

1). 本邦における椎骨脳底動脈解離による脳卒中は、脳梗塞とくも膜下出血の報告例が約半数ずつを占める。まれに脳梗塞とくも膜下出血を同時に発症する例がある。

動脈解離の症候の特徴は、急性に起こる一側の頭部、頸部、顔面などの痛みであり、症例の75%は発症時に何らかの痛みを伴う。脳梗塞例では痛みが先行して、数日以内に虚血による症候が現れることが多いが、痛みだけで終わり、動脈解離と診断されていない例も少なくないと考えられる。くも膜下出血例では頭痛と同時に発症する例が多いが、なかには解離による痛みがくも膜下出血に先行することもある。

本邦では頭蓋内椎骨動脈解離が多いことを反映して、脳梗塞例では Wallenberg 症候群またはその亜型を呈することが多い<sup>7)</sup>。脳卒中の危険因子を伴わない若年者の Wallenberg 症候群では、その原因として動脈解離を疑うべきである。また、まれに脳卒中を伴わない内耳障害のみの報告例もある。

## 脳動脈解離の画像診断

動脈解離の診断のための画像検査は、解離腔を描出するために、できるだけ血管の走行と垂直な断面像を得ることが重要である。表2に、SASSY-Japanより提唱された脳動脈解離の診断基準を示す<sup>1)</sup>。

### 1. 脳血管造影

脳血管造影(4 vessel study)は、現

表2 脳動脈解離の診断基準

#### A. 画像診断基準

【確実例】下記のI、II、IIIのいずれかの基準を満たすもの

- I. 脳血管造影にて intimal flap または double lumen, pearl and string sign, string sign のいずれかの所見が認められる。
- II. MRI, MRA(断面像)にて intimal flap または double lumen が認められる。3D-CTA や超音波検査でも解離血管の断面像が十分に描出され、明らかな intimal flap や double lumen が認められた場合も同様の扱いとする。
- III. 下記のIV、V、VIのいずれかの所見が認められ、経時的に繰り返した画像検査にて各所見に明らかな変化が認められる。ただし、解離以外の原因が否定的な場合のみに限る。

【疑い例】下記のIV、V、VIのいずれかの基準を満たすもの

- IV. 脳血管造影にて上記Iに挙げた所見以外の動脈解離が示唆される非特異的所見(pearl sign, tapered occlusion)が認められる。
- V. MRA 血管像にて脳血管造影上の pearl and string sign, string sign, pearl sign, tapered occlusion に相当すると考えられる所見が認められる。
- VI. MRI T1 強調画像にて壁内血腫が示唆される高信号が認められる。

#### B. 病理診断基準

【確実例】

- VII. 手術時の摘出標本または剖検により、病理学的に脳動脈解離と診断されたもの。

(文献1より引用)

在でも解離の診断に最も有用な検査であり、特にくも膜下出血例では必須の検査法である。しかし、脳血管造影では動脈解離に最も特異的な所見である intimal flap と double lumen が証明されることは少ない。pearl and string sign は動脈瘤様の拡張と同時に、その近位部または遠位部の動脈に狭窄像を伴う所見(図1)、string sign はある一定の長さを持つ鋸歯状の狭窄像で、いずれも動脈解離に比較的特異性が高い<sup>8)</sup>。その他の所見(動脈瘤様の局所的な血管拡張のみ(pearl sign)、先細り状の閉塞(tapered occlusion)など)もしばしばみられるが、必ずしも動脈解離に特異的な所見とはいえない。

### 2. MRI および MRA

動脈解離の非侵襲的画像検査としては、現在のところ MRI および MRA が最も優れ、動脈解離に特異的な所見が得られた場合は、診断に必ずしも脳血管造影を必要としない。

MRI および MRA では、しばしば解離に特異的な所見である intimal flap と double lumen(真腔と偽腔)を検出できる。MRI 水平断では T2 強調画像が特に有用である(図2)。また、MRA では血管の走行と垂直な断面像が解離の検出に有用であることが多いので、血管像と合わせて元画像も検討すべきである。

MRI において解離に際して最も高

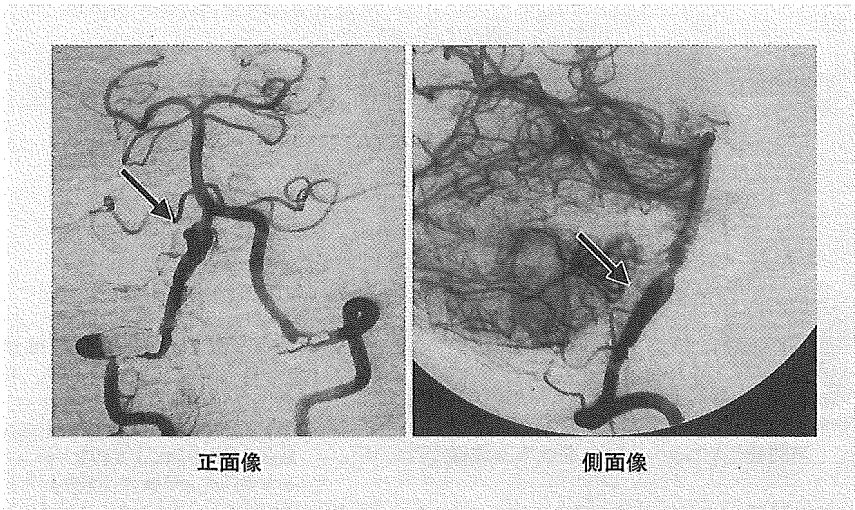


図1 Pearl and string sign(椎骨動脈造影, 33歳男性, くも膜下出血例)  
頭蓋内の右椎骨動脈に動脈瘤様の拡張があり(矢印), その遠位に狭窄がみられる。

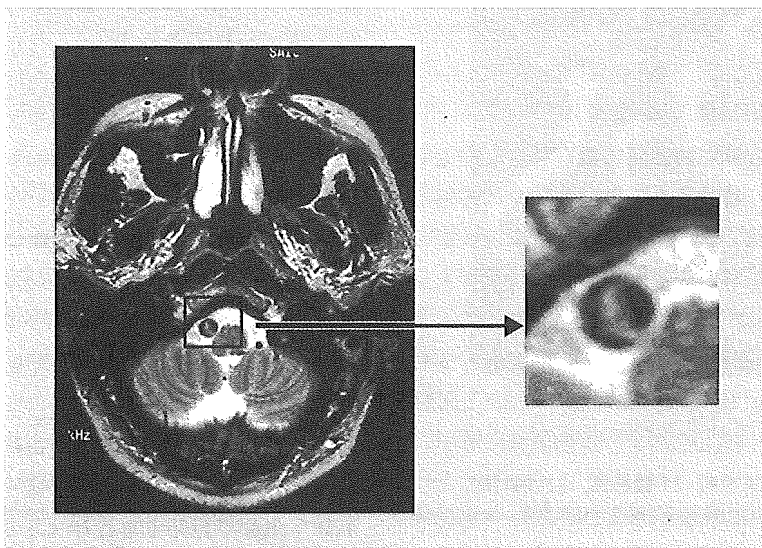
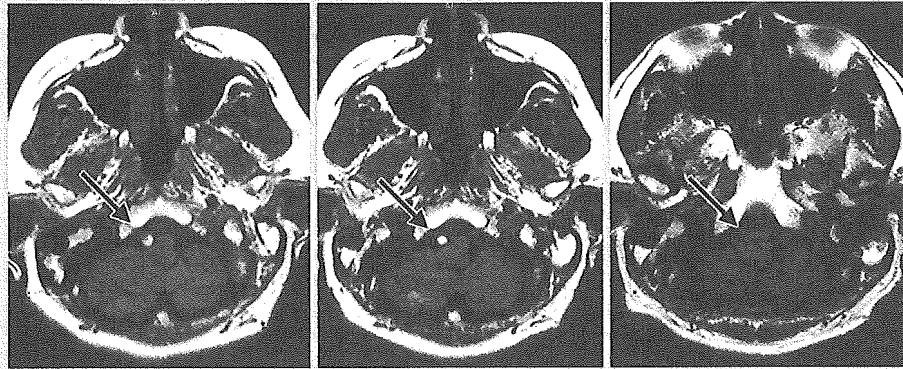


