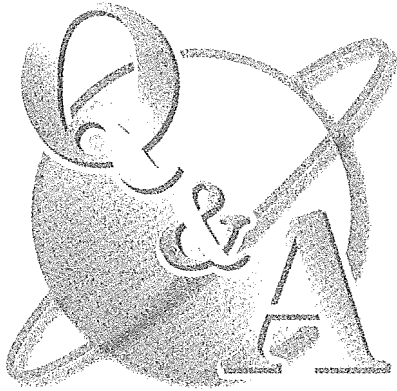


- 39) Laufs U *et al* : Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 31 : 2442-2449, 2000
- 40) Vaughan CJ *et al* : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30 : 1969-1973, 1999
- 41) Liao JK : Beyond lipid lowering. *Int J Cardiol* 86 : 5-18, 2002
- 42) Weitz-Schmidt G *et al* : Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 7 : 687-692, 2001
- 43) Kobashigawa JA *et al* : Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333 : 621-627, 1995
- 44) Pahan K *et al* : Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 100 : 2671-2679, 1997
- 45) Kwak B *et al* : Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 6 : 1399-1402, 2000
- 46) Youssef S *et al* : The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 420 : 78-84, 2002
- 47) Neuhaus O *et al* : Statins as immunomodulators : comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 59 : 990-997, 2002
- 48) Sparks DL *et al* : Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease : preliminary results. *Arch Neurol* 62 : 753-757, 2005

やました・ひろし

山下拓史 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学脳神経内科医学部講師
1963年、広島市生まれ。
1989年、広島大学医学部卒業。1996～1998年、米国ハーバード大学医学部留学。1998年、広島大学医学部内科学第三講座助手。2002年、同大学院病態探究医科学脳神経内科助手。2004年より現職。専門は、神経内科学。研究テーマは、パーキンソン病発症の分子機構に関する研究、虚血性脳損傷の分子病態に関する研究。夢は、画期的な脳梗塞急性期治療薬および脳梗塞再発予防薬（開発コード名 Hijicut）の開発と臨床応用。



Question

欧米との脳卒中の比較は？

日本と欧米諸国における脳卒中の割合について教えてください。

かつてわが国の死因の第一位を占めていた脳卒中は、1965～70年から減少し始め、1980年にはがん、心疾患について第3位に後退しました。国際的にみると、わが国の特徴は脳卒中死亡率が1965年の時点で世界一高く、なおかつその中で脳出血死亡率が非常に高いことが特徴でした¹⁾。その後、高血圧治療の普及や食生活の改善により、脳出血死亡率は劇的な低下をきたし、1975年には脳出血死亡率が脳梗塞死亡率よりも低くなりました。脳出血死亡率の低下は1980年代まで続きましたが、その後は大きな変化なく横ばいの状態で現在に至っています¹⁾。一方、クモ膜下出血は1980年代まで漸増傾向で、その後は横ばいを示しています¹⁾。このような脳卒中死亡率の急激な変化(図1)により、今日では欧米諸国と大きくは異なる状態となっています(図2)。

このような死亡率の変化に対して脳卒中の発症率は、久山町研究によると、人口1,000人対で1年間に、1961～69年では10.5、1974～82年では5.0、1988～96年では4.7となっており、死亡率同様に脳卒中病型の急激な変化(脳出血の激減と脳梗塞の増加)を反映して低下傾向は続いているものの、その低下も近年鈍化してきており、最近の急激な人口構造の高齢化により脳血管疾患の有病率は増加傾向にあります²⁾。わが国の脳卒中発症率の欧米諸外国と比較しての特徴は、発症率そのものは同じか低いにもかかわらず、脳出血が占める頻度が2～3倍高いことです(表1)。また、脳梗塞病型に占めるラクナ梗塞の割合が高く、アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症の頻度が欧米諸国に比し低いのが特徴とされてきましたが、この点に関しても最近のJ-MUSICや脳卒中データバンク(JSSRS)の解析結果では欧米に比肩しうるレベルとなってきています(表2)²⁾。

以上に解説したように、わが国の脳卒中死亡率や発症率は、生活習慣の欧米化とともに急速な変化を遂げ、今日でも脳出血やクモ膜下出血の発症頻度が欧米に比し高いという特徴はあるものの、脳梗

Answer

松本昌泰

(広島大学大学院医歯薬学
総合研究科病態探究医科学
脳神経内科)

KEY WORD



久山町研究

J-MUSIC

脳卒中データバンク
(JSSRS)

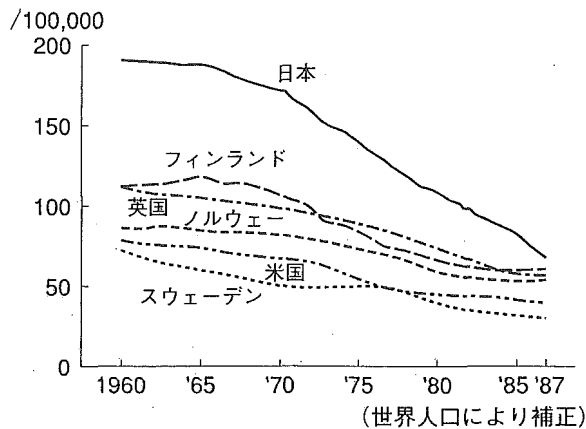


図1 日本および欧米諸国における脳卒中死亡率の時代的推移 (WHO, World Health Statistics Annual, 1960-1987)

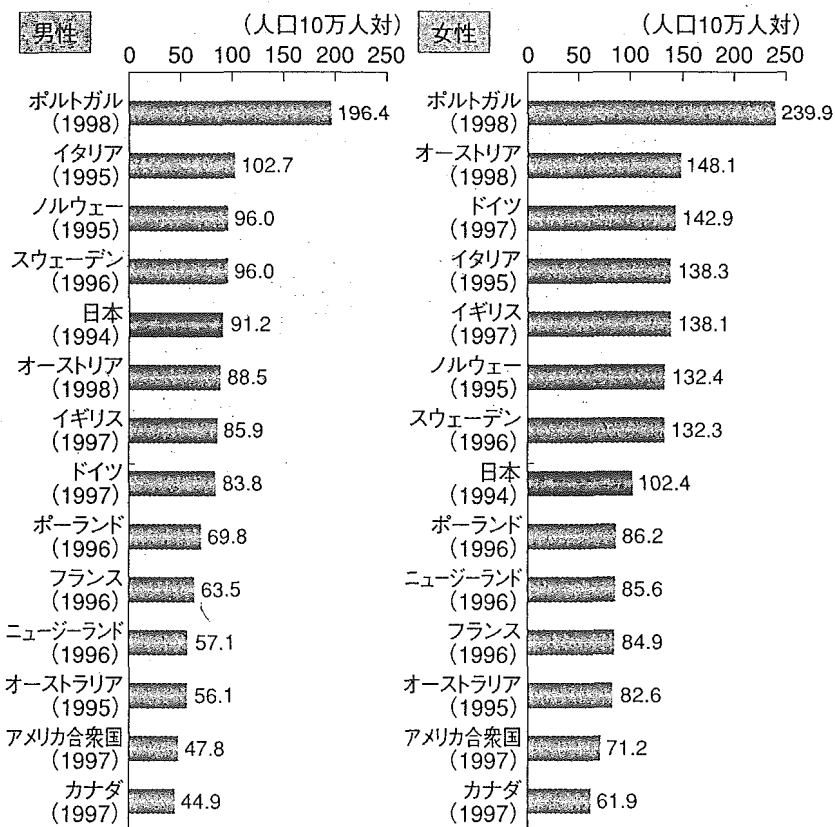


図2 脳血管障害による死亡率の国際比較 (WHO: World Health Statistics Annual 1997-1999, 人口動態統計)



