い虚血症状が一過性に生じる。

表1 TIAの臨床症状

| 内頸動脈系 TIA | 椎骨脳底動脈系 TIA |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 運動障害 (一肢または一側上下肢・顔面の脱力, 麻痺, 巧緻運動障害) 2. 感覚障害 (一肢または一側上下肢・顔面の感覚脱失を含む感覚鈍麻, あるいは感覚異常) 3. 失語 (運動性と, あるいは感覚性失語あるいは全失語, 読み書き計算の障害はあってもなくてもよい) 4. 両眼視力が正常例での一眼の全部または部分的視力消失 (一過性黒内障) 5. 同名半盲 6. 上記症状の組み合わせあった場合 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 運動障害 (脱力, 巧緻運動障害, 麻痺が顔面・四肢いずれかの組み合わせで, 四肢麻痺もおこりうる. 発作ごとに一側から他側へと転じることもある) 2. 感覚障害 (感覚脱失を含む感覚鈍麻, あるいは感覚異常が四肢いずれかの組み合わせ, あるいは両側顔面や口に生じる. 多くは両側性, あるいは発作ごとに一側から他側へと転じることもある) 3. 両側視野の完全あるいは部分的消失 (両側同名半盲) 4. 同名半盲 5. 失調, 平衡障害, 不安定, あるいは回転性めまいを伴わない平衡障害 6. 回転性めまい(vertigo), 複視, 嚔下障害, あるいは構音障害は単独では TIA とみなされないが, それぞれの組み合わせ, あるいは上記1~4との組み合わせは TIA とみなすべきである. |

診断のポイント

正確な問診と病歴の評価が重要である。

画像診断には頭部 MRI が用いられる。近年、急性期脳梗塞を鋭敏に検知することのできる拡散強調画像(diffusion weighted imaging ; DWI)が虚血性脳卒中の診断に広く用いられている。急性期脳梗塞では、虚血巣は DWI で高信号に描出される。しかし、TIA においては DWI にて異常を認めないことも多く、DWI にて異常所見を認めないからといって TIA は否定できない。

一方、TIA 発作を反復し梗塞が完成した場合には MRI にて病変が描出される(図1)。TIA では CT や MRI で異常を認めないことが多く、また、受診時に神経症状が消失していることも多いため、十分な問診と病歴の評価が重要である。非 TIA 症状に該当する場合でも TIA の可能性をつねに念頭におき、検査を進めることが必要である。

検査項目

1. 頭部 CT・MRI・MRA(MR アンギオグラフィー)
2. 頸動脈エコー・頸動脈雑音(ブルイ)の聴取
3. 心電図
4. 心エコー
5. 脳血管撮影
6. 脳 SPECT

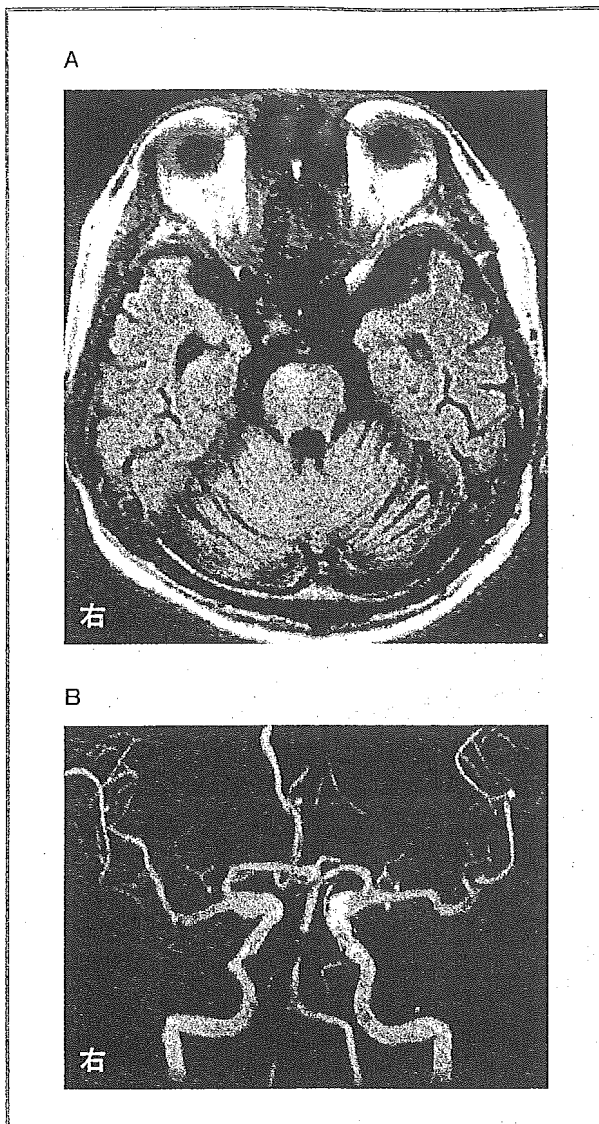


図1 TIAより脳梗塞へ移行した症例

約1カ月前に構音障害、左片麻痺が一過性に出現し約10分で消失した。今回同様の症状が再度出現し持続するため受診した。頭部MRI (FLAIR画像)で右橋に脳梗塞を認め、MRAで橋を支配する脳底動脈の高度の狭窄を認めた。急性期治療を行なうとともに抗血小板薬内服を開始した。なお、危険因子として高血圧、高脂血症を認め、これらに対する治療も開始した。