図2 Intimal flap and double lumen(MRI T2強調画像, 59歳男性, 頭痛例)  
右椎骨動脈は拡張し, 内部に intimal flap がみられ, double lumen を形成している。

頻度に見られる所見は, 壁内血腫 (intramural hematoma) である (図3). 通常, 動脈の水平断にて真腔による円形の flow void を取り囲むように, T1 強調画像で三日月型の高信号として描出される (crescent sign). 壁内血腫は脳内血腫と同様の信号強度の変化を示し, 高信号は急性期から亜急性期 (およそ発症7日~3ヵ月) にかけての血腫内のメトヘモグロビンの存在を反映する. ただし発症間もない急性期, また慢性期には, 解離であっても陽性所見が得られないことも多いので, 検査時期に注意する必要がある<sup>9)</sup>. 壁内血腫の形成は解離に特異的な所見であるが, T1 強調画像における動脈内の高信号は, 解離以外に MRI 上の種々のアーチファクト, 血管内血栓などでもみられるため, 単独では必ずしも特異度が高い所見とはいえない.

### 3. 画像所見の経時的変化

脳動脈解離では, 解離に伴う画像所見がしばしば経時的に変化することが特徴である. これは解離の進展, 壁内血腫の吸収, 動脈瘤内の血栓形成, re-entry などの局所病態のさまざまな変化により生じるものと考えられ, 経過とともに画像検査を繰り返すと, 約75%に所見の変化が捉えられる. 急性期には狭窄度の悪化や狭窄から閉塞への進行, 新たな動脈瘤の形成など所見の悪化がみられることが多いが, 亜急性期から慢性期には, 急性期にみられた画像所見は改善または消失することが多い (図4). 解離の経時的変化の観察には MRI や MRA, 超音波検査



発症 1 週間後

発症 7 週間後

発症 5 ヶ月後

図 3 壁内血腫とその推移 (MRI T1 強調画像, 47 歳男性, 脳梗塞例)  
発症 1 週間後と 7 週間後には右椎骨動脈に壁内血腫による高信号がみられるが, 5 ヶ月後には消失している。



発症 2 週間後

発症 3 ヶ月後

図 4 解離による椎骨動脈閉塞とその再開通 (MRA, 31 歳男性, 脳梗塞例)  
発症 2 週間後の MRA では左椎骨動脈に閉塞がみられる。矢印部の高信号は壁内血腫を示す。発症 3 ヶ月後には椎骨動脈は再開通している。

などの非侵襲的検査法が適している。

## 脳動脈解離の予後

本邦の椎骨脳底動脈解離の報告例で

は, 死亡率は脳梗塞例の 8%, くも膜下出血例の 23% で, くも膜下出血例の予後が不良であった<sup>7)</sup>。これは, くも膜下出血例の約 30% が急性期に再出血を起こし, 再出血例の約半数が死亡するためである。脳梗塞例の急性期再発は少なく(約 5%), 一般に予後は良好であるが, 解離が脳底動脈に及ぶ例では転帰不良となることが多い<sup>7)</sup>。しかし最近, 脳底動脈解離例でも転帰良好例であった症例報告も散見される<sup>9)</sup>。再発病型は通常, 発症病型と同じであるが, 時にくも膜下出血例が脳梗塞で再発することや, 脳梗塞例がくも膜下出血で再発することがある。明らかな解離性動脈瘤を伴う脳梗塞例では, くも膜下出血の発症にも注意すべきである。急性期を過ぎた慢性期の再発率は低い<sup>10)</sup>。

## 急性期の治療

脳動脈解離の急性期治療には、脳血管障害に対する一般的治療のほかに、解離に特有の病態に対する内科的治療と外科的治療(血管内治療を含む)がある。

解離に伴う脳梗塞急性期の病態には、解離部に形成される血栓が重要であるとの考えから、虚血例には抗凝固療法または抗血小板療法が推奨されている。しかし、現在のところその有効性を裏づける明らかなエビデンスはなく、特にくも膜下出血の合併が少ない頭蓋内解離における抗血栓療法の実施には、十分な注意が必要である<sup>11)</sup>。

くも膜下出血例は急性期の再出血に

より転帰不良となる例が多いので、早期に proximal occlusion (ligation), trapping, wrapping, clipping などの手術、または血管内治療が必要となる<sup>12)</sup>。しかし、各治療法の適応や有効性については、いまだ議論が多い。

### ●文献

- 1) 高木 誠：若年脳卒中診療の手引き。循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研究者 国立循環器病センター 峰松一夫)。国立循環器病センター、大阪、2003、pp85-90
- 2) Mokri B: Uncommon Causes of Stroke. Cambridge Univ Press, Cambridge, 2001, pp211-229.
- 3) Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ et al: Neurology 60: 1424-1428, 2003
- 4) Tzourio C, Benslamia L, Guillon B et al: Neurology 59: 435-437, 2002
- 5) Brandt T, Orberk E, Weber R et al: Neurology 57: 24-30, 2001
- 6) 矢坂正弘, 峰松一夫：若年脳卒中全国調査における脳動脈解離症例の検討。若年脳卒中診療の手引き。循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研究者 国立循環器病センター 峰松一夫)。国立循環器病センター、大阪、2003、pp91-95
- 7) 高木 誠：脳神経 54: 203-211, 2002
- 8) 細矢 貴亮：神経内科 59: 369-379, 2003
- 9) 桂 賢一, 平野照之, 橋本洋一郎ほか：脳卒中 26: 453-460, 2004
- 10) Touze E, Gauvrit J-Y, Moulin T et al: Neurology 61: 1347-1351, 2003
- 11) 山脇健盛：神経内科 59: 385-391, 2003
- 12) 水谷 徹：神経内科 59: 392-402, 2003

5. 脳

# Q<sup>36</sup> 脳梗塞治療における t-PA の適応と効果について教えてください



東京都済生会中央病院神経内科 荒川 千晶 (Arakawa, Chiaki)

東京都済生会中央病院副院長 高木 誠 (Takagi, Makoto)

## A はじめに

脳梗塞は一旦発症してしまえば重症度に差はあるものの何らかの機能低下を余儀なくされる疾患である。発症した脳梗塞に対しては根本的な治療は困難で、その後のリハビリテーションによりできるだけ機能回復を図ることが重要と考えられていた。しかし、1996年に米国で tissue plasminogen activator (t-PA) が認可されたことにより脳梗塞の治療は新たな展開を迎えることとなった。すなわち脳梗塞を“brain attack”と認識し、発症3時間以内に血栓溶解療法を行うことで、機能予後の著明な改善が得られることが証明され、超急性期治療が重要視される時代となったのである。

超急性期治療、すなわち血栓溶解療法の中で現在有効性が示されているものには、脳梗塞発症3時間以内の t-PA 静脈内投与と脳梗塞発症6時間以内の prourokinase (proUK) 動脈内投与の2つの方法がある。本稿ではこれらの治療について解説する。

## 血栓溶解療法とは？

ひとたび脳梗塞が発症すると、梗塞巣の中心部は直ちに不可逆的変化を生じてしまうが、その周辺の残存血流が存在する領域は ischemic penumbra と呼ばれ、早期の血流再開により不可逆的変化を免れると考えられている。血栓溶解療法を施行することにより、早期の血流再開を図ることで、可能な限り ischemic penumbra を救済し、梗塞巣の増大を防止することが血栓溶解療法の目的である。

## t-PA

1995年に初めて National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の報告により t-PA 静脈内投与の有効性が示された。この報告によると、脳梗塞発症3時間以内の症例に t-PA (アルテプラゼ 0.9 mg/kg) もしくはプラセボを静脈内投与したところ、3ヵ月後の機能予後を NIH stroke scale, Barthel Index, Modified Rankin Scale, Glasgow Outcome Scale を