表1 脳卒中病型別発症率の国際比較 (ヨーロッパ人口で年齢調整, 45-84 歳)

| 病型 | 日本 | フランス | オーストラリア | イタリア | アメリカ | イギリス | デンマーク | スウェーデン |
|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 脳梗塞 | 195 (58%) | 183 (77%) | 262 (73%) | 294 (79%) | 318 (83%) | 312 (83%) | 339 (82%) | 349 (72%) |
| 脳出血 | 96 (28) | 26 (11) | 38 (11) | 40 (11) | 35 (9) | 39 (10) | 33 (8) | 49 (10) |
| クモ膜下出血 | 47 (14) | 4 (1) | 19 (5) | 17 (5) | 17 (5) | 17 (5) | 6 (1) | 12 (2) |
| その他 | — | 25 (11) | 42 (11) | 23 (5) | — | 9 (2) | 35 (9) | 74 (16) |
| | 338 | 238 | 361 | 374 | 370 | 377 | 413 | 484 |

編集/篠原幸人 ほか：脳卒中治療ガイドライン 2004, 株式会社協和企画, 2004 (文献1より引用)

表2 脳梗塞病型分布の国際比較

| 調査 | 期間 | 人数 | 脳梗塞 | | | |
|------------|-----------|--------|-------------|-------|---------|---------|
| | | | アテローム血栓性脳梗塞 | ラクナ梗塞 | 心原性脳塞栓症 | その他の脳梗塞 |
| 本調査 | 1999~2004 | 12,085 | 33%* | 32% | 27% | 8% |
| 久山町 | 1961~1993 | 298 | 21% | 56% | 19% | 4% |
| 国立循環器病センター | 1978~1991 | 1,216 | 22% | 42% | 27% | 9% |
| J-MUSIC | 1999~2000 | 15,831 | 33% | 39% | 22% | 6% |
| 米国1 | 1972~ | 583 | 40% | 23% | 37% | 0% |
| 米国2 | 1980~1981 | 708 | 24% | 14% | 28% | 33% |
| 米国3 | 1985~1989 | 290 | 26% | 25% | 46% | 4% |
| スイス | 1982~ | 778 | 55% | 19% | 26% | 0% |
| オランダ | 1987~1994 | 998 | 44% | 34% | 22% | 0% |
| ギリシャ | 1992~1997 | 1,042 | 18% | 20% | 38% | 21% |
| ドイツ | 1994~1998 | 531 | 13% | 23% | 27% | 37% |

* アテローム血栓性脳梗塞 (26%), アテローム血栓性塞栓 (7%), J-MUSIC Multicenter Stroke Investigator's Collaboration.

米国1: Harvard cooperative stroke registry, 米国2: Pilot stroke date bank, 米国3: Rochester epidemiology project medical records linkage system (文献2より引用)

塞の臨床病型の割合も欧米のそれと同様なレベルとなっており、高脂血症、肥満、糖尿病などの代謝性危険因子の有病者の増加による影響が大きくかかわっているものと想定され、今後の脳卒中予防戦略上、高血圧対策のさらなる充実はもちろんのこと、これらの代謝性危険因子に対する対策が急務となってきました。

文献

- 1) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信, 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, 協和企画発行, 2004
- 2) 小林祥泰編: 脳卒中データバンク 2005, 中山書店, 2005

KEY WORD



解説

久山町研究： 福岡市に隣接した久山町（人口約7,000人）の住民を対象にした脳卒中、心血管疾患などの疫学調査。この研究の特徴の1つは亡くなられた住民の8割以上を解剖して死因、臓器病変を調べている。このため、そのデータは世界的に注目されており、日本人に関する多くの臨床疫学的研究結果を報告している。

J-MUSIC： Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration の略であり、平成12年度の厚生科学研究（主任研究者：山口武典国立循環器病センター名誉総長）として実施された、脳梗塞急性期患者を多く診る全国156施設の16922例についてのレジストリー研究であり、日本の脳梗塞患者の実態を明らかにしてきた貴重な研究。

脳卒中データバンク： JSSRS (Japan Standard Stroke Registration Study) とも呼称され、平成11年度の厚生科学研究（主任研究者：小林祥泰 島根大学教授）として実施され、パソコンによる全国標準脳卒中急性期患者データベースである。2000年より登録が始まり、すでに16000例が登録されており、わが国の脳卒中の実態に関して貴重なデータを提供し続けている。現在、社団法人日本脳卒中協会のデータバンク部門として継続的に登録が行われている。

ADVICE



日本の脳卒中死亡率や発症率は年齢を調整した場合、脳卒中に占める脳出血の割合が高い以外は欧米のそれとほとんど変わらないレベルとなっています。ただし、日本では欧米人で多い心筋梗塞の発症率がきわめて低く（脳卒中の発症率の1/4程度）、高齢者の増加とともに寝たきりの最大原因である脳卒中の発症増加への予防対策がますます大きな課題となっています。

脳 卒 中

Strategic therapeutics against brain attack

特集

大槻 俊輔
OHTSUKI Toshiho松本 昌泰*
MATSUMOTO Masayasu

輸液療法の再評価—日常治療として

Key words ラクナ梗塞 アテローム血栓性脳梗塞 心原性脳塞栓症 その他の脳梗塞 高血圧性脳内出血

脳卒中の病型分類を考慮して行われてきた輸液治療¹⁾は、現在脳卒中学会等の日本の学会のガイドライン^{2)~6)}を基盤に再評価を受けている。日常治療としてその要点を述べる。

I. 脳卒中の分類

実地臨床における脳卒中に対応する輸液療法は、脳梗塞や脳出血がどの臨床的カテゴリーに属するかを評価、その病態生理を理解して選択することになる(表1)。

脳梗塞の病態生理は、動脈硬化部位で血栓が形成される血栓性、他部位から血栓の飛来する塞栓性、血圧が低下して徐脈、脱水や貧血により血圧

が低下して虚血に至る血行力学性に分けられる。臨床的カテゴリーとしてラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞(大動脈原性、脳動脈解離、血液凝固異常など)、分類不能の脳梗塞に分類される。脳出血に関しては、高血圧性および非高血圧性脳内出血に分けることができる。

アテローム血栓性脳梗塞は、内頸動脈、椎骨動脈や中大脳動脈の起始部に好発する動脈有意狭窄部位で形成された血栓の遠位への塞栓によるものと、中大脳動脈や脳底動脈等の頭蓋内動脈硬化病変での血栓性閉塞により発症するものが含まれる。また、主幹動脈の狭窄・閉塞が基盤にあり、灌流領域の低血流状態(血行力学的因子)が病態生理に加味されている。すなわち降圧剤や頭部挙上による血圧低下、徐脈、脱水や貧血により脳虚血症状が増悪する。

心房細動や僧帽弁狭窄症、心筋梗塞や心筋症による心内血栓が脳に塞栓症を生じるのが心原性脳塞栓症であり、下肢深部静脈血栓症由来の塞栓子が、卵円孔開存や肺動静脈瘻経由で脳梗塞となる

表1 脳梗塞の分類

| |
|-------------------------------|
| A 発症機序による分類 |
| 血栓性 |
| 塞栓性 |
| 血行力学性 |
| B 臨床病型分類 |
| ラクナ梗塞 |
| アテローム血栓性脳梗塞 |
| 心原性脳塞栓症 |
| その他の脳梗塞(大動脈原性、脳動脈解離、血液凝固異常など) |
| 分類不能の脳梗塞 |

広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 講師 *教授

表2 初期輸液・血液希釈輸液

-
- ①生理食塩水、乳酸または酢酸緩衝化リンゲル液 急性期の血管確保に用いる。60～100mL/Hの流速で開始する。脱水・嘔吐による血液濃縮、電解質異常に対する第一選択である。
- ②10%デキストラン40加乳酸リンゲル液(低分子デキストランL)500mL 1日1回100mL/時間で点滴、または時間20mL/時間で24時間持続投与。心不全、腎不全症例は禁忌、1週間以上の投与で腎機能障害がありうる。血漿増量薬とした血液希釈療法の範疇に入り、症状動揺や進行するアテローム血栓性脳梗塞や血行力学的脳梗塞が適応となるが、十分な科学的根拠は乏しい(グレードC1)。
-

