

表 2 心房細動に対する抗血栓療法：リスク別アプローチ
(ACC/AHA/ESC—心房細動患者における塞栓症予防ガイドライン³⁾)

患者特性	抗凝固療法	推奨グレード
60 歳未満、基礎心疾患なし (孤立性心房細動)	アスピリン (325 mg/日) または治療せず	grade I
60 歳未満、心疾患あり、リスクファクター*なし	アスピリン (325 mg/日)	grade I
60 歳以上、リスクファクター*なし	アスピリン (325 mg/日)	grade I
60 歳以上、糖尿病または冠動脈疾患	経口抗凝固薬 (INR 2.0~3.0) アスピリン追加 (81~162 mg/日)	grade I grade IIb
75 歳以上、特に女性	経口抗凝固薬 (INR=2.0)	grade I
心不全 左室駆出率 0.35 以下、甲状腺中毒症、高血圧	経口抗凝固薬 (INR 2.0~3.0)	grade I
リウマチ性心疾患 (僧帽弁狭窄症) 人工心臓弁 血栓塞栓症の既往 経食道心エコーによる継続的な心房内血栓の検出	経口抗凝固薬 (INR 2.5~3.5 またはそれ以上)	grade I

*血栓塞栓症のリスクファクター：心不全、左室駆出率 0.35 未満、高血圧の既往を含む

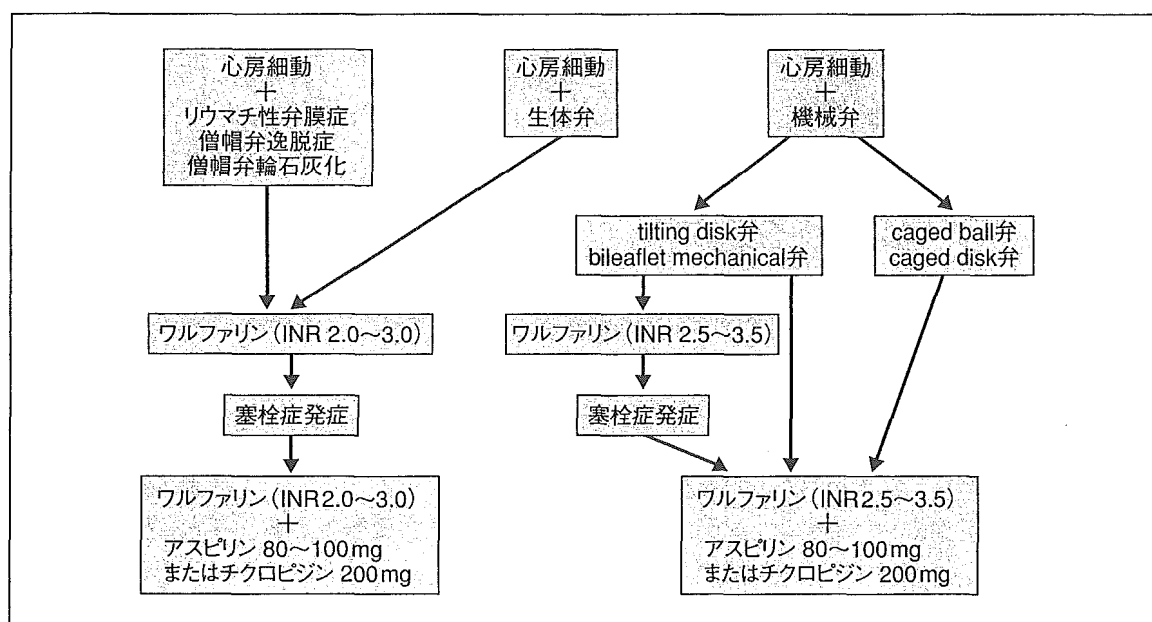


図 2 心房細動を有するリウマチ性弁膜症、僧帽弁逸脱症、僧帽弁輪石灰化および人工弁患者における抗凝固療法と抗血小板薬療法 (文献 5 より引用)

る。caged ball 弁や caged disk 弁では必ず抗血小板薬を併用する。tilting disk 弁や bileaflet mechanical 弁における抗血小板薬の併用は意見が分かれているが、十分なワルファリン療法にもかかわらず塞栓症を発症した症例では併用が

必須である。

ワルファリンの強度は一般に INR が 2.0~3.0 が推奨される。その根拠は、脳梗塞を抑制でき、脳出血が増加しない強度であるからである。75 歳以上の高齢者では、出血性脳卒中のリスク

