

臓器障害を合併する高血圧の治療：脳血管障害

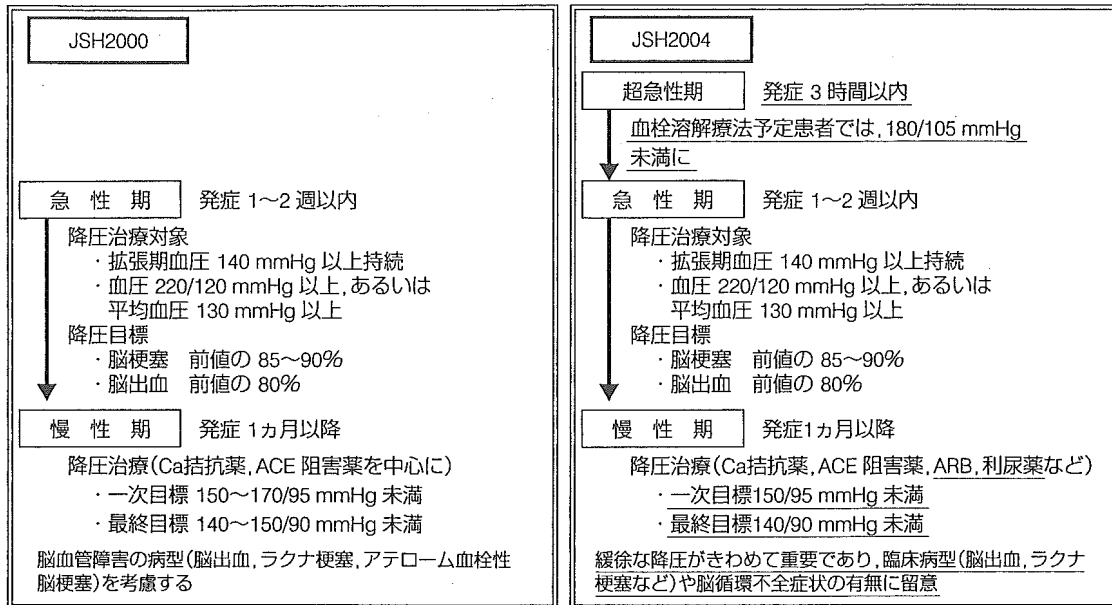


図 1. 脳血管障害合併高血圧治療に関する JSH 2000 と JSH 2004 の比較

下線部分は JSH 2000 からの変更事項を示す。

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 2004¹⁾より改変引用)

1) 脳卒中急性期 (図 1)

脳血管障害急性期 (発症後 2 週以内) には病型を問わず血圧上昇をきたすことが多いが、そのほとんどが 1~2 週で発症前のレベルまで自然下降するため、原則として積極的な降圧療法はおこなわない。この急性期の昇圧機序としては、脳卒中発症に伴うストレスや頭蓋内圧亢進に対する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇などが関わりとされており、むしろ脳浮腫の治療や鎮静などにより昇圧要因の除去をはかる必要がある。また、脳血流自動調節能の障害のために、降圧により脳血流低下をきたしやすいこともその理由とされている。ただし、脳出血の超急性期 (発症 3~6 時間以内) では、血腫の増大や再出血を避ける意味で収縮期血圧で 160~180 mmHg を目標に治療前値の 80% 程度までの降圧をはかることが望ましい。虚血性脳血管障害の場合も、発症後 1~2 日経過しても収縮期血圧で 220 mmHg あるいは平均動脈血圧で 130 mmHg 以上の状態が続くときには降圧を考慮する必要がある。さらに、超急性期 (発症 3 時間以内) に t-PA による血栓溶解療法が実施される場合には、出血性脳梗塞を避けるために、より厳格な血圧コントロール (180/105 mmHg 以下) が必要とされている。また、

ACCESS (Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors) 研究⁷⁾の結果を契機として、欧米では急性期の脳卒中を対象とした血圧コントロールに関する多くの臨床試験が企画、実施されており⁸⁾、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方は今後大きく変貌することが予測される。

2) 脳卒中慢性期 (図 1)

脳卒中を既往に有する症例は有さない例にくらべて、はるかに高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは、慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。わが国での後ろ向き研究の結果では脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であり、脳梗塞の再発と拡張期血圧のあいだには、脳出血例にはみられない J カープ現象がみられることが報告され注目されていた⁹⁾。しかしながら、脳卒中既往者の降圧治療の効果について 9 つの臨床試験をまとめた INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators による 6,752 例でのメタ解析¹⁰⁾により、降圧療法群では非降圧

療法群にくらべ相対危険度 28%の有意な低下が示されていた。その意味で、わが国の研究者も多数参加した PROGRESS²⁾の結果はきわめてインパクトが大きい。

PROGRESS では、一次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群（その過半数に利尿薬が投与された）でプラセボ群にくらべ 28%の有意な相対リスクの低減効果が示された。また、二次評価項目についても 26%の心血管系事故発症抑制効果が実証され、臨床病型別のオッズ比の検討では、脳出血が 0.50、虚血性脳卒中が 0.76 と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの、病型にかかわらず抑制できることが示された。また、脳卒中再発例における認知症・高度の認知機能障害³⁾、ADL(日常生活動作能力)障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された⁴⁾。さらに、虚血性脳卒中の 3つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ 23%、23%、39%の再発抑制傾向にあり、アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている⁵⁾。一方、わが国で実施された CT サブスタディでは無症候性脳梗塞や脳萎縮の発現には両群で有意な差がなく、その発現にはエントリー時の拡張期血圧が独立したリスクとなることが明らかとされている⁶⁾。

以上の結果より、エントリー時の 147/86 mmHg からペリンドプリルや降圧利尿薬であるインダパミドの追加投与により血圧を 138/82 mmHg 程度に持続的に降下させることにより、平均年齢 64 歳の患者で 4~5 年間で 28%もの更なる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。したがって、JSH 2004 ガイドラインでは、降圧レベルは、年齢などを考慮しながら、治療開始 2~3ヵ月後の一次目標として血圧 150/95 mmHg 未満とし、最終目標は、脳卒中の病型にかかわらず、血圧 140/90 mmHg 未満が妥当とされている。また、脳出血やラクナ梗塞では高血圧の関与が大きいいため、やや低めにコントロールすることが望ましいとしている。

表 1. 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果

降圧薬	脳血流量	脳血流自動調節下限域	脳代謝
Ca拮抗薬	↑	↓	→
ACE阻害薬	→↑	↓	→
α遮断薬	→↑	↓	
β遮断薬	↓(↑)*	→↑(↓)*	↓
利尿薬	↓		
ARB	→↑	↓	

↑：増加，上昇；↓：減少，下降；→：不変。

*血管拡張型β遮断薬。

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会，2004¹⁾より引用)

2. Ca拮抗薬 vs RA系抑制薬

急性期の降圧治療に使用するべき降圧治療薬としては、JSH 2004 では速効性で投与量の調節が容易であるものが望ましいとしており、Ca拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、あるいはニトログリセリンやニトログリセリンの微量点滴静注をおこなうとしている。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧降下を引き起こす危険があるので、用いないと明記されている。欧米では注射用のαβ遮断薬のラベタロールやACE阻害薬のエナラプリルの静脈内投与が推奨されている。これまでのところ、脳卒中急性期におけるCa拮抗薬の予後改善効果を示したエビデンスは報告されておらず¹¹⁾、ARBについてはACCESS研究によりカンデサルタンでの予後改善効果が報告されており、現時点では急性期に使用する降圧薬として、ARBはCa拮抗薬に勝るとも劣らない効果が期待できる降圧薬ということができよう。ただし、急性期における降圧治療については降圧目標血圧に関する十分なエビデンスもない状態であり、今後の更なる臨床試験が欠かせない。

慢性期の降圧治療に使用する薬剤の選択に際して、その脳循環動態への影響(表1)を考慮することの重要性がJSH 2004でも述べられているが、PROGRESS試験では降圧治療の予後改善効果はペリンドプリルとインダパミドの併用群で顕著にみられたことから、降圧薬の種類以上に十分な降圧が達成されることがより重要と思われる。また、PROGRESS試験ではエントリー時点で約6割の患者がすでに降圧薬を服用しており、4割の患者はCa拮抗薬を服用していたことも報告されており(表2)¹²⁾、

表 2. PROGRESS 試験でランダム化された全対象症例におけるベースラインでの治療内容とその頻度の概要

治療内容	全対象症例 (n=6,105) (%)
β 遮断薬	17
Ca 拮抗薬	40
利尿薬	11
その他の降圧治療	12
いずれかの降圧薬	59
アスピリン	60
その他の抗血小板薬	17
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	8
その他の高脂血症治療薬	7
硝酸薬	6
経口抗凝固薬	9
ホルモン補充療法	2

(PROGRESS Management Committee, 1999¹²⁾より引用)

