

特集 脳卒中医療の変貌

# 脳卒中慢性期の 内科的治療の変貌\*

守屋 里 織\*\*  
高木 誠\*\*

**Key Words :** antithrombotic therapy, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, Japanese Guidelines for the Management of Stroke(2004)

## はじめに

一般に脳梗塞はNINDSの病型分類に基づき、穿通枝領域の梗塞であるラクナ梗塞、主幹動脈に50%以上の狭窄を伴うアテローム血栓性梗塞、心からの塞栓に由来する心原性脳塞栓、およびその他の梗塞に分類される。慢性期治療には主として抗血栓薬などによる薬物療法や危険因子の管理を中心とした再発予防、および機能の回復・維持を目標としたリハビリテーションがあるが、ここでは昨年脳卒中合同ガイドライン委員会により編纂された脳卒中治療ガイドライン2004<sup>1)</sup>をふまえて、抗血栓療法を中心に解説する(表1)。

## 抗血栓療法

### 1. 非心原性脳梗塞(ラクナ梗塞・アテローム血栓性梗塞)

動脈硬化が進行すると血管内での血小板血栓の形成が起こる。さらに動脈の狭窄が進行すると局所の血流うっ滞を惹起しフィブリン血栓形成を促進する。この過程において、血小板凝集を抑制し血栓形成を抑制するのが抗血小板療法、局所の血流うっ滞による遅い血流のもとに産生

表1 脳卒中のrecommendation gradeに関する脳卒中合同ガイドライン委員会の分類(2001)

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

(文献<sup>1)</sup>より引用)

されるフィブリン形成を阻害するのが抗凝固療法である。

速い血流の存在下に血小板凝集を阻害する作用を考慮すると、非心原性脳梗塞、なかでもアテローム血栓性梗塞のように動脈の狭窄を伴うような例においては抗血小板薬の効果が期待されるが、その有用性は多くの大規模臨床試験でも実証されており、本邦のガイドラインでもアスピリン75~150mg/日またはチクロピジン200mg/日(グレードA)、あるいはシロスタゾール200mg/日(グレードB)の投与が推奨されている。

抗血栓薬のメタアナリシスであるAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)の報告では、脳梗塞や一過性脳虚血発作のあった群において、種々の抗血小板薬を投与することで血管イベントは22%の低減がみられたとされた<sup>2)</sup>。また、なかでももっとも頻用されているアスピリンの至適用

\* Medical management of chronic phase ischemic stroke.

\*\* Saori MORIYA, M.D. & Makoto TAKAGI, M.D.: 東京都済生会中央病院神経内科(〒108-0073 東京都港区三田1-4-17) ; Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo 108-0073, JAPAN

量に関しては、500~1,500mg, 160~325mg, 75~150mg, 75mg未満の4群での効果をみると、75~150mg群で32%の血管イベント低減が得られ、いわゆるJカーブ現象が示された。アスピリン以外の抗血小板薬の効果に関して直接比較した報告は多くないが、ATTのメタアナリシスの中ではどの薬剤も再発予防効果に差がないことが示されている。本邦でも使用可能なチクロピジン<sup>3)</sup>は、統計学的に有意ではないが対アスピリンで12%の血管イベント低減がみられた。わが国では未承認のクロピドグレルを含めたチエノピリジン系薬剤全体での成績をアスピリンと比較すると有効性が示され<sup>3)</sup>、アスピリンに比較し消化管出血が少ないことから、アスピリン内服下の脳梗塞例やアスピリン内服が困難である例に対する第2次選択薬として投与されることが多い。

これら多数の報告で示されるとおり、欧米ではラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞を区別せず扱うことが多いが、本邦では1960年代はラクナ梗塞が脳梗塞の大半を占め、アテローム血栓性梗塞および心原性脳塞栓は少なかった、という経緯があることから、この2つの病態を独立したものとして検討することが多かった。また、病態の面からもラクナ梗塞は血管におけるリポヒアリノーシス/フィブリノイド変性が主体であり、これらが脳出血の基盤となることも多く、抗血小板薬の有効性を疑問視する声もあった。画像診断においても、磁性体の存在下での磁場の歪みを利用しMRIで以前は検出しえなかった微小出血を描出することが可能となり(T2\*画像)<sup>4)</sup>、これらがアスピリン内服例の脳出血と関連している可能性が注目されてきている<sup>5)6)</sup>。このような観点からラクナ梗塞での抗血小板療法に消極的な意見もあり、実際ラクナ梗塞のみに限定して抗血小板薬の効果を判定した場合、有意な再発予防効果を証明できないデータもある<sup>7)</sup>。しかしながら近年では、ラクナ梗塞においてもアテローム血栓性梗塞と同様の微小粥腫の破綻の関与したものや、branch atheromatous diseaseといわれる穿通枝起始部の粥腫閉塞などが含まれることがわかってきており、こういった病態を考慮し抗血小板薬の適応があると考えられてい

る(グレードB)。本邦で行われたシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果を検討するCSPSでは、シロスタゾール群でプラセボ群に対し梗塞全体で41.7%のリスク低減率があるとされたが、ラクナ梗塞のみにしぼった層別解析でも43.4%のリスク低減がみられ、シロスタゾール群で有意に再発が少なくラクナ梗塞に対する有効性が実証された<sup>8)</sup>。しかし、近年では本邦でも生活の欧米化に伴いアテローム血栓性梗塞の割合が徐々に増加しており、こういった背景からもラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞を慢性期治療の面から大きく区別する機会は減っているように思われる。

また、これらの抗血小板薬はそれぞれ別の経路に作用して血小板凝集を阻害していることを考えると、複数の抗血小板薬の併用がさらに再発予防効果を高める可能性がある。併用療法を解析したデータは少ないが、アスピリン50mgとジピリダモール徐放剤400mgの併用は単独ではそれぞれ18%、16%のリスク低減がみられたが、両者の併用でのリスク低減率は37%まで高まった<sup>9)</sup>(しかしながら本邦では、ジピリダモールは150mg錠に限られており徐放剤の入手も困難であることから、実際には非現実的な方法である)。一方、2004年に発表されたMATCHでは、クロピドグレル単独群とアスピリンとクロピドグレル併用群では主要血管イベントのリスク低減率に差がないという結果が得られた<sup>9)</sup>。今後は本邦でも実際に投与可能な薬剤を中心に併用療法の効果検討を行っていく必要があるであろう。

## 2. 心原性脳塞栓

心房細動や弁膜症、心室壁運動の異常などの存在は心腔内の血流停滞を惹起するが、その遅い血流のもとで産生されるのがフィブリン血栓である。この過程を抑制するのは抗凝固療法であるので、心原性脳塞栓の際は抗凝固薬の方が明らかに抗血小板薬より有効であることが予想される。

ガイドラインでは、弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)例および器質的心疾患(リウマチ性心臓病、拡張型心筋症など)のある例、人工弁患者に関して、総じてワルファリンの使用を推奨している(グレードA)。NVAF例では12%の年間再

表2 CHADS2のスコアリング

	score
Congestive heart failure	×1
Hypertension	×1
Age 75 years or older	×1
Diabetes mellitus	×1
history of Stroke or transient ischemic attack	×2

(文献<sup>12)</sup>より引用)

発率がワルファリンの投与により4%まで減少し、全体の相対リスク低減率としては62%、二次予防としての年間再発の絶対リスク低減率は8.4%であるとの結果がメタアナリシスで報告されている<sup>10)</sup>。アスピリンでは、年間再発のリスク低下は2.5%であるのでワルファリンの効果は明らかであるが、実際には出血性合併症の問題が高齢者で増加する傾向があり、ADLやコンプライアンスなど個々の状況によってはワルファリン投与に慎重にならざるをえない場合もある。一般に抗凝固療法時の目標は基礎疾患により異なり、本邦のガイドラインでは、NVAF例および器質的心疾患例ではinternational normalized ratio (INR)で2.0~3.0程度(グレードA)、人工弁例ではINR 2.0~3.0以下にしないこと(グレードA)、また、高齢NVAF例(≥70歳)では出血のリスクが高まるためINR 1.6~2.6程度(グレードB)のコントロールが推奨されている<sup>11)</sup>。