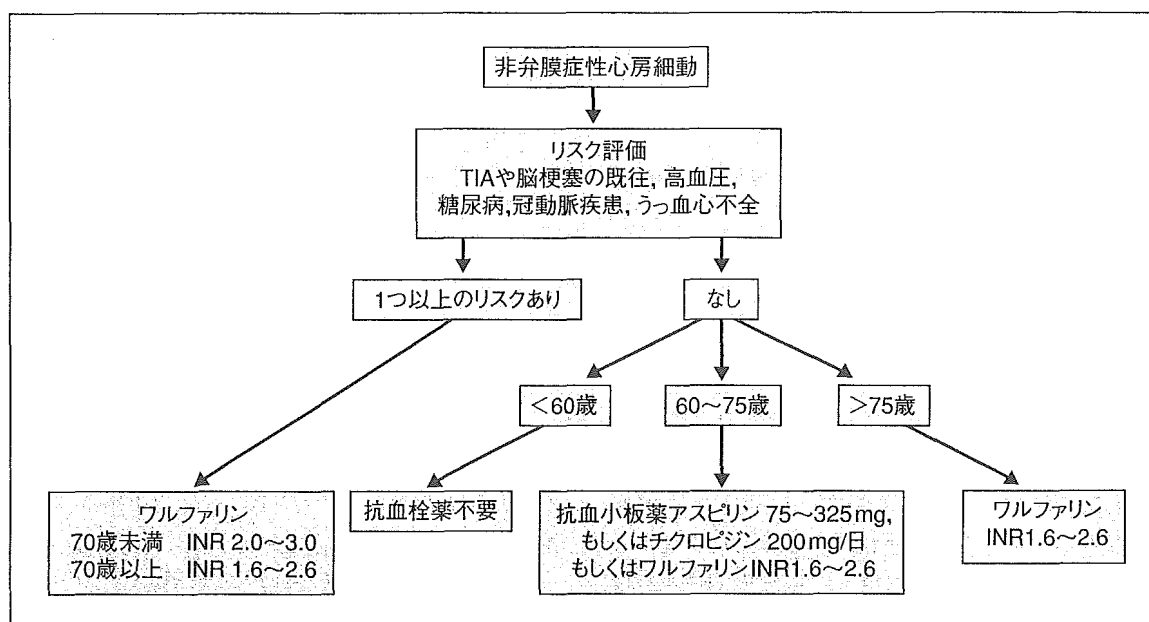


図 3 非弁膜症性心房細動患者における抗凝血療法と抗血小板薬療法（文献 5 より引用）

表 3 「脳卒中治療ガイドライン 2004」による脳卒中一般の危険因子の管理—抗血栓療法

推 奨

1. 脳卒中の危険因子として、脳卒中・一過性脳虚血発作（TIA）の既往・高齢（70～75 歳以上）、心不全、高血圧の既往、冠動脈疾患、糖尿病のいずれかを合併した非弁膜症性心房細動（NVAF）患者にはワルファリンが推奨される（グレード A）。
2. ワルファリン療法の強度は、一般的には international normalized ratio（INR）2.0～3.0 が推奨されるが、高齢の NVAF 患者では INR を 1.6～2.6 にとどめることが推奨される（グレード A）。
3. 脳卒中の既往や危険因子がない NVAF 患者、もしくはワルファリンが禁忌の NVAF 患者にはアスピリンが推奨される（グレード B）。

表 4 「脳卒中治療ガイドライン 2004」による脳梗塞慢性期—抗凝固療法

推 奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動（NVAF）のある脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）の再発予防では、ワルファリンが第一であり、international normalized ratio（INR）2.0～3.0 が推奨される（グレード A）。
2. リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例には INR 2.0～3.0 が推奨される（グレード A）。70 歳以上の NVAF のある脳梗塞または TIA 患者では、INR 1.6～2.6 が推奨される（グレード B）。出血性合併症は INR 2.6 を超えると急増する（グレード B）。
3. 人工弁をもつ患者では、INR 2.0～3.0 以下にならぬようコントロールすることが推奨される（グレード A）。

スクが大きいので INR は 1.6～2.6 の低用量ワルファリン療法が推奨される。NVAF 患者では、塞栓症のリスクの有無の判断が重要である。表 3 には日本神経学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会、日本リハビ