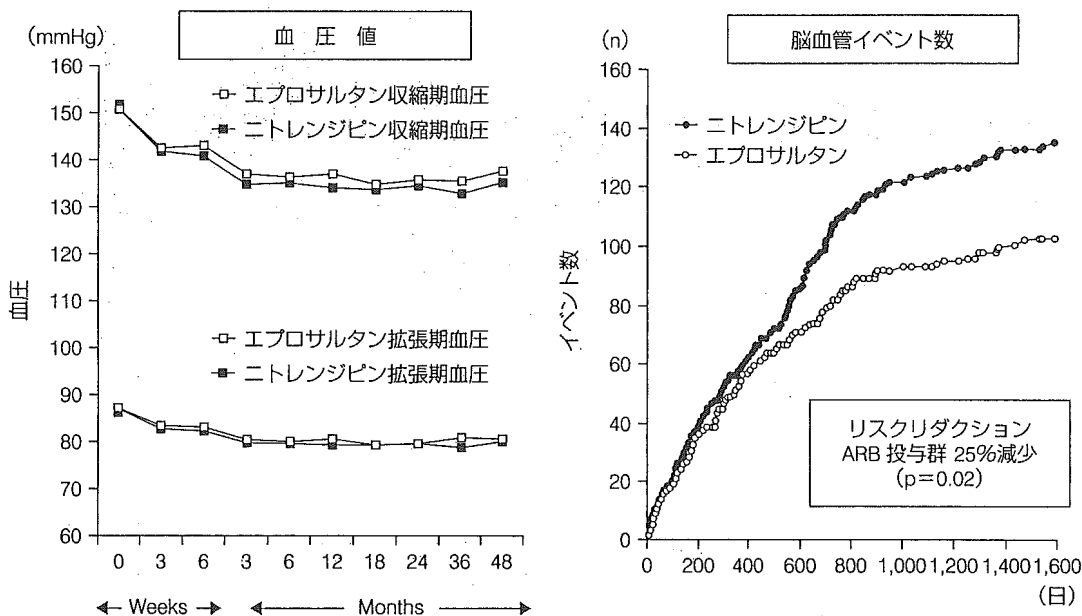


図 2. MOSES 研究結果の概要
(Schrader J *et al*, 2005¹³⁾より改変引用)

Ca 拮抗薬服用の有無による層別解析はなされていないものの、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬と少量の利尿薬の併用により予後改善効果が得られた症例も少なくないものと想定される。しかしながら、最近報告された MOSES (Morbidity and mortality after Stroke-Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) 研究¹³⁾では慢性期の高血圧合併脳卒中患者を対象に ARB のエプロサルタン (本邦未発売) と Ca 拮抗薬の

ニトレンジピンを PROBE (Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint) 方式で比較しており、両者のあいだに有意な血圧差がないにもかかわらず、Ca 拮抗薬群にくらべ ARB 群で有意な脳卒中再発抑制効果が証明されている (図 2)。また、LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) のサブ解析結果¹⁴⁾からも、ARB は心原性脳塞栓症の最大の危険因子である心房細動に対しても良好な効果が期待できること

から, ARB が Ca 拮抗薬に対して薬価が高いという医療経済的な側面を度外視した場合は, 脳血管障害合併高血圧例の治療薬として ARB が Ca 拮抗薬より優れた降圧薬である可能性が高いと結論できる。

おわりに

Brain Attack 時代の到来とともに脳卒中急性期治療は様変わりしつつある。しかしながら, 今日最も有効な治療が脳卒中発症や再発の予防にあることには変わらない。その意味で降圧療法の果たす役割はきわめて大きく, ARB と Ca 拮抗薬はともに優れた脳卒中発症予防効果を示す薬剤として“vs”ではなく両者の併用療法により十分な降圧を達成することこそが望ましいものと思われる。



文 献

- 1) 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, 日本高血圧学会, 東京, 2004
- 2) PROGRESS Collaborative Group : *Lancet* **358** : 1033, 2001
- 3) Tzourio C *et al* : *Arch Intern Med* **163** : 1069, 2003
- 4) Frasen M *et al* : *Stroke* **34** : 2333, 2003
- 5) Chapman N *et al* : *Stroke* **35** : 116, 2004
- 6) Hasegawa Y *et al* ; PROGRESS CT Substudy Investigators : *Hypertens Res* **27** : 147, 2004
- 7) Schrader J *et al* : *Stroke* **34** : 1699, 2003
- 8) International Society of Hypertension Writing Group : *J Hypertens* **21** : 665, 2003
- 9) 入江克美ほか : EBM ジャーナル **2** : 296, 2001
- 10) The INDANA project collaborators : *Stroke* **28** : 2557, 1997
- 11) Horn J *et al* : *Stroke* **32** : 570, 2001
- 12) PROGRESS Management Committee : *J Hypertens* **17** : 1647, 1999
- 13) Schrader J *et al* : *Stroke* **36** : 1218, 2005
- 14) Kizer JR *et al* : *Hypertension* **45** : 46, 2005

心原性脳塞栓症の治療

森野豊之*¹・松本昌泰*²

abstract

心原性脳塞栓症の臨床的特徴は、突然発症で塞栓源となる心疾患が存在し、多発性脳梗塞や多臓器梗塞をきたすなど、ほかの臨床病型に比して重症かつ予後不良であることが多い。急性期の治療としては脳浮腫管理、血栓溶解療法、抗凝固療法、脳保護療法が用いられる。超急性期であれば血栓溶解療法による血流再開を検討し、脳保護療法によって組織障害を最小限にとどめなければならない。同時に虚血再灌流障害に対する注意も必要である。超急性期を過ぎた場合には脳保護療法を中心とし、急性期の再発予防のため抗凝固療法を行うことを検討する。また、慢性期には塞栓源となる基礎疾患のコントロールを行いながら、リハビリテーションにより機能回復を図る。このように病期・病態に応じて治療のパリエーションのなかから適切なものを選択し、迅速に治療にあたる必要がある。また、今後もrt-PAをはじめとした新しい治療法が臨床応用されることが期待される。

I はじめに

心原性脳塞栓症は、米国National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 脳卒中分類第Ⅲ版(1990年)で提唱された脳梗塞臨床分類¹⁾の一つで、心疾患に起因した血栓等による脳塞栓症と定義され、シャント性心疾患を介する静脈・右心系からの奇異性脳塞栓症も含まれる。本邦での脳梗塞全体における頻度は、1999～2001年に行われた研究では21.8%²⁾、2005年度の脳卒中データバンクでは27.0%³⁾と増加傾向にある。臨床的な特徴は突然発症で、塞栓源となる心疾患の存在、ほかの脳卒中の原因疾患の欠如、多発性脳梗塞や多臓器梗塞が挙げられ、ほかの臨床病型に比して重症かつ予後不良であることが多い。塞栓源となる心疾患には、

心房細動、急性心筋梗塞、心不全、僧帽弁や大動脈弁疾患、シャント性心疾患があり、そのうち心房細動は心原性脳塞栓症の71.5%を占める³⁾。その頻度および重症度から、今後、よりいっそう重要になる病型である。

本稿では2004年にまとめられた『脳卒中治療ガイドライン2004⁴⁾』(表1)に基づき、病態に則した心原性脳塞栓症の治療について述べる。

II 脳浮腫管理

脳梗塞発症後1週間以内の死亡は脳浮腫および頭蓋内圧亢進による。特に脳塞栓症では主幹動脈閉塞による広範囲の虚血に陥ることが多く、そのピークは発症後3～5日である。抗浮腫療法は脳浮腫を軽減し脳血流の維持、脳ヘルニアの予防を目的として行う。

*1 土谷総合病院神経内科医長

*2 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻
病態探究医科学講座脳神経内科学(第三内科)教授

表1 脳卒中治療ガイドライン

分類	治療内容	グレード	適応
脳浮腫管理	高張グリセロール (10%)	B	心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期
	マンニトール (20%)	C1	脳梗塞急性期
血栓溶解療法 (静脈内投与)	組織プラスミノゲンアクチベーター*1	A	脳梗塞発症3時間以内、CTで早期虚血所見がないか、または軽微であるなどの適応基準を十分満たす脳梗塞急性期 (専門施設)
	低用量ウロキナーゼ (6万単位/日)	C1	急性期 (5日以内) の脳血栓症
	ストレプトキナーゼ*1	D	推奨されない
血栓溶解療法 (経動脈的投与)	中大脳動脈塞栓性閉塞への選択的局所投与*1, *2, *3	B	来院時の症状が中等症以下で、CT上梗塞巣を認めず、発症から6時間以内
抗凝固療法	ヘパリン	C1	発症48時間以内の脳梗塞
	低分子ヘパリン*/ヘパリノイド*1	C1	脳梗塞急性期
	アルガトロバン	B	発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを越すような脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く)
脳保護薬	エダラボン	B	脳梗塞 (血栓症, 塞栓症) 急性期

*1 保険適応外, *2 総頸動脈あるいは内頸動脈からの動注は推奨されない (グレードC2), *3 SPECTなどで残存血流が35%未満の症例では推奨されない (グレードD).
[参考文献4)より引用改変]

ガイドラインでは高張グリセロールのみグレードBで推奨されている。グリセロールには抗浮腫作用に加えて脳血流増加、プロスタサイクリン増強、血小板凝集抑制、赤血球変形能亢進作用があり、体内で代謝されるためリバウンドが少ない。過去に行われた6試験454例のメタアナリシスでは虚血性脳血管障害患者の死亡率を有意に減少させた。