NVAF例でもそれぞれの全身状態/合併症の有無などにより血栓症のリスクも異なってくるが、抗凝固療法の適応を決定する際、もっとも簡潔に個々のリスクを評価する方法のひとつとしてCHADS2のスコアが近年用いられることがある(表2)<sup>12)</sup>。これはCongestive heart failure, Hypertension, Age ≥75, Diabetes mellitusをそれぞれ1点、prior ischemic Strokeを2点とし、その合計点を脳梗塞のリスクおよび抗凝固療法の適応の指標としようとする簡便な方法である。これによれば、スコア0の場合、ワルファリン非投与群での梗塞年間発症率は0.5%未満と低くアスピリン投与で同等の成績が得られる可能性があるが、スコア3以上になるとワルファリン非投与群での年間発症率は5.27%以上と高率になるため、ワルファリンの投与が推奨される(表3)<sup>13)</sup>。

このように、ワルファリンの投薬にあたって

表3 脳梗塞発症におけるCHADS2スコア別ワルファリン内服の関係

CHADS2スコア	発症率(/人一年)	
	ワルファリン内服あり	ワルファリン内服なし
0	0.25	0.49
1	0.72	1.52
2	1.27	2.50
3	2.20	5.27
4	2.35	6.02
5	4.60	6.88

(文献<sup>13)</sup>より改変引用)

は出血性合併症を避けるためにも定期的にINRのモニタリングを行わなくてはならないが、施設によっては迅速なINRの測定が困難であったり高齢化に伴い頻回の通院が難しい場合もあり、そのため抗凝固療法を導入できないケースもある。経口抗トロンビン薬であるximelagatranはINRのモニタリングが不要であり、食事制限やほかの薬剤との相互作用も少ないとされ世界的に注目の集まる薬剤であるが、これを用いてNVAF例での脳梗塞予防効果を検討する臨床試験としてSPORTIFⅢおよびSPORTIFⅤが2003年までに行われた。Open labelでわが国も参加して行われたSPORTIFⅢでは、ximelagatran 36mg 1日2回の内服で、ワルファリン(INR 2.0~3.0でのコントロール)内服時と同等の予防効果が得られるとの結論が導きだされ<sup>14)</sup>、並行して北米でdouble blindで行われたSPORTIFⅤでもほぼ同等の効果が証明される結果となった<sup>15)</sup>。肝機能障害の問題で米国でもいまだ認可されるに至ってはいないが、今後日本でも導入の待たれる画期的な薬剤である。

### 3. 脳代謝改善薬/脳循環改善薬

本邦では数十年前から、脳血管拡張、降圧、血小板凝集抑制、赤血球変形能改善などの作用を介して微小循環を改善するとの観点から、種々の脳代謝改善薬/循環改善薬が多数開発、発売されてきた。主として脳卒中後遺症としての自覚症状；めまい、ふらつき、抑うつ、発動性低下、軽度認知機能障害などに対して頻用されてきた薬剤で、1997年に発表された本邦における脳代謝改善薬/脳循環改善薬に関するメタアナリシスでは、実薬群で自覚症状/精神症状の有意な改善

が示された<sup>16)</sup>が、いくつかの薬剤は同じ頃に行われた個々の再評価試験で有意な効果を証明するに至らず淘汰されていった。

現在、保険適応で処方可能な薬剤として、イブジラスト、ニセルゴリン、酒石酸イフェンプロジルがある。イブジラストは脳梗塞/脳出血後の慢性脳循環障害によるめまい/しびれ、ニセルゴリンは脳梗塞後の慢性脳循環障害による意欲低下、酒石酸イフェンプロジルは脳血管障害後遺症に伴うめまいにそれぞれ適応となっており、自覚症状改善を目的に抗血栓薬と併用されたり(酒石酸イフェンプロジルは血小板凝集抑制作用があるとされており、ほかの抗血栓薬との併用注意となっている)、抗血栓薬が使用困難なケースで代替薬として使用されたりすることがある。

これらの薬剤は、上述した近年のsystematic reviewに基づいた抗血栓薬のエビデンスの一般化により活躍の場が減少した印象があるが、本邦のガイドラインではグレードBのエビデンスとして「行うよう勧められている」のが特徴であり、これを指針として今後も積極的な抗血栓療法が困難なケースなどを中心に、適正に投与されるであろう。

いずれにしても再発予防効果のみを期待するというよりは自覚症状改善、つまりは機能回復・維持の目的も兼ねた薬剤と位置づけることができると思われる。

## 危険因子の管理

### 1. 高 血 圧

慢性期の再発予防においては降圧は有効であり(グレードA)、高血圧の管理は脳梗塞再発率を約30%低減させることが知られている<sup>17)</sup>。急性期脳梗塞では梗塞巣周囲の低灌流域(ischemic penumbra)の血流が脳灌流圧に依存していると考えられており、梗塞の進展を阻止するため降圧療法は基本的に行われず、梗塞発症後約1か月をめどに慢性期の降圧薬投与を開始することが多い。

降圧薬治療の再発予防効果の検討として開始され本邦でも多数の施設が参加し行われた国際共同研究であるPROGRESSは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬であるペリンドプリル

を用いた脳卒中再発予防に対する降圧の役割を検討した試験である。これによれば実薬群(ペリンドプリル単独群または利尿薬であるインダパミドとの併用群)でプラセボ群と比較し収縮期/拡張期血圧で9/4mmHgの血圧低下が得られており、脳卒中再発の相対危険度は28%低下することが明らかとなった<sup>18)</sup>。しかしながら実際には、単独群では血圧の低下は平均5/3mmHgでありリスク低減率は5%であったのに対し、併用群での血圧低下は12/5mmHgとなり、再発の相対リスクも43%低下していることが示された。このことにより慢性期でも降圧は再発を確実に予防する手段として広く認知されるようになった。

臨床病型においてはいずれの病型の発症も高血圧と密接に関係しているといえるが、なかでもラクナ梗塞は高血圧と関連の深い細動脈壁に生じるリポヒアリノーシスを原因としており、また、この細動脈病変が脳出血の基盤となっていることから、アテローム血栓性梗塞よりもやや低めのコントロールが好まれる傾向がある。

また、以前から血圧の過剰な低下により脳卒中の再発率が上昇するというJカーブ現象が知られているが、現段階では実際に過度の降圧で再発が増加するか否かは一定の見解が得られておらず、もっとも再発を抑制する血圧のレベルがどの程度であるかも結論が出ていない。高血圧治療ガイドライン2004では、治療開始2~3か月後の一次降圧目標として150/90mmHg未満、最終目標として140/90mmHg未満を推奨しており<sup>19)</sup>、これを基準として個々の症例で脳梗塞病型をふまえて検討するべきであると考えられる。

### 2. 糖 尿 病

過去のFramingham studyや本邦の久山町研究などにおいて、糖尿病患者における脳梗塞発症の相対危険度は、男性で約1.6~2.2倍、女性で2.0~3.0倍といずれも高いことが知られている<sup>20)21)</sup>。ガイドラインでも再発予防に対し糖尿病のコントロールを推奨している(グレードC1)が、血糖コントロールが再発のリスクをどれだけ改善するかはあまり検討されていない。糖尿病患者における一次予防でも厳密な血糖コントロールよりむしろ血圧のコントロールに意義があるとの報告がみられる<sup>22)</sup>が、2004年に発表された一次予

防のメタアナリシスでは、解析データ量は多くないもののヘモグロビンA1cの減少と脳卒中のリスク低下に関連があることが示唆された<sup>23)</sup>。

### 3. 高脂血症

本邦での研究では、高脂血症と脳卒中の発症との間に関連は認められなかった<sup>24)</sup>が、欧米のいくつかの研究では総コレステロール値と脳梗塞の発症の間に相関があるとされ、再発の危険因子であると予測されるため高脂血症のコントロールも行うよう勧められている(グレードC1)<sup>25)</sup>。冠動脈疾患例を中心として、スタチン投与で脳卒中の発症が有意に抑制されるというデータはいくつかの大規模スタディで証明されている<sup>26)</sup>が、脳梗塞二次予防におけるスタチンの有用性は現在検討中の段階である。世界的にはアトルバスタチン80mgによる脳卒中再発予防効果を検討するStroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL)<sup>27)</sup>が現在解析の段階であり、また本邦においてはプラバスタチンを用いたJapan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (JSTARS)が進行中であるが、とくにJSTARSでは総コレステロール値180~240mg/dlまでが登録されており、高脂血症の脳卒中再発に対する影響のみならずスタチンの脳保護を含めたpleiotropic effectが検討されうる点が興味深い。