治療のポイント

TIAの多くは微小塞栓であり、抗血小板薬の適応である。頸動脈の高度狭窄例や薬物治療抵抗例では頸動脈内膜剝離術(CEA)の適応となる。hemodynamic TIAでは降圧によりTIAを誘発する恐れがあり、安易な降圧は行なうべきではない。

救急のポイント

病歴の詳細な聴取を行ない、つねにTIAの可能性を念頭におくことが必要である。

(仲 博満/野村 栄一/松本 昌泰)

III 循環器病の治療と看護



○ サマリー

中枢神経症状を呈し、臨床症状からは脳梗塞との鑑別が問題となる。頭部CTによる検査が有用である。保存的治療・外科的治療があるが、血圧上昇や変動に注意し血圧コントロールを行なうとともに、意識障害や神経症状の変動に十分注意することが重要である。

9 脳血管障害 脳出血

主な症状

1. 片麻痺
 2. 意識障害
 3. 頭痛
 4. 嘔吐
 5. 血圧上昇
- など。脳梗塞と比較し頭痛、嘔吐、意識障害をきたす頻度が高い。

病態生理

脳出血は高血圧性脳出血と、その他の脳出血に分類される。本稿では、おもに高血圧性脳出血についてのべる。

1. 高血圧性脳出血

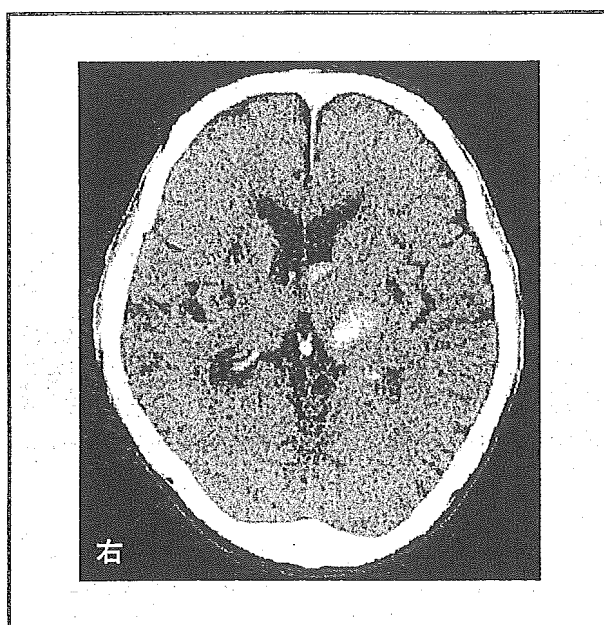
高血圧を危険因子とし、^{せんつうし}穿通枝動脈の障害を基盤として発症する。発症部位は、
①被殻、②視床、③橋、④小脳に多い。

2. その他の脳出血

- ①アミロイドアンギオパチー(高齢者における皮質下出血)
- ②脳動静脈奇形
- ③海綿状血管腫
- ④モヤモヤ病
- ⑤脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血など

診断のポイント

神経症状があり脳卒中が疑われた場合、とくに意識障害、嘔吐、著明な血圧上昇を認めた場合には脳出血を疑い、まず頭部 CT を施行する。脳出血の診断には急性期から頭部 CT が有用である(図 1)。被殻出血と視床出血については CT 分類が存在し(表



1), 神経学的重症度分類(表 2)との組み合わせが治療法の選択や予後推定に用いられている。なお、高齢者の再発性の皮質下出血ではアミロイドアンギオパチーを、若年者の脳出血では脳動静脈奇形、海綿状血管腫、モヤモヤ病、脳動脈瘤破裂など、高血圧性脳出血以外の脳出血を疑う。

図 1 左視床出血例の頭部 CT 像

左視床に高信号に描出される脳出血を認める。軽度の側脳室穿破も認める。

表 1 被殻出血・視床出血の CT 分類

| 被殻出血 | |
|----------|----------------------|
| タイプ I | 内包外に限局 |
| タイプ II | 内包前脚へ進展 |
| タイプ IIIa | 内包後脚へ進展し脳室穿破(-) |
| タイプ IIIb | 内包後脚へ進展し脳室穿破(+) |
| タイプ IVa | 内包前・後脚へ進展し脳室穿破(-) |
| タイプ IVb | 内包前・後脚へ進展し脳室穿破(+) |
| タイプ V | 視床・視床下部へ進展 |
| 視床出血 | |
| タイプ Ia | 視床に限局し脳室穿破(-) |
| タイプ Ib | 視床に限局し脳室穿破(+) |
| タイプ IIa | 内包へ進展し脳室穿破(-) |
| タイプ IIb | 内包へ進展し脳室穿破(+) |
| タイプ IIIa | 視床下部または中脳へ進展し脳室穿破(-) |
| タイプ IIIb | 視床下部または中脳へ進展し脳室穿破(+) |

表 2 被殻出血・視床出血の CT 分類

| 重症度 | 基準 | JCS |
|-----|-----------------|--------|
| 1 | 意識清明あるいは錯乱 | 0, 1 |
| 2 | 傾眠 | 10 |
| 3 | 昏迷 | 20, 30 |
| 4a | 脳ヘルニア徴候を伴わない半昏睡 | 100 |
| 4b | 脳ヘルニア徴候を伴う半昏睡 | 200 |
| 5 | 深昏睡 | 300 |