奇異性脳塞栓も心原性脳塞栓症に属する。

ラクナ梗塞は単一穿通枝のリポヒアリン変性による梗塞である。症候学的には、意識障害と皮質症状(失語、同名半盲、半側空間無視)を経過中認めず、pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, dysarthria-clumsy hand syndrome, ataxic hemiparesis, sensorimotor stroke からなる古典的ラクナ症候群を認める。梗塞巣は穿通枝領域に直径1.5cm以下で、病巣支配血管に狭窄や閉塞を認めず、塞栓源性心疾患を持たないものが、画像的かつ病態生理的にラクナと診断しうる。逆に心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞でも症候学および画像上ラクナ症候群を示すことがありうるので、治療は病態生理にあわせるべきである。

一過性脳虚血発作(TIA)は神経学的巣症候所見が24時間以内に消失するものであるが、症状が1時間以上継続するとMRI拡散強調画像で急性梗塞巣を検出できることが多く、脳梗塞と同様の緊急を要する疾患群と考えて対応すべきである。

脳内出血のうち9割以上が高血圧性であり、穿通枝や皮質髄質枝の破綻による頭蓋内への出血である。非高血圧性脳内出血は、アミロイドアンギオパチー、血管奇形、その他の血管病変(もやもや病や動脈解離)、脳腫瘍、血液疾患(白血病、凝固異常、血小板異常)、薬物(抗凝固薬、血栓溶解薬)等が原因となりうる。

II. 脳卒中の日常輸液療法

1. 基本²⁾⁶⁾

脳卒中急性期では片麻痺や嚥下障害により、また意識障害により経口摂取が困難となり、嘔吐や

発熱を伴うとさらに水電解質異常・栄養障害が顕著となる。また、高血圧、糖尿病、不整脈や虚血性心疾患・心不全、腎不全を合併することが多いため、それぞれの疾患を考慮した輸液が必要である。脳卒中重症例では、中枢性尿崩症、中枢性高Na血症、SIADH(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)による水電解質異常を時に合併するので注意が必要である。

脳梗塞では、虚血領域の脳灌流量や微小循環量を維持すべく一般的にやや必要量よりも多めの総輸液量を設定することが多く、経口が困難であれば1日1,500～2,400mLのブドウ糖加リンゲル液で開始、その後維持液に変更している(表2)。ラクナ梗塞など軽症例では入院日から食事が全量摂取できれば、1日1,000mlのリンゲル液の輸液が指示される。重症例でも、経口または経管栄養が可能になれば相応して補液が減量される。脱水の程度、心・腎機能の程度を考慮した補液総量を増減させる。

栄養は、末梢ラインからの点滴によりブドウ糖により400～800kCalで開始し、1,000～1,400kCalまで到達すべく早期に食事や経腸栄養を導入する。嘔吐による気道閉塞が予想されるときや脳外科手術が回避できないと考える重症例は、経管栄養を待機し栄養を中心静脈ルートに頼らざるを得ない。心原性脳塞栓症では、輸液過剰により心不全を悪化させることがしばしばありうるため、補液量を1日1,200～1,500mLに絞ることが多い。脳出血では、過剰の輸液は脳浮腫進行をきたす可能性があるため、水分出納が大きく正に傾かないようにする。電解質はNaを1日70～100mEq、Kを40～60mEq投与するが、心腎臓機能により増減し、グリセロールによるNa負荷や維持液だけ

表3 抗血栓療法

- ①オザグレルナトリウム(カタクロット, キサンボン, オザマリン)(1V:20mg)生理食塩水や維持液200mLで4Vを溶解し, 2時間かけて1日2回投与2週間まで投与可能だが症状安定した時点でアスピリン単独に変更することが多い。ラクナ梗塞における運動障害の改善効果と記載されている。トロンボキサン合成酵素阻害剤で, 血小板凝集抑制と血管拡張作用がある(グレードB)。非ラクナ梗塞である心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞には用いていない。
- ②アルガトロバン(スロンノン, ノバスタン10mg/20mL, 高濃度Hi注射薬も導入されている): 選択的トロンビン阻害剤である。発症48時間以内の頭蓋内血管や内頸動脈狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞が適応となり, ヘパリンに比較して出血性合併症の頻度は少ない。ただし, 心原性脳塞栓症に対しては禁忌, ラクナ梗塞に対しては保険適用がない。はじめの2日間は原液を時間あたり5ml持続静脈投与, そのあと5日間は1回1Aを希釈して一日朝夕3時間をかけて点滴静脈注射となっているが, 急な減量は症状動揺や進行をきたすこともありうる。そのまま24時間持続静脈投与で時間あたり4, 3, 2, 1.6mLと減量することもある。高齢者や全身状態不良症例ではAPTTが2~3倍に延長することがあるので, 本来の予測される1.5倍までの延長に留まるように流量調整が必要である。22Aまでが保険適用される(グレードB)。
- ③ヘパリン(ノボヘパリンほか1V:5,000単位/5mL)生食14mLにヘパリン10,000単位10mLを加え合計24mlとし, 時間あたり1.0mlで持続静脈投与すると, 1日量10,000単位となる。APTT値が投与前の基準値の1.0~1.5倍になるように増減すべきである。高齢者では, 過剰投与となりうるので時間0.5~0.8mLで適切量となりうる。ヘパリン併用下で, ワルファリンの導入を行う。副作用として, ヘパリンを投与してから, 早期または1~2週間経過してから血小板減少症と血栓症を生じる可能性(heparin-induced thrombocytopenia thrombosis)があり, 肝機能と同様, 末梢血液検査の頻回のモニタリングが必要である。心房細動, 僧帽弁狭窄症, 機械弁, 広範囲心筋梗塞心室瘤, 拡張型心筋症等による心原性脳塞栓症, 下肢深部静脈血栓症に伴う奇異性脳塞栓が適応となる(グレードC1)。
- ④ウロキナーゼ(ウロキナーゼ, ウロナーゼ, アボキナーゼ)(1V:60,000単位): 低容量(60,000単位/日)7日間の点滴静脈内投与は, 急性期(5日以内)の脳血栓症例の治療法として保険適用があるが, 科学的根拠に乏しく, 現在筆者らはこの投与方法では使用していない(グレードC1)。心原性脳塞栓症に対しては出血性変化が重篤化するため禁忌である。心原性脳塞栓症における超急性期動脈内投与による局所血栓溶解療法のトライアルに用いられている(グレードB)。
- ⑤組織プラスミノゲンアクチベーター(アルテプララーゼ, アクチバシン, グルドバ: 保険適用審査中): 日本での予定用量は, 0.6mg/kg(ただし最高投与量60mg), 総投与量の10%は1~2分で急速静脈内投与し, その後残り90%を1時間で持続静脈投与する。第一世代の半減期の短いtPAは脳塞栓後の出血性変化が頻発する発症6時間以降にはすでにほとんどが失活し排泄されているので適切薬剤と思われる。経験を積んだ脳卒中専門医が, 専門的施設で, 適応基準(CTで早期虚血所見がないか軽微, 脳梗塞発症3時間以内に投与開始, 多項目の除外基準をクリア)を厳格に満たす場合にのみ, 薬剤の有用性が期待される(グレードA)。上記条件を満たさない場合, 出血性合併症により生命予後や機能予後を悪化させる可能性が高い。投与中や投与後の血圧上昇に対し, 梗塞部の大出血のリスクを軽減すべく, 降圧剤を処方しなければならない。そのため, 合併症に対処できない医師および設備やシステムに少しでも不安のある施設は, 薬剤を投与すべきではない。NIHSS 4以上22未満の心原性脳塞栓症, アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞に投与される。出血以外に副作用は頭痛, 嘔気・嘔吐, 血圧低下がある。

の補液による医原性の低Na血症に注意を払う。絶食期間が延長すれば, アミノ酸製剤や脂肪製剤の静脈内投与を追加すべきである。また, 糖尿病症例では脳卒中急性期では, sick dayに至り, 高血糖状態が生じるため, 即効型インスリン投与により空腹時血糖を200mg/dl以下に維持することが, 生命予後・機能予後療法の面から推奨される²⁾⁴⁾。