### 最後に

以上、昨年出版された脳卒中治療ガイドライン2004<sup>1)</sup>をふまえて、現在の慢性期治療の現状とその根拠となるエビデンスの一部について述べた。以前は死亡原因の第1位であった脳卒中は急性期診断/治療の向上などに伴い徐々に死亡率が減少し、現在は第3位となっている<sup>28)</sup>。また前述のように、半数以上を占めていたラクナ梗塞が著しく減少し、生活の欧米化や急速な高齢化に伴ってアテローム血栓性梗塞や心原性脳塞栓が増加するなど、わが国における脳梗塞はこの数十年で大きく変貌している。このように死亡率が減少しつつあること、高齢化社会の影響などで脳梗塞の有病率自体は増加する見込みにあることで、再発予防の重要性がさらに高まっていることはいうまでもない。慢性期治療にお

いてもさまざまな新しい薬剤が出現し、近年の大規模試験には日本からも多くの例が登録され新しいエビデンスとなっているが、一方で古くから使用されてきた脳循環改善薬などもその効果が再評価されている。今後は種々の抗血栓薬の併用療法、慢性期に使用されるスタチンやACE阻害薬などに期待される脳保護作用の検証などが課題として期待される。

### 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. 東京: 協和企画; 2004.
- 2) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.
- 3) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31(7): 1779-84.
- 4) 星野晴彦. 頭部MRマスターガイド. 東京: 診断と治療社; 2005.
- 5) Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(10): 2459-62.
- 6) Wong KS, Chan YL, Liu JY, et al. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 2003; 60(3): 511-3.
- 7) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *脈管学* 1994; 34: 279-85.
- 8) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9(4): 147-57.
- 9) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364(9431) : 331-7.
- 10) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131(7) : 492-501.
  - 11) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40(12) : 1183-8.
  - 12) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 ; 285(22) : 2864-70.
  - 13) Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation : how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003 ; 290(20) : 2685-92.
  - 14) Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362(9397) : 1691-8.
  - 15) Weinberger J. SPORTIF III and SPORTIF V : Stroke prevention using the direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2005 ; 7(1) : 7.
  - 16) 篠原幸人, 折笠秀樹. メタアナリシスを用いた脳循環代謝改善薬臨床効果の再検討. *脳卒中* 1997 ; 19 : 308-17.
  - 17) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANALysis of Anti-hypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997 ; 28(12) : 2557-62.
  - 18) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358(9287) : 1033-41.
  - 19) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会・編. 高血圧治療ガイドライン2004. 東京 : ライフサイエンス出版 ; 2004. p. 37.
  - 20) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979 ; 241(19) : 2035-8.
  - 21) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the Hisayama study. *Stroke* 2000 ; 31(11) : 2616-22.
  - 22) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998 ; 317(7160) : 703-13.
  - 23) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis : glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004 ; 141(6) : 421-31.
  - 24) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke* 1995 ; 26(3) : 380-5.
  - 25) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989 ; 320(14) : 904-10.
  - 26) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997 ; 278(4) : 313-21.
  - 27) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 16(4) : 389-95.
  - 28) 厚生統計協会. 国民衛生の動向・厚生指標(臨時増刊). 2004.

\* \* \*

# Common risk factors

## ——喫煙・アルコール・運動不足

星野 晴彦<sup>1)</sup>、高木 誠<sup>2)</sup>

1) ほしの はるひこ/慶応義塾大学医学部神経内科 講師  
2) たかぎ まこと/東京都済生会中央病院 副院長

- ◇ 脳卒中治療ガイドライン 2004 では、脳血管障害の危険因子として、高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙、飲酒が挙げられている。
- ◇ Case control study や prospective study において、喫煙は虚血性脳卒中の独立した危険因子であることが示されており、特に高血圧合併例ではさらに危険率は上がる。
- ◇ アルコールと脳卒中の関係は“Jカーブ”を描き、低量摂取では発症を抑制し、高量摂取で発症を増加させる。
- ◇ 運動に関しては、23の臨床試験のメタアナリシスによると、脳卒中発症あるいは死亡率について、高活動者は低活動者よりも相対危険率が27%低下していた。また、脳梗塞および脳出血の両者において危険率の低下が認められた。

### KeyWords

脳卒中  
脳梗塞  
危険因子  
一次予防  
喫煙  
アルコール  
運動

【連絡先】 星野 晴彦  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
慶応義塾大学医学部神経内科

脳卒中治療ガイドライン 2004 では、脳血管障害の発症予防のための危険因子の管理の項目として、高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙、飲酒が挙げられている。今回は、このなかでも喫煙とアルコール、さらに運動に関して述べることにする。

### 喫煙

ガイドラインでは、「喫煙者には禁煙が推奨される」とされている。

#### 1. 喫煙の危険度

Case control study でも prospective study でも、喫煙は虚血性脳卒中の独立した危険因子であり<sup>1)</sup>、特に高血圧合併例ではさらに危険率は上がる。

32の臨床試験のメタアナリシスでは、喫煙の脳卒中への相対的な危険率は1.5(1.4~1.6)であり<sup>2)</sup>、脳梗塞1.9、脳出血0.7、くも膜下出血2.9であった<sup>3)</sup>。また脳梗塞のなかでも、ラクナ梗塞での喫煙者のオッズ比は6.6(2.9~14.8)と高いことが報告されている。

くも膜下出血に関しては、喫煙は相対危険率1.9(1.5~2.3)であり、男性では20本を超えて吸う人は吸わない人に比べて、動脈瘤破裂によるくも膜下出血のオッズ比は7.3、女性で非喫煙者に対する喫煙者のオッズ比は2.1<sup>3)</sup>と、喫煙が独立した危険因子である。

本邦での検討からは、久山町研究において男性のラクナ梗塞で喫煙が有意な危険因子であること、Shibata Study でも喫煙は脳梗塞の独立した危険因子であること<sup>4)</sup>、Nippon DATA80 では中等度コレ

表1 脳卒中の各病型に対する喫煙の相対危険率(文献4より引用)

	非喫煙者	過去の喫煙者	喫煙者	1日の喫煙量(本)		
				1~19	20~39	≥40
全脳卒中	1	0.82	1.27	1.14	1.32*	1.34
脳出血	1	0.72	0.90	0.77	1.01	0.68
くも膜下出血	1	1.12	3.60*	3.19*	3.78*	3.74*
脳梗塞	1	0.87	1.56*	1.41	1.60*	1.81*
ラクナ梗塞	1	0.70	1.54*	1.69*	1.34	2.19*
アテローム血栓性脳梗塞	1	1.23	2.16*	1.35	2.61*	2.08
塞栓性脳梗塞	1	0.87	1.13	0.77	1.34	0.97

非喫煙者を1とした場合の過去喫煙者、喫煙者および喫煙量別の相対危険率を示す。

\*:統計学的に有意であることを示す

ステロール血症例で喫煙は男女ともに脳梗塞の危険因子であり、しかも喫煙量が多いほど高率であること、Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) Studyでは、喫煙により脳卒中全体とくも膜下出血が男女ともに増加し、男性では脳血栓症も有意に増加し、用量依存性であること(表1)<sup>9)</sup>が報告されている。

## 2. 喫煙量との関係

喫煙量との関係についてPhysicians' Health Studyの結果を見ると、非致死性脳卒中では、非喫煙者に対して20本未満の喫煙者は2.02、20本以上の喫煙者では2.52であり、吸う本数が多いほど危険率が高く、虚血性脳卒中との相関が高いことが報告されている。Framinghamのコホート試験でも喫煙本数が多いほど脳卒中は増え、40本を超えると10本以下の2倍の相対危険率となる<sup>10)</sup>ことが示されている。また本人が喫煙しない場合でも、受動喫煙により動脈硬化は増悪する。

喫煙は頸動脈プラークの厚みや頸動脈高度狭窄と関連があり、喫煙量が多いほど内膜-中膜肥厚(IMT)も厚くなる。

## 3. 喫煙による発症メカニズム

脳梗塞に至るメカニズムとしては、フィブリノーゲンの増加、血小板凝集の増加、ヘマトクリットの増加、線溶系活性の低下、血管収縮による脳血流の低下、HDLコレステロールの低下、直接的に内皮細胞を障害することでアテロームを形成することなどが考えられている。また、禁煙により2年で明らかに脳卒中危険率は低下し、5年で非喫煙者のレベルになる<sup>11)</sup>ことから、喫煙は可逆的な効果によって脳梗塞と関連しているとも考えられている。

なお、禁煙の効果に関しては、20本未満の喫煙

者では非喫煙者レベルまで速やかに脳卒中の危険率は低下するが、大量喫煙者では禁煙しても2倍程度の危険率のままであること、パイプや葉巻に変えてもあまり効果がないことも報告されている。

喫煙によるくも膜下出血の機序はよく分かっていないが、活性化された肺マクロファージからのproteinaseの放出が増加し、脳動脈瘤のfragilityが増強されること、動脈硬化によるWillis動脈瘤への血行力学的なストレスが喫煙により増強することが考えられている。