脳ヘルニア徴候

- 1) 一側あるいは両側の瞳孔散大(5 mm 以上)と対光反射消失
- 2) 一側あるいは両側の除皮質あるいは除脳硬直

治療のポイント

1. 脳出血の急性期血圧管理

脳出血の危険因子としてもっとも重要なものは高血圧であり、逆に脳出血急性期には血圧上昇を認めるのが一般的である。しかし、脳出血急性期に積極的な降圧を行なうべきか否かについては依然明らかではない。脳出血では急性期、とくに発症後6時間以内に血腫増大をきたす例もある(24時間以上経過例ではまれといわれる)。そのため、血腫増大予防のために降圧すべきとする意見もあれば、血腫増大と血圧の間には関連がなく、むしろ脳循環を保つために積極的な降圧は行なわないほうがよいとする意見もある。血腫の増大は発症後6時間以内におこることが多いので、この時期には収縮期血圧160 mmHgを超えないように降圧し、その後は収縮期血圧160~180 mmHg以下にコントロールすべきとの意見が多い。

2. 外科的治療

血腫量の多い例や意識障害例において定位的血腫吸引術、開頭血腫除去術などの外科的治療を行なうこともある。また、脳出血による水頭症や脳室内血腫に対して脳室ドレナージを行なうこともある。

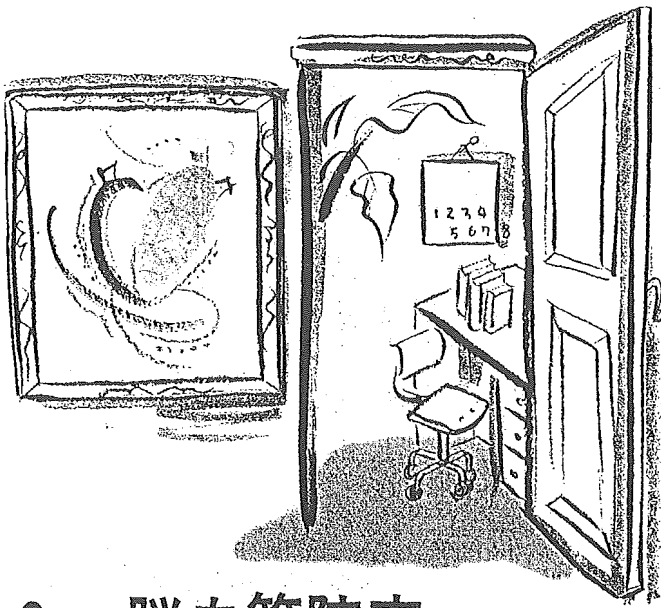
リハビリテーションによる運動機能、高次脳機能、嚥下・構音障害などの改善を図る。また、再発予防のために高血圧をはじめとした危険因子のコントロールを行なう。

救急のポイント

血圧上昇や変動に注意し血圧コントロールを行なうとともに、入院後の意識障害や神経症状の変動に十分注意することが重要である。

(仲 博満/野村 栄一/松本 昌泰)

III 循環器病の治療と看護



9 脳血管障害 脳梗塞

○サマリー

脳梗塞では虚血症状として中枢神経症状を呈する。臨床徴候、画像検査により診断を行ない、可能な限り発症早期から治療を開始することが重要である。再発予防が必要であり、抗血小板薬・抗凝固薬内服とともに脳梗塞の危険因子を検査し、そのコントロールを行なう。

主な症状

1. 構音障害
 2. 嚥下障害
 3. めまい
 4. 小脳症状
 5. 片麻痺
 6. 感覚障害
 7. 意識障害
 8. 失語
- などの中枢神経症状。

病態生理

米国 NINDS による脳血管障害の分類第Ⅲ版では、脳梗塞の臨床分類・発症機序を以下のように分類している。それぞれの病型によって治療方針も異なるため、脳梗塞を分類することは重要である。

1. 臨床分類

①アテローム血栓性脳梗塞

頭蓋内・外の主幹動脈のアテローム硬化を基盤とする脳梗塞。

②心原性脳塞栓症

心疾患を基盤とし、栓子が脳塞栓をおこすもので、突発完成型の発症がほとんど。

③ラクナ梗塞

穿通枝動脈の閉塞によっておこる梗塞であり、大きくても 1.5 cm。

④その他

2. 発症機序

①血栓性

- ・ 穿通枝の閉塞
- ・ アテローム硬化に伴う血管閉塞

②塞栓性

- ・ 心臓内血栓
- ・ 静脈血栓
- ・ アテローム硬化巣に形成された血栓

などによる血管閉塞

③血行力学性

- ・ 血圧低下などの血行力学的負荷による脳梗塞

診断のポイント

局所神経症状を呈した場合には脳卒中を疑う。とくに脳梗塞の既往がある場合や、

- ①糖尿病
- ②高血圧
- ③高脂血症
- ④高尿酸血症
- ⑤肥満
- ⑥多量飲酒

といった危険因子を有する患者が局所神経症状を呈した場合には、脳梗塞を含めた脳卒中を疑うべきである。脳梗塞の画像診断には頭部 CT や MRI が用いられるが、脳梗塞の急性期では、頭部 CT にて病変を描出できないことも多く、頭部 CT で脳出血が否定されれば脳梗塞を疑い、頭部 MRI などの検査を行なうとともに治療を開始する。急性期病変の描出には頭部 MRI 拡散強調画像(diffusion weighted imaging ; DWI)が有用である(図1)。すなわち、急性期脳梗塞では、梗塞巣は DWI にて高信号に描出され陳旧性脳梗塞との鑑別が可能である。ま