2. ラクナ梗塞の輸液²⁾

補液に加えてアスピリンの内服, 運動性片麻痺の症状があればオザグレルの投与が選択される

(表3)。ヘパリンやアルガトロバンの有用性は示されていないが, 1~2日かけて運動麻痺が進行し完全片麻痺に至るラクナ梗塞症例では投与を試みることもある。

3. アテローム血栓性脳梗塞の輸液²⁾

基本はアスピリン等抗血小板療法を導入である。主幹動脈病変が軽微で症状が安定しておれば, アスピリン単独治療を選択する。頭蓋内血管の閉塞や高度狭窄による血管内うっ血と凝固の亢進する条件でアルガトロバンやヘパリンを併用することもある(表3)。血圧低下や脱水が急性期の梗塞

表4 心房細動・心拍制御

- ①ジゴキシン(ジゴシン)0.125~0.25mgを生理食塩水20mLに溶解5分間かけてゆっくり投与, または生理食塩水23mLにジゴキシン0.25mg(1mL)を加え, 時間1.0mLで持続投与する。急速飽和でも効果発現まで1~3時間要する。心房細動頻拍による心不全が最もいい適応である。ジギタリス服用歴がないことを確認してから急速飽和すべきである。交感神経亢進状態で効果が減弱し, 高齢者では低カリウム血症, 低アルブミン血症・貧血により容易にジギタリス中毒が生じる。WPW症候群における頻拍発作, 肥大型閉塞性心筋症には禁忌である。
- ②ベラパミル(ワソラン)静脈注射は2.5~5.0mgを5分間かけて, または15~30mgを希釈した24時間でシリンジポンプで持続投与。効果は早く5~10分で心拍の低下を観察し, 心房細動心拍コントロールに最適である。徐脈, 房室ブロック, 血圧の低下が生じうる。

表5 神経保護剤

- ①エダラボン(ラジカット)1回1A(30mg, 20mL)を生理食塩水で希釈し30分かけて1日2回朝夕点滴静脈注射, 発症24時間以内から投与開始, 投与期間は最大2週間までだが, 症状安定すれば休薬することが多い。活性酸素消去剤であり, 虚血再灌流急性期には有用であると思われる脳保護剤であるので, できるだけ早く投与開始すべきである(グレードB)。脳塞栓による脳浮腫に対しグリセロールと併用して, 浮腫の進展が軽減することが実感される。高齢者における肝機能障害または腎機能障害の頻度はとても高いので1~2日間隔の血液検査が必要である。あらかじめ肝・腎不全があれば投与しないほうが好ましい。
- ②CDP-シチコリン(ニコリン): 急性膵炎に適応があり処方されるが, いわゆる神経保護作用も持ち合わせている。脳梗塞急性期の意識障害や脳梗塞による上肢機能回復促進という効能があるが, 科学的根拠が高くなく現場ではあまり用いられていない。1日1回1,000mgを希釈して2週間以内の連日投与する(グレードC1)。

巢拡大に関与するので, 十分な補液を行い, 症状が動揺すれば循環血液量増加と血液希釈の効果がある低分子デキストランLを追加する(表2)。

4. 心原性脳塞栓症の輸液²⁾⁶⁾

心原性脳塞栓症の急性期再発率は, 2週間以内で10~20%である。心原性脳塞栓症二次予防の面から言えば, 抗凝固療法を適切な時期に導入する。広範囲の梗塞巣や高度の出血性変化が予測されるのであれば発症1~2日待機した後, また分枝閉塞で小梗塞が予測されるのであればすぐに再発予防のためヘパリンを導入, ワルファリン処方へ切り替える(表3)。ヘパリンの再発予防のエビデンスは, 統計学的には有意ではない。ヘパリン誘導性血小板減少症および血栓症が合併すれば致命的となりうるので, 短時間で目標INRに達するべくワルファリンを導入・維持する。

塞栓源の心房細動は急性期には頻拍を呈していることが多く, 現場では心拍制御のためベラパミルないしジギタリス投与が基本であり, 電気的および抗不整脈薬による除細動は血行動態が不安定時にのみ行う⁴⁾(表4)。

また, 活性酸素消去剤エダラボンに関しては,

心原性またはアテローム血栓性脳梗塞における脳浮腫に対し, グリセロールと併用すると効果は高まる。ただし, エダラボンは高齢者や腎機能や肝機能障害合併例では副作用に対し細心の注意を払うべきである(表5)。

5. その他の脳梗塞の輸液⁷⁾

大動脈に高度の動脈硬化による複合病変を認める大動脈原性脳梗塞に対し, 再発予防はアスピリンを処方するが, 経食道心臓超音波で可動性プラークを認めた場合, アスピリン単独で再発が予防できないと判断した場合, 抗凝固療法を併用とすることがある。

血管造影や大動脈弓に手技を加える心臓外科手術後に, blue toeや進行性腎不全, 好酸球上昇を伴うコレステロール結晶塞栓症に対し抗凝固療法は逆に塞栓再発のリスクが高まるので禁忌と考えられ, アスピリンだけの処方と高血圧, 高脂血症, 腎不全に対する治療を行い, 症例によってはステロイド療法が腎機能障害の進行を抑えることもありうる。

40歳未満の若年性脳卒中ではウィリス動脈輪閉塞症“もやもや病”が多いが, 虚血発症と脳室内出

表6 脳浮腫薬

- ①10%グリセリン・5%果糖・生理食塩水(グリセロール)200mL 100mL/時間で1日2~4回投与, 心不全・腎不全, 低K血症, 高Na血症, 高浸透圧性高血糖 心原性脳塞栓やアテローム血栓性脳梗塞で頭蓋内圧亢進を伴う大梗塞急性期に脳浮腫に対し投与する. 発症14以内の死亡を改善させるが, 発症1年後の死亡は有意に減少させないし, 機能予後に関する効果も明らかではない(グレードB). 急性期大梗塞による脳浮腫, 脳ヘルニアにも用いられる. 止血が完了していない脳出血・くも膜下出血超急性期に対して投与し, 頭蓋内圧がいったん低下し, 再出血することが時に経験される.
- ②20%マニトール(マンニゲン, マニトール)200mL 100~200mL/時間で投与, 開頭術前の脳ヘルニアによる意識障害や神経学的所見の急速な悪化時に用いる. 急速な利尿による電解質異常をよく観察されるし, 投与中止時のリバウンド現象があるからである. 脳卒中急性期に有効とする明確な根拠はない(グレードC).

血や脳実質内出血が見られる. 虚血発症時における抗血栓療法や出血発症時での極度の降圧は危険である.

脳動脈解離は, 血管造影またはMRAで確定診断し, 脳梗塞のみならず一部は解離性動脈瘤からのくも膜下出血をきたすこともある. 髄液検査かMRI/FLAIRで出血を否定するまでは, アスピリンや抗凝固療法は待機するのが適切と思われる. 抗血栓療法は時に血管内血腫の凝固・修復を遷延させることもあるので慎重投与すべきである.

抜歯等の感染の機会のもと, 弁や心内膜が細菌感染を生じ間歇的な菌血症を示す状態が感染性心内膜炎である. 疣贅による塞栓症, 感染性動脈瘤や血管の破裂による皮質下出血やくも膜下出血を発症する. 初期治療の基本は, 原因菌を確実に同定して適切な抗生物質を投与することに尽きる. 原則抗血栓療法は禁忌であるが, 機械弁症例では, 抗凝固療法を再開または継続せざるを得ない.

下肢の深部静脈血栓が卵円孔開存や肺動静脈瘻(fistula)等の右心から左心系へのシャントを介して脳への塞栓をきたすのが奇異性脳塞栓である. 肺血栓塞栓の予防を含め, 抗凝固療法へパリン・ワルファリンを躊躇することなく導入する(表3).

6. 高血圧性脳内出血の脳浮腫治療²⁾

脳内出血においては, 外科的治療の適応がない場合, 血腫周囲の浮腫に対し, グリセロールを抗脳浮腫薬として投与し, 急性期死亡を減少させることができる(グレードB1). しかし, 長期予後

や機能予後に関する効果は明らかではない(表6). 心不全や腎不全, 利尿がつかない症例には, 投与後にフロセミドを静脈内投与し, 利尿を確実に図る必要がある. マニトールは投与後のリバウンドがあるため, 外科的治療(開頭血腫除去術や脳室ドレナージ)が予定されているときに投与する(表6).