リテーション医学会が合同で作成した「脳卒中治療ガイドライン 2004」⁶⁾による AF 患者の脳卒中一次予防のための抗血栓療法、表 4 には脳梗塞慢性期の再発予防（抗凝固療法）の推奨部分のみを示す。

文献

- 1) Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. JAMA 2002 ; 288 : 1388-95.
- 2) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 492-501.
- 3) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. Eur Heart J 2001 ; 22 : 1852-923.
- 4) 日本循環器学会学術委員会. Jpn Circ J 2000 ; 64 (SupplIII) : 993-1005.
- 5) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本心臓ペースング・電気生理学会合同研究班. Jpn Circ J 2001 ; 65 (SupplIV) : 931-98.
- 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 ; 2004.

suggestion

心室性不整脈を合併する心房細動例

心房細動例で心室性期外収縮(PVC)や心室頻拍などの心室性不整脈を合併することが少なからずある。しかし両者を合併した場合の治療方針については、必ずしも明確な基準がない。どちらの治療を優先するかは主治医の判断に委ねられる。近年、重症性心室性不整脈症例に対して植込み型除細動器(ICD)が普及してきた。これに伴い、その誤作動の原因として心房細動が非常に注目されてきている。そこでここでは、心房細動と心室性不整脈の合併した症例について問題点をあげ、解説する。

心房細動の際にはPVCの発症機序も考慮する必要がある。われわれは2003年に洞調律時のPVCが主として自動能によると考え、解析法を報告している。最近のPVCに対するカテーテルアブレーションでの良好な成績は、自動能の大きな関与を示唆している。心房細動例でもPVCの機序は同じと考えられる。ただし心房細動例ではPVCと変行伝導との鑑別も必要である。抗不整脈薬の適応についても述べたい。

・症例1: 66歳, 男性

以前から診療所でPVC頻発を指摘されていたが、治療を受けていなかった。2週間前から夜間呼吸困難が出現し、近医で胸部X線心上陰影拡大と胸水貯留を認めたので、紹介となった。受診時に心房細動頻脈(110/分 不整)およびPVC頻発を認めたため、即日入院となった。入院時のPVC数は55,000/日、脳性ナトリウムペプチド値は480で、その後ジギタリスと利尿薬で心房細動頻脈と心不全は改善した。PVCはピルジカイニド150mg投与により150/日に減少した。心エコー図では左室駆出率64%、左房径は44mmで血栓を認めず、弁膜症もなかった。直流除細動を勧め

たが承諾を得られず、ワルファリンを開始し、退院された。2週間後に外来の心電図で洞調律に復していることと、PVCの消失を確認した。

本例はPVC頻発を認める例が心房細動に移行したと考えられる。PVC治療に使用されたピルジカイニドが心房細動のリズムコントロールにも有効であった。PVC頻発だけで心不全を来すことは少ないが、心房細動頻脈を伴うと容易に心不全に移行する。

心房細動例でPVCを認めるときに鑑別に注意しなければならない点としては、WPW症候群があげられる。幅広いQRSが一見、心室頻拍あるいは心室細動様に認められるときは、常にWPW症候群を考慮に入れる。

・症例2: 62歳, 女性

失神発作で心室細動を起こし、救急車で除細動により蘇生され、当院でICDを入れた。心臓電気生理学的検査にて心室頻拍が確認されている。退院後ICDの点検に際して、発作性心房細動を心室頻拍と誤検知し、抗頻拍ペースングを行っていることが確認された。患者は抗頻拍ペースングには自覚はなかったが、ICDの作動条件を設定し直して経過を観察中で、以後誤作動はない。発作性心房細動に対して投薬を開始している。

ICDの誤作動の大きな原因として、常に心房細動があげられる。植込み時点でその発症を予測することは困難であるが、常にその可能性と治療を考慮するべきである。

この2例のように、心房細動と心室性不整脈の合併例は多くの問題を提起し、主治医の判断力が厳しく問われることになる。

高柳 寛

(獨協医科大学越谷病院 循環器内科)