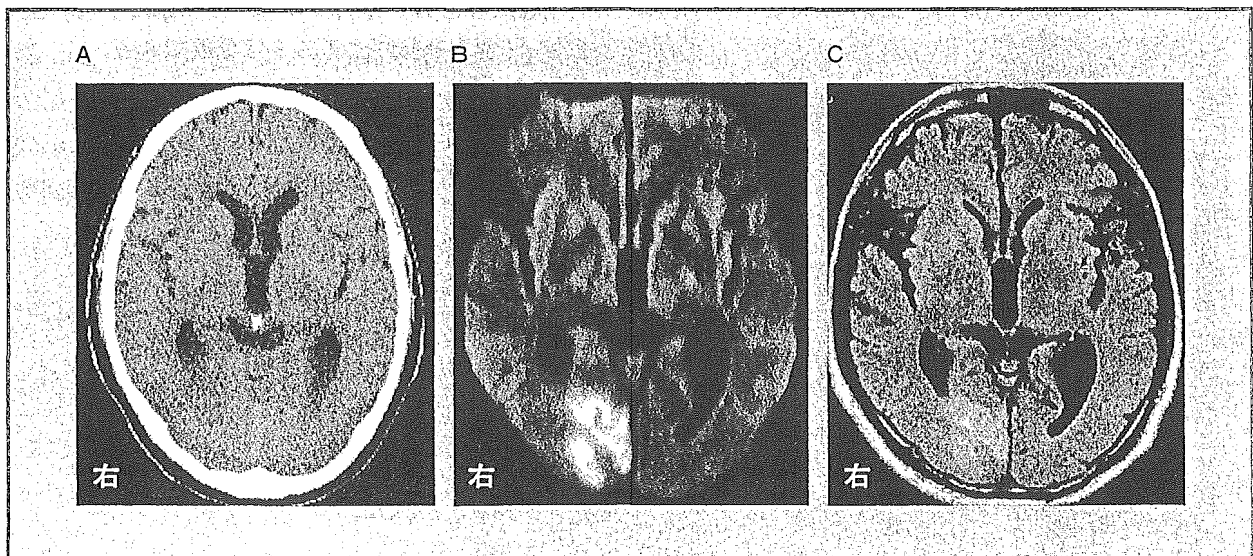


図1 発症後約12時間の脳梗塞(右後頭葉)

頭部CT(A)では異常所見を認めないが、頭部MRI拡散強調画像(B)、FLAIR画像(C)で、右後頭葉(後大脳動脈領域)に高信号を呈する急性期の脳梗塞を認める。

た、MRA(MR アンギオグラフィ)や頸動脈エコーで頭蓋内・外動脈を評価することも重要である。さらに心原性脳塞栓症が疑われる場合には、ホルター心電図や経胸壁心エコーによる心房細動、一過性心房細動などの不整脈や器質的疾患の検索、さらに、経食道心エコーによる左房内血栓、モヤモヤエコー、卵円孔開存などの検索が必要である。

治療のポイント

1. 急性期治療

- ①脳保護薬(フリーラジカルスカベンジャー)の投与
- ②抗凝固・抗血小板薬投与
- ③酸素投与
- ④抗脳浮腫薬の投与
- ⑤血栓溶解療法
- ⑥減圧術
- ⑦リハビリテーション

など。

2. 急性期の血圧管理

脳梗塞の急性期には血圧が上昇していることが多い。この原因としては

- ①脳卒中を発症したストレス
- ②膀胱の充満
- ③疼痛
- ④高血圧症の合併
- ⑤低酸素に対する身体的な反応
- ⑥頭蓋内圧の亢進

などが挙げられている。脳梗塞急性期では、梗塞範囲が拡大する恐れもあり、むやみに降圧を行なわないことが重要である。2003年に発表された米国心臓協会(AHA)の勧告では、大動脈解離、急性心筋梗塞、肺水腫、高血圧性脳症を合併しなければ、収縮期血圧<220 mmHgまたは平均血圧<130 mmHgであれば降圧しないとされている(表1)。血栓溶解療法適応症例の血圧管理については別に推奨されている(表2)。なお、Ca拮抗薬の舌下投与は急激な血圧低下をきたす恐れがあり使用すべきではない。

3. 進行性脳梗塞

初診時に運動麻痺が軽度であっても、入院後に進行性の運動麻痺を呈する症例を経験することもある。これは症状の増悪が容易に予想される心原性脳塞栓

症に限ったことではなく、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞にもおこりうることである。したがって、とくに入院後24時間以内は症状の変化に十分注意し、症状の増悪時には拡散強調画像を含めた頭部MRIを再検し、梗塞巣の拡大の有無を評価したうえで適切な処置を行なうことが重要である。