## アルコール

ガイドラインでは、「脳卒中の予防には大量飲酒を避けるべきである」とされている。

### 1. “Jカーブ”と用量依存性

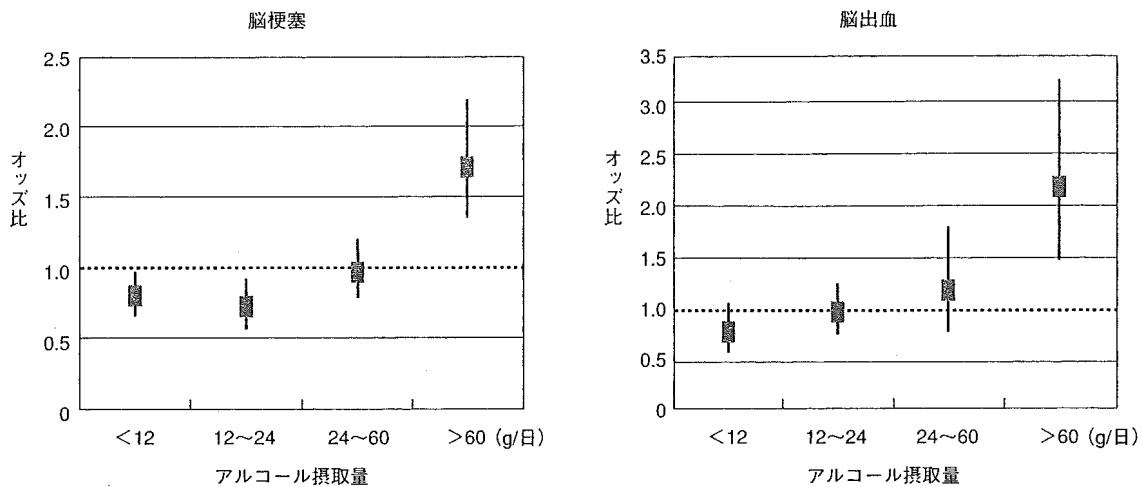
アルコールと脳卒中の関係は“Jカーブ”と言われ、低量摂取では発症を抑制し、高量摂取で発症を増加させる。このJカーブは脳梗塞で認められるが、脳出血では認められず、飲酒量が増えるほど発症が増えると報告されている<sup>12)</sup>。大量摂取者では脳梗塞も脳出血も増えるが、特に高血圧合併例で明らかである。

メタアナリシスによると、断酒者に比較して60gを超える飲酒者では全脳卒中1.64、脳梗塞1.69、脳出血2.18であり、12g未満では全脳卒中0.83、脳梗塞0.80、12~24gでは脳梗塞0.72と脳梗塞に関してはJカーブが、脳出血に関しては用量依存性の危険率増加が認められた(図1)<sup>13)</sup>。

本邦のJPHC Studyでも、450g/週を超えるアルコール摂取は脳卒中全体と出血性脳卒中を明らかに増やし、1~149g/週では虚血性脳卒中、特にラクナ梗塞の危険性が低下することが報告されている。



図1 アルコール摂取量と脳梗塞および脳出血の危険率(文献6より引用)



## 2. 摂取量との関係

アルコールと頸動脈のIMTを調べた報告では、週に約25～150gでは厚みが低く、約350g以上では明らかに厚くなり、Bruncek Studyでも1～50g/日では動脈硬化度が低く、100g/日以上では高いというU字現象が認められている。

くも膜下出血の検討では、150g超/週のアルコール摂取は相対危険率4.7(2.1～10.5)である。動脈瘤破裂によるくも膜下出血例278例では、飲まない人に比べて男性でのオッズ比は1～40g/24時間、41～120g/24時間、120g超/24時間でアルコール摂取0.3、2.5、4.5、女性では1～40、41g超/24時間以内が0.4、6.4<sup>3)</sup>と摂取量が多いほど発症が多いことが報告されている。87,526人の女性看護師の検討では、アルコール5～14g/日の摂取によりくも膜下出血の頻度は3.7のオッズ比であると報告されている。

アルコール摂取の仕方に関しては、10～29.9g/日を3～4日/週が最も脳梗塞の危険性が低く<sup>7)</sup>、定期的な飲み方が脳梗塞に対して最も予防効果があるとされている。また、急性にアルコールを大量に摂取することが脳梗塞の発症の契機になる可能性があることも指摘されている。

## 3. 発症のメカニズム

アルコールはHDLレベルを上昇させ、血小板凝集および、フィブリノーゲンを低下させ、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の濃度の増加、炎症を抑えるという報告がある。CRPなどを

目安とした炎症反応でもU字型の関係があることが報告されている。

アルコールの種類としては、脳梗塞に対して抑制的に働くのはワインである<sup>7)</sup>とする報告が多い。ワインのみが有意に抑制するというのであれば、アルコール以外の成分が脳梗塞の発症に関連している可能性もあることが指摘されている。

## 運動不足

### 1. 危険因子としての運動不足

11,130人を対象としたprospective studyによると、1週間のカロリー消費量に換算した運動量と比較した脳卒中相対危険率は、1,000kcal/週末未満で1.00、1,000～1,999kcal/週では0.76(0.59～0.98)、2,000～2,999kcal/週では0.54(0.38～0.76)、3,000～3,999kcal/週では0.78(0.53～1.15)、4,000kcal超/週以上では0.82(0.58～1.14)であり、U字現象が認められている<sup>8)</sup>。

Northern Manhattan Stroke Studyのcase control studyでも、leisure-time physical activityでの脳梗塞相対危険率は0.37(0.25～0.55)であり、年齢、性別、人種に関係なく、強度、時間と用量依存性が認められている。糖尿病の女性では、6Met/時以上の運動を週に平均1～1.9時間、2～3.9時間行くと、脳梗塞の相対危険率はそれぞれ0.94(0.56～1.57)、0.38(0.17～0.82)であったことが示されている。

一方で本邦の Shibata Study からは、軽度の身体活動は女性の脳出血の危険因子であり、重度の身体活動は男性の全脳卒中の危険因子である<sup>9)</sup>ことも指摘されている。

運動の場合にその強度の定義が報告によってさまざまではあるが、23の臨床試験のメタアナリシスによると、18コホート試験からは低活動者に対して高活動者は脳卒中発症あるいは死亡率が25%相対的に下がり、case control studyの5試験では64%下がり、両者を合わせると、27%の相対危険率低下が認められた。いずれも、脳梗塞と脳出血の両方で危険率低下が認められること<sup>9)</sup>が報告されている。

## 2. 運動による発症抑制のメカニズム

運動が脳卒中の危険性を下げるのは、血清フィブリノーゲンや血小板粘着と凝集の低下、血清t-PAの増加、HDL濃度の増加、さらに運動による高血圧、糖尿病、肥満といったさまざまな危険因子をコントロールすることを介していると考えられる。

予防のための運動量としては、中等度の強さで少なくとも30分程度が必要と考えられ<sup>10)</sup>、recreationalな活動でさらに予防効果が増大する。ただし、過度の運動は女性のホルモンのバランスを崩し、筋骨格系のけが、急性心筋梗塞の危険性があり<sup>10)</sup>、安全で効果的なレベルの定義はまだ決定され

ているとは言えない<sup>10)</sup>ことも指摘されている。

## 文 献

- 1) Wolf PA, *et al.*: Cigarette smoking as a risk factor for stroke; the Framingham Study. *JAMA*, 259: 1025-1029, 1988.
- 2) Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 298: 789-794, 1989.
- 3) Juvela S, *et al.*: Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 24: 639-646, 1993.
- 4) Nakayama T, *et al.*: A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city; the Shibata Study. *Stroke*, 28: 45-52, 1997.
- 5) Mannami T, *et al.*: Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women; the JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 35: 1248-1253, 2004.
- 6) Reynolds K, *et al.*: Alcohol consumption and risk of stroke; a meta-analysis. *JAMA*, 289: 579-588, 2003.
- 7) Mukamal KJ, *et al.*: Alcohol and risk for ischemic stroke in men; the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med*, 142: 11-19, 2005.
- 8) Lee IM, Paffenbarger Jr RS: Physical activity and stroke incidence; the Harvard Alumni Health Study. *Stroke*, 29: 2049-2054, 1998.
- 9) Lee CD, *et al.*: Physical activity and stroke risk; a meta-analysis. *Stroke*, 34: 2475-2481, 2003.
- 10) Physical activity and cardiovascular health; NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA*, 276: 241-246, 1996.