脳梗塞の発症メカニズム

棚橋紀夫*

abstract

脳梗塞の発症機序は①血栓性 (thrombotic), ②塞栓性 (embolic), ③血行力学的 (hemodynamic) がある。血栓性は、アテローム硬化巣に血栓が形成され、血管狭窄が進展したり閉塞することによって血流が低下して起こるもの、塞栓性は、心臓あるいはアテローム硬化巣に形成された血栓が末梢に流れて、支配領域の血管を二次的に閉塞することによって起こる脳梗塞を意味する。心臓由来のものを心原性脳塞栓症、動脈由来のものをartery to artery embolismとよぶ。血行力学的は、主幹動脈の狭窄や閉塞があるが、側副血行により灌流域の血流が代償されているときに、さらに血圧低下などの血行力学的負荷が加わって起こる脳梗塞である。しかし、血栓性と血行力学的は、発症前の血管病変の有無や発症時の血圧の変化などが正確に把握されていない限り臨床的に区別することは難しい。

I はじめに

1990年米国の国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke : NINDS) の脳血管障害分類Ⅲ版¹⁾では、脳梗塞を、①発症機序、②臨床カテゴリー (病型)、③責任血管領域の立場から分類している。発症機序による分類は①血栓性 (thrombotic), ②塞栓性 (embolic), ③血行力学的 (hemodynamic) であり、臨床分類は、①脳内や頸部の大血管の粥状硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞 (atherothrombotic stroke), ②穿通枝の細小動脈硬化に起因するラクナ梗塞 (lacunar stroke), ③心疾患に起因する心原性脳塞栓症 (cardioembolic stroke), ④その他に分類される。

II 発症機序

1 血栓性

アテローム硬化巣に血栓が形成され、血管狭窄が進展したり閉塞することによって血流が低下して起こる脳梗塞を意味する。

2 塞栓性

心臓あるいはアテローム硬化巣に形成された血栓が末梢に流れて、支配領域の血管を二次的に閉塞することによって起こる脳梗塞を意味する。心臓由来のものを心原性脳塞栓症、動脈由来のものをartery to artery embolismとよぶ。

3 血行力学的

主幹動脈の狭窄や閉塞があるが、側副血行により灌流域の血流が代償されているときに、さらに血圧低下などの血行力学的負荷が加わって起こる脳梗塞

* 埼玉医科大学神経内科教授

である。しかし、血栓性と血行力学的は、発症前の血管病変の有無や発症時の血圧の変化などが正確に把握されていない限り臨床的に区別することは難しい。

III 臨床病型

1 アテローム血栓性脳梗塞

アテローム硬化は遺伝的素因と環境的危険因子により影響を受ける。動脈硬化性疾患の強い家族歴のある人は、比較的若い年代からアテローム硬化が進展する。アテローム硬化を進展させる危険因子とし

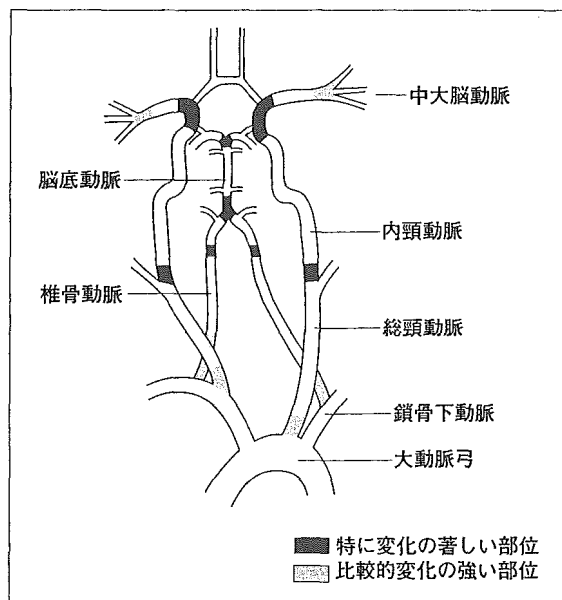


図1 アテローム硬化の好発部位 [参考文献2より引用]

ては、年齢、男性、高血圧、喫煙、糖尿病、高脂血症、血漿フィブリノーゲン高値などが知られている。

アテローム硬化は、shear stressが変化し内皮損傷の起こる場所、血流が分岐し渦流が発生したり淀む部位に起こりやすい。図1にアテローム硬化の好発部位を示す²⁾。頸動脈系では内頸動脈起始部・サイフォン部・中大脳動脈水平部、また椎骨脳底動脈では椎骨動脈起始部・遠位部・脳底動脈中間部である。