用いて評価すると、t-PA 投与群において機能予後の有意な改善を認められた。また機能損失を全く認めないか、もしくは最小限に留まるような機能予後良好症例が少なくとも t-PA 投与群において 30% 多いという結果が得られた。発症 36 時間以内の症候性脳出血の発症は t-PA 投与群において有意に多く認められた (t-PA 投与群 6.4%, プラセボ群 0.6% :  $p < 0.001$ ) もの、発症 3 時間以内の t-PA 投与の有効性が示された結果であった<sup>1)</sup>。この報告の後、t-PA は世界各国で認可されることとなる。

次いで、発症 6 時間以内の t-PA の有効性を探る目的で、1998 年ヨーロッパから ECASS II (European Cooperative Acute Stroke Study II) が発表された。その結果 t-PA (アルテプラゼ 0.9 mg/kg) 投与群ではプラセボ投与群に比し脳出血の合併が有意に多く、t-PA の有効性は示されない結果となった<sup>2)</sup>。

1999 年には北米より ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke) 試験が発表された。この試験では発症から 3~5 時間を治療開始時期として、t-PA の有

効性が検討されたが、t-PA (アルテプラナーゼ 0.9 mg/kg) 投与群において脳出血の発症が有意に多く、t-PA の有効性は認められなかった<sup>2)</sup>。

以上の報告をまとめると表 1 のような結果となる。これらの報告により t-PA は発症 3 時間以内の脳梗塞には有効性が示され、欧米では超急性期脳梗塞治療のスタンダードとして認識されている。

t-PA は発症から 3 時間以内と厳しい制限が設けられており、t-PA の治療可能時間の延長や治療効果を上げるために各種薬剤の併用が検討されている。2003 年には glycoprotein IIb/IIIa 拮抗薬である tirofiban を中大脳動脈閉塞症例に用いた報告が発表されているが、中大脳動脈の高い再開通率を認め、症候性出血の合併は認められないという結果であった<sup>5)</sup>。小規模研究のため今後のさらなる検討が期待されることである。2004 年には脳保護薬である edaravone と t-PA の併用により therapeutic time window が延長可能かどうかにつき動物実験の報告が発表された。その結果 edaravone と t-PA 併用群では生存率が高く、梗塞巣の縮小を認めるという結果が得られ、併用の有効性が示唆された<sup>6)</sup>。こちらも今後の研究が期待される。

本邦においても t-PA 投与に関するオープン試験 (J-ACT) が終了した。t-PA の投与プロトコルは NINDS 試験に準じて行われたが、投与量は 0.6 mg/kg とされた。t-PA 投与群では発症 90 日後の改善度は NINDS 試験とほぼ同等であった。また、発症 36 時間以内の症候性脳出血の発症率も 5.8 % と NINDS 試験と比し同程度の結果が得られ、t-PA の有効性が示された。この結果に基づき、本邦でもまもなく t-PA が承認され、臨床使用可能となると思われる。

## proUK

1999 年急性期脳梗塞に対し、血栓溶解療法の動脈内投与が有効であるという臨床試験の結果が報告された。PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) という試験で、発症 6 時間以内の脳梗塞症例で、血管撮影にて中大脳動脈閉塞が確認された患者が対象となった。これらの患者を proUK 9 mg 動脈内投与にヘパリンを併用した群とヘパリン単剤のみ投与した群の 2 群に分けて検討したところ、proUK とヘパリンを併用した群において、24 時間以内に症候性脳出血を発症する率は高かった (proUK + ヘパリ

ン投与群 10 %、ヘパリン単剤群 2 % : p = 0.06)。しかし、proUK とヘパリンの併用群において、発症 90 日後における機能予後の有意な改善を認めたり。しかし、現在のところ米国でも proUK の動脈内投与は承認されていない。

本邦でも発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞症例を対象とした urokinase による血栓溶解療法の試験 (MELT-Japan) が行われている。登録症例数が予定数に達していないため、明確な結果は出していないが、urokinase 投与群において有効性が示唆される傾向が示されており、今後の症例集積が期待される。

## おわりに

欧米にて承認されていた t-PA が本邦でも臨床の現場で使用できる日が近づいてきた。発症 3 時間以内という厳しい制約が存在するものの、その効果は十分に認められており、適応症例に対しては積極的に使用すべきと思われる。しかし、出血性合併症の問題もあり、t-PA 投与に関しては適応症例を厳格に判断する必要がある。また、発症 3 時間以内に来院してもらうためには一般市民への脳卒中に関する啓蒙が重要である。

表 1 t-PA 投与に関する主な臨床試験の成績

試験名	発表年	薬剤	発症から投与まで	90 日後の mRS 0-1 の率 (t-PA 群 vs プラセボ群)	36 時間以内の症候性脳出血の頻度 (t-PA 群 vs プラセボ群)
NINDS	1995	t-PA 0.9 mg/kg 静注	3 時間以内	39 % vs 26 %	6.4 % vs 0.6 %*
ECASS II	1998	t-PA 0.9 mg/kg 静注	6 時間以内	40.3 % vs 36.6 %	8.8 % vs 3.4 %
ATLANTIS	1999	t-PA 0.9 mg/kg 静注	3 ~ 5 時間	42.3 % vs 38.9 %	7.0 % vs 1.1 %**

\* : p < 0.001

\*\* : 発症 30 時間以内の症候性脳出血

今後は t-PA 投与時間拡大のため、glycoprotein IIb/IIIa 拮抗薬や脳保護薬をはじめとした併用薬の研究の進展も期待される。

References

- 1) 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
- 2) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352 : 1245-1251, 1998
- 3) Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al, for the ATLANTIS Study investigators : Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset : the ATLANTIS study : a randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2019-2026, 1999
- 4) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al, for the PROACT investigators : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke : the PROACT II study : a randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
- 5) Straub S, Junghans U, Jovanovic V, et al : Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 35 : 705-709, 2004
- 6) Zhang W, Sato K, Hayashi T, et al : Extension of ischemic therapeutic time window by a free radical scavenger, Eदारavone, reper-fused with tPA in rat brain. *Neurol Res* 26 : 342-348, 2004

5. 脳

# Q<sup>44</sup> 頭蓋内・頸部動脈解離の抗血栓療法について教えてください



慶應義塾大学医学部神経内科専任講師 星野 晴彦 (Hoshino, Haruhiko)  
東京都済生会中央病院副院長 高木 誠 (Takagi, Makoto)

## A 動脈解離による脳卒中について

頭部および頭蓋内動脈解離は、欧米では全脳梗塞の原因の2%をしめ、若年者の脳梗塞の原因の10~25%とされている<sup>1)</sup>。本邦においても平成12年度に行われた全国調査7,245例のうち脳動脈解離は84例(1.2%)にみられ、50歳以下では3.8%と若年者の脳卒中の原因として重要な病態である<sup>2)</sup>。

動脈解離による脳卒中は、臨床症状から脳虚血とくも膜下出血、解離部位から、頭蓋内と頭蓋外、解離血管から頸動脈系と椎骨脳底動脈系に分けられる。平成12年度の全国調査では脳動脈解離60例のうち、34例がTIA、41例が脳梗塞、16例がくも膜下出血を呈しており、解離部位としては、頭蓋外内頸動脈7%、頭蓋内内頸動脈系18%、頭蓋外椎骨動脈15%、頭蓋内椎骨脳底動脈系60%であり<sup>2)</sup>、欧米の報告では頭蓋外内頸動脈解離が多いのに対して、本邦では頭蓋内椎骨動脈解離が多いことが特徴である。