# Illness

特集

## アテローム血栓性脳梗塞 up date

東京都済生会中央病院神経内科\*1 同 副院長\*2

村井 麻衣子\*1 高木 誠\*2

*Murai Maiko Takagi Makoto*

### はじめに

脳梗塞の臨床病型は心原性脳塞栓症，アテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞，そのほかに分類され，病型の早期診断に基づいた治療が重要である。欧米では約50%がアテローム血栓性脳梗塞であるのに対し<sup>1)</sup>，本邦では高血圧を主な危険因子とするラクナ梗塞が主体であった。しかし近年食生活の欧米化に伴い，本邦でもアテローム血栓性脳梗塞が増加傾向にある。本稿ではアテローム血栓性脳梗塞の診断基準，病態，治療につき解説する。

### アテローム血栓性脳梗塞の診断基準

脳梗塞の診断基準として最も普及しているものは，米国神経疾患・脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorder and Stroke；

NINDS）の脳血管障害分類第3版（NINDS-Ⅲ）である<sup>2)</sup>。このClinical categoryに基づくアテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内外の主要血管のアテローム硬化によって起こり，2つの機序が説明されている。第一にプラークの血管内腔への発達に伴い血栓が形成され，血管閉塞を起こすこと，第二にアテロームまたは血栓の一部が塞栓子となり梗塞を起こす，すなわちartery-to-artery embolismである。このタイプの梗塞の患者にはTIAの既往と頸動脈血管雑音が多く認められる。1993年 Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) にて脳梗塞のTOAST分類が提唱された<sup>3)</sup>。これはCT，MRIなどの画像を用いた病型分類となっているが，これによるとアテローム血栓性脳梗塞はlarge-artery atherosclerosisと呼ばれ，主要な脳血管または皮質枝の50%以上の狭窄や閉塞があるものとされている。臨床的

〒108-0073 東京都港区三田1-4-17

Vascular Lab vol.2 no.2 2005 (161) 29

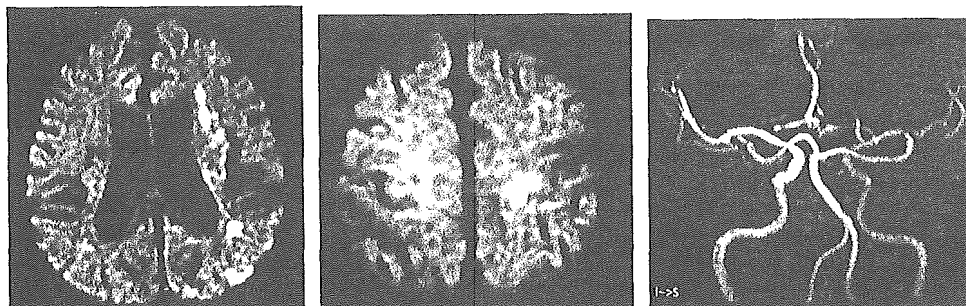


図1 アテローム血栓性脳梗塞画像MRI/MRA

MRI：左内頸動脈領域に散在するDWIで高信号を認める

MRA：左内頸動脈が全体に淡く描出され、起始部での狭窄が疑われる

には皮質症状（失語・無視・限局した運動麻痺）または脳幹・小脳の機能障害があり、画像上1.5cm以上の梗塞巣の存在が必要である。これを改変した改変TOAST分類が2000年に提唱され<sup>4)</sup>、現在広く用いられている。これはMR画像にDWI、MRAでの画像診断を加えており、アテローム血栓性脳梗塞はDWIで複数の血管領域に及ばない梗塞で、MRAにて50%以上の病側内頸動脈狭窄があるか、病変より近位の頭蓋内主要血管の狭窄があるものと定義されている。この分類により最終診断の一致率が当初48%であったものが、MRAを加えることで56%に、DWIを加えることで83%に、DWI/MRAの両者の情報を合わせると94%に達した（図1）。

### アテローム血栓性脳梗塞の病態

アテローム血栓性脳梗塞の病態としてアテローム硬化性プラークに付着した血小板血栓、および不安定化プラークの破綻が重要である。

アテローム硬化の進展の機序としては、①持続的なIMT（intima-media thickness）の肥厚、②線状ではない局所的なプラークの増大の2つの経過が考えられている<sup>5)</sup>。

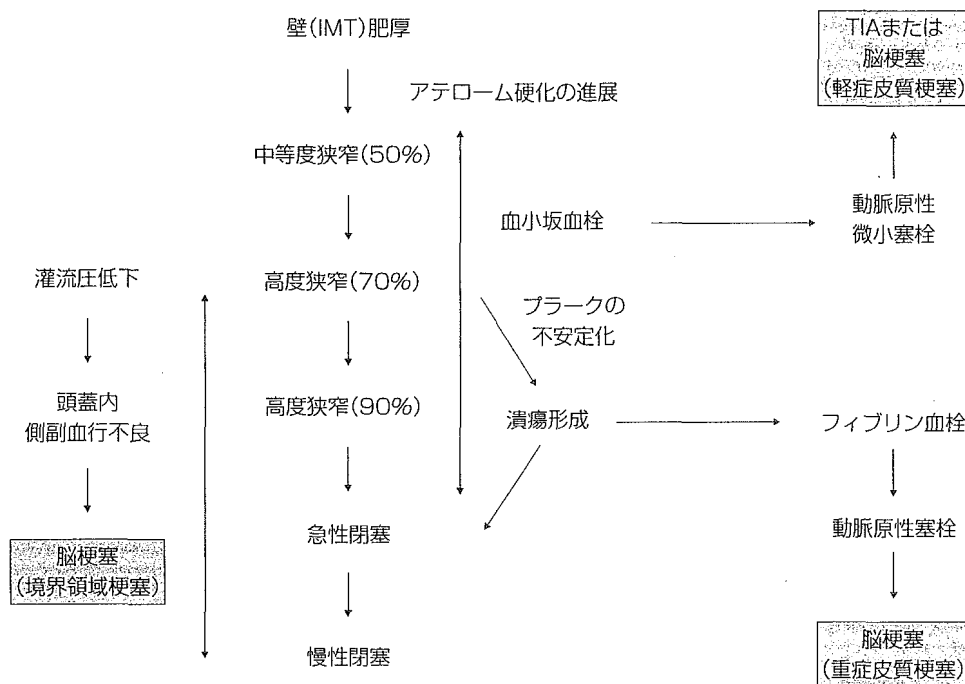
IMT肥厚は脳梗塞のほか、心筋梗塞発症の予

測因子としても注目されている<sup>6)</sup>。プラークの増大はlow-density lipoproteins（LDL）、単球から変化したマクロファージ、血管内皮（ECs）、平滑筋細胞（SMCs）といった動脈壁細胞成分が関与した慢性炎症に起因しており<sup>7)</sup>、加えて血小板が重要な役割を果たしている。

煙草・血清コレステロールレベル・酸化LDL・力学的／化学的な要因のほか、サイトメガロウイルスやクラミジア、ヘリコバクターなどの感染が血管内皮の障害を引き起こす因子として指摘されているが<sup>8)</sup>、これらにより血管内皮の損傷が起こると内皮下のスペースにLDLが蓄積する。内膜でのLDLの蓄積は血中LDLレベルによって増大し、局所（内膜の透過性）、全身性の（高血圧・喫煙・糖尿病・血中ホモシステイン）要因によってより蓄積しやすくなる。これが酸化され酸化LDLとなる。この酸化LDLがマクロファージの内皮への接着をもたらすことによって内皮の炎症が起こる。内皮はまた血管の緊張を保持する分子、NOやendothelinなども分泌しているため、内皮の機能が傷害されると、力学的な刺激に対してこれらの血管作動分子を産生して反応する能力も失う。

マクロファージは酸化LDLをスカベンジャー

**特集**  
ブレインアタック up date



**図2 頸動脈病変の進展と脳梗塞の発症機序**

脳梗塞発症機序として、①アテローム硬化の進展とplaqueの不安定化、②血栓形成と動脈原性塞栓、③灌流圧の低下の3つの病態が重要である(文献4より引用改変)

リセプターから取り込むスカベンジャーとしての役割を果たすが、同時に血小板由来成長因子(PDGF)などの多くの成長因子を産生する。そのほかIL-6, TNF  $\alpha$  も産生し、これが平滑筋や内皮からPDGFの2次的な発現をもたらす。すなわちマクロファージはLDLを吸収しながら同時に各種サイトカイン・成長因子・組織因子を放出する要因にもなっており、アテローム硬化性プラークの進展に中心的な役割を果たしている。