マンニトールも高張液であり、脳血流増加作用やフリーラジカルスカベンジャーとして働くが、リバウンドを生じやすいため推奨はされていない。また、ステロイド療法についても明確な科学的根拠がないため勧められていない。

III 血栓溶解療法

脳塞栓症により急性循環不全に陥った脳組織には、虚血中心部での重度の虚血部位であるischemic coreと、その周囲のpenumbraが存在する。血栓溶解により虚血脳組織への血流を再開させることは最も理にかなった治療法である。しかし、ischemic coreは虚血後1~3時間以内に再灌流しなければ壊死に陥り、4時間程度経過するとpenumbraが消失す

る。また、血栓溶解薬は虚血再灌流障害によって生じる脳出血を助長する可能性があることにも注意しなければならない。

本邦で承認されている血栓溶解療法は、発症5日以内の脳血栓症に対する低用量ウロキナーゼ (6万単位/日) の静脈内反復投与 (7日間) のみであり、臨床症候の改善に有効との報告⁵⁾はあるものの、評価尺度の客観性を欠いていることや多数例での検討ではないことから、ガイドラインではグレードC1とされている。

一方、未承認ながら遺伝子組み換え型組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) の静脈内投与はグレードAとされている。その根拠として1995年にNINDS rt-PA Stroke Study Groupが、脳梗塞超急性期治療としてrt-PA静注療法の有用性を報告⁶⁾したのをはじめ、発症3時間以内であれば出血の危険性は増加するものの、3カ月後の機能予後および生命予後を改善することを明らかにした多くの臨床試験が評価されている。本邦でも同剤の臨床試験が行われ、その認可が待たれている。

また、ストレプトキナーゼはフィブリン特異性がなく、いくつかの大規模臨床試験で症候性頭蓋内出血や死亡率を増加させ、有用性がなかったことから、

ガイドラインでは使用しないように勧められている。

血栓溶解療法の経動脈的投与は選択的に薬剤を投与することにより、局所での血栓溶解薬の濃度を高め、全投与量を抑えることができることや、効果を確認しながら治療を進められること、塞栓子を機械的に除去したり、選択的な脳保護薬投与を併用したりできることから期待されている。しかし、現時点ではプロウロキナーゼ、rt-PAの動注療法によっても内頸動脈・椎骨動脈の閉塞での再開通率が低いことや、静注療法に比べて有用性があり、危険性が少ないことが証明されていないためグレードBと評価されている。

IV 抗凝固療法

心原性脳塞栓症ではほかの病型に比べて凝固線溶系が亢進していることが多く、急性期の再発を予防してさらなる虚血の進行を防ぐ目的で用いられる。

アルガトロバンは発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に適応があり、一般的には脳塞栓症には用いない。ヘパリンは心原性脳塞栓症の急性期再発予防に使用されるが、抗凝固薬により出血性梗塞を助長する可能性があるため慎重に投与する必要がある。具体的には表2に挙げた基準に照らし合わせ、合致しない例では少なくとも7日間はヘパリンの投与を見合わせ、CTを経時的に施行し投与の必要性和危険性を判断する。最近では、心原性脳塞栓症の大部分を占める非弁膜症性心房細動例では急性期の再発は少ないことが知られており、その有用性が疑問視されている。データバンク³⁾によると心原性脳塞栓症では出血性梗塞をきたす頻度が27.1%と高く、血腫を形成したものも3.9%であったことから適応症例を慎重に選択する必要がある。

表2 急性期抗凝固療法の適応基準

1. 非感染性脳塞栓症例である
2. 発症24時間以降のCTで出血性梗塞（血腫型）の所見がない
3. 2枝領域以上の広範囲梗塞でない
4. 急性期の著しい高血圧（180/100mmHg以上）がない
5. 出血性素因がない

以上の観点からガイドラインではヘパリンはグレードC1とされているが、臨床的には心原性脳塞栓症全体の30%弱の症例で用いられている³⁾。

V 脳保護療法

脳組織が虚血に陥ると神経細胞への糖と酸素の供給が失われ、急速にエネルギー代謝障害とATPの枯渇が生じる。ATPが枯渇するとグルタミン酸が細胞外に放出され、陽イオン、特にCa²⁺の細胞内流入を引き起こす。その結果、Ca²⁺-ATPaseが活性化してエネルギー消費を増加させ、神経細胞のすべての機能が障害されて細胞死へと導かれる。また、その過程でNOやフリーラジカルが産生され細胞障害が生じる。脳保護療法は虚血から細胞死へと至るカスケードを遅延させ、脳組織損傷を軽減することを目的に行う。

これまでに脳保護薬としてAMPA受容体拮抗薬やカスパーゼ阻害薬、免疫抑制薬などが検討されてきたが、現時点で臨床的に使用できるのはフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンのみである。エダラボンにはフリーラジカル消去作用、脂質過酸化抑制作用、血管内皮細胞障害抑制作用、抗浮腫作用、遅発性神経細胞死抑制作用があることが知られており、臨床的には静脈内投与によって脳梗塞急性期患者の予後改善効果が示されている⁷⁾。

病型別のエダラボンの使用は脳塞栓症で最も頻度が高く、39.6%で使用されていた³⁾。作用機序から考えるとより早期より治療を開始するほうが効果を期待できるが、発症24時間以上たってから使用される症例も21.1%に上り³⁾、発症から治療に至る時間を短縮するためのさらなる努力が必要と思われる。また、重症度との関連では、ischemic coreには薬剤の移行が望めないこともあり、梗塞範囲が広く重症な症例では治療効果が乏しいことが指摘されている⁸⁾。一方で、軽症例に対しては明らかな改善効果があることが示されており、軽症例に対しても積極的に使用することや、超急性期重症例では血栓溶解療法との併用によりischemic coreへの薬剤の移行を考えた治療方針が必要となる。また、重篤な腎機

能障害例では急性腎不全をきたす可能性があるため禁忌であり、高齢者や心疾患、肝機能障害のある患者には慎重投与とされている。

VI その他の急性期治療

上記以外の治療としては低体温療法、急性期血圧管理、機械的塞栓除去療法、遺伝子治療などが試みられている。

機械的な塞栓除去については2004年に米国でカテーテルを介して機械的に脳塞栓を除去するMerci Retrieverの販売が承認された。また、中大脳動脈閉塞患者に対してrt-PA静注療法に2MHz transcranial Dopplerをあてると、再開通率の改善と3カ月後の機能予後の改善が認められたとの報告もある⁹⁾。

VII 慢性期の治療

心原性脳塞栓症で最も多い原因となる非弁膜症性心房細動 (NVAF) に対しては、二次予防として抗血栓療法が行われる。表3にまとめたようにNVAFに対する抗血栓療法はリスクの有無、年齢によって治療法・強度が決定される。本邦では出血性合併症の危険性を鑑みて高齢者の至適治療域をINRで1.6~2.6としたガイドライン¹⁰⁾ が用いられている。

また、若年性脳塞栓症の主たる原因となるのは奇異性脳塞栓症であり、そのなかでも卵円孔開存に伴うものに対する二次予防としては、抗凝固療法、抗

血小板療法、卵円孔開存閉鎖術があるが、それらの評価は一定していない。現実的には深部静脈血栓症や肺塞栓症がなく、心房中隔瘤を合併しない症例では、アスピリンを第一選択とし、静脈血栓が存在する場合にはワーファリンによる抗凝固療法を必要とする。また、発作の反復ないし複数病変を認める例、心房中隔瘤を伴うものなどでは、長期の抗血栓療法による出血性合併症の危険性も考え、閉鎖術も考慮すべきである。

リハビリテーション自体は慢性期のみの治療ではなく、急性期から開始することが重要である。特に発症から2カ月間は初期回復期といわれ、この時期の治療が発症後2カ月後~1年間持続する後期回復期における機能改善を左右する。過度の長期臥床は廃用症候群を引き起こし、深部静脈血栓症などのリスクを増大させるため、症状に併せて早期離床に努める必要がある。

VIII おわりに

心原性脳塞栓症はほかの病型に比較して重症であることが多く、虚血再灌流障害による出血性合併症の危険も高い。そのため、発症からできる限り早期に治療を開始し、速やかな病態把握とそれに則した治療がより重要になる。作用機序からみると血流再開と脳保護は特に重要であり、これらを中心とした新たな治療薬の開発や、複数の治療の組み合わせによる相乗効果などについてよりいっそうの知見が集積されていくことを望んでやまない。

表3 非弁膜症性心房細動に対する抗血栓療法

リスクの有無	年齢(歳)	治療
あり	≥70	ワーファリンにてINR 1.6~2.6
	<70	ワーファリンにてINR 2.0~3.0
なし	≥75	ワーファリンにてINR 1.6~2.6
	60~74	アスピリン75~325mg/日、あるいはチクロピジン200mg/日あるいはワーファリンにてINR 1.6~2.6
	<60	抗血栓薬不要

リスク評価：TIAや脳梗塞の既往、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全 (参考文献10)より引用改変)