くも膜下出血を来した場合には、再破裂の危険性も高く、何らかの脳

外科的な治療が必要である。動脈解離のうち抗血栓療法の適応を考慮する必要があるのは、くも膜下出血を来していない症例ということになる。

動脈解離による脳梗塞の発生機序としては、内頸動脈解離症例の65%の脳梗塞イベントのうち、92.3%は塞栓性と考えられる梗塞パターンを呈すること<sup>3)</sup>、内頸動脈解離症例で経頭蓋超音波検査(Transcranial Doppler 検査: TCD)を行ったところ、59%に微小塞栓信号 Microembolic Signal (MES)があり、MESのある症例で脳卒中を呈している症例が多かった<sup>4)</sup>ことから、解離による血管内腔減少に伴う灌流圧低下による血流不全よりも、動脈原性の脳塞栓症による脳梗塞が多い<sup>5)</sup>と考えられ、これを予防することが重要である。

## 頭蓋外動脈解離の抗血栓療法

頭蓋外動脈解離では、動脈瘤を形成しても、頭蓋内に動脈解離が進展しない限りくも膜下出血となることはほとんどないため、抗血栓療法を積極的に行うことが多い。

頭蓋外内頸動脈解離に対する抗血

栓療法については、Cochrane Reviewで、Randomised Studyの報告はないものの、Non Randomised Study 327例の結果からは、抗血小板薬投与109例中2例(1.8%)、抗凝固薬投与218例中4例(1.8%)が死亡、抗血小板薬投与59例中14例(23.7%)、抗凝固薬投与119例中17例(14.3%)で死亡または後遺症となり、抗血栓治療の行われなかった91例中23例(25.3%)が死亡、13例(14.3%)が後遺症を来していた。予後から見ると、抗血小板薬投与157例中6例(3.8%)、抗凝固薬投与414例中5例(1.2%)、抗血栓治療されなかった91例中3例(3.3%)で再発が報告され、抗血栓療法の必要性和抗血小板薬と抗凝固薬の優劣に関しては結論できないとされている<sup>6)</sup>。

t-PAによる血栓溶解療法に関しては、11例の内頸動脈解離に発症7時間以内にt-PA(0.8mg/dL)を投与し、4例ではmRSが0~1と予後良好であり、血管撮影上は1例で頭蓋内への進展が認められたにもかかわらず、危険性はそれほど高くなかったことが報告され<sup>7)</sup>、過去の文献を合わせた30例の頸動脈解離



の血栓溶解療法の検討からも、壁在血栓の進展による二次的な合併症はなく、19例の経静脈投与群の42%は予後良好、局所血栓溶解11例の55%が予後良好、全体の13%で死亡があり、血栓溶解療法が有効な可能性のある<sup>9)</sup>ことが報告されている。

急性期以降の予後に関しては、当初正常と思われた動脈に再解離が起こるのは最初の1月で2%、その後は年間1%、しかも、再発時の解離する血管は最初の解離とは別の血管であること<sup>9)</sup>、内頸動脈解離による血管狭窄あるいは閉塞が一過性の場合も持続している場合も、その後の長期的な転帰として同側の頸動脈領域の脳梗塞の年間発症率は、それぞれ、0.3%、0.7%であり、抗凝固療法投与率による差は見られていない。再発率が低いことから血管形成による合併症の危険性を考慮すると、血管形成術も行う必要はないのかもしれない<sup>10)</sup>とされている。

具体的な抗血栓療法の方法として、Schievinkらは、2~3ヵ月以内に高率に再開通すること、抗凝固療法を中止後の症状の再発は3~6ヵ月後に起こり、6ヵ月以降はまれであることから、まず抗凝固療法としてINR 2~3を目標に開始し、3ヵ月後の評価で解離所見が改善していれば中止、改善がなければさらに3ヵ月後に評価し直し、そこで改善がみられれば中止、改善がなければ抗血小板療法を行うとしている。ただし、最初の診断時にすでに大梗塞となりmass effectがあるような場合や出血性梗塞、解離が頭蓋内に進展していたり、頭蓋内に動脈瘤を形成している場合、その他出血性病

変などで抗凝固療法が禁忌となる場合は最初から抗血小板療法を開始し、3ヵ月後、6ヵ月後の評価で治療を継続するか否かを決定する<sup>11)</sup>、としている。

動脈解離後のTCDによるMESを測定すると抗血小板薬および抗凝固薬の効果をモニターするのに有効であること<sup>9)</sup>が報告されている。

### 頭蓋内動脈解離の抗血栓療法

頭蓋内の動脈解離では、脳虚血症状で発症しても、解離腔が外膜を破綻すると、くも膜下出血となる可能性があり、抗血栓療法に関しては、議論あるところである。

抗凝固療法を行ったところ、1例の拡張性変化を伴う7例で良好な転帰をたどった<sup>12)</sup>という報告もあり、血管造影やMRアンギオで血管拡張を伴わない動脈解離に対しては、抗凝固療法や抗血小板薬を積極的に投与する施設が多いが、エビデンスとして十分なものはない。診断精度の向上に伴い、これまで極めて予後不良と考えられていた脳底動脈解離に対しても抗凝固療法によって、転帰良好な症例も報告されている<sup>13)</sup>。

その一方で、21例の虚血発症例でその後に3例(14.3%)がくも膜下出血を来し、動脈瘤の拡張、解離の進行を認めた症例<sup>14)</sup>があり、必ずしも予後が良好とは言えない症例があること、全国調査でも118例中4例(3.4%)で経過中にくも膜下出血があり、全例が椎骨脳底動脈系病変であり、1例はproximal occlusion後、2例は抗血小板薬投与中であったことが報告されている<sup>15)</sup>。虚血発

症の頭蓋内椎骨動脈解離でくも膜下出血を起こした症例の血管造影所見を検討した報告では7例中6例では拡張性変化があり、くも膜下出血となったのは虚血発症後2日から2年で7例中5例は9日以内であったことが報告されている<sup>16)</sup>。

これらの報告からは、頭蓋内椎骨動脈解離の治療としては、抗血栓療法は必要なく、血圧の厳密な管理と安静のみで十分であるとする意見もある<sup>17)-19)</sup>。

少なくとも発症直後の3週間ぐらいの間には、動脈瘤の形成や拡張が起こることがあるため、血管造影やMRA、CTAなどによる再検査を行うこと<sup>18)</sup>、動脈の拡張性変化を認めた場合には抗凝固療法は避けた方がよい<sup>20)</sup>と、考えられる。

### References

- 1) Schievink WI : Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 344 : 898-906, 2001
- 2) 矢坂正弘, 峰松一夫 : 若年脳卒中全国調査における脳動脈解離症例の検討. In 若年者脳卒中診療の手引き. 循環器病研究委託費12指-2若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国他施設共同研究. 峰松一夫(編) : 国立循環器病センター内科脳血管部門, 大阪, pp 91-95, 2003
- 3) Lucas C, Moulin T, Deplanque D, et al : Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke* 29 : 2646-2648, 1998
- 4) Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, et al : Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 27 : 1226-1230, 1996

- 5) Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, et al : Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke* 35 : 482-485, 2004
- 6) Lyrer P, Engelter S : Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* : CD 000255, 2003
- 7) Derex L, Nighoghossian N, Turjman F, et al : Intravenous tPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery dissection. *Neurology* 54 : 2159-2161, 2000
- 8) Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, et al : Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection : analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 59 : 549-553, 2002
- 9) Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM : Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 330 : 393-397, 1994
- 10) Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, et al : Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis : Long-term outcome. *Neurology* 60 : 271-275, 2003
- 11) Schievink WI : The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol* 15 : 316-321, 2000
- 12) Pelkonen O, Tikkakoski T, Leinonen S, et al : Intracranial arterial dissection. *Neuroradiology* 40 : 442-447, 1998
- 13) 桂 賢一, 平野照之, 橋本洋一郎, 他 : 良好な転帰をとった脳底動脈解離による脳梗塞の2例. *脳卒中* 26 : 453-460, 2004
- 14) Naito I, Iwai T, Sasaki T : Management of intracranial vertebral artery dissections initially presenting without subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 51 : 930-937 ; discussion 937-938, 2002
- 15) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫, 他 : 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報). *脳卒中の外科* 26 : 79-86, 1998
- 16) 稲垣 徹, 斉藤孝次, 平野 亮, 他 : 虚血発症後14日目にクモ膜下出血をきたした椎骨動脈解離性病変の1例. *脳神経外科* 28 : 997-1002, 2000
- 17) Kitanaka C, Tanaka J, Kuwahara M, et al : Nonsurgical treatment of unruptured intracranial vertebral artery dissection with serial follow-up angiography. *J Neurosurg* 80 : 667-674, 1994
- 18) Nakagawa K, Touho H, Morisako T, et al : Long-term follow-up study of unruptured vertebral artery dissection : clinical outcomes and serial angiographic findings. *J Neurosurg* 93 : 19-25, 2000
- 19) 小野純一 : 脳動脈解離の診断と治療方針. *Modern Physician* 23 : 1597-1600, 2003
- 20) 山脇健盛 : 頭頸部動脈解離に対する抗血栓薬療法. *Clinical Neuroscience* 20 : 197-198, 2002