平滑筋細胞にはNOなどの血管作動因子に反応し血管の緊張を変える作用のほか、線維芽細胞増殖因子、PDGFのような成長を調整する遺伝子を発現する作用がある。後者の作用により平滑筋細胞はアテローム硬化プラークの大きさにかかわっているとされる。

血小板は傷害された内皮との相互作用により内

皮下で増殖、蓄積する。これらはまたPDGFやepidermal growth factorなどの増殖因子を放出し、平滑筋細胞を増殖させる。血小板の粘着によりアテローム硬化性プラークの表面に血栓が形成され、最終的には血管内腔が閉塞して脳梗塞を発症する。

また、マクロファージが豊富に浸潤した柔らかい粥腫では、粥腫内の出血や亀裂により血小板血栓のほか、フィブリン血栓が急激に形成されて内腔が一気に閉塞したり、巨大な塞栓子が動脈から動脈へ流れて塞栓症を引き起こしたりする<sup>9)</sup>。

アテローム硬化による脳梗塞発症の機序について図2に示す<sup>10)</sup>。

**不安定プラークとは**

上述のごとく、アテローム血栓性脳梗塞では頸

動脈または頭蓋内動脈のアテローム硬化性プラークが脳梗塞の発症に重要な役割を果たしているが、近年プラークの性状すなわち不安定さ (vulnerability) について論じられている。Alistairらは、14例の頭蓋内・外の内頸動脈閉塞患者の剖検例を検討したところ<sup>11)</sup>、このうち7例が頸動脈洞のアテローム硬化性プラークをもとにした血栓性閉塞であった。このうち6例のプラークを病理学的に検討すると、おのおののプラークは大きく壊死した脂質コア成分がプラークの80%を占め、かつ一様または局所的に薄いフィブリンキャップに覆われていた。表面には単球や泡沫細胞が存在し、赤血球よりなるプラーク内出血や、赤血球と血小板・フィブリンでなるプラーク内血栓を認めた。一方安定したプラークは線維化 (fibrous)、あるいは線維石灰化 (fibrocalcific) し、出血・潰瘍・亀裂などを認めなかった。Fisherらは梗塞症状の有無と同側・対側の頸動脈プラークの性状について検討しているが<sup>12)</sup>、プラークの潰瘍形成は梗塞症状のある患者に有意に多かった (36% vs. 14%,  $p < 0.001$ )。血栓形成は症状・潰瘍形成の両方がある患者で最もよく見られ、石灰化の広がりには症状と関連がなかった。

すなわち血管閉塞を来すアテローム硬化性プラークは、フィブリンキャップの表面が破れ、その一部分が暴露されることにより凝固カスケードの活性化と血小板の粘着・活性化・凝集を起こし、血栓や血行力学的な合併症の原因となる<sup>5)</sup>。

### 血管病変 (不安定プラーク・狭窄) の診断

主に内頸動脈起始部病変について述べる。不安定プラークが脳梗塞のリスク増大に関連することは前述したが、この性状の診断には超音波検査が

有用である。CTやMRでの評価もされるようになってきているが、短時間に繰り返しできるなどの利便性の問題、分解能の点からも超音波検査は利便性が高い。

高周波の超音波を用いると生体内の減衰が増大するため深部の描出が不良となるが、内頸動脈は皮下数 cm であり高い解像度が得られる<sup>14)</sup>。現在 Doppler 効果による血流情報を重ねて表示できる color flow Doppler imaging が日常診断に用いられている。プラークのエコー輝度の分類としてはいくつかの報告があるが、临床上は血管内腔の血液成分に近い anechoic または hypoechoic、筋肉その他周囲の軟部組織と同等の isoechoic、軟部組織より輝度が高い、あるいは骨 (頸椎) に近い hyperechoic とするのが簡便で使用しやすい<sup>15, 16)</sup>。anechoic は echolucent と表現される場合もある。

NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) における70%以上の狭窄例で、頭部CTを施行した連続83症例を、頸動脈エコー所見で4群 (echolucent plaques, predominantly echolucent plaques, predominantly echogenic plaques, and echogenic plaques) に分類して検討したところ、病側の症状出現、梗塞発症が echolucent plaques 群でほかの3群より有意に多かった<sup>17)</sup>。

1998年の Cardiovascular Health Study では65歳以上の症状のない患者を前向きに調査した結果、50%以上の頸動脈狭窄、また hypoechoic なプラークのある者が狭窄側の脳梗塞発症が有意に高かった<sup>16)</sup>。

また、50%以上の症候性・無症候性内頸動脈狭窄患者を前向きに調査した報告では、症候性の患者で同側の脳梗塞発症の相対リスクは、高輝度エコー群に対し低輝度エコー群では3.1、一方50

**特集**  
ブレインアタック up date

表1. 頸動脈プラークのエコー輝度と狭窄度による同側脳梗塞の相対危険度(文献18より改変)

症候性狭窄あり	エコー輝度	狭窄度(%)	症例数(n)	相対リスク(95%CI)
n=135	高輝度	50~79	39	1
	高輝度	80~99	21	3.1(0.7~1.4)
	低輝度	50~79	53	4.2(1.2~1.5)
	低輝度	80~99	22	7.9(2.1~30)

表2. Gray-Scale とドプラUSによる内頸動脈狭窄の定義と診断(文献19より改変)

狭窄の程度(%)	ICA収縮期最高速度(m/sec)	プラークの程度(%)
狭窄なし	<125	なし
<50	<125	<50
50~69	125~230	>=50
>=70	>230	>=50
ほぼ閉塞	high, lowまたは検出できず	内腔が見える
全閉塞	検出できない	内腔が見えない

~70%狭窄群に対し80~99%狭窄群では1.4であった。また高輝度エコーで50~70%狭窄の患者群と比較して、高輝度エコーで80~99%狭窄の患者群、低輝度エコーで50~70%狭窄患者群、低輝度で80~99%狭窄の患者群の同側脳梗塞発症の相対リスクは3.1, 4.2, 7.9であり、絶対リスクの増加率は11%, 18%, 28%であった。すなわち低輝度エコー群は同等かそれ以上の狭窄を持つ高輝度エコー群より脳梗塞の発症リスクが高い<sup>18)</sup>。以上より頸動脈病変については、狭窄度と同様にエコー輝度が重要で、低輝度プラーク=不安定プラークであるといえる(表1)。

血管の狭窄度については、超音波検査が侵襲が少なく簡便だが、NASCET法を用いる際には遠位部は深く走行するので描出が困難である。脳血管造影検査に基づく測定法が確実であるが、侵襲

度は高い。B-modeにて高度狭窄部を見る際、残存する内腔は見えにくいことも多くカラードプラを乗せて血流を確認するが、実際の内腔よりやや外までカラーが乗るので過小評価の可能性に注意が必要である。

狭窄度と血流速度についても検討がなされているが、Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conferenceでは正常は内頸動脈収縮期最大速度(ICA peak systolic velocity; PSV)125cm/s以下でプラーク・IMT肥厚のないもの、50%未満の狭窄は125cm/s以下でプラーク、IMT肥厚のあるもの、50~69%狭窄は125~230cm/sでプラークのあるもの、70%以上の狭窄~閉塞に近いものは230cm/s以上でプラーク・内腔狭窄が見えるもの、閉塞は内腔が見えずspectral, power,color Doppler USにてflow