7. 高血圧性脳内出血の降圧治療²⁾³⁾

降圧についてはガイドラインによると, 収縮期180mmHg以上, 拡張期血圧105mmHgまたは平均血圧130mmHg以上のいずれかが20分以上続けば, 降圧を開始する(グレードC1). 降圧剤は脳血管を拡張する可能性がある薬剤は脳浮腫・脳圧亢進を引き起こすため, 慎重投与となっている. 血腫拡大のありうる発症24時間は, 科学的根拠に低い収縮期血圧160mmHgを初期目標として, その後130~160mmHgを維持すべく降圧剤投与量を増減している(表7). 静脈注射ではニカルジピン(ペルジピン), 塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサ), ニトログリセリン(ミリスロール)が用いられる. ジルチアゼムは徐脈や房室ブロックを生じやすい. ニカルジピンは頭蓋内出血で止血が完了していない症例や, 血腫と脳浮腫で頭蓋内圧が亢進している症例には原則使用禁忌とされているので慎重投与している. ニトログリセリンは脳圧を亢進させる可能性があり, また過度の降圧が生じる時がある.

表7 静注降圧剤

-
- ①塩酸ニカルジピン(ペルジピン, ニカルピン, 1A:10mg/10mL)原液で, 体重50kgに対して3mL/Hの持続投与で1 γ , 1~10 γ で投与する。止血未完成の脳内出血, 頭蓋内圧亢進はもとより, 大動脈弁や僧帽弁狭窄, 閉塞性肥大型心筋症など流出路制限のある心疾患には以下2剤も含めて慎重投与すべきである。
- ②塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサー, 1V:50mg)150mgを生理食塩水50mLで溶解して, 体重50kgで1.0mL/mLの投与すると1 γ となる。1~15 γ の投与。徐脈, 房室ブロック, 心不全に注意を払う。
- ③ニトログリセリン(ミリスロール), (1A:5mg/10mL)原液6mL/時間で1 γ 。ミリスロール専用ラインを用意する。0.5~5 γ での投与。過度の降圧が見られるので, 少量からの投与をおこなう。頭痛, 嘔気嘔吐が副作用でありうるので神経症状の観察が必要である。クエン酸シルデナフィル服用中は避けるべきである。
-

表8 抗てんかん剤

-
- ①ジアゼパム(セルシン, ホリゾン)(1A; 2mLに10mg)緩徐に静脈内投与, 白濁させないために生理食塩水ラインからの投与が好ましい。15~30分で効果が消失する。高齢者では少量投与でも呼吸抑制がかかるので, 必ず酸素投与と挿管の準備をしておく。
- ②ジフェニルヒダントイン(アレピアチン)250~750mg原液で(1A; 5mL, 250mg)30~60mL/時間で急速飽和する。心電図モニターにより徐脈や頻拍, 房室ブロックなどの出現に気をつける。
-

表9 鎮静・除痛剤

-
- ①ミダゾラム(ドルミカム)(1A; 2mL, 10mg)2Aに生理食塩水36mL加え, 40mLとして3mL/Hから18mL/Hで管理する。呼吸抑制や血圧低下, 心室性期外収縮や心室頻拍。
- ②プロポフォール(ディプリバン)原液 (1V; 50mL, 500mg)体重50kgに対し, 1.5, 2.5, 5.0, 15mL/Hと増量して適量を維持する。人工呼吸管理下で重積発作後の治療に適応している。中止後の覚醒が1~3時間で得られるはずだが, 高齢者や脳疾患症例では覚醒遅延が認められる。降圧作用もある。
- ③ブトルファノール(スタドール)(1A; 1mg; 1mL)非麻薬性鎮痛薬である。胆道・肝臓疾患には慎重投与, 脳浮腫や頭蓋内圧亢進状態では, 脳脊髄液増加のため禁忌となっている。ドルミカム・スタドール・蒸留水(10A, 10A, 10mL)合計40mLとして, 0.5から2mL/時間で投与し, 鎮静・鎮痛が必要な脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の初期投与に, 人工呼吸管理下での投与となる。ミダゾラムとブトルファノールの相互作用で鎮静・鎮痛効果が増強する。
-

8. 脳卒中消化管出血予防治療²⁾

脳出血急性期および脳梗塞でも重症例では急性期の消化管出血を予防すべきである。H₂受容体拮抗剤ファモチジン(ガスター), ラニチジン(ザンタック), シメチジン(タガメット他), ロキサチジン(アルタット), ムスカリン受容体拮抗薬ピレンゼピン(ガストロゼピン)は, 中等度以上の脳出血例では侵襲ストレスによる消化管出血の抑制, 予防すべく必ず常用量を投与する(グレードC1)。H₂ブロッカーが投与不能時は, 静注薬ではプロトンポンプ阻害剤オメプラゾール(オメプラール)に変更している。

9. 脳卒中急性期けいれんの治療²⁾

脳卒中急性期のけいれんは, 頭頂側頭葉等の皮質を含んだ脳梗塞, とくに出血性変化や皮質下出血に時に経験される。急性期のけいれんは速やかにジアゼパムで停止させるべきであり, 再発予防す

べく, ジフェニルヒダントインの急速飽和を行う(表8)。また, まれにこの治療に抵抗を示し, 重積発作が続く場合, ミダゾラムやプロポフォールの持続投与を指示し必ず完全に停止させるべきである(表9)。けいれんは急性期の死亡に関係する独立した因子であり, 頭頂葉皮質を含む大きな出血性梗塞を有する高齢者では, 数日間の予防的治療を行うこともある(グレードC)。14日以上経過した時点でのけいれん症例では, 繰り返すことが多く, いわゆる症候性てんかんになりうるので継続的な抗てんかん剤の処方推奨される。

おわりに

脳卒中急性期においては, さまざまな診断手法を用い正確に病態生理を理解したのち, ガイドラインを参考に輸液療法を選択する。すでに述べたようにひとつひとつは evidence-based medicine

の観点からはグレードは高くはない。しかし、適切な輸液治療はさまざまな合併症が待ち受ける急性期から離脱する頻度を高め、速やかに回復病棟

でのリハビリテーションを導入せしめ、各症例一例一例の生命予後および長期機能予後の改善をもたらすものと思われる。

文 献

- 1) 半田伸夫, 杉谷義憲, 松本昌泰: 脳卒中. 経静脈治療オーダーマニュアル(和田孝雄ら編). pp144-157, メディカルレビュー社, 大阪, 2000.
- 2) 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, 2004.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2004, 2004.
- 4) 抗不整脈薬ガイドライン委員会: 抗不整脈薬ガイドライン, 2000.
- 5) 日本糖尿病学会: 糖尿病専門医研修ガイドブック, 2001.
- 6) Hennerici MG, Bogousslavsky J, Sacco RL: Stroke. Mosby; 2004.
- 7) Bogousslavsky J, Caplan LR: Uncommon causes of stroke. Cambridge University Press; 2001.

教育講演

11. 脳血管障害の臨床

松本 昌泰

Key words : ガイドライン, 頸動脈エコー法, 高血圧, 高脂血症, スタチン

はじめに

西欧諸国に比し, より急速かつ未曾有の高齢化社会に突入しつつある我が国においては, 高齢者で多発する脳卒中や痴呆症に対する対策はより深刻である. 今日では欧米と同様に我が国の脳卒中の大半は内科的治療の対象となる脳梗塞や手術適応とはならない軽症の脳出血で占められるようになってきている. なかでも, 血栓溶解療法などの超急性期(発症後 3~6 時間)の新たな治療手段の登場は, Brain Attack 時代とも呼称される脳梗塞治療の革新的変化を現出しつつある. また, 画像診断法の長足の進歩により高頻度に診断されるようになった無症候性脳血管障害からの, 的確な病態診断に基づく内科的治療により脳卒中発作の発症再発予防や脳血管性痴呆への移行を阻止することがきわめて重要な課題となってきている.