## 外来診療での神経・筋疾患患者の 訴えのとらえ方

### めまいがする

高木 誠\*

# Key Words

めまい  
良性発作性頭位めまい  
前庭神経炎  
椎骨脳底動脈循環不全  
眼振

\* 東京都済生会中央病院神経内科

めまい患者の診断の第一歩は上手な病歴の聴取である。次に病歴の内容を整理し、めまいがどのような病態で起こっているのかについて考える。そして、最後にその病態の中で最も考えられる原因を特定していく。

### 病歴の聴取

#### 1. 類似した内容の「患者のこぼし」

患者がめまいとして訴える症状には、様々な内容のものが含まれている。自分または周りが回っている、前後に倒れそうになる、地面がせり上がってくる、周囲の物が傾いている、眼の前が暗くなる、血の気が引く、気が遠くなる、頭がくらくらする、ふらっとする、立ちくらみがする、ふらふらする、まっすぐに歩けない、身体が傾く、雲の上を歩いている感じ、バランスがうまくとれない、頭の中がもやもやするなどの内容がめまいとして訴えられることが多い。また、めまいの内容は必ずしも単独ではなく、2つ以上の内容のめまいが同時に存在することも少なくない。

#### 2. どのような質問をしたらよいか

まず患者の訴えるめまいの性状が、上記の

どのような内容であるのかを明らかにすることが重要である。その後で、めまいの時間経過、持続時間、誘因、随伴症状、合併症と内服薬について聴いていく。

#### ① 時間経過（急性か慢性か）

めまいの発症とその後の経過が急性であるか、慢性であるかは緊急度の判定にも必要である。急性発症のめまいでは、常に脳出血や脳梗塞などの脳卒中の可能性を念頭において診察を進めていく必要がある。慢性に経過しているめまいでは、経過とともに症状が悪化しているのか、変化がないのか、改善しているのかを明らかにする。

#### ② 持続時間

めまいの持続が一過性であるか、持続性であるかは鑑別診断に重要である。一過性のめまいでは持続時間が1分以内か、数分程度か、数時間であるのかを区別しておく。

#### ③ 誘因

多くのめまいには誘因または悪化要因がある。最も多い誘因は頭位、体位の変化であり、前庭機能障害によるめまいではベッドからの起き上がり、寝返りや頭部を上下させたり、回転する動作が誘因となる。臥位、座位では

何ともないのに、起立、歩行に伴って生じるめまいは平衡機能に問題がある可能性が高い。起立時に生じる一過性のめまいでは起立性低血圧を考慮する。

④随伴症状

難聴や耳鳴りなどの蝸牛症状の有無は末梢性、中枢性めまいの鑑別に重要である。嘔気、嘔吐は急性の前庭機能障害によるめまいに伴うことが多い。脳血管障害では構音障害、複視、四肢の運動障害や感覚障害、歩行障害など、他の脳幹・小脳症状を伴うことが一般的である。めまいとともに動悸や冷汗があり、周囲の人から顔色が真っ青と言われたとの情報があれば、血圧低下がめまいの原因であることが想像できる。原因の特定が難しそうなめまいでは、不安、抑うつなどの精神症状の有無にも注意する。

⑤合併症と内服薬

脳卒中の既往歴や危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動など）の有無は重要な情報である。また、めまいの原因となることが多い薬物の内服歴や治療歴についても聴いておくべきである。高齢者では複合的な要因がめまいやふらつきの原因となっていることが多いので、平衡機能に影響を与えるような視力障害（白内障など）、感覚障害（糖尿病性末梢神経障害や頸椎症など）の治療歴の有無も聴いておく。

**めまいの病態による分類**

めまいはその原因となる病態によって回轉型めまい、失神型めまい、動揺型めまいに分類すると理解しやすい<sup>1)</sup>。

1. 回轉型めまい

回轉型めまいとは「自分または外界が動いていないのに動いているように感じる異常感覚 (illusion of movement)」のことである。目が回るという回転性の訴えが多いので回轉型めまいと総称するが、前後に倒れそうになる、

地面がせり上がってくる、周囲の物が傾くなどの非回転性の illusion of movement もここに含まれる。

回轉型めまいは末梢または中枢前庭機能の急性の破綻によって起こる<sup>2)</sup>。原因となる主な疾患を表1にあげるが、中枢性の原因としては緊急度の高い脳幹、小脳の脳血管障害が多いので、この型のめまいでは中枢性、末梢性の鑑別が重要である（表2）。

①一過性のめまい

末梢性の原因として良性発作性頭位めまい benign paroxysmal positional vertigo (BPPV)、中枢性の原因として椎骨脳底動脈循環不全 vertebrobasilar insufficiency (VBI) の頻度が高く、両者の鑑別が重要である。

BPPV はめまいの原因として最も多い疾患で、卵形囊の耳石の一部が壊れて半規管内に入り込むことがその病態と考えられている。頭部外傷に続発することもあるが、明らかな原因が認められないことが多い。BPPV の最大の特徴は、ある特定の頭位や体位をとったときに生じる一過性の回転性めまいで、持続時間は通常1分以内である。診断のポイントはめまいが必ず頭位、体位の変換に伴って起こることを明らかにする点である。めまいと同時に軽度の嘔気を生じることはあるが、嘔吐はまれで、その他の神経症状を伴うことはない。

一方、VBI は椎骨脳底動脈系の一過性脳虚血発作 (TIA) であり、通常は一過性のめまいとともに、構音障害、複視、視野障害、半身の脱力・失調・しびれなどを伴うことが特

表1 回轉型めまいの原因となるおもな疾患<sup>1)</sup>

	一過性めまい	持続性めまい
末梢性めまい	良性発作性頭位めまい	前庭神経炎 メニエール病 突発性難聴
中枢性めまい	椎骨脳底動脈循環不全	脳幹、小脳の脳血管障害

表2 急性の末梢性めまいと中枢性めまいの鑑別<sup>1)</sup>

	末梢性めまい	中枢性めまい
めまいの性状	回転性>非回転性	非回転性>回転性
めまいの強さ	強い	一般に末梢性より軽い
めまいの持続	一般に数日以内	しばしば数日以上
代表的な眼振	定方向性水平回旋混合性眼振	注視方向性眼振
眼振の増強する方向	健側注視	しばしば患側注視
倒れる方向	患側	不定
耳鳴, 難聴	しばしば伴う	一般に伴わない
中枢神経症候の随伴	なし	あり

徴である。しかし、一過性の回転型めまいが VBI の症状として単独に起こることもまれではなく、その後に重篤な脳幹・小脳梗塞を発症することもあるので注意が必要である<sup>3)</sup>。末梢前庭は脳底動脈から分岐する前下小脳動脈の枝である内耳動脈によって灌流されているので、椎骨脳底動脈系の循環不全により末梢前庭の虚血が起こることが原因とされる。BPPV との鑑別は安静時にもめまいを生じ得ること、持続時間は一般に秒の単位ではなく分の単位（多くは数分以内）であること、脳血管障害の危険因子があることなどがポイントである。