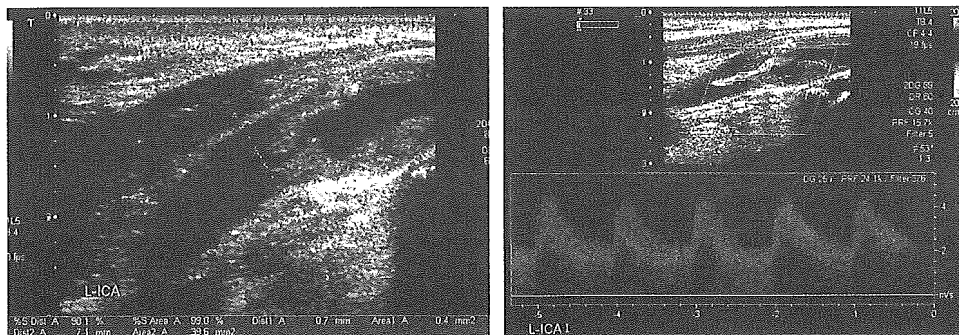


図3. 頸動脈超音波検査

左内頸動脈狭窄例。ECSTで90%の狭窄あり。Peak systolic velocityは約5m/s



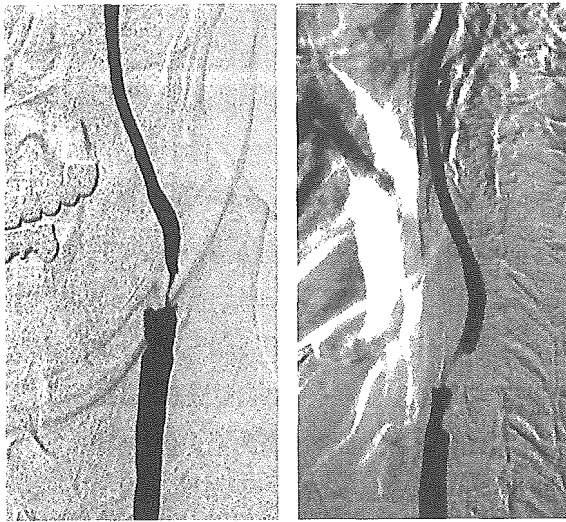


図4 脳血管造影検査

左内頸動脈狭窄例。NASCETでも90%以上の狭窄を認める

が認められないものとされた<sup>19)</sup> (表2, 図3, 4)。

## アテローム血栓性脳梗塞の治療

### 1. 危険因子の管理

アテローム硬化の原因として、高血圧・糖尿病・高脂血症・喫煙・大量飲酒などの生活習慣に関連した因子があり、これらの改善・コントロールが動脈硬化の進展，脳梗塞発症の予防となり得る。

近年アテローム硬化に対するスタチンの効果が注目されている。過去の報告からスタチンは脳梗塞の発症を2～30%減少させ，1次予防にはコレステロールを下げるのが有効であることが示されているが，再発との明らかな関連を示すデータはない。

2004年 Amarenco らのメタアナリシスによるとスタチンによる脳梗塞の相対危険度低下は21%，脳出血の増加はなかった。脳梗塞発症の低下はLDLCの減少に強く関連し，すなわち10%のLDLC低下で15.6%の脳梗塞のリスク低

下が見られた<sup>20)</sup>。またスタチンによる頸動脈IMT肥厚抑制についても広く検討されており，同メタアナリシスによれば10%のLDLC低下で年間0.73%のIMTの減少が認められており，アテローム硬化の進展にコレステロールが深くかかわっていることを物語っている。脳梗塞の2次予防に対する効果についてもエビデンスが待たれるが，病態から考慮すると現時点でも頸動脈病変のある患者ではスタチンを積極的に使用していくことが望ましいと思われる。

### 2. 薬物治療

本邦ではまだ認可されていないが，アテローム血栓性脳梗塞でも急性期治療にはt-PAを考慮する必要がある。NINDSでは病型にかかわらず発症3時間以内の脳梗塞に対して血栓溶解療法が有効であることが示されているが<sup>21)</sup>，日本では0.6mg/kgでの用量でオープン試験が施行されほぼ同等の結果を得ており，認可が期待される。実際臨床を行っているが発症3時間以内で診断・治療が開始される機会はかなり限定されており，突発の発症であることが早期来院のきっかけとなり得る。その点では心原性脳塞栓症が最も適応となることが多いと考えられるが，アテローム血栓性脳梗塞でもartery-to-artery embolismにより突発発症するケースもあり，t-PAでの治療が期待できると思われる。

血栓溶解療法以外では抗血小板療法・抗凝固療法が行われている。48時間以内のアスピリン160～300mgの投与が脳梗塞の早期発症（48時間以内）の転帰改善に有効である<sup>21～26)</sup>。抗凝固治療では48時間のヘパリン投与の有効性は示されていない。しかし低分子ヘパリン（Danaparoid）を用いたTOAST研究では脳梗塞全体での有効性は証明されなかったが，アテローム血栓性脳梗塞



には有効であることが指摘されている<sup>27)</sup>。わが国では選択的抗トロンビン薬であるアルガトロバンがアテローム血栓性脳梗塞に有用とされ保険適応となっている。48時間持続の後間欠投与となるため、われわれは嚥下確認の後、早期に抗血小板薬を併用している。しかし主幹動脈に高度な狭窄のある場合などでその後もTIA発作を繰り返すケースもある。このように症状に変動がある場合や進行が認められた際にはアルガトロバンの持続点滴の後、ヘパリン持続点滴に切り替えることも多い。WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) では非心原性脳梗塞の再発予防にアスピリンとワーファリンを比較した結果、死亡・再発のend-pointでは有意差を認めず、出血性合併症も両者に差を認めなかった<sup>28)</sup>。われわれは高度狭窄を伴う主幹動脈病変がある場合には、フィブリン血栓の予防を目的にして2次予防にワーファリンを用いることがある。それでもTIA発作を起こす患者には抗血小板薬との併用も検討するが、出血性合併症には十分注意を払いINRは2前後に厳密なコントロールを行うようにしている。

### 3. 外科的治療

内頸動脈起始部の病変については頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy ; CEA) が外科的治療として確立され、ガイドラインにも示されている<sup>22, 29, 30)</sup>。70%以上の狭窄のある症候性頸動脈病変ではCEAが内科的治療を上回る2次予防効果がある。NASCETとECST (European Carotid Surgery Trial) は測定法が異なり、同じ部位の測定ではECSTの方がより高度狭窄と判定されるので注意が必要である。無症候性頸動脈病変は60%以上狭窄の際にCEAが有効とされるが<sup>31)</sup>、手術の合併症発生率が3%以下であることが必要

であり、高い水準が求められる。手術時期についてNASCETの subgroup analysis では3～30日以内に手術を行った群と30日以降に行った群での周術期脳梗塞発症率は早期群で4.8%、遅延群で5.2%と違いを認めなかったとされる<sup>32)</sup>。しかし最近の知見ではTIA発症後最初の90日で脳梗塞発症は10.5%に及び、半数は発症後2日間で起こっている<sup>33)</sup>。よってTIAでとどまったもの、脳梗塞巣が微小であったものは手術を遅らせるメリットはないと思われ、早期の手術治療が望ましい<sup>32)</sup>。

### 4. 血管内治療

近年、内頸動脈狭窄に対し血管内治療が盛んに行われている。低侵襲であることから、今後の治療への適応が期待される。SAPPHIRE trial<sup>34)</sup>では80歳以上の高齢者や心疾患、肺疾患・対側反回神経麻痺、頸部放射線治療後の狭窄、過去のCEA後の再狭窄、対側のICA閉塞などの高リスク因子を1つ以上持った患者を対象に emboliprotection device を用いたステント留置術とCEA群を比較した。1年の時点ではステント群でのイベント発生率はCEA群より多くはなかった。そのほかCREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial) やCAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) などのRCTが進行中であり、今後の結果が待たれる<sup>32)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Charles, W. et al. Stroke. Lancet. 362, 2003, 1211-24.
- 2) Ad Hoc Committee of National Institute of Neurological Disorder and Stroke. Classification of Cerebrovascular Disease III. Stroke. 21, 1990, 637-76.
- 3) Adams, Jr. HP. et al. Classification of Sybtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke. 24, 1993, 35-41.