演者らは以前より脳梗塞発症・再発予防を図る上で超音波エコー法による頸動脈病変の有無, 重症度を評価することが極めて重要であることを指摘し, OSACA 研究¹⁾などの縦断的研究によりその意義を検証してきた. 頸動脈エコー法による動脈硬化病変評価の脳心血管疾患予防

表 1. 日本における脳卒中のインパクト

- 死亡原因の第 3 位(単一臓器の疾病としては 1 位)
- 死亡総数の 2 割弱を占める
- 入院原因の第 2 位
- 寝たきりの最大原因(約 4 割)
- 医療費の 1 割弱を占める
- 訪問看護利用者の 4 割を占める

における有用性は, 各種の大規模臨床研究によっても証明され²⁾, 2001 年には高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 肥満を有する人に対する頸動脈エコー検査に対して, 労災保険における二次健康診断給付事業もスタートしている. また, 2004 年に脳卒中治療ガイドライン³⁾や高血圧治療ガイドライン 2004 年版(JSH2004)⁴⁾がまとめられたが, これらのガイドラインでも頸動脈エコーの有用性が論じられている.

1. 脳卒中のインパクトとその予防の重要性

表 1 にも示す如く, 我が国における脳卒中のインパクトは欧米先進諸国に比し, 遙かに大きい. さらに, 人口構造の高齢化の急速な進行により 2020 年にはその有病者数が今日の倍近い 300 万人にも達すると推計されている. このため, 激増が予測されている脳卒中発症患者への超急性期治療システムの構築, ニューロリハビリ

まつもと まさやす: 広島大学大学院病態探究医科学
脳神経内科

リテーションの進歩や革新的治療法の開発導入による顕著な予後改善を図るとともに、発症リスクの多寡に応じた効率的かつ有効な一次・二次予防対策を充実させることが急務となっている。

前者の脳卒中発症患者に対する対策の推進では、その大半を占める脳梗塞患者において顕著な予後改善効果（殆ど後遺症の無い患者が有意に倍増する）が示されている組織プラスミノゲンアクチベータ（t-PA）を用いた血栓溶解療法（欧米諸国はもとより、中国、韓国、台湾を含む世界40カ国以上で認められているが、我が国では本年度中によろやく保険適応となる予定）の導入による本格的なBrain Attack時代を招来させることが最も有効と思われる。しかしながら、脳卒中の最善の治療法は今日でもその予防にあることには異論が無く、長期的な効果が期待される「健康日本21」などの健康増進政策の推進により、高血圧、糖尿病などの脳卒中危険因子の罹病者を減らす努力を怠りなく実施するとともに、高齢化の急速な進展により激増することが予測されている脳卒中発症の高リスク患者（高血圧、糖尿病、一過性脳虚血発作既往者など）への効率的かつ有効な発症予防対策の確立、推進が喫緊の課題と思われる。

その意味で本教育講演では、以下に示す如く脳卒中の一次・二次予防を効率よく進める上で欠かせないリスクの層別化に極めて有用な頸動脈の超音波エコー検査の意義を強調するとともに、一次・二次予防における最大の危険因子である高血圧の治療に関するガイドラインや演者が主任研究者として推進しつつあるJapan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)研究⁵⁾の概要や意義について解説した。

2. 脳梗塞臨床病型の変化と頸動脈超音波エコー法

図1には脳血管障害の主な臨床病型（くも膜

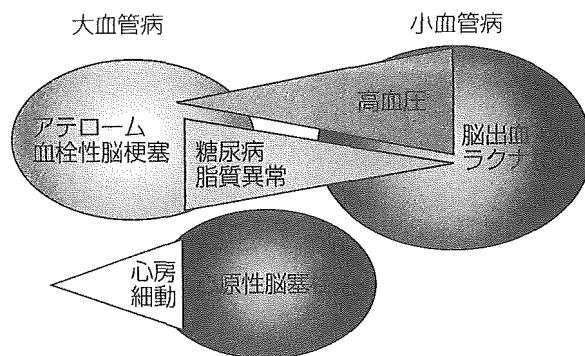


図1. 脳卒中の病型と危険因子（文献6より引用）

下出血は除く）と危険因子の関係を模式的に示しているが、生活習慣の欧米化とともに、糖尿病、高脂血症、肥満症などの有病率が増加し、アテローム性動脈硬化に起因する脳梗塞（主体はアテローム血拴性脳梗塞に代表される大血管病）が増加しつつある。事実、J-MUSIC研究⁷⁾や脳卒中データバンクなどの報告⁸⁾でも脳梗塞に占めるアテローム血拴性脳梗塞の割合が危険因子の変化とともに増加していることが示されており、アテローム性動脈硬化の好発部位である頸動脈分岐部領域を頸動脈エコー法などにより評価することは、脳梗塞の臨床病型の診断に有用であるとともに、高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子が重複することが多い高齢者においてアテローム動脈硬化の進展を押し量る上で極めて有用な手段となっている²⁾。

頸動脈の動脈硬化病変の超音波エコー法による評価では、通常血管のIMTやプラークが評価されることが多い(図2)。IMTは、血管内膜と中膜の厚さの和に相当し、その肥厚は年齢⁹⁾、高血圧¹⁰⁾、糖尿病¹¹⁾、高脂血症、喫煙を含む多くの動脈硬化危険因子と関連づけられている²⁾。また、大脳白質病変、左室肥大、微量アルブミン尿などの標的臓器障害を有する患者でのIMTの肥厚が報告されている²⁾。さらに、IMTの肥厚は冠動脈や大動脈、大腿動脈などの他の部位の動脈硬化性病変の有無や程度とも相関することが示されており、IMTの肥厚度は全身の

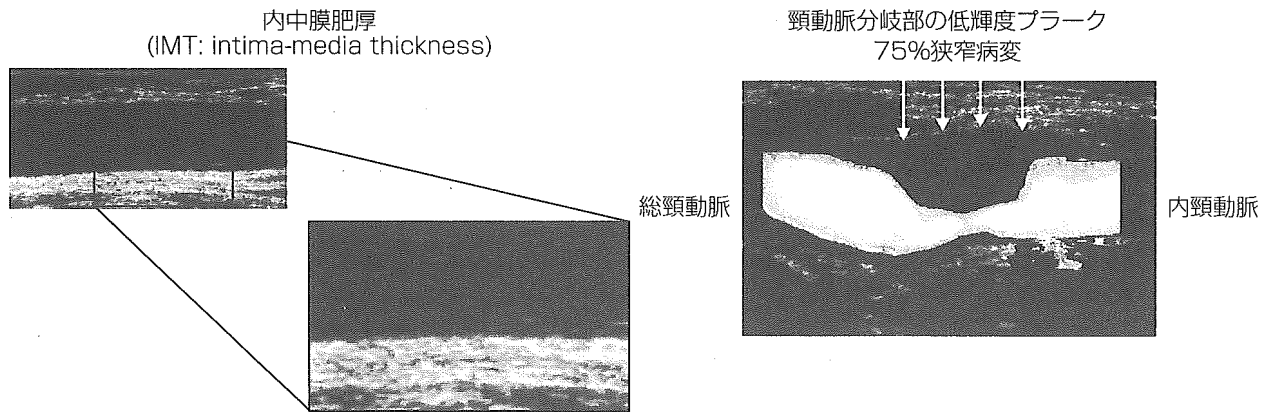


図2. 頸動脈エコー法による動脈硬化性病変の評価
左：総頸動脈内膜-中膜厚(IMT)，右：頸動脈分岐部にみられた低輝度プラーク(カラードプラにより明瞭に描出された)

表2. 心血管系疾患の一次予防における IMT

| |
|---|
| ●心筋梗塞 |
| —Rotterdam Study : independent 25% risk increase/1 SD IMT |
| —Cardiovascular Health Study : independent 24% risk increase/1 SD IMT |
| ●脳卒中 |
| —Rotterdam Study : independent 34% risk increase/1 SD IMT |
| —Cardiovascular Health Study : independent 28% risk increase/1 SD IMT |
| ●閉塞性動脈硬化症 |
| —Edinburgh Artery Study : linked to intermittent claudication |
| —Rotterdam Study : independent reduction of ankle-to-arm pressure index of 0.026/0.1 mm IMT |