4. 出血性梗塞

①脳梗塞急性期、とくに急性期の心原性脳塞栓の場合には、閉塞血管の再開通により出血性梗塞を生じることがある。血腫を形成するような出血性梗塞をきたした場合には、抗血小板薬・抗凝固薬を中止しなければならない。また、脳圧亢進をきたした場合には減圧術の対象となることもある。

表1 急性期虚血性脳卒中(血栓溶解療法非適応症例)の血压管理

| | |
|-----------------------------------|--|
| 収縮期血圧<220 または 拡張期血圧<120 | 大動脈解離、急性心筋梗塞、肺水腫、高血圧性脳症の合併例以外では降圧しない |
| 収縮期血圧>220 または 拡張期血圧>121~140 | ラベタロール(10~20mg)を1~2分以上かけて静注、10分ごとに追加(最大量300mg) またはニカルジピン(5mg/時)を初期量として点滴静注、5分ごとに2.5mg/時ずつ増量し最大15mg/時まで可 血圧の10~15%低下を目標 |
| 拡張期血圧>140 | ニトロプルシド(0.5μg/kg/分)を初期量として点滴静注、持続的に血圧測定血圧の10~15%低下を目標 |

単位 mmHg

表2 血栓溶解療法適応症例の血压管理

| 開始前 | |
|---|---|
| 収縮期血圧>185 または 拡張期血圧>110 | ラベタロール(10~20mg)を1~2分以上かけて静注、再度静注または nitropaste 1~2インチ SBP≤185 および DBP≤110 が維持できなければ rtPA を使用しない |
| 血栓溶解療法開始後 | |
| 血压測定 | 開始後2時間は15分ごと、2~8時間は30分ごと、6~16時間は1時間ごと |
| 拡張期血圧>140 | ニトロプルシド(0.5μg/kg/分)を初期量として点滴静注、不十分なときは追加 |
| 収縮期血圧>230 または 拡張期血圧 121~140 | ラベタロール(10mg)を1~2分以上かけて静注 ラベタロールを10分ごとに10~20mg追加(最大量300mg) または初期量をボース投与後2~8mg/分で点滴静注 またはニカルジピン(5mg/時)を初期量として点滴静注、5分ごとに2.5mg/時ずつ増量し最大15mg/時まで可、不十分なときはニトロプルシドを考慮 |
| 収縮期血圧 180~230 または 拡張期血圧 105~120 | ラベタロール(10mg)を1~2分以上かけて静注 ラベタロールを10~20分ごとに10~20mg追加(最大量300mg) または初期量をボース投与後2~8mg/分で点滴静注 |

単位 mmHg

- ②急性期治療を行なうとともに再発予防のための抗血小板薬・抗凝固薬内服，危険因子のコントロールを行なう。急性期からのリハビリテーションが望ましい。
- ③内頸動脈高度狭窄例に対して，頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy；CEA)・頸動脈ステント留置，内頸動脈閉塞例・中大脳動脈閉塞例・モヤモヤ病などでは浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術(STA-MCA anastomosis)が行なわれる。

救急のポイント

1. 脳梗塞では早期診断，早期治療が重要であり，局所神経脱落症状が出現した場合には積極的に脳卒中を疑う。
2. 脳梗塞急性期には過度な血圧上昇を除き，むやみな降圧はさける。

(仲 博満/野村 栄一/松本 昌泰)

12

脳梗塞と高脂血症

—病型別頻度, 重症度・予後・血管狭窄への影響

- ▶ 高脂血症はTIA, アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞で約30%に認められ, 心原性脳塞栓よりも高頻度であった。
- ▶ アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞では, 高脂血症の頻度は血管検査所見で正常~軽度硬化群で最も低く, 頭蓋内・頭蓋外血管の狭窄率との関連は明らかではなかった。
- ▶ 高脂血症のある群は, ない群より入院時および退院時の重症度が軽度で, 短期的な予後も良好であることが示唆されたが, 入院時と比較して退院時の重症度は両群間で差が縮まる傾向も観察された。

高脂血症に関しては, 近年, 慢性期治療において, 主に冠動脈疾患を伴う高脂血症患者のスタチン内服による脳卒中再発予防効果が報告され, 注目されている。その一方, 海外の研究^{1,2)}では, 高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であると報告されているものの, わが国では現段階で脳梗塞一般の確立された危険因子とはされていない³⁾。さらに急性期脳梗塞における高脂血症の意義については不明な点が多い。本稿では, 急性期脳梗塞と高脂血症の関連について, 脳卒中急性期患者データベース (JSSRS) のデータから得られた解析結果を概説する。対象はJSSRSに集積された虚血性脳血管障害症例から解離性脳動脈瘤などを除外し, データのそろっていた7,693例とした。高脂血症(-)群は高脂血症(+)群より有意に年齢が高く, 男性が多いという患者背景があった(表1)。

脳梗塞病型別頻度

臨床病型別の高脂血症の頻度を示す(表2)。高脂血症は心原性脳塞栓(16.2%)よりも一過性脳虚血発作(TIA), アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞で約30%前後と高頻度に認めた。