②持続性のめまい

末梢性の原因の代表は前庭神経炎 vestibular neuritis<sup>4)</sup> である。前庭神経のウイルス感染が原因と考えられているが、確証に乏しい。前庭神経炎は急性発症の激しい回転型めまい、嘔気・嘔吐、平衡障害が特徴である。症状が強いので患者の多くは救急外来を受診する。難聴、耳鳴りなどの蝸牛症状は伴わないが、伴う場合にはメニエール病、突発性難聴などを考える必要がある。

一方、前庭神経炎と最も鑑別を要する中枢性めまいは、脳幹・小脳の脳卒中（脳梗塞と脳出血）である。特に前庭系との関係が深い延髄、小脳の脳卒中では前庭神経炎と類似した激しい回転型めまい、嘔気・嘔吐がみられることも多く、症状だけからは末梢性、中枢性の鑑別が困難なことも少なくない。この場

合は、後述する神経学的診察所見が重要である。小脳出血や椎骨脳底動脈解離による脳幹・小脳梗塞では発症時に頭痛や頸部痛を伴うことが多いので、めまいと同時に痛みがあるかどうか明らかにしておく必要がある。また、延髄梗塞（Wallenberg 症候群）では嚥下障害、嘔声も高率に合併するので、その有無にも注意する。

2. 失神型めまい

失神型めまいは目の前が暗くなる、血の気が引く、気が遠くなるなどと訴えられるめまいで、失神の前兆と考えられるものである。一過性の血圧低下による全脳虚血（いわゆる脳貧血）がその病態であるので、前庭系や脳神経系よりも循環器系の原因検索をまず第1に考えるべきものである。ただし、急性の消化管出血の患者がめまいを主訴に来院することもあるので、吐血や下血の有無もチェックしておくべきである。

失神型めまいの原因の多くは血管迷走神経反射、起立性低血圧、過換気症候群、薬剤の影響などであるが、時には心室頻拍や高度徐脈などの重篤な不整脈が原因となることもあるので、明らかな誘因や前兆がなく起こる失神型めまいや、動悸や胸痛を伴うめまいでは、まず心原性失神を念頭においてその後の検索を進めていく必要がある。

過換気症候群では低 CO<sub>2</sub> 血症により脳血管の収縮が起こり、血圧低下を伴わずに脳血流量が減少して失神型めまいを生じる。通常は

パニック発作時の一症状としてみられるので、発作が起こった状況やパニック発作のその他の症状（動悸、発汗、ふるえ、呼吸困難、しびれ、恐怖感など）の有無について聴いておく。

失神型めまいの原因となる薬剤としては降圧薬、利尿薬、 $\alpha$ 遮断薬（前立腺肥大治療薬）、冠血管拡張薬などがある。

### 3. 動揺型めまい

回転型や失神型めまいのような頭部の異常感覚を伴わずに生じる起立・歩行時のバランスの障害、ふらつき感で、ふらふらする、まっすぐに歩けない、身体が傾く、雲の上を歩いている感じ、バランスがうまくとれない、などと訴えられる。

動揺型めまいは、身体の平衡機能の調節に関与する種々の感覚系（視覚、固有感覚、前庭感覚）や運動系（小脳、錐体外路）の障害によって生じる。原因となる疾患が多岐にわたり、また高齢者に多く、複数の要因の関与が考えられる場合もあって原因の特定が難しいめまいである。めまいの原因となり得る薬剤の影響についても、注意を払うことが大切である。

#### ① 感覚系の障害による動揺型めまい

身体の平衡機能に関与する感覚系には視覚、固有感覚、前庭感覚があり、これらの感覚系が障害されるような疾患や病態では、しばしば動揺型めまいを生じる。一つ一つの要因がめまいを生じるほど重篤ではなくても、複数の要因が合わさるとめまいの原因となることがあり、multiple sensory deficits ともいわれ、高齢者や糖尿病患者のめまいの原因として重視されている。

めまいの原因となる視覚障害には白内障や糖尿病性網膜症、また固有感覚の障害には多発ニューロパチー、脊椎症性頸髄症などがある。また、緊張型頭痛の患者に同時にめまいを訴える者が多いことから、項頸部の筋緊張

亢進（肩凝り）による頸部求心系の刺激状態をめまいの原因として重視する考えもある。

急性の前庭障害は前述したように回転型めまいを生じるが、慢性進行性前庭機能の障害では動揺型めまいが主体となることが多い。たとえば、アミノグリコシド系抗生物質などの聴器毒性のある薬剤や聴神経腫瘍による前庭障害では回転型めまいはまれで、平衡障害による動揺型めまいを生じることが多い。

#### ② 運動系の障害による動揺型めまい

身体の平衡機能に関与する主な運動調節系には小脳と錐体外路がある。また、両者の機能を統合するより高次の中枢として視床や前頭葉が重要である。これらの運動調節系の障害によっても動揺型めまいを生じるが、この場合は同時に各神経系の障害に特徴的な神経学的異常（小脳失調や錐体外路徴候など）がみられることが多い。多発性脳梗塞、脊髓小脳変性症、パーキンソン病、薬剤の影響などは動揺型めまいを生じる代表的な疾患である。薬剤としては中枢神経系への抑制作用のある抗てんかん薬、抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬などが原因となることが多い。最近、頭部MRIを用いた検討により、明らかな原因の特定が難しい高齢者の動揺型めまいに、前頭葉の脳萎縮、脳室拡大、大脳白質の虚血性病変などが関係するとの報告がみられる<sup>9)</sup>。

## 診察のポイント

### 1. 神経学的診察

神経学的診察では、一通り脳神経系、運動系、感覚系、反射をチェックするが、特にめまい患者では眼振の有無と小脳・平衡機能が重要である。末梢性めまいが疑われるときは、聴力検査も含めて、一度耳鼻科へコンサルテーションしておくといよい。

BPPVでは発作時以外に異常所見はみられないが、Dix-Hallpikeの頭位変換検査によつ

て眼振が誘発されることが診断に有用である。最も多い後半規管型のBPPVでは患側が下になるような懸垂頭位で、一定の潜時（5～30秒）の後にめまいと同時に患側向きの回旋性眼振が誘発される。めまいと眼振は1分以内に治まるが、懸垂頭位から座位に戻すと再びめまいと眼振が誘発される。また外側半規管型では、仰臥位で患側を下にした頭位をとったときに下向きの眼振が誘発される。対側でも下向きの交代性眼振が誘発されることがある<sup>6)</sup>。

前庭神経炎では、急性期に健側向きで定方向性の水平回旋混合性の自発眼振がみられることが特徴的である。この眼振は、はじめはどの眼位においてもみられるが、時間とともに変化し、健側を注視したときの眼振が最後まで残る。末梢性の自発眼振は固視により減弱するのに対し、中枢性の眼振は注視によって誘発される注視方向性眼振が特徴的である。

四肢の小脳失調の有無は、上肢は指鼻試験、下肢は膝踵試験でみる。小脳下面や虫部の脳卒中では四肢の小脳失調が目立たず、前庭神経炎と誤診されることもあるので注意を要する。前庭神経炎では通常激しいめまいは1～2日で治まり、それとともに歩行も可能になるが、小脳の血管障害では起立、歩行が困難な状態がもっと長く続く（数日以上）ことが鑑別点となる。確定診断にはMRIが有力である。前庭神経炎では左右の前庭脊髓路の拮抗破綻により患側に倒れるような平衡障害がみられる。通常の起立、歩行では問題なくても閉眼で足踏みをさせると患側方向へ傾く。起立、歩行時の平衡障害の有無は片足立ち、継ぎ足歩行が可能かで判定する。両方とも可能であれば平衡機能に大きな問題はないと考え

てよい。

## 2. その他の診察のポイント

失神型めまいでは特に循環器系の診察が重要であり、血圧、脈拍をチェックしておく。起立性低血圧の有無をみるために血圧は臥位、立位の両方で測定し、収縮期血圧の20 mmHg以上の低下で陽性とする。同時に20/回以上の脈拍数増加を伴っていれば、脱水や出血による循環血漿量の低下が疑われる<sup>6)</sup>。また、両上肢の血圧に20 mmHg以上の差を認めるときは、鎖骨下動脈盗血症候群を疑う。