アテローム硬化の最初の変化はIMT (intima media thickness) の肥厚として現れる。その後、粥腫（プラーク）が形成される。線維性皮膜が薄く、脂質に富むプラークは、表面に潰瘍を形成し、付着した血小板凝集塊は血流にのり末梢に微小塞栓性の脳塞栓（一過性脳虚血発作を含む）をきたす（図2）³⁾。内腔の狭小化が進み高度狭窄になると、末梢灌流圧の低下をきたし、血流不全による脳梗塞の原因になる（境界域梗塞）。さらに高度狭窄になると、血流が低下し、フィブリンを主体とした血栓形成が促進され、これによって末梢に動脈原性塞栓を起こすと比較的大きな皮質梗塞をきたす。さらに急性冠症候群と同様に、不安定なプラークが、プラーク内出血したり破綻を生じ、中等度狭窄から突然高度狭窄・閉塞をきたすことが推測されている。したがってアテローム血栓性脳梗塞には、血栓性、塞栓性、血行力学的の機序が存在する。図3に動脈原性脳塞栓症の一例を示す。

2 ラクナ梗塞

穿通枝の血栓は臨床的には脳深部にラクナ梗塞をきたす。ラクナ（小窪 [lacuna]）とは、ラテン語

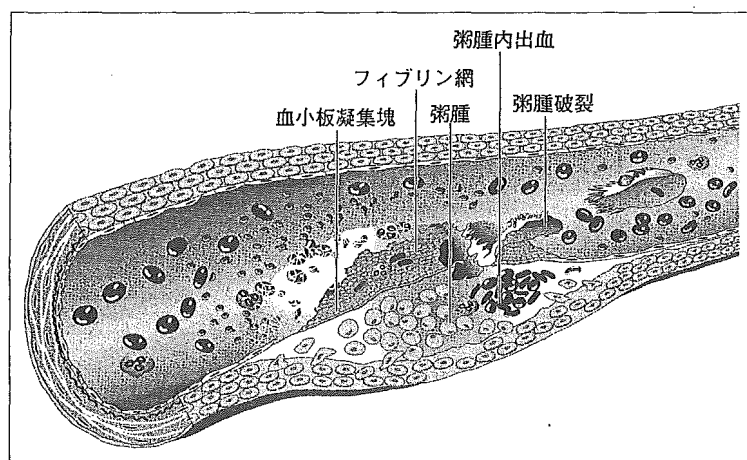


図2
血栓形成のメカニズム
[参考文献3より引用改変]

で小さい空洞を意味し、高齢、高血圧患者の脳深部、脳幹に見いだされる小さい空洞からなる小梗塞である。その大きさは小さいもので3~4mm、大きいもので1.5~2.0cmある。ラクナは多発例が多く、その約1/3が被殻にあり、次いで橋、視床、尾状核、内包後脚、放線冠の順に頻度が高い。その他、前頭葉、側脳室外側などの大脳白質にもみられるが、大脳皮質や脊髄にはほとんど起こらない。穿通枝は側副血行をほとんどもたないので閉塞により容易に灌流領域に梗塞が生じる。NINDS¹⁾によれば、ラクナ梗塞の定義は、神経症候を説明しうる部位に長径1.5cm未満の小梗塞を認めることとしている。さらに古典的ラクナ症候群を呈する場合には、たとえ画像上病変を認めないものもラクナ梗塞としている。

ラクナの成立については、直径3~7mm程度の小さいラクナは、その部を灌流する直径200 μ m以下の血管壁に生じる高血圧と関連の深い脂肪硝子変性(lipohyalinosis)、あるいは血管壊死(angionecrosis)による閉塞に由来するものが多い。ちなみにこのような血管病変は脳出血の成因ともなる。その他、穿通枝動脈の微小粥腫、主幹動脈のアテローム硬化による穿通枝入口部での閉塞(branch atheromatous disease)、心あるいは太い動脈に由来する小血栓による閉塞、まれに小動脈の解離もラクナの原因になる(図4)⁴⁾。古典的ラクナ症候群は、pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome, sensorimotor stroke等があるが^{5), 6)}、臨床ではpure motor