血管狭窄との関連

脳血管検査所見と高脂血症有病率との関連を示す(図1)。高脂血症の頻度は正常~軽度硬化群で26.6%であり, 何らかの狭窄を有する群より低い傾向にあった。しかし頭蓋内血管・頭蓋外血管ともに狭窄率が高度になるにつれて, 高脂血症の頻度は低くなる傾向がみられた。さらに脳血管検査所見のうち狭窄率50%未満と狭窄率50%以上に分類し検討を行った結果, 狭窄率50%未満群は50%以上群よりも有意に高脂血症の有病率が高かった(図2)。次に, 高脂血症を有する群において, 高脂血症の治療の有無別に狭窄率を比較した(図3)。その結果, 治療あり群のほうが治療なし群よりも有意に50%以上の狭窄率を有する頻度が高いという結果であった。

さらに, 脳梗塞臨床病型のうち, 狭窄率が脳血管自体の動

脈硬化性変化を必ずしも反映していないと考えられる心原性脳塞栓およびその他の脳梗塞を除外し, アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞のみを対象として(5,434例), 同様の検討を行った(図4)。その結果, 高脂血症の頻度は正常~軽度硬化群で最も低く(27.2%), また頭蓋内血管・頭蓋外血管ともに狭窄率との関連は明らかではなかった。狭窄率50%未満群は, 狭窄率50%以上群よりも高脂血症の有病率が高い傾向があったが, その差は有意ではなかった(図5)。アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞において, 高脂血症の治療の有無別に狭窄率を比較した結果は図6のとおりである。治療あり群のほうが, 治療なし群よりも50%以上の狭窄率を有する頻度が高い傾向があったが, 統計学的な有意差は認めなかった。

重症度・予後との関連

脳梗塞全体における高脂血症の有無とJSS, NIHSS, 退院時modified Rankin Scale (mRS)の比較を表3に示す。高脂血症(-)群は高脂血症(+)群より入院時のJSS, NIHSSともに有意に高値であり, 退院時のJSS, NIHSSもともに有意に高値であった。短期的な予後の指標として, 退院時mRSが0~2を予後良好, 3~6を予後不良として解析を行うと, 予後良好群は高脂血症(+)群で69.89%, 高脂血症(-)群で60.56%と, 高脂血症(+)群が予後良好という結果であった。高脂血症(+)群を, 高脂血症の治療の有無別に検討してみると, 退院時JSSが治療あり群のほうが有意に高値であったが, その他の指標の値に差はなく, 予後良好群の割合も同程度であった(表4)。

次に, 高脂血症の有無と重症度, 予後との関連について, 臨床病型別に詳細に検討した(表3)。その結果, TIAでは両群間で重症度や予後に差は認められなかったが, アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞, 心原性脳塞栓では高脂血症(-)群が高脂血症(+)群より入院時の重症度が高く, 退院時の重症度も高い傾向にあり, 予後良好群も高脂血症(+)群において有意に多いという結果であった。ただし退院時の重症度は, 入院時の重症

[2] 急性期脳梗塞の実態

12. 脳梗塞と高脂血症—病型別頻度, 重症度・予後・血管狭窄への影響

表1 患者背景

| | 症例数 | 年齢±SD | 男/女 |
|---------|-------|-----------|------|
| 高脂血症(+) | 1,996 | 68.3±11.0 | 1.53 |
| 高脂血症(-) | 5,697 | 71.1±11.5 | 1.75 |

図1 脳血管検査所見と高脂血症有病率との関連

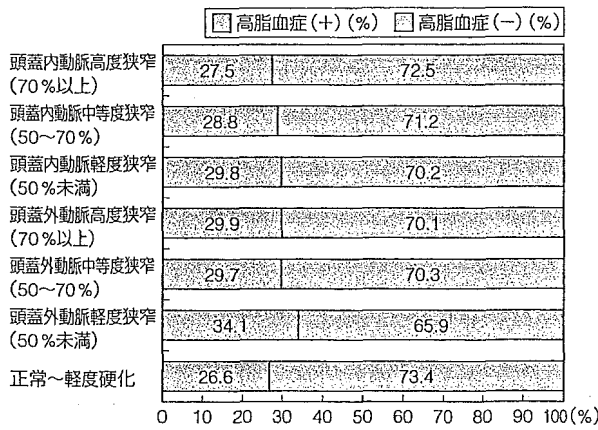


図3 高脂血症の治療内容と狭窄率50%未満群・狭窄率50%以上群の頻度

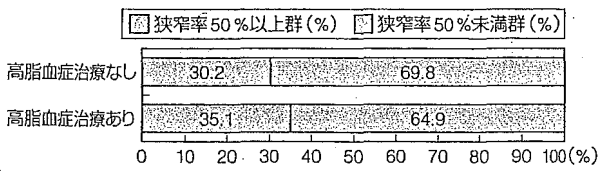
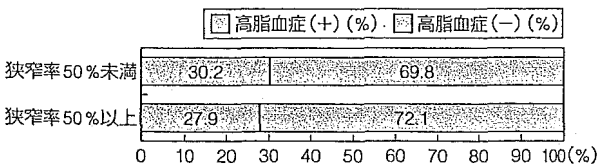


図5 狭窄率50%未満群・狭窄率50%以上群における高脂血症有病率(アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞)