前述しためまいの分類のどの型にもあてはまらないめまいで、診察所見にも異常がなく、訴えの内容から心因性の要素が強いと考えられる場合は不安神経症やうつ病の可能性もあるので、精神科や心療内科へのコンサルテーションも考慮すべきである。

## 文献

- 1) 高木 誠：めまい。最新内科学大系1—総合診療、中山書店、p.167-172, 1998
- 2) 高木 誠：急性のめまいの病態生理。JIM 1:742-748, 1991
- 3) Gomea CR et al.: Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. Neurology 47:94-97, 1996
- 4) Baloh RW: Vestibular neuritis. N Engl J Med 13: 1027-1032, 2003
- 5) Kerber KA et al.: Disequilibrium in older people. A prospective study. Neurology 51:574-580, 1998
- 6) 生坂政臣：見逃し症例から学ぶ日常診療のピットフォール。医学書院、p.17-23, 2004

## 著者連絡先

(〒108-0073)  
東京都港区三田 1-4-17  
東京都済生会中央病院神経内科  
高木 誠  
[E-mail: m-takagi@saichu.jp]

講 演

脳・心血管事故を防ぐために  
—トータル・リスク・マネジメントの重要性—

東京都済生会中央病院 副院長

高 木 誠

脳卒中の病型やそのリスクファクターは  
多岐にわたる。総合的なリスク管理が重要

本日は、高血圧、糖尿病、高脂血症などのリスクファクターを適切に管理することで、脳・心血管事故、とりわけ日本人に多い脳卒中を予防することができるかどうかについてお話ししたいと思います。

一昨年、済生会中央病院には231例の急性期脳卒中患者が来院しましたが、病型により分類しますと、脳梗塞が6割を占めました。脳出血は近年大幅に減少しているといわれていますが、今なお脳卒中の4人にひとりには脳出血です。これらの患者の3割は退院時に日常生活で介護が必要な後遺症が残り予後不良と判定されました。このように脳卒中は現代の急性期治療をもってしても予後が悪い疾患であり、予防することが何より重要といえるのです。

脳梗塞を臨床病型別に分類すると約1/3は脳の主幹動脈のアテローム性動脈硬化が原因でおこるアテローム血栓性梗塞であり、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常や喫煙などの複合したリスクファクターが関与しています。関東、近畿などの大都市圏では、高脂血症の高罹患率と相まって、ラクナ梗塞にかわり、アテローム血栓性梗塞がすでに病型の第一位となっています。約4割を占めるラクナ梗塞は穿通枝の血管壊死と動脈硬化によりおこ

るもので、高血圧が最も深く関与しています。2割強を占めるのは心塞栓性梗塞であり、心房細動などが原因でおこる塞栓が脳動脈を閉塞させるためにおこります。

このように、脳梗塞といっても病型により、その原因となるリスクファクターは異なるため、総合的な脳卒中予防には、高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動などのリスクファクターをトータルにリスクマネジメントすることが重要となるわけです。

高血圧の管理による脳卒中予防：  
降圧それ自体が重要

昨年、日本脳卒中学会を中心とした関連5学会は共同して「脳卒中治療ガイドライン」を策定いたしました。この中で高血圧の管理は「行うよう強く勧められる」の推奨グレードAとなっています。久山町研究によれば、脳出血においては収縮期120 mmHg、脳梗塞においては140 mmHgを超えるとそれ以下と比べ明らかに発症率が高まることが明らかとなっています。それでは降圧療法により脳卒中は予防できるのでしょうか。プラセボを対照とした16の降圧薬介入試験を再解析した結果、背景因子にかかわらず、収縮期10 mmHgまたは拡張期5 mmHgの降圧により、脳卒中の発症は約30%抑制されることが明らかになりました(表1)。加えてStaessenやBPLTTCのメタアナリシスでは対照とした治療との収縮期血圧の差が大きいほど、脳卒中のリスクが減少す



表 1 降圧薬介入試験（プラセボ対照）における脳卒中予防効果（16 試験の meta-analysis）

	血圧差 (mmHg)	RRR (%)	95%CI
試験開始時の年齢			
60 歳未満	12/4	40	26-52
60~69	6/3	28	23-35
70 歳以上	13/6	28	21-35
試験開始時の収縮期血圧			
140 未満	3/1	30	15-42
140~159	10/4	26	17-34
160 以上	13/6	32	25-38
脳卒中/TIA の既往			
なし	11/5	35	28-41
あり	9/4	22	12-31
他の血管障害の既往			
なし	13/6	38	30-45
あり	6/3	24	16-31
総計	10/5	30	26-32

(Lawes CMM et al : Stroke : 35 : 1024-1033, 2004)

ることが示されています。これらの検討から、脳卒中の予防に関しては、血圧を厳格に管理することが最も重要であり、高血圧治療ガイドライン 2004 では高齢者であっても 140/90 mmHg 未満という目標値が設定されました。

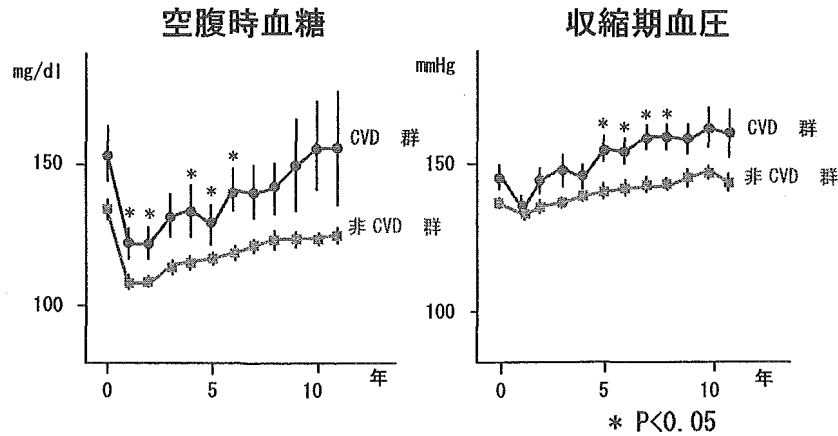
では、すでに脳卒中既往のある患者の再発予防と降圧療法の関係はどうでしょうか。これまで脳血管障害を伴う高血圧患者は脳血流の自動調節能が障害されており、血圧の低下に伴い再発率が増加する、いわゆる Jカーブ現象の有無が論議されていました。果たしてこれは事実なのでしょうか。脳卒中の二次予防効果を検討した大規模試験 PROGRESS では降圧療法により脳卒中が 28% 減少しました。プラセボ群と ACE 阻害薬単独の降圧度の差は収縮期圧 5 mmHg で、脳卒中のリスク減少はわずか 5% でしたが、ACE 阻害薬に利尿薬を併用した群では、収縮期血圧差は 12 mmHg であり、その結果として 43% という大きな脳卒中のリスク減少が得られました。脳卒中の二次予防においても降圧薬の種類によらず、降圧そのものが重要であることが示されたといえるでしょう。

高血圧ガイドラインでは、脳卒中慢性期では緩徐にゆっくりと降圧するとしながらも、最終的には 140/90 mmHg 未満に厳格に管理することを推奨しています。

#### 血糖の管理による脳卒中予防： 血糖管理に加えて血圧管理が重要

「脳卒中治療ガイドライン」では、血糖の管理は当然推奨されているのですが、グレード C1 と高血圧に比べ推奨レベルが低くなっています。これは、血糖低下により脳卒中が予防できるという十分なエビデンスがないことによります。一方、II 型糖尿病患者での血圧コントロールは、「行うよう強く勧められる」の推奨グレード A となっています。

では、本当に高血糖は脳卒中のリスクファクターではないのでしょうか。内外の大規模な疫学調査では血糖値の上昇に伴い、脳梗塞の発症リスクが高まることが示されています。また昨年発表されたメタアナリシスでは HbA<sub>1c</sub> の 1% 上昇により、脳卒中は 17% 発症率が高まることが示されて