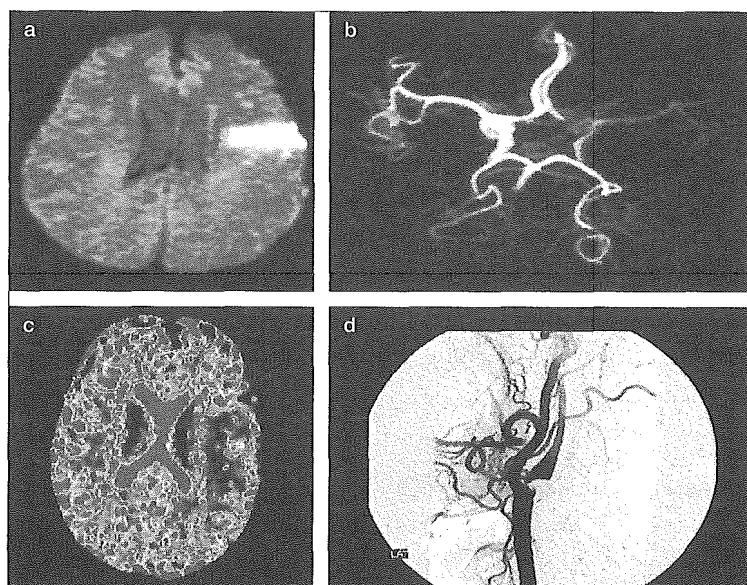


図3
動脈原性脳梗塞の一例
左内頸動脈起始部の狭窄病変より左中大脳動脈分枝閉塞をきたした。
a: MRI (拡散強調画像) 発症3時間
b: MR angiography 発症3時間
c: CBF (Xe-CT) 発症4時間
d: Cerebral angiography 発症24時間

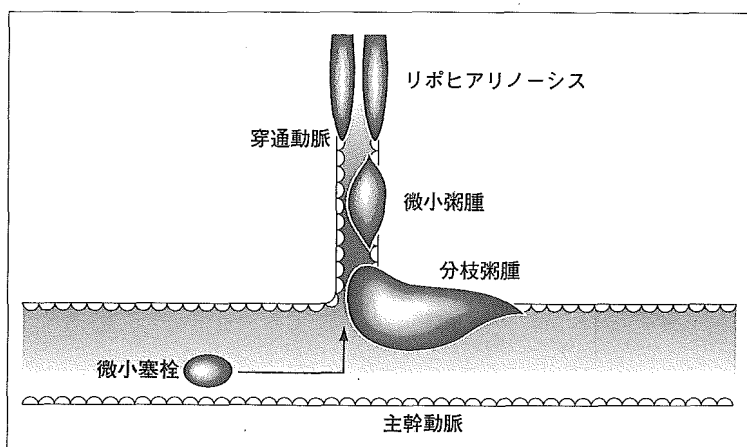


図4
ラクナ梗塞の発生機序
[参考文献4)より引用]

表1 心原性脳塞栓症の診断ガイドライン

Primary features
1. 突発完成型の発症様式
2. 塞栓源となりうる心疾患の存在
3. 複数の血管領域の大脳皮質や小脳を含む多発性脳梗塞
Secondary features
4. CT上の出血性脳梗塞所見
5. 脳血管撮影で動脈硬化の所見がない
6. 脳血管撮影で血管閉塞の所見がない
7. 他臓器塞栓症の存在
8. 心内血栓の存在

(参考文献7)より引用)

hemiparesisが最も多く認められる。

3 心原性脳塞栓症

心臓内（左心系、特に左房）に形成された血栓による脳塞栓、あるいは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（paradoxical brain embolism）を心原性脳塞栓症とよぶ。塞栓源は心房細動、特に非弁膜症性心房細動（NVAf）が全体の50%以上を占める。NVAfは加齢とともに増加することから、今後ますます増加することが予測される。その他、リウマチ性心臓病（特に僧帽弁狭窄症）、急性心筋梗塞、心室瘤、心筋症、人口弁などがある。また、若年者脳血管障害の原因として、卵円孔開存を介する奇異性脳塞栓症が注目されている。

心原性脳塞栓症における血栓形成には凝固系の関与が大きい。その血栓形成促進因子としては脱水、心内血液うっ滞（左房内血流速度低下）、心内膜損傷、凝固亢進状態、感染症などが挙げられる。脳血

管の閉塞機転は急であるため、側副血行が作動しにくく、閉塞血管灌流域に一致した広汎な脳梗塞になりやすい。短時間で再開通すれば急速な神経症状の改善がみられるが、一定時間後の再開通は出血性脳梗塞をきたしやすい。表1に心原性脳塞栓症の診断ガイドラインを示す⁷⁾。