参考文献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Ad hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637~676, 1990
- 2) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成10~12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 国立循環器病センター, 大阪, 2001
- 3) 小林祥泰編: 脳卒中データバンク2005. 中山書店, 東京, 2005
- 4) 脳卒中治療ガイドライン 2004 (篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男ほか編), 協和企画, 東京, 2004
- 5) 大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一ほか: 脳血栓症におけるウロキナーゼの臨床的有用性について—Placeboを対照とした多施設群間二重盲検法による試験—. 臨床評価 13: 711~751, 1985

- 6) 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
- 7) 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
- 8) Toyoda K, Fujii K, Kamouchi M, et al : Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *J Neurol Sci* 221 : 11~17, 2004
- 9) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al : Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351 : 2170~2178, 2004
- 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Circ J* 65(Suppl. V) : 931~977, 2001

脳血管障害ハイリスク患者（代謝性疾患）に対する 脳卒中予防

Prevention of stroke in patients at high-risk for cerebrovascular disease

仲 博満* 郡山 達男** 松本 昌泰***

Hiromitsu Naka, Tatsuo Kohriyama and Masayasu Matsumoto

◆key words：脳血管障害，糖尿病，高脂血症，メタボリックシンドローム

はじめに

わが国では生活習慣の変化に伴い，糖尿病や高脂血症などの有病率が増加し，脳卒中の臨床病型に大きな変化がみられる。すなわち，高血圧を最大の危険因子とする small vessel 型のラクナ梗塞や脳出血に代わり，動脈硬化を基盤とする large vessel 型のアテローム血栓性脳梗塞が増加している。従来，ラクナ梗塞は高血圧の関与が強く，アテローム血栓性脳梗塞は糖尿病や脂質代謝異常の関与がより強いとされ，糖尿病や高脂血症が問題となるのはアテローム血栓性脳梗塞と考えられてきた。しかし，ラクナ梗塞と思われた症例のなかに，頭蓋内主幹動脈のアテロームが穿通枝動脈を閉塞する病態（branch atheromatous disease）が存在することが明らかとなってきており，動脈硬化の関与が指摘されている。このように脳血管障害の危険因子としての糖尿病や高脂血症はますます重要となりつつある。

一方，耐糖能異常，高血圧，高トリグリセリド血症，低 HDL 血症，高インスリン血症などの動脈硬化の危険因子が独立したのではなく，インスリン抵抗性あるいはその身体的表現型としての肥満を基盤として生じる病態としてこれらの危険因子の重複をとらえ直したものが代謝症候群（メタボリックシンドローム）であり，近年注目されている概念である。すなわち，運動不足や過食などにより肥満，そしてインスリン抵抗性が生じ，食後過血糖，高血圧，高脂血症を発症する。これらの疾患により，動脈硬化としてのマクロアングリオパチーの進展による脳卒

中，心筋梗塞の発症や，ミクロアングリオパチーの進展による腎不全，網膜症，末梢神経障害といった糖尿病合併症の発症が起これとされている。脳梗塞の発症に関しても，図1に示すようにインスリン抵抗性を起点としてさまざまな因子が関与していると考えられている¹⁾。なお，2005年4月には，わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準が発表されている（表1）。本稿では，糖尿病や高脂血症を中心とした代謝性疾患リスクと脳血管障害の関連や予防について概説する。

糖尿病と脳血管障害

糖尿病は脳卒中のうちの脳梗塞の危険因子であることは確立されており^{2)~4)}，脳梗塞の臨床病型のうちラクナ梗塞，アテローム血栓性脳梗塞のいずれにも危険因子であることが明らかである。欧米の研究では，糖尿病における脳卒中の相対危険度は男性1.8倍～2.18倍，女性2.17倍～2.2倍と報告され^{2)~4)}，わが国の研究では耐糖能異常における脳梗塞の相対危険度は男性1.60倍，女性2.97倍と女性に高いことが報告されている⁵⁾。また，糖尿病を合併した脳卒中では脳梗塞，脳出血ともに予後を悪化させることが報告されている。

2004年に脳卒中合同ガイドライン委員会より，これまでに報告された各種のエビデンスに基づいて作成された脳卒中治療ガイドラインが発表された⁶⁾。そのなかで，脳梗塞再発予防に糖尿病のコントロールが推奨される（推奨グレードC1：行うことを考慮してもよいが，十分な科学的根拠がない）が，それにより脳卒中再発が予防可能か否かについては十分な科学的根拠がないとされている。抗血小板薬による脳梗塞再発抑制についての大規模臨床試験のメタ解析を行った Antiplatelet Trialists' Collabora-

* 翠清会梶川病院脳神経内科

** 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科学
助教授 *** 同教授

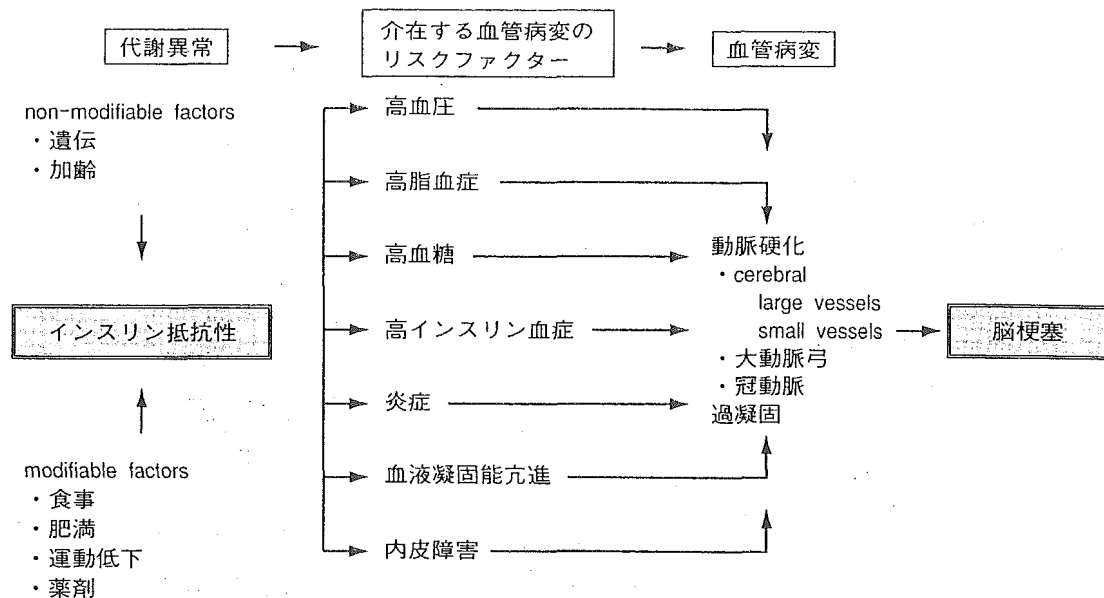


図1 インスリン抵抗性から脳梗塞へ至る経路 (文献⁹⁾より引用改変)

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

1. ウエスト周径
男性 85cm 以上 女性 90cm 以上 (これらの値は CT スキャンでも内臓脂肪面積 100 cm ² に相当する)
2. 上記に加え、以下のうち 2 項目以上のリスクを有する場合をメタボリックシンドロームと診断
1) リポ蛋白異常 高 TG 血症 150mg/dl 以上 低 HDL-C 血症 40mg/dl 未満 のいずれか、または両方
2) 血圧高値 収縮期血圧 130mmHg 以上 拡張期血圧 85mmHg 以上 のいずれか、または両方
3) 高血糖 空腹期血糖 110mg/dl 以上

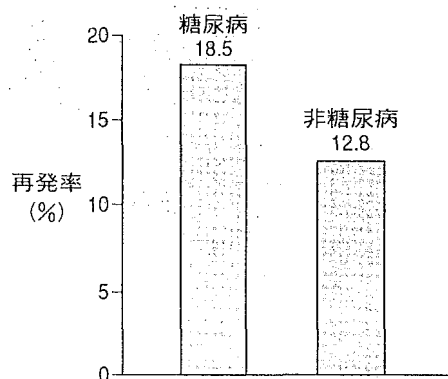


図2 APTにおける糖尿病合併、非合併による脳梗塞再発率の差

tion (APT)⁷⁾の報告では、糖尿病の合併で再発率が高いことが明らかとなっており (図2)、さらに Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)⁸⁾の報告では糖尿病患者に対する抗血小板薬投与は非投与群と比較して心血管イベントに有意差を認めなかった。一方、糖尿病コントロールにより再発予防を検討した報告は少なく、Alter らの報告⁹⁾では糖尿病合併例を含む脳卒中患者を4年間追跡調査した結果、12%に脳卒中再発を認めた。しかし糖尿病のコントロールが良好な例が多く、HbA1c 値と脳梗塞再発とは関連しなかった。なお、1999年の American Heart Association (AHA) Scientific Statement では、脳梗塞の再発予防の至適血糖値は126mg/dl 未

満とされている¹⁰⁾。

一方、最近では糖尿病のみを独立してとらえるのではなく、高血圧にインスリン抵抗性が関連していることも明らかとなっており、糖尿病と高血圧は単なる合併症ではなく、インスリン抵抗性を基盤としたメタボリックシンドロームとして総合的に考える必要性が指摘されている。糖尿病を有する脳卒中患者においてとくに高血圧の合併が脳卒中のリスクを高め、厳格な血圧コントロールの重要性が注目されるようになってきている。UKPDS 33¹¹⁾では、糖尿病患者において厳格な血糖コントロールによってマイクロアンジオパチーである糖尿病の三大合併症を抑制できたものの脳卒中や心筋梗塞といったマクロアンジオパチーは減少できず、血糖コントロールのみでは脳卒中発症を予防できないことが明らかとなった (図3)。一方、UKPDS 38¹²⁾では、厳格な血圧コントロールを行うことにより、わずかな血糖のコントロールでも脳卒中が44%、心筋梗塞が21%減少