## 特集

### ブレインアタック up date

- 4) Lee, LJ. et al. Impact on Stroke Subtype Diagnosis of Early Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Angiography. *Stroke*. 31, 2000, 1081-9.
- 5) Hennerici, MG. et al. The Unstable Plaque. *Cerebrovasc Dis*. 17 (suppl 3), 2004, 17-22.
- 6) Daniel, H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adult. *N Eng J Med*. 340, 1999, 14-22.
- 7) G. G. et al. Stroke and Atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 14 (suppl 1), 2002, 1-44.
- 8) Spence, JD. et al. New approaches to atherosclerosis based on endothelial function. *Current Review of Cerebrovascular Disease* fourth edition. 1-14.
- 9) 内山真一郎. 血小板活性化と血液凝固学的異常. *神経内科*. 52, 2000, 10-7.
- 10) 星野晴彦 ほか. 頸動脈アテローム血栓性病変に起因する脳梗塞 1) 病態診断と内科的治療法. *血栓と循環*. 12, 2004, 65-73.
- 11) Lammie, GA. et al. Recently Occluded Intracranial and Extracranial Carotid arteries relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke*. 30, 1999, 1319-25.
- 12) Fisher, M. et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke*. 36, 2005, 253-7.
- 13) Daniel, H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adult. *N Eng J Med*. 340, 1999, 14-22.
- 14) 星野晴彦. 脳卒中中の超音波診断. *日本内科学会雑誌*. 90 (6), 2001, 144-52.
- 15) de Bray, JM. et al. Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis*. 1997, 7, 289-96.
- 16) Polak, JF. et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery : an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study*. *Radiology*. 1998, 208, 649-54.
- 17) G. G. et al. Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *J Vasc Surg*. 1994, 20, 263-6.
- 18) Gronholdt, MM. et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 104, 2001, 68-73.
- 19) Grant, EG. et al. Carotid artery stenosis : Gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 229, 2003, 340-6.
- 20) Amarenco, P. et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 35, 2004, 2902-9.
- 21) The National Institute of Neurological Diagnosis and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 333, 1995, 1581-7.
- 22) 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2004. 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会(日本脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会. 篠原幸人 ほか 編. 東京, 協和企画, 2004.
- 23) Chinese Acute Stroke Trial Collaborate Group. randomized placebo-controlled trial of trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*. 349, 1997, 1641-9.
- 24) International Stroke Trial Collaborate Group. The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,345 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 349, 1997, 1569-81.
- 25) Chen, ZM. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40000 randomized patients from Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 31, 2000, 1240-9.
- 26) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 324, 2002, 71-86.
- 27) The Publications Committee for Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. A randomized controlled trial. *JAMA*. 279, 1998, 1265-77.
- 28) Mohr, JP. et al. A comparison of warfarin an aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 345, 2001, 1444-51.
- 29) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med*. 325, 1991, 445-53.
- 30) European carotid surgery trialist's collaborative group. MRC European Carotid Surgery Trial : interim results for symptomatic patient with severe (70 ~ 99 %) or with mild (0 ~ 29 %) carotid stenosis. *Lancet*. 337, 1991, 1235-43.
- 31) Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke*. 20, 1989, 844-9.
- 32) Goldstein, LB. External carotid artery stenosis. *Stroke*. 34, 2003, 2767-73.
- 33) Johnston, SC. et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 284, 2000, 2901-6.
- 34) Yadav, JS. et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. *N Engl J Med*. 351, 2004, 1493-501.

# 椎骨脳底動脈解離

高木 誠

TAKAGI Makoto/東京都済生会中央病院神経内科

7

脳動脈解離は若年脳卒中の原因として重要であり、本邦では頭蓋外よりも頭蓋内に、また頸動脈系よりも椎骨脳底動脈系に多く生じる特徴がある。臨床症候として、脳梗塞(特に Wallenberg 症候群)と解離性動脈瘤の破綻によるくも膜下出血が重要である。解離の診断には脳血管造影のほか、MRI および MRA が有力である。一般に脳梗塞例の予後は良好であるが、くも膜下出血例では急性期の再発により転帰不良となる例が少なくなく、外科的治療が必要となることが多い。

## はじめに

脳動脈解離は脳卒中の特殊な原因のひとつであるが、若年脳卒中では常に考慮すべき重要な疾患である。本邦の脳動脈解離は、欧米とは異なる特徴があることが知られているが、特に椎骨脳底動脈解離が多いことが特徴である。本稿では、厚生労働省循環器病委託研究「若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する多施設共同研究(SASSY-Japan)」によりまとめられた「脳動脈解離の診断と治療の手引き」<sup>1)</sup>を参考に、脳動脈解離、特に椎骨脳底動脈解離を中心として、その診断、治療のポイントを述べる。

によってそれぞれ分類される<sup>1)</sup>(表1)。

解離の原因は、外傷性と非外傷性(特発性)に分類される。外傷性は交通事故などの明らかな外傷が契機となって生じた動脈解離で、非外傷性はそれ以外のものをすべて含む。非外傷性の多くは明らかな基礎疾患や誘因を認めないが、一部に線維筋形成不全などの血管の脆弱性を示す基礎疾患がある例や、種々のスポーツ活動やカイロプラクティックなどに伴う頸部の回転や過進展(いわゆる minor trauma)が解離の誘因となる例がある<sup>2)</sup>。特に、カイロプラクティック後の動脈解離は、椎骨動脈解離との関連が強いとされている<sup>3)</sup>。また最近、片頭痛との関連性を強調する報告<sup>4)</sup>や、解離例の皮膚生検の電顕所見で膠原線維や弾性線維の異常が高率にみられたとの報告<sup>5)</sup>がある。

脳動脈解離はまた解離の部位により、頸動脈系と椎骨脳底動脈系に分類され、それぞれは、さらに頭蓋外(頸部)動脈解離、頭蓋内動脈解離、両者の合併例

## 定義と分類

脳動脈解離は脳を灌流する動脈に生じる解離で、解離の原因、部位、症候

### Key words

- 椎骨脳底動脈解離
- 解離性動脈瘤
- Wallenberg症候群
- くも膜下出血
- 壁内血腫

表1 脳動脈解離の病型分類

- A. 原因による分類
  - I. 外傷性
  - II. 非外傷性(特発性)
- B. 部位による分類
  - I. 頸動脈系
    - 1) 頭蓋外解離
    - 2) 頭蓋内解離
    - 3) 両者の合併例
  - II. 椎骨脳底動脈系
    - 1) 頭蓋外解離
    - 2) 頭蓋内解離
    - 3) 両者の合併例
  - III. 上記I, IIの合併
- C. 症候による分類
  - I. 無症候型
  - II. 脳虚血型
  - III. くも膜下出血型
  - IV. 上記II, IIIの合併型
  - V. その他の症候型(脳卒中以外の症候のみ)

(文献1より引用)

に分類される<sup>1)</sup>。

動脈解離の病態には、解離により血管腔の狭窄または閉塞を起こす場合と、逆に血管腔の拡張を起こす場合があり、両者はしばしば合併する。動脈が局所的に拡張した状態を解離性動脈瘤という<sup>2)</sup>。

### 本邦における 脳動脈解離の特徴

脳動脈解離は50歳以下の若年脳卒中の原因として重要である。本邦例の調査では、50歳以下の脳卒中中の3～4%を占める<sup>3)</sup>。動脈解離発症の平均年齢は40歳代で、男性に多くみられる。

解離の部位は、本邦では西欧諸国と異なり、頸動脈系よりも椎骨脳底動脈

系に多く、また頭蓋外(頸部)よりも頭蓋内に多い特徴がある<sup>1)</sup>。SASSY-Japanで集積された98例の本邦脳動脈解離症例の解析では、83%が椎骨脳底動脈系、17%が頸動脈系であった。頸動脈系では頭蓋内解離、頭蓋外解離が約半数ずつを占めるのに対し、椎骨脳底動脈系では頭蓋内解離が約8割を占め、頭蓋内椎骨動脈解離が多いことが本邦例の最大の特徴である。頭蓋外解離の多くが脳梗塞を生じ、くも膜下出血を生じることはまれであるのに対し、頭蓋内解離は脳梗塞とともにくも膜下出血を起こしやすい。したがって、頭蓋内椎骨動脈解離が多い本邦では、西欧諸国と比べ、動脈解離によるくも膜下出血の頻度が高いことが特徴である<sup>7)</sup>。

椎骨脳底動脈解離の本邦報告例 283

例についての検討<sup>7)</sup>では、頭蓋内解離が253例で頭蓋外解離(30例)より圧倒的に多く、また平均年齢が高かった。さらに頭蓋内解離では、外傷性や明らかな誘因のある例が頭蓋外解離より少なかった。頭蓋内解離253例中の動脈別の頻度は、椎骨動脈単独が204例(81%)で最も多く、次いで椎骨動脈+脳底動脈28例、脳底動脈単独14例、後下小脳動脈6例、後大脳動脈1例であった。

一般に椎骨動脈の外傷性解離の好発部位は頭蓋外のV3 portionであるが、ここは頸部の回転に伴って椎骨動脈に軽微な外傷が起こりやすいためと考えられている。一方、頭蓋内解離の好発部位は椎骨動脈が硬膜を穿通する部分から左右合流部まで(V4 portion)ある。椎骨動脈の血管構築は硬膜外と硬膜内では大きく異なり、硬膜内動脈の中膜は筋層が薄く、弾性線維が少ない。中膜の厚さは硬膜穿通部から急に薄くなるため、頭蓋内椎骨動脈の中膜は解離を起こしやすいと考えられる。また、頭蓋内椎骨動脈は外弾性板を欠き、外膜膠原線維層も薄いため、解離により容易に動脈の拡張を来し(解離性動脈瘤)、その破綻によりくも膜下出血を起こす。

### 脳動脈解離の臨床症候

動脈解離は臨床症候により、無症候型、脳虚血型(TIAまたは脳梗塞)、くも膜下出血型、上記の合併型、その他の症候型の5つに分類される<sup>1)</sup>(表