度に比較して両群間で差が縮まるようである。高脂血症(+群)を、高脂血症の治療の有無によって群分けして、重症度、予後との関連を検討してみると、一部値に差を認めたものの、高脂血症治療の有無によって明らかな重症度や予後に差はないよう

表2 臨床病型別の高脂血症の頻度

| | 症例数 | 年齢±SD | 男/女 | 高脂血症有病率(%) |
|-------------|-------|-----------|------|------------|
| TIA | 575 | 67.5±12.1 | 2.29 | 30.1 |
| アテローム血栓性脳梗塞 | 2,507 | 71.1±10.7 | 1.85 | 29.1 |
| ラクナ梗塞 | 2,352 | 69.2±11.2 | 1.53 | 29.8 |
| 心原性脳塞栓 | 1,759 | 72.9±11.1 | 1.49 | 16.2 |
| 脳梗塞(その他) | 500 | 67.0±14.5 | 1.82 | 21.8 |

図2 狭窄率50%未満群・狭窄率50%以上群における高脂血症有病率

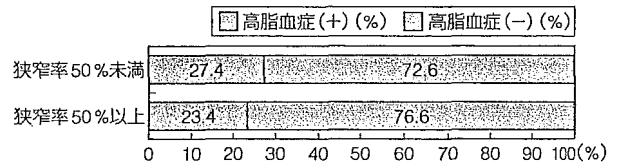


図4 アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞における脳血管検査所見と高脂血症有病率との関連

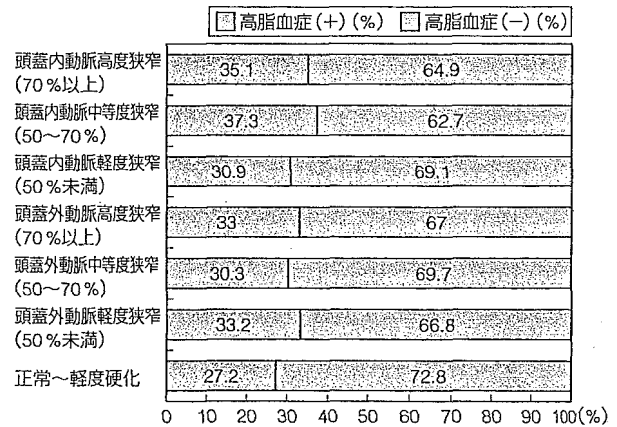
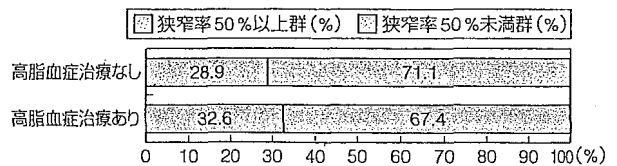


図6 高脂血症の治療内容と狭窄率50%未満群・狭窄率50%以上群の頻度(アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞)



である(表4)。予後不良(退院時 mRS が 3~6)を目的変数として多変量解析を行ったところ、高脂血症は独立した負の因子であり(表5)、少なくとも急性期治療において、高脂血症は短期的な予後良好の因子であることが示唆される結果であった。

表3 高脂血症の有無とJSS、NIHSS、退院時mRSの比較

| | 入院時JSS | 退院時JSS | 入院時NIHSS | 退院時NIHSS | 退院時mRSが0~2の割合 |
|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|---------------|
| 脳梗塞全体 | | | | | |
| 高脂血症(+) | 3.53±5.72 | 1.03±4.77 | 5.40±6.79 | 4.19±8.53 | 69.89% |
| 高脂血症(-) | 5.24±6.93 | 1.31±5.45 | 7.36±8.55 | 5.92±10.28 | 60.56% |
| p値 | <0.0001 | 0.0427 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| TIA | | | | | |
| 高脂血症(+) | 0.70±2.80 | 0.66±2.40 | 1.53±2.78 | 0.50±3.30 | 97.11% |
| 高脂血症(-) | 1.10±3.75 | 1.12±3.03 | 1.95±3.88 | 0.50±2.41 | 93.53% |
| p値 | 0.207 | 0.0786 | 0.0955 | 0.6702 | 0.1233 |
| アテローム血栓性脳梗塞 | | | | | |
| 高脂血症(+) | 4.32±5.76 | 1.11±5.70 | 5.91±6.12 | 5.07±8.78 | 59.53% |
| 高脂血症(-) | 5.21±6.48 | 1.03±5.59 | 7.30±7.78 | 6.32±10.08 | 53.94% |
| p値 | 0.0012 | 0.7246 | 0.0004 | 0.0104 | 0.0118 |
| ラクナ梗塞 | | | | | |
| 高脂血症(+) | 1.36±2.25 | 0.69±2.31 | 3.40±2.67 | 1.99±3.54 | 80.00% |
| 高脂血症(-) | 2.24±3.69 | 0.93±3.31 | 4.09±3.99 | 2.51±4.88 | 74.15% |
| p値 | <0.0001 | 0.0753 | 0.0001 | 0.0818 | 0.0029 |
| 心原性脳塞栓 | | | | | |
| 高脂血症(+) | 8.67±8.54 | 1.91±7.14 | 11.74±11.64 | 10.03±14.30 | 54.04% |
| 高脂血症(-) | 9.90±8.27 | 2.22±7.26 | 12.90±11.11 | 10.91±13.68 | 44.17% |
| p値 | 0.0223 | 0.5102 | 0.0409 | 0.0487 | 0.0027 |