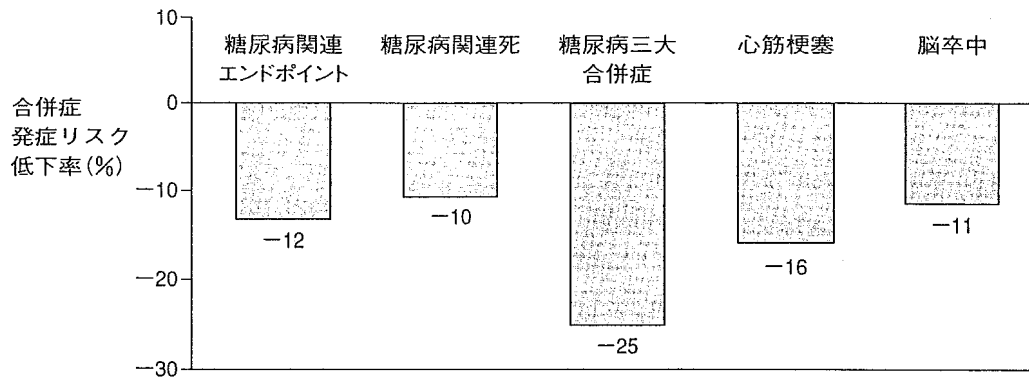


図3 UKPDS 33 (厳格な血糖コントロール: HbA_{1c} 7.0% vs 7.9%)

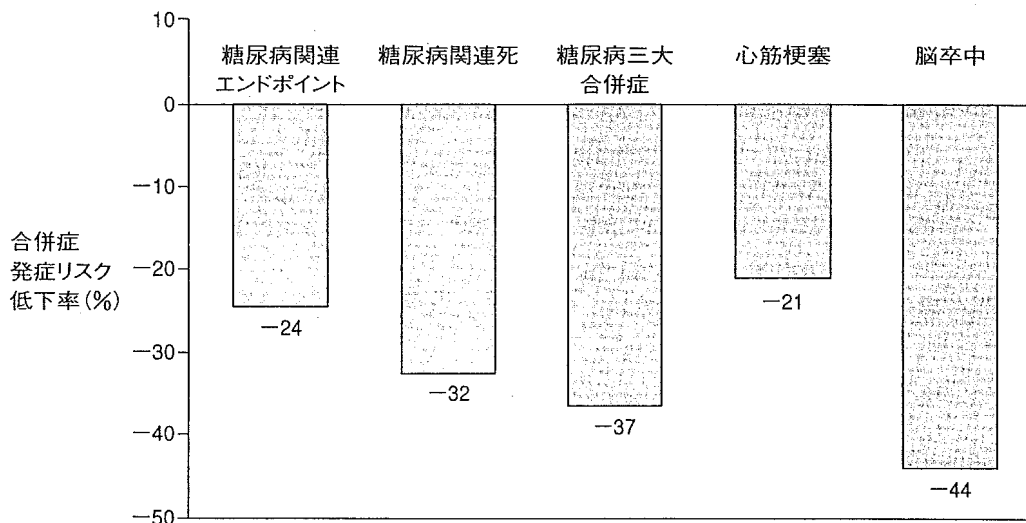


図4 UKPDS 38 (厳格な血圧コントロール: 144/82mmHg vs 154/87mmHg)

し、糖尿病三大合併症や糖尿病関連死の減少も認められた(図4)。このことから、高血圧を合併した糖尿病患者では血糖コントロールのみではなく、血圧の厳格なコントロールを行うことがマイクロアンギオパチーのみならず脳卒中などのマクロアンギオパチーの抑制において必要であることが明らかとなった。日本高血圧治療ガイドライン2004¹³⁾における糖尿病合併の高血圧治療目標は130/80mmHg以下が推奨されている。なお、糖尿病を合併した高血圧の治療に際しては、糖代謝に悪影響を与えない降圧薬を使用する必要がある。メタボリックシンドロームではアンジオテンシンⅡの関与が報告されており、アンジオテンシンⅡを抑制する降圧療法により糖尿病の新規発症やメタボリックシンドロームの発症が抑制されることが明らかとなっている。糖尿病を合併した高血圧の治療においてはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を使用することが第一選択として推奨さ

れている。

高脂血症と脳血管障害

高脂血症は脳卒中よりも冠動脈疾患との関連が強いとされる。わが国の一般住民を対象にしたコホート研究において高脂血症が脳梗塞の危険因子であることを示した報告は少なく、高脂血症は、わが国では现阶段で脳卒中一般の確立された危険因子とはされていない¹⁴⁾。久山町研究でも血清総コレステロール値と脳梗塞発症との関連は明らかではないが、その一方でHDL-Cが低値であると脳梗塞のリスクになることは報告されている。また、海外の研究¹⁵⁾¹⁶⁾では高コレステロール血症が脳梗塞の危険因子であることが報告されている。脳出血との関連では、これまで低コレステロール血症が脳出血の発症リスクを高めるとの報告がされてきたが、最近の疫学調査¹⁷⁾では否定的であり、スタチン治療によって脳出血が増加する報告もない。

高脂血症と脳卒中の関連において近年注目を集めているのは、スタチン内服による脳卒中発症・再発予防効果である。冠動脈疾患の既往のある患者に対する各種スタチン製剤による介入試験の結果、スタチン内服治療は虚血性心疾患の発症を抑制するのみでなく、脳卒中の発症も抑制することが明らかになっている¹⁸⁾。また冠動脈疾患の既往がなく、糖尿病または高脂血症を有する患者を対象としたCARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) や ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) 研究でもスタチンによる脳卒中の発症が抑制されることが示されている。しかしながら、脳卒中の既往のある患者に対する二次予防に対するスタチンの効果はいまだ明らかではなく、現在、わが国ではプラバスタチンを用いた J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) 研究が、欧米ではアトルバスタチンを用いて SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels) 研究が進行中であり、結果が待たれる。

さらに、高コレステロール血症と高血圧合併例では動脈硬化のリスクが増大するため、わが国の高脂血症診療ガイドラインでも高血圧などの合併例のコレステロール管理をより厳しくすることが推奨されている。高脂血症患者における降圧薬の選択においては脂質代謝への影響を考慮する必要があり、 α 遮断薬や ACE 阻害薬、Ca拮抗薬、ARB のような脂質代謝改善効果のある薬剤、または増悪作用のない薬剤が好ましいとされる。

おわりに

糖尿病、高脂血症などの代謝性疾患リスクを有する患者は今後も増加し、脳血管障害、とくに脳梗塞予防においてこれらの危険因子の管理がますます重要となってくると考えられる。

【文 献】

- 1) Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al : Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 59 : 809-815, 2002.
- 2) Kannel WB, McGee DL : Diabetes and cardiovascular diseases : The Framingham Study. *JAMA* 241 : 2035-2038, 1979.
- 3) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al : Diabetes and the risk of stroke : The Honolulu Heart Program. *JAMA* 257 : 949-952, 1987.

- 4) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al : Association of HbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41 : 202-208, 1992.
- 5) 木村孝夫, 上田一雄, 清原裕 : 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連久山町研究. *糖尿病* 36 : 17-24, 1993.
- 6) 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, 東京, 2004, p57.
- 7) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308 : 81-106, 1994.
- 8) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324 : 71-86, 2002.
- 9) Alter M, Lai SM, Friday G, et al : Stroke recurrence in diabetics : Does control of blood glucose reduce risk ? *Stroke* 28 : 1153-1157, 1997.
- 10) Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, 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.
- 11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998.
- 12) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J* 317 : 703-713, 1998.
- 13) 日本高血圧学会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.
- 14) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al : Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in general population. *Stroke* 31 : 2616-2622, 2000.
- 15) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al : Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19 : 1345-1353, 1998.
- 16) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, 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* 320 : 904-910, 1989.
- 17) Suh I, Jee SH, Kim HC, et al : Low serum cholesterol and hemorrhagic stroke in men : Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 357 : 922-925, 2001.
- 18) Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, 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.