動脈硬化病変の進行度を反映する指標と考えられる²⁾。事実、欧米で実施された Rotterdam 研究¹²⁾、Cardiovascular Health Study (CHS)¹³⁾などの各種の縦断的大規模臨床疫学的研究²⁾により、IMTの肥厚度が心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などの発症率を有意に増加させることが証明されている(表2)。

一方、より進行した動脈硬化病変と考えられるプラークについては、広義にはIMTの肥厚度の計測に含まれるが、その定義はIMT肥厚度の人種差や性差のために統一されておらず、研究者によりまちまちの定義がなされていた²⁾。著者らはプラークの臨床的意義に着目し、本邦人における病理像との対比によりIMTが1.1mmを超える局所隆起性病変と定義し、左右頸動脈のプラーク病変厚の総和を求め

Crauseら¹⁴⁾に準じてプラークスコア(PS)として動脈硬化進行度の指標として用いてきた^{15~17)}。本指標は脳卒中患者や冠動脈疾患を有する患者では高値を示し、縦断的研究(OSACA研究)からも脳卒中発症・再発を予測する良い指標となることが明らかとされている¹⁾。PSはアテローム病変そのものから得られる指標であるため、狭義のIMTに比し動脈硬化性疾患を有する患者における発症・再発の危険度を評価する上ではより優れた指標と考えられる^{18~20)}。

以上の如く、頸動脈の動脈硬化病変の超音波法による評価は、病理像に対応した早期から晩期(潰瘍性病変などを有する複合病変)までの病変を、その性状を含め定期的に簡便に定量評価しうる極めて有用な方法である。しかしなが

表3. 頸動脈エコー計測ガイドラインの概要 (文献21より引用)

- 総頸動脈の最大IMT (IMT-Cmax)
- 内頸動脈, 頸動脈洞に病変があれば同時に計測 (IMT-lmax, Bmax)
- プラーク = IMT \geq 1.1mm
- プラークスコア, プラーク数も計測
- 狭窄率もできるかぎり計測

ら, これまでの欧米の大規模臨床研究においてもIMTの計測法は不統一であり, IMTを動脈硬化病変の真に有用な臨床的指標として確立するためにも, 本邦における超音波エコーによる頸動脈病変評価法のガイドラインを作成することが必須となっていた. その意味でも, 日本脳神経超音波学会の頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会(半田伸夫委員長)と動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班(厚生労働省循環器病委託研究班: 班長 嶋本 喬)によりガイドライン²¹⁾がまとめられた意義は極めて大きい(表3).

3. 脳卒中一次・二次予防と高血圧治療

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは, 既に各種の大規模臨床試験により確認されている⁴⁾. 主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験(VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC研究など)では, メタアナリシスにより収縮期血圧を10mmHg, 拡張期血圧を5~6mmHg下降させると脳血管障害の発症を約40%抑制できることが判明しており, ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている. また, 脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験(EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, MRC, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH, SCOPE研究など)の結果も報告されており, メタアナリシスにより収縮期血圧を12~14mmHg, 拡張期血圧を5~6mmHg下降させると脳血管障害の発症

を34%減少させ得ることが報告されている. すなわち, 脳梗塞を含む脳血管障害の一次予防に関しては, 上記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されており, JSH2004でもより厳格な降圧療法の有効性が強調されている⁴⁾.

一方, 脳卒中の二次予防についてもPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験²²⁾の結果が報告され, 降圧療法が最も有効な脳卒中二次予防法であることが明らかとされている²³⁾. また, Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors (ACCESS) 研究²⁴⁾やMOSES (Morbidity and mortality after Stroke -Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) 研究²⁵⁾などの結果も報告され, JSH2004においては脳血管障害合併高血圧の治療に関してもこれらの臨床試験によるエビデンスに基づいて, より厳格な降圧療法の重要性が強調されるとともに, 降圧治療に先立ち頸動脈狭窄性病変の有無や程度を評価しておくことや緩徐な降圧の重要性が強調されている(図3).

4. 脳卒中一次・二次予防と高脂血症治療

高脂血症は高血圧や糖尿病などとともにアテローム性動脈硬化の強力な危険因子であり特に虚血性心疾患の発症予防に際して最も重視されてきている. 本邦では虚血性心疾患の発症頻度が欧米に比しはるかに少ないことが知られているが, 高コレステロール血症と虚血性心疾患発症リスクとの関係は欧米でのデータと同様であることが示されている. ところが, 高脂血症と

臓器障害を合併する
高血圧の治療

脳血管障害

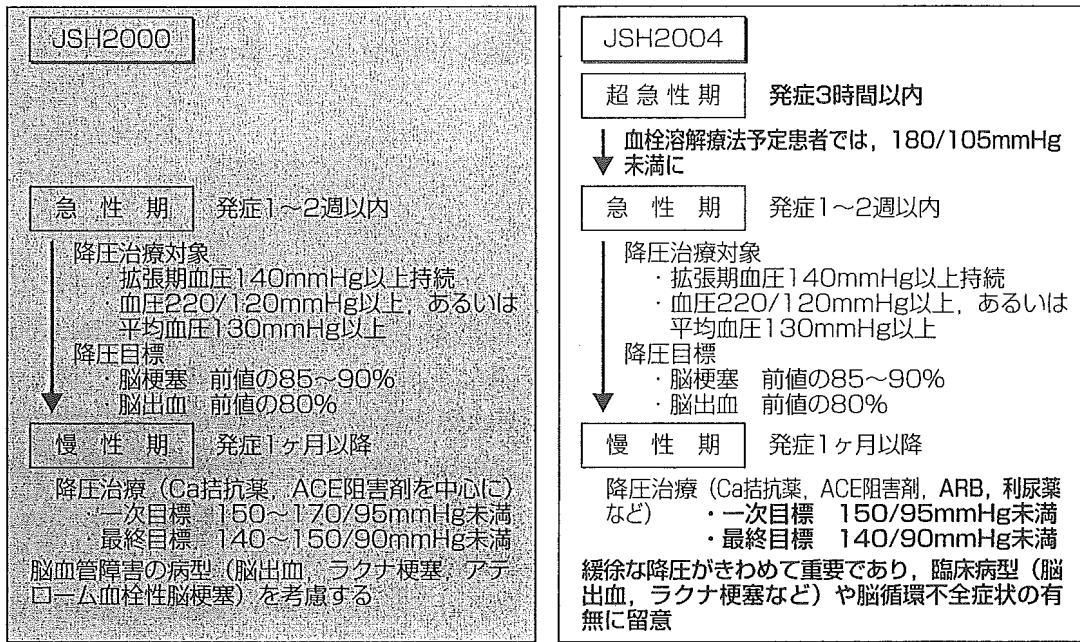


図3. 脳血管障害合併高血圧治療に関する JSH2000 と JSH2004 の比較 (右表の太字は JSH2000 からの変更事項を示す)

脳卒中の関係については最近まで一定の見解が得られていなかった。これには、①高脂血症により動脈硬化の進行する程度は血管により異なる、②脳卒中の臨床病型により高脂血症の危険因子としての意義が異なる、③人種、地域により脳卒中の臨床病型の頻度が異なる、④高脂血症を十分にコントロールできる薬物が不足していた、などの要因が関わるものと考えられる。つまり、高脂血症は確かに冠動脈や頸動脈のアテローム性動脈硬化の進行を促進するが、通常前者の方が先行するため、脳梗塞の発症に先立って虚血性心疾患のために死亡・脱落するか、あるいは発症後の強力な治療により高脂血症による脳梗塞の発症が抑えられてきた可能性が考えられている。また、前述の如く脳血管障害の臨床病型のなかで高脂血症が危険因子となる病型は主としてアテローム血栓性脳梗塞と考えられるが、これまでの疫学調査では脳卒中の臨床病型があまり考慮されてこなかった。さらに、脳卒中の臨床病型の頻度には人種差や地域