表4 高脂血症の治療の有無とJSS、NIHSS、退院時mRSの比較

| 高脂血症治療 | 入院時JSS | 退院時JSS | 入院時NIHSS | 退院時NIHSS | 退院時mRSが0~2の割合 |
|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|---------------|
| 脳梗塞全体 | | | | | |
| あり | 3.57±5.86 | 0.85±5.17 | 5.44±6.99 | 4.49±9.09 | 69.49% |
| なし | 3.48±5.54 | 1.27±4.17 | 5.34±6.53 | 3.79±7.75 | 70.40% |
| p値 | 0.7239 | 0.0485 | 0.3607 | 0.3648 | 0.6607 |
| TIA | | | | | |
| あり | 0.85±3.05 | 0.74±2.90 | 1.60±3.12 | 0.70±4.10 | 95.45% |
| なし | 0.43±5.34 | 0.53±1.08 | 1.40±2.08 | 0.14±0.59 | 100.00% |
| p値 | 0.3445 | 0.5796 | 0.6876 | 0.1121 | 0.0859 |
| アテローム血栓性脳梗塞 | | | | | |
| あり | 4.19±5.79 | 0.65±5.97 | 5.95±6.56 | 5.63±9.93 | 58.40% |
| なし | 4.47±5.74 | 1.67±5.31 | 5.86±5.54 | 4.40±7.09 | 60.91% |
| p値 | 0.5041 | 0.0164 | 0.2669 | 0.7685 | 0.4914 |
| ラクナ梗塞 | | | | | |
| あり | 1.35±2.29 | 0.52±2.75 | 3.53±2.70 | 2.30±4.37 | 79.56% |
| なし | 1.36±2.22 | 0.87±1.72 | 3.25±2.63 | 1.66±2.32 | 80.47% |
| p値 | 0.9476 | 0.0448 | 0.102 | 0.0231 | 0.7622 |
| 心原性脳塞栓 | | | | | |
| あり | 8.42±8.63 | 1.99±7.62 | 11.15±11.39 | 9.51±13.83 | 56.50% |
| なし | 9.07±8.43 | 1.78±6.32 | 12.71±11.05 | 10.86±15.07 | 50.00% |
| p値 | 0.5376 | 0.8107 | 0.1706 | 0.2913 | 0.2857 |

表5 最終不良(退院時mRSが3~6)を目的変数とした多変量解析

| | オッズ比(95%信頼区間) | p値 | | オッズ比(95%信頼区間) | p値 |
|-------|--------------------|---------|-------------|--------------------|---------|
| 年齢 | 1.057(1.051~1.062) | <0.0001 | 糖尿病 | 1.120(0.995~1.260) | 0.0606 |
| 性(男性) | 0.687(0.618~0.764) | <0.0001 | 高脂血症 | 0.766(0.678~0.865) | <0.0001 |
| 心房細動 | 1.599(1.417~1.804) | <0.0001 | 血管狭窄(50%以上) | 2.925(2.636~3.214) | <0.0001 |
| 高血圧 | 1.148(1.032~1.277) | 0.0112 | | | |

◎文献 1) Boysen G, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1998 ; 19 : 1345-53.
 2) Iso H, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Eng J Med 1989 ; 320 : 904-10.
 3) Tanizaki Y, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in general population. Stroke 2000 ; 31 : 2616-22.

脳血管障害の 診断手順

大下智彦、野村栄一、松本昌泰

脳血管障害は多様な病態であり、それぞれ治療法も異なっているため、統一された適切な診断基準により分類し、診断していく必要がある。本稿では主として糖尿病専門医が診る機会の多い脳梗塞を中心に診断の要点をまとめた。また、梗塞の予防上重要なTIA（一過性脳虚血発作）についてもとりあげることとする。

脳梗塞の診断

神経細胞は、脳血流による酸素とグルコースの供給によって維持されている。虚血 (ischemia) とは脳血流低下のため代謝需要を満たせなくなり、細胞が機能不全をきたした状態である。虚血状態がある一定時間持続すると細胞死に至る不可逆なプロセスに移行し、梗塞に至る。脳は虚血から梗塞に至るまでの時間が心筋に比べ短く、迅速かつ正確な診断が要求される。脳梗塞の急性期診断の流れを図1に示す。

1. バイタルサインのチェック、救急処置

① 血圧

一般に、脳血管障害の急性期には血圧が上昇する。

② 脈拍

心房細動などの不整脈を認めた場合には、心原性塞栓症の可能性がある。頭蓋内圧亢進時には徐脈になる。

③ 意識レベル

日本ではJapan Coma Scaleが一般的に用いられている。見当識障害の有無、呼びかけや疼痛などの刺激に応答するかどうか重要である。

Japan Coma Scale

2. 病歴聴取

症状、発症状況（活動時、安静時）、経過（突発完成か、進行性か）、既往歴・治療歴（特に脳卒中、心疾患、不整脈、高血圧、糖尿病、高脂血症）、家族歴などについて聴取する。特に“しびれ”の訴えについては、軽度の麻痺か異常感覚（しびれ感）のどちらの意味であるか確認する必要がある（両方のこともある）。