頸動脈超音波所見と脳血管疾患

松岡直輝・松本昌泰

広島大学大学院病態探査医科学脳神経内科/まつおか・なおき まつもと・まさやす

はじめに ●

虚血性脳血管疾患の治療を行う上ではまず臨床病型や発症機序を診断する必要がある、そのためには脳血管の狭窄・閉塞性病変の評価がきわめて重要となる。頸動脈超音波検査は、動脈硬化の指標となる内中膜複合体厚 intima-media thickness (IMT) やプラークに加え、頸動脈分岐部近傍の粥状硬化病変や内頸動脈・椎骨動脈血流の詳細な評価が可能であり、簡便かつ非侵襲的に頭蓋内外の脳血管病変に関するさまざまな情報を得ることができる検査法である¹⁾。本稿では、虚血性脳血管疾患の診療において特に注意して評価すべき頸動脈超音波検査所見について解説する。

内頸動脈病変 ●

1. 内頸動脈狭窄

内頸動脈起始部の狭窄病変は、一過性脳虚血発作やアテローム血栓性脳梗塞の原因病変として最重要視されており、頸動脈内膜切除術や頸動脈ステント留置術などの外科的治療の適応となる場合も多く、頸動脈超音波検査で最も注意深く観察すべき病変の一つである。狭窄病変の原因となるプラークはしばしば低輝度であり、Bモードのみでは残存腔の描出は困難であるため、カラードプラやパワードプラを併用しスクリーニングを行う必要がある。カラードプラで血流のモザイクパターンを認めた場合には有意狭窄の存在が疑われる。狭窄度の評価には、North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NAS-CET)²⁾ で用いられた脳血管造影による内頸動脈遠位部と狭窄部の径の比が広く用いられているが、超音波検査では狭窄病変の短軸像での評価も可能であるため、面積狭窄率で表現されることも多い(図1)。また、パルスドプラにより測定した血流速度から狭窄度を推定することも可能であ

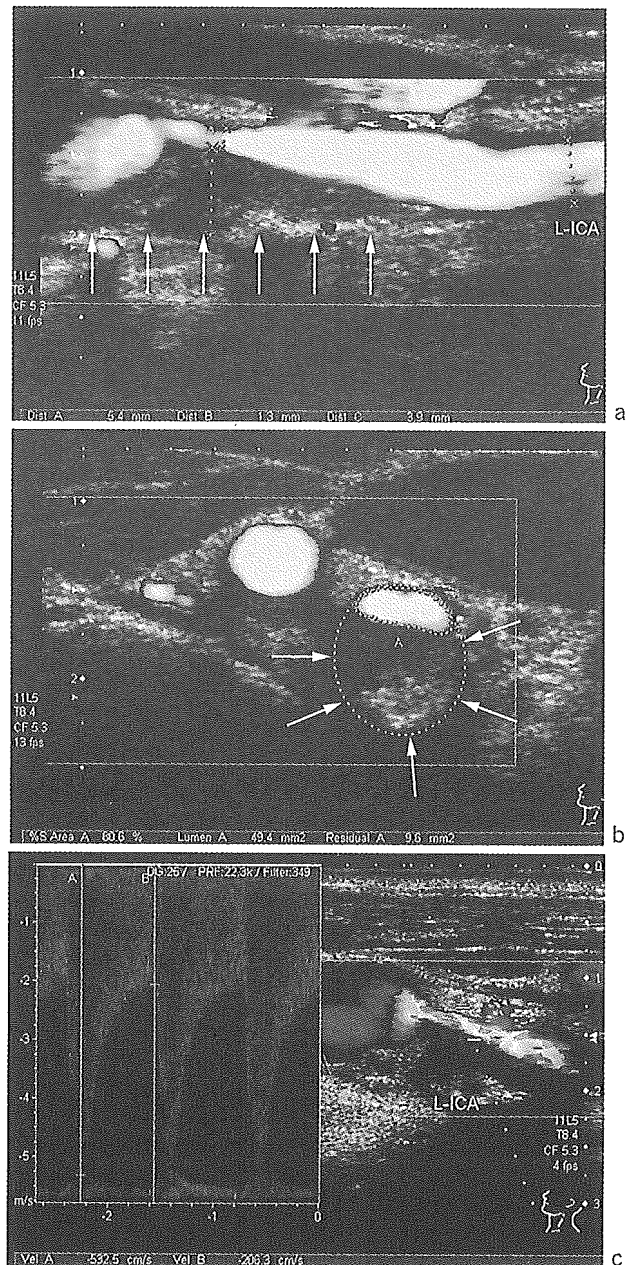


図1 内頸動脈起始部狭窄

heterogeneous plaque(a, b 矢印)により内頸動脈起始部に高度の狭窄を認める。長軸像(a)では NASCET の診断基準で約 70% 狭窄であり、短軸像(b)による面積狭窄率では 80% 狭窄である。duplex 法(c)ではカラードプラにてモザイクパターンを示す部位で収縮期血流速度は 500 cm/sec と著明に上昇している。

- 頸動脈超音波検査により頭蓋内外の脳血管病変に関する情報を得ることができる。
- 内頸動脈狭窄のスクリーニングには、カラードプラやパワードプラの併用が有用である。
- 内頸動脈狭窄度は、血管径、面積、血流速度によって評価される。

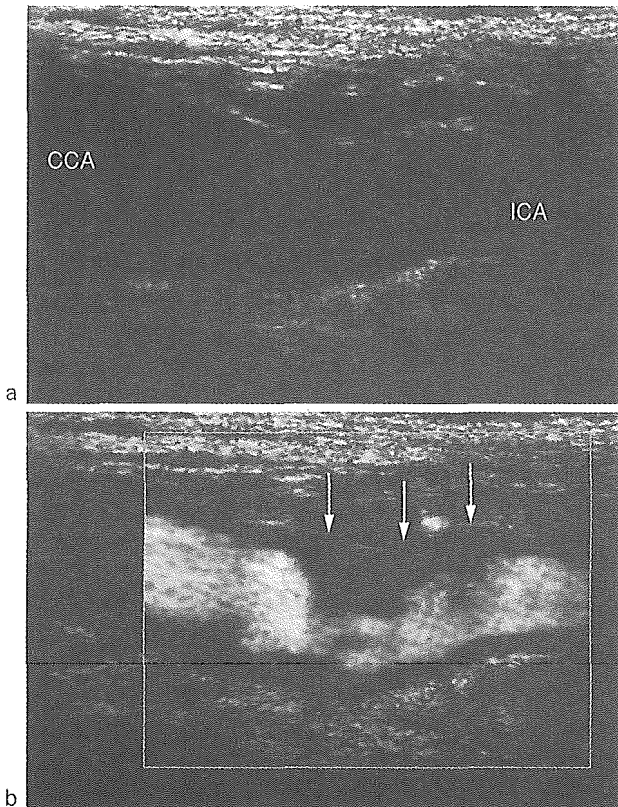


図2 低輝度プラーク

Bモード像(a)では分岐部(BIF)のプラークはアーチファクトとの鑑別が困難であるが、dynamic flow法(広帯域パワードプラの一種)(b)の併用により表面が不整な低輝度プラーク(矢印)の輪郭が明瞭に描出されている。

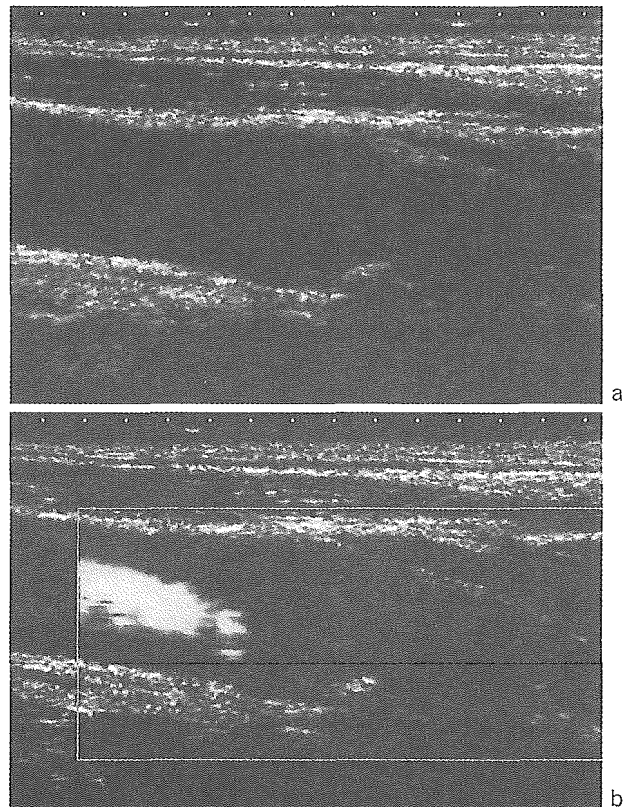


図3 内頸動脈起始部閉塞

Bモード像(a)のみでは内頸動脈起始部の完全閉塞と高度狭窄の鑑別は不可能である。パワードプラ(b)で内頸動脈に血流を全く認めないことより完全閉塞と診断できる。

り、石灰化による音響陰影のためBモードやカラードプラだけでは狭窄の程度を判断できないような場合には特に有用である。最大収縮期血流速度が200 cm/secを超えた場合にはNASCETで70%以上の狭窄があると推定される²⁾(図1)。

狭窄度の診断と同様に、狭窄の原因となるプラークの性状評価も重要である。表面不整な低輝度プラークや潰瘍病変を疑わせるプラーク表面の陥凹を認める場合には、たとえ狭窄度が低くても動脈原性塞栓の塞栓源として考える必要がある。プ

ラーク表面の描出はBモードのみではむずかしいことが多く、カラードプラまたはパワードプラの併用が有用である(図2)。

2. 内頸動脈閉塞

内頸動脈起始部の閉塞は、カラードプラまたはパワードプラにて血流信号が描出されないことより比較的容易に診断可能である(図3)。一方、頭蓋内内頸動脈に閉塞がある場合、内頸動脈起始部ではカラードプラにて弱いながらも血流信号を認めるため、その診断にはパルスドプラによる血流