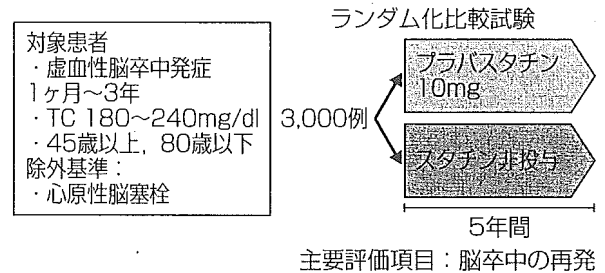


図4. J-STARS の試験デザイン

による差が著しく、特に本邦では脳出血やラクナ梗塞などの small vessel disease (小血管病) が大部分を占め、高脂血症がより関わりとされる large vessel disease (大血管病) を土台としたアテローム血栓性脳梗塞の頻度が少なかった。など、各種の要因が考えられる。

しかしながら、虚血性心疾患救命率の大幅な改善、高血圧コントロールの強化や糖尿病、高脂血症などの有病率の増加に伴うアテローム血栓性脳梗塞の増加、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) などの強力な脂質降下薬の登場によ

り、脳梗塞危険因子としての高脂血症の重要性が明らかとなってきた。すなわち、本薬物を用いた虚血性心疾患再発予防を目的とした Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) などの各種の大規模臨床試験で、虚血性心疾患の再発予防効果のみならず、脳卒中の発症予防効果が実証され、脳卒中発症におけるコレステロールの関与がにわかに注目されるようになってきた^{26,27)}。また、CAREでの層別解析の結果ではLDLコレステロール高値例(151mg/dl以上)では一過性脳虚血発作及び脳梗塞の発症を54%も抑制している。スタチン系薬物については、コレステロール低下作用以外の様々な良好な効果も想定されており、その効果をコレステロール低下作用のみに帰結することには注意を要する²⁸⁾。また、Heart Protection Study (HPS)では冠動脈疾患の既往の無い例でもスタチンにより脳卒中の発症が有意に抑制されることが初めて示され、Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)やCollaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)とともにコレステロールが250mg/dl以下の低値例でもスタチンに有意な脳卒中発症抑制効果があることが報じられている。しかしながら、これらの大規模介入試験は全て欧米で実施されたものである^{26~29)}。そこで著者らは、スタチンの脳梗塞例における再発予防効果を検証する目的で心原性脳塞栓症例を除く虚血性脳卒中(年齢45~80歳、コレステロール値180~240mg/dl, 3,000例)を対象にプラバスタチン服用、非服用例でのPROBE方式による大規模臨床試験、Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)を企画、推進しており、本邦における質の高いエビデンスの確立を目指している⁵⁾(図4)。

一方、代用エンドポイントとしてのIMTの進展に及ぼすスタチンの効果を評価する臨床試

験結果も数多く報告されている³⁰⁾。しかしながら、これらの臨床試験で用いられているスタチンの投与量は本邦では用いられていない大量投与であり、J-STARSでもサブスタディーとしてIMTの進展に及ぼすスタチンの効果を評価する予定である。

謝辞：本稿で紹介した研究の一部は喫煙科学研究財団助成金ならびに厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)によった。

文 献

- 1) 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.
- 2) Nagai Y, et al: The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals. *Ultrasound Med Biol* 28: 1231-1238, 2002.
- 3) 篠原幸人, 他: 脳卒中治療ガイドライン2004, 協和企画発行, 2004.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2004, ライフサイエンス出版, 東京, 2004.
- 5) <http://jstars.umin.ne.jp/>
- 6) 藤島正敏: 血管医学 3: 233-236, 2002.
- 7) 山口武典: わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. *脳卒中* 23: 261-268, 2001.
- 8) 湧川佳幸, 井林雪郎: 病型別にみた脳梗塞危険因子の年代別・性別頻度, 脳卒中データバンク. 小林祥泰編. 中山書店, 東京, 2003, 30-31.
- 9) Howard G, et al: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 24: 1297-1304, 1993.
- 10) Salonen R, Salonen JT: Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio-Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 23: 23-27, 1991.
- 11) Kawamori R, et al: Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 15: 1290-1294, 1992.
- 12) Bots ML, et al: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 96: 1432-1437, 1997.
- 13) O'Leary D, et al: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340: 14-22,

- 1999.
- 14) Crouse JR, et al : Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 17 : 270-275, 1986.
 - 15) Handa N, et al : Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21 : 1567-1572, 1990.
 - 16) Hougaku H, et al : Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25 : 566-570, 1994.
 - 17) Moriwaki H, et al : Functional and anatomic evaluation of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 : 2234-2240, 1995.
 - 18) Nagai Y, et al : Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 32 : 1780-1785, 2001.
 - 19) 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.
 - 20) Nagai Y, et al : Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol* 28 : 1239-1243, 2002.
 - 21) 日本脳神経超音波学会 頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会, 動脈硬化性疾患のスクリーニング法に関する研究班 : 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン (案). *Neurosonology* 15 : 20-33, 2002.
 - 22) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001.
 - 23) Straus SE, et al : *JAMA* 288 : 1388-1395, 2002.
 - 24) Schrader J, et al : The ACCESS study evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 34 : 1699-1703, 2003.
 - 25) <http://www.moses-study.com/>
 - 26) 松本昌泰 : マルチプルリスクファクター症候群と脳血管障害. *The Lipid* 13 : 511-516, 2002.
 - 27) 郡山達男, 他 : 高脂血症治療と脳梗塞再発. *現代医療* 35 : 533-540, 2003.
 - 28) 山下拓史, 他 : 脳とスタチン. *脳と循環* 9 : 223-228, 2004.
 - 29) Cheung BMY, 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.
 - 30) Amarenco P, et al : Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35 : 2902-2909, 2004.

脳血管合併症のある高血圧治療での Ca拮抗薬 vs ARB

松本昌泰

広島大学大学院病態探究医科学 脳神経内科

今後ますます増加することが予測されている脳血管障害の発症や再発を予防するうえで、高血圧治療はきわめて重要である。脳血管障害合併例における降圧療法についても PROGRESS 試験をはじめとした臨床試験結果の発表によりエビデンスが得られ、脳血管障害合併高血圧例においても厳格な降圧療法が再発予防や予後改善にきわめて有効であることが示されている。なかでも急性期から慢性期における RA 系抑制薬を基礎治療薬とした降圧療法の有用性が示されており、ARB は Ca 拮抗薬に勝るとも劣らない有効性を示す降圧薬と思われる。

はじめに

人口構造の高齢化の進行とともに、脳血管障害や認知症（旧痴呆症）の発症増加が懸念されており、その予防は先進諸国に共通の保健衛生上の重要課題となっている。わが国では高血圧の標的臓器障害のなかでも脳血管障害の頻度が最も高く、激増しつつある高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を合併する頻度も多く、脳血管障害を合併する高血圧患者を診療する機会は今後ますます多くなるものと懸念される。

本稿では、まず脳卒中の二次予防における降圧療法の意義について、2004年に公表された「高血圧治療ガイドライン2004 (JSH 2004)」¹⁾をふまえて概略を解説するとともに、脳卒中予防において評価の高いCa拮抗薬やレ

ニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬が脳血管障害合併高血圧例の治療において、果たして優劣があるのかどうかについても論じる。

1. JSH 2004 での脳卒中病期別降圧治療の概要

脳卒中の治療は、超急性期における血栓溶解療法が1996年に米国で認められて以来 Brain Attack 時代とも呼称される新たな大変革時代に突入している。わが国でも2005年度中にはt-PA (tissue plasminogen activator) による血栓溶解療法が保険適応となることが予測されており、JSH 2004でも超急性期における降圧治療に言及している。また、慢性期の降圧治療については、PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験とそのサブ解析結果の発表^{2)~6)}を受けた大幅な改訂がなされている。以下にその概要を示す。

KEY WORD

脳卒中, 認知症, Brain Attack, Jカーブ現象, PROGRESS 試験