(高木誠:脳卒中, 1989)

図 1 リスクファクターの経年的推移

います。血糖値と脳梗塞との関係は網膜症や腎症などの細小血管障害との関係ほどの強い相関はみられないものの、確実に高血糖は脳梗塞のリスクファクターであるといえそうです。

済生会中央病院における自験例をご紹介します。脳血管障害の既往がなく、5年間以上にわたりフォローアップし得た糖尿病患者 432 例を対象に、脳血管障害の発症への影響を検討しました。その結果、血糖値の上昇に伴い、脳卒中の発症率が高まることが確認されました。興味深いことに、脳卒中を発症群と非発症群に分け、経時的に血糖値、収縮期血圧を検討しますと、脳卒中発症群では対照群と比べ発症から5年までの血糖値が有意に高く、5年を過ぎるとそれまで差がなかった収縮期血圧が有意に高くなっていました(図1)。糖尿病患者では血糖コントロールが不十分なことに加え、血圧値の上昇が脳卒中発症に関与すると考えられました。わが国の高血圧治療ガイドラインでも糖尿病患者の降圧目標値は 130/80 mmHg 未満と厳格なものとなっています。

**高脂血症の管理による脳卒中予防：  
コレステロール値の低下、それ自体が重要**

最後に高脂血症についてお話いたします。「脳卒中治療ガイドライン」ではスタチンによる高脂血症の管理は「行うよう強く勧められる」の推奨グレード A となっています。

これまで脳卒中のリスクファクターとして高脂

血症は軽視されがちでした。しかし 1990 年代から、多くのスタチンを用い冠動脈疾患の予防を検討した数々の大規模臨床試験が行われ、驚くことに、脳卒中の発症率もプラセボ群に比較して 20~30%減少していたのです。Heart Protection Study (HPS) では脳卒中予防効果は脳卒中の既往のない群で顕著であり、脳卒中の既往のある群では脳卒中予防効果は確認されませんでした。現在のところ、脂質低下療法は脳卒中の一次予防には有効であるが、再発予防効果は明確ではないといえるでしょう。

数々の大規模臨床試験における脳卒中発症率と LDL コレステロールの減少率の関係を調べますと、LDL コレステロールの減少率が大きいほど、脳卒中の減少率が大きいことがわかりました。つまり、脳卒中の予防には、血中コレステロールを厳格に管理していくことが最も重要ということです。

**トータル・リスク・マネジメントにより、  
脳・心血管事故は 80%減少の可能性あり**

これまで代表的なリスクファクターである高血圧、糖尿病、高脂血症の管理による脳・心血管事故の予防、とりわけ脳卒中の予防についてお話してまいりました。まとめとして、最後にこれらリスクファクターをトータルにマネジメントすることの重要性をお示ししたいと思います。II型糖尿病患者を対象にした Steno-2 試験では、血圧、血

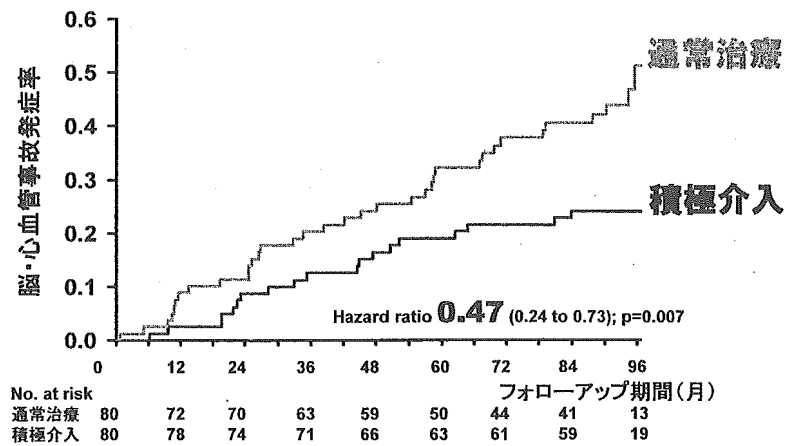


図 2 II型糖尿病患者のマルチプルリスクファクターの管理と脳・心血管疾患予防効果 (The Steno-2 Study : N Engl J Med, 2003)

清脂質，血糖を通常に管理する群と，より厳格に管理する群に分け 8 年間観察しました。HbA<sub>1c</sub>はもちろんのこと，血圧，血清脂質とも厳格な管理を行った結果，脳・心血管事故は 53% と大幅に減少しました (図 2)。

また，これまで発表された臨床試験を再解析し，LDL コレステロール，血圧，血小板凝集抑制などを複合的に管理した場合の脳・心血管事故の抑制

率を推定したところ，虚血性心疾患では 88%，脳卒中では 80% の抑制が可能であることが示唆されています。

以上，本日は，主に高血圧，糖尿病，高脂血症をとりあげて，脳・心血管事故，とりわけ脳卒中の予防の観点からお話いたしました。これらの情報が先生方の日常診療のお役に立ちますれば幸いです。

セミナー

## 日本人の体質を考慮した高血圧の治療戦略 —脳血管障害の一次予防、二次予防と高血圧—

東京都済生会中央病院神経内科

高 木 誠

### 1. はじめに

脳血管障害の最大の危険因子は現在でも高血圧である。したがって脳血管障害のもっとも有効な予防法は血圧の管理である。しかし、近年糖尿病、高脂血症などの代謝異常の増加にともない脳血管障害の病型にも変化がみられるようになった。本稿では脳血管障害の一次予防、二次予防のための高血圧の治療戦略を中心として、糖尿病、高脂血症の関与についても最近の知見を簡単に紹介する。

### 2. 日本人の脳血管障害の最近の動向

かつては日本人の脳血管障害の多くを脳出血が占めたが、現在は脳血管障害の約 7~8 割は脳梗塞である。しかし、脳出血も決してなくなったわけではなく、現在でも脳卒中急性期入院例の約 20% は高血圧性脳出血であることを銘記する必要がある。

脳梗塞はアテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞の 4 つに大別されるが、わが国では高血圧との関連が深いラクナ梗塞がもっとも多い。最近わが国で行われた「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究<sup>1)</sup>」によれば、脳梗塞の病型別の頻度はラクナ梗塞 39%、アテローム血栓性梗塞 33%、心原性脳塞栓症 22%、その他の脳梗塞 6%であった (図 1)。本邦における従来の調査ではラクナ梗塞が半数以上を占めると

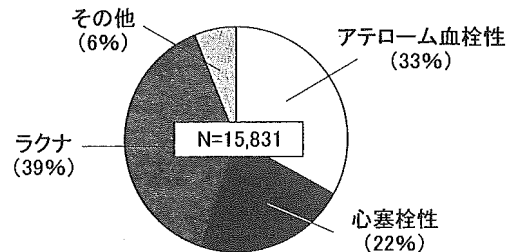


図 1 脳梗塞の病型別の頻度 (脳梗塞急性期医療の実態に関する研究<sup>1)</sup>)

いう結果が多かったが、最近では欧米と同様にアテローム血栓性梗塞が増加傾向にあることが明らかである。地域別の検討では、関東、近畿といった大都市圏ではすでにアテローム血栓性梗塞がラクナ梗塞よりも多くなっている。これらの地域では他の地域よりも糖尿病、高脂血症の合併頻度が高いことから (図 2)、アテローム血栓性梗塞の増加の原因として糖尿病、高脂血症などの代謝異常の増加が推測されている。

### 3. 脳血管障害と高血圧

収縮期血圧、拡張期血圧ともに血圧値の上昇にともない脳出血、脳梗塞の発症率が増加することは久山町研究などの大規模な疫学研究の結果明らかにされている。また多くの降圧薬の介入試験により血圧を低下させることにより脳血管障害の発症率は減少することが明らかになっている。最近のプラセボを対照とした降圧薬介入試験のメタアナリシス<sup>2)</sup>によれば、収縮期血圧 10 mmHg、また

東京内科医会第 21 回セミナー，平成 17 年 2 月 20 日 (日)，大手町サンケイプラザホール