- 内頸動脈狭窄病変では、潰瘍の有無などのプラーク性状の評価も重要である。
- 頭蓋内内頸動脈閉塞は、パルスドプラの併用により診断可能である。
- 椎骨動脈の評価は、ドプラによる血流評価が主体となる。

速度の計測が必要となる。すなわち、内頸動脈起始部にて拡張期血流速度成分を認めない spike 様の波形を認める場合には末梢での内頸動脈閉塞と診断できる(図4)。また、内頸動脈閉塞側の総頸動脈では末梢抵抗の上昇を反映して拡張末期血流速度に著明な低下がみられるため、分岐部が高位にあり内頸動脈起始部での血流評価がむずかしい場合には、総頸動脈の拡張末期血流速度の左右比(ED-ratio)が用いられる。ED-ratioが1.4以上であれば血流速度の低い側の内頸動脈の閉塞または高度狭窄が疑われる。

椎骨動脈病変 ●

椎骨動脈では鎖骨下動脈からの分岐部を除いてBモードでプラークが観察されることはまれであり、ドプラによる血流評価が主要評価項目となる。椎骨動脈の血流速度は通常起始部から第4頸椎までの間で測定されるが、収縮期を中心とした血流速度の低下と収縮期の立ち上がりになだらかな血流波形を認める場合、椎骨動脈起始部での高度狭窄が疑われる(図5)。椎骨動脈閉塞も血流波形より推測可能であり、椎骨動脈起始部閉塞の場合は血流波形を全く検出しない。一方、頭蓋内での椎骨動脈閉塞では、拡張期血流速度を検出できない場合は後下小脳動脈(PICA)分岐前閉塞、平均血流速度が18 cm/sec未満の場合はPICA分岐後閉塞が疑われる⁴⁾。

おわりに ●

頸動脈超音波検査は、ベッドサイドや救急外来にてリアルタイムに頭蓋内外の血管の評価が可能であり、虚血性脳血管疾患の診療においては必須の検査法であるといえる。特に、超急性期の血栓溶解療法の際には、超音波検査による脳血管の狭窄・閉塞病変の迅速な診断と経時的評価はきわめ

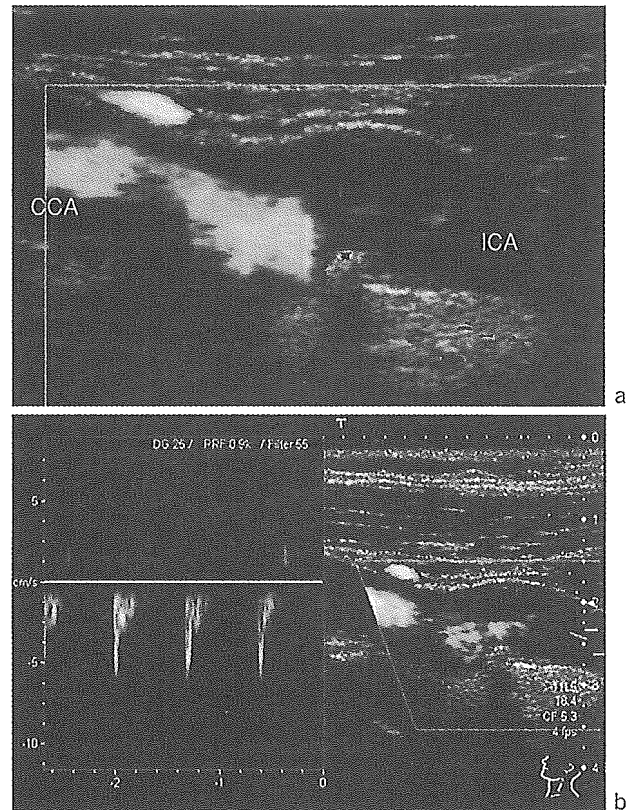


図4 内頸動脈遠位部の閉塞

内頸動脈起始部にはパワードプラで血流を認めるが(a)、パルスドプラにて収縮期血流速度の低下と拡張期血流速度の消失がみられることより(b)内頸動脈遠位部での閉塞が疑われる。

て有用となる。限られた時間内で適切な評価を行うためにも、本稿で解説した頸動脈超音波所見を含めた幅広い検査手技の修得が望まれる。

文献

- 1) 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)。神経超音波医学 15：20, 2002
- 2) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial

- 椎骨動脈起始部で高度狭窄がある場合、立ち上がりのなだらかな波形が認められる。
- 椎骨動脈閉塞の部位は、血流波形より推定可能である。

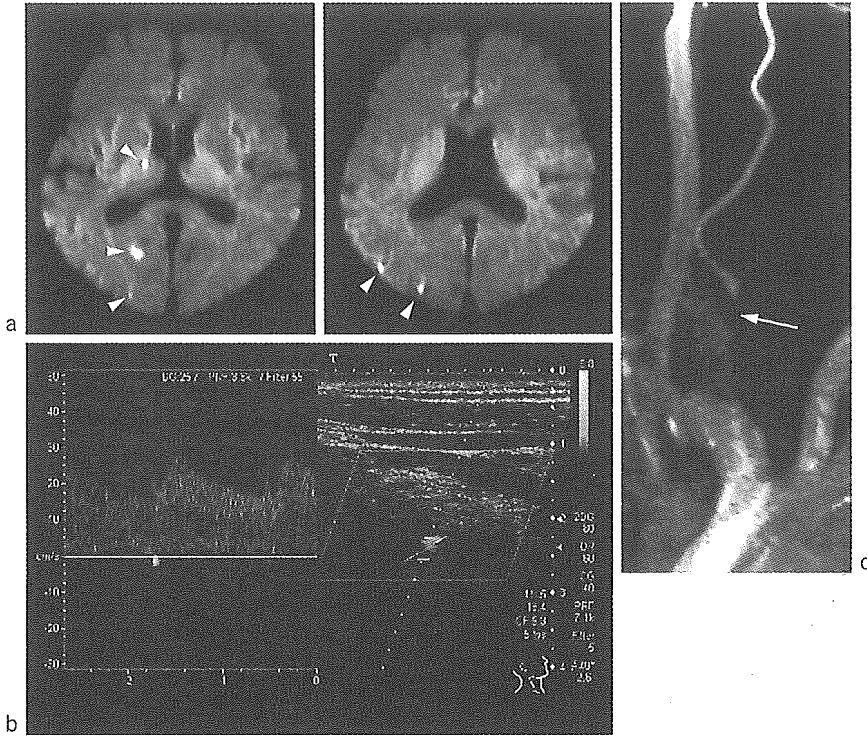


図5 椎骨動脈起始部狭窄

a 一過性のふらつきを主訴に外来を受診した68歳の男性。頭部MRI拡散強調画像にて右後大脳動脈領域に多発する高信号領域(矢頭)を認めた。

b 右椎骨動脈の血流は、第5、第6頸椎横突起間での測定で収縮期の立ち上がりのなだらかな波形であった。

c 造影MRAでは、右椎骨動脈起始部の高度狭窄を認めた。

effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325 : 445-453, 1991

- 3) Koga, M., Kimura, K., Minematsu, K. et al. : Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex

sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 22 : 413-417, 2001

- 4) Saito, K., Kimura, K., Nagatsuka, K. et al. : Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography. *Stroke* 35 : 1068-1072, 2004

脳卒中の病変と病態生理の特徴

1) 広島医療保健専門学校神経内科 2) 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科
井門ゆかり¹⁾ 松本昌泰²⁾

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、高血圧を含む metabolic syndrome が、アテローム性動脈硬化の危険因子として注目を集めている。この metabolic syndrome の増加により、本邦の脳血管障害の臨床病型構成は大きく変化してきており、高血圧が強く関与する脳出血やラクナ梗塞などの小血管病変 (small vessel disease) が減少し、metabolic syndrome の関与が大きいアテローム血栓性脳梗塞などの大血管病 (large vessel disease) が増加しつつある。

本稿では、はじめに脳血管の解剖学的特徴を紹介し、脳血管障害の臨床病型と動脈硬化病変の関わりについてまとめ、脳卒中の病態生理や、MRI 拡散強調画像や灌流強調画像、頸動脈超音波エコー法など各種診断法の進歩をふまえて、最近の治療法について述べる。

脳血管の解剖学的特徴

通常、脳血管は大動脈から総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈などの頭蓋外動脈から前、中、後大脳動脈、脳底動脈などの頭蓋内主幹動脈にいたる比較的口径の大きな動脈 (大血管: large vessel) と、脳主幹動脈から分枝して脳底部より脳実質内に穿通する深部穿通枝や、大脳皮質より深部に達する白質髄質枝などの表在穿通枝からなる小口径動脈 (小血管: small vessel) に分けられる。

また、総頸動脈や椎骨動脈が冠動脈同様に栄養血管 (vasa vasorum) を有する弾性型動脈であるのに対し、内頸動脈、脳底動脈や脳主幹動脈は筋型

動脈であり、栄養血管を有さず、中膜筋層は薄く、冠動脈や腎動脈と比較すると、外膜の発達極めて悪い。これらの特徴に加えて、頭蓋内血管には一部の特殊な脳領域を除けば、血液・脳関門 (blood-brain barrier: BBB) が毛細血管に至るまで発達しており、物質の透過を妨げている。

高血圧、糖尿病などの血管内皮細胞が傷害される病態がないかぎり、BBB のために LDL などの血漿蛋白の血管壁への侵入が起こりにくく、さらに外膜からの炎症細胞の集積や細胞増殖性反応が発生しにくいために、高コレステロール血症などによる頭蓋内脳動脈の粥状硬化の進展が多臓器の動脈に比べて遅れることになる。したがって、脳血管障害発症の基盤を形成する動脈硬化病変の形成、進展に関わる危険因子もこのような脳血管の解剖学的特徴を反映して、脳血管のレベルごとに異なることが知られている (図 1)¹⁾。

脳血管障害の病型分類

脳血管障害は多様な病態の総称であり、それぞれの臨床病型に応じて病態や成因も異なっている。脳血管障害の臨床病型として、現在国際的に広く用いられているのが、1990 年に発表された NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 分類²⁾であり、その臨床病型は ① 無症候性、② 局所性脳機能障害、③ 血管性痴呆、④ 高血圧性脳症に大別されている。さらに、② は一過性脳虚血発作 (TIA) と脳卒中に分けられ、後者には脳出血、くも膜下出血、動静脈奇形からの頭蓋内出血、脳梗塞の 4 病型がある。したがって、

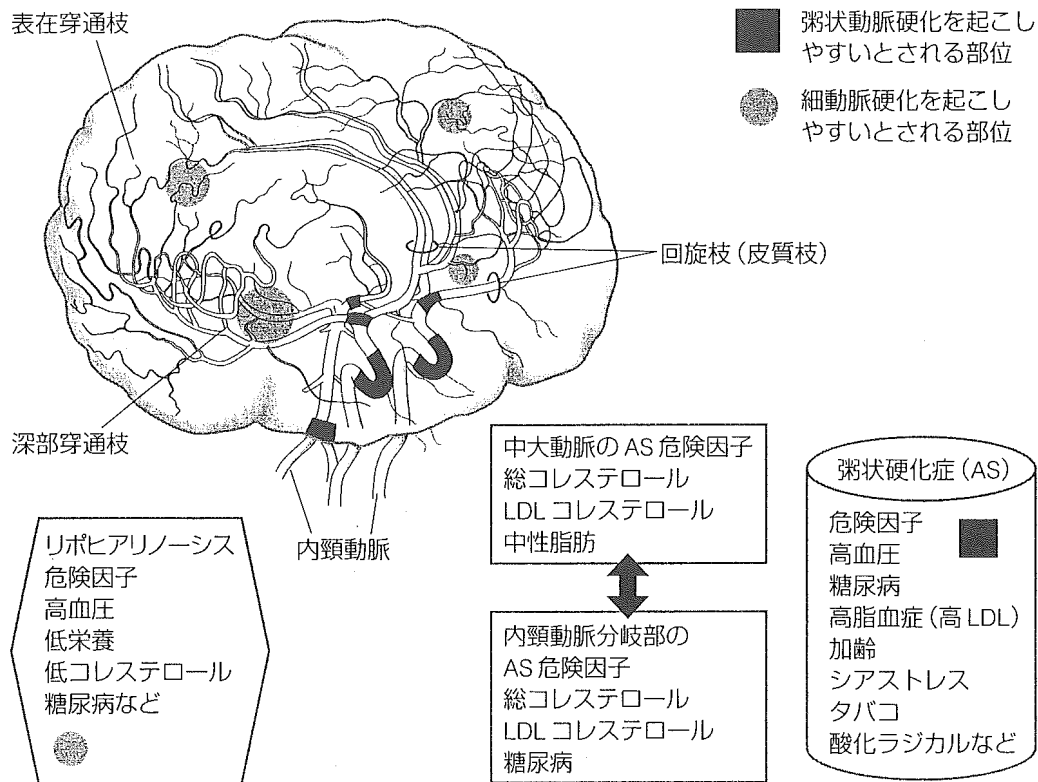


図 1 脳血管とアテローム動脈硬化および細動脈硬化(文献 1 より改変).
アテローム動脈硬化ならびに細動脈硬化を来しやすい部位と危険因子

脳血管障害の病態や成因について論じる際には、これら 8 つの臨床病型に関して論じる必要があるが、本稿ではアテローム血栓性脳梗塞などの大血管病が増加しつつあること、また診断・治療に進展のあることから、脳梗塞を中心に臨床病型の概要についてまとめる。脳梗塞は、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の 3 病型に分けられる(表)³⁾。

1. 心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症は、塞栓源となる心疾患が存在し、塞栓性機序が唯一の発症機序となる。この中には、卵円孔開存・心房中隔欠損などの右左シャント性疾患が存在し、静脈血栓を塞栓源とし動脈系に塞栓症が生じる奇異性脳塞栓症も含まれる。

2. アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞は、頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約 30% を占める。アテローム硬化性プラークの破綻・プラーク内出血・血栓形成により

生じる血栓性機序、壁血栓による塞栓性機序[動脈原性脳塞栓症(artery to artery embolism: A to A embolism)]、高度狭窄・閉塞に脳灌流圧低下が加わって生じる血行力学性機序のいずれもが発生機序となりうる。

3. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は、元来、病理学的用語であるが、臨床的には特徴的なラクナ症候群を呈し、深部白質・基底核・視床・脳幹の単一穿通枝領域における 15 mm 未満の小梗塞に対して用いられる場合が多く、脳梗塞の 30~40% を占める。発生機序としては、高血圧によるリポヒアリノーシスや穿通枝の血管壁に生じる microatheroma が主なものと考えられる。一部は主幹動脈に生じたアテローム硬化が穿通動脈入口部に及んで生じた branch atheromatous disease, 心臓・動脈由来の栓子による微小塞栓も含まれると考えられる。

表 脳梗塞各臨床病型の特徴(文献3より引用)

	心原性脳塞栓症	アテローム血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞
性別	男=女	男>女	男>女
好発年齢	若～高齢者	壮・高齢者	壮・高齢者
基礎疾患	心房細動, 弁膜症, 心筋梗塞, 心内膜炎	動脈硬化(高脂血症, 糖尿病, 高血圧)	高血圧, 糖尿病, 多血症
多臓器, 四肢の虚血症状	発症と相前後してみられることあり	間歇性跛行, 虚面性心疾患	少ない
TIAの前駆	低頻度(多血管領域)	高頻度	中頻度
発作時の状況	日中活動時, 起床前後など	睡眠中, 安静時	睡眠中, 安静時
起こり方	突発完成(意識障害を除く), まれに階段状増悪	緩徐, 階段状増悪が多い	階段状増悪もある
意識障害	高度のものが多い	あまり強くない	ほとんどない
皮質症候	多い	少ない	ない
共同偏視	しばしばみられる	少ない	ない
CT所見	X線低吸収域	動脈支配の全域または一部に皮質を含み比較的均等, 大きい	境界域に多く, まだら状塞栓性は皮質を含むが小さい
	出血性梗塞	多い	少ない(塞栓性で時々)
	圧排(脳浮腫)	高度のものが多い	比較的少ない
脳血管撮影所見	動脈閉塞	早期には高頻度(数日で消失することが多い)主幹動脈分岐直前, 皮質動脈末梢(時に多発, 中大脳動脈分岐後半部)	高頻度に見られる. 主幹動脈分岐直後, まれに皮質動脈末梢(塞栓性)
	栓子陰影	みえることがある	ない(塞栓性でまれにみえる)
	再開通現象	数日～2週で高頻度(80～90%)	まれ
	動脈硬化	不定(年齢による)	常に存在

脳卒中の病態生理

1. ペナンブラ

Astrupら⁴⁾は, 体性感覚誘発電位反応の消失する脳血流量 15 ml/100 g/min と, 脱分極に伴う電位依存性 K⁺チャネルの開口による細胞内からの K⁺流出によって細胞外 K⁺濃度上昇が明らかとなる脳血流量約 6 ml/100 g/min の間の血流量を示す領域をペナンブラ(penumbra)と呼称した. この領域では, ATP 減少に伴う神経機能抑制は生じているが, anoxic depolarization(虚血性脱分極)に伴う電位依存性イオンチャネルの爆発的開口が生じておらず, 細胞死に至っていないと考えられる. このペナンブラは, 空間的には梗塞巣と正常脳組織の中間に位置し, まだ梗塞化しておらず適切な

治療によって回復しうる領域として, 急性期治療の重要なターゲットとなっている.

診断の進歩

最近, MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted MRI: DWI)や灌流強調画像(perfusion-weighted MRI: PWI)の普及とともに, 臨床的にペナンブラに相当する領域や梗塞巣の描出が経時的に可能となってきた. 図 2⁵⁾に示すように, ペナンブラは虚血中心領域の周囲に存在し, DWI 陽性の領域と, DWI 陰性の領域の両者が含まれる. 発症 3～6 時間以内の脳梗塞超急性期における DWI 陽性領域には, 再灌流の有無によらず梗塞化する虚血中心領域と, 再灌流によって少なくとも一時的に