IV おわりに

脳梗塞の発症機序、臨床病型について解説した。画像診断（CT、MRI、超音波検査）の進歩により発症機序、臨床病型の区別は比較的容易になってきたが、区別困難な症例にしばしば遭遇することも事実である。特に、アテローム血栓性脳梗塞ではあらゆる機序がありうることを銘記すべきである。

参考文献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of cerebrovascular diseases Ⅲ. Stroke 21 : 637～676, 1990
- 2) Tool JF : Cerebrovascular Disorders. 3rd ed., p.200, Raven Press, New York, 1984
- 3) 内山真一郎 : 血栓形成のメカニズム. 日本医師会雑誌 125(12) : S4～S5, 2001
- 4) 棚橋紀夫 : ラクナ梗塞. 臨床医 23 : 34～36, 1997
- 5) Fisher CM : Lacunes : small, deep cerebral infarcts. Neurology 15 : 774～784, 1965
- 6) Fisher CM : Lacunar strokes and infarcts : a review. Neurology 32 : 871～876, 1982
- 7) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43 : 71～84, 1986

TIA および脳梗塞（ラクナ，アテローム血栓性） の急性期治療

——原因検索を含めた急性期治療の概要——

Early management of patients with ischemic stroke

棚橋 紀夫*

Norio Tanahashi

◆key words：一過性脳虚血発作（TIA），ラクナ梗塞，アテローム血栓性脳梗塞，急性期治療

はじめに

一過性脳虚血発作（transient ischemic attack；TIA）と脳梗塞（とくにアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞）の急性期治療を米国心臓病協会（AHA）のガイドライン^{1)~4)}，日本の脳卒中治療ガイドライン2004⁵⁾を参考にして解説する。

一過性脳虚血発作（TIA）

TIAとは，1990年のアメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所による脳卒中の分類第3版（NINDS-III）⁶⁾によれば，通常単一の脳血管灌流領域（左右頸動脈，椎骨脳底動脈領域）における局所神経症状を呈する短時間の発作で，脳虚血以外の原因が考えにくいものである。したがって，TIAを診断名として用いる場合には局所脳虚血症状を認めたものに限定され，血圧低下による一過性全脳虚血を含めるべきでない。

発症機序として，微小塞栓説，血行力学説，脳血管攣縮説などが提唱されてきた²⁾³⁾。現在は，超音波ドプラ法などの検討から，その大部分はartery to arteryによる微小塞栓によるものとする考えが支配的であるが，血行動態異常によるものや心原性塞栓，血液学的異常によるものなどが少なからず存在する。

1. 診断と検査

TIAは診断が遅れると治療可能な脳卒中のリスクが増すため，迅速な診断・評価が必要である。医

師が発作中に居合わせることは少なく，その診断には詳しい病歴がもっとも重要である。TIAの症状は24時間以内に消失するものと定義されているが，通常2～5分以内に完成し，2～15分間持続し急速に寛解することが多い。診察所見では頸部雑音（bruit）は頸動脈狭窄を，網膜血管塞栓や15mmHg以上の上腕動脈血圧の左右差は大血管病変を示唆するため，TIAが疑われる患者では検査する必要がある。画像診断では，頭部CTでTIAの症例の32%，MRIで77%に病変がみられるという。diffusion MRIでは責任病巣の確認が容易であるが，TIA患者の約半分に病変がみられる。また，頸部超音波検査により頭蓋外血管病変をチェックすることが重要であるが，わが国では比較的頭蓋内の動脈硬化性病変も多いとされ，MR angiography（MRA）あるいは経頭蓋内血管狭窄の有無を確認することも必要である。さらに血管狭窄が判明すれば，必要に応じて血管造影を施行し，single photon emission CT（SPECT），Xe-CTなどによる脳血流検査，さらには24時間血圧モニター（ABPM）による夜間降圧のチェックなどを行う。一方，心原性脳塞栓が疑われる場合には，Holter心電図，経胸壁あるいは経食道心エコー検査などを施行すべきである。また，若年者などでとくに動脈硬化危険因子がみあたらない場合には凝固系特殊検査を行う。

2. 治療の一般方針

米国心臓病協会のガイドライン^{1)~4)}を中心に述べる。本邦ではTIAの治療ガイドラインはない。

1) 危険因子の発見・管理

TIAの発症には動脈硬化の進展が深く関与しており，その危険因子の発見・是正が重要である。高血圧の管理（収縮期血圧140mmHg未満，拡張期血

* 埼玉医科大学内科学（神経内科部門）教授

圧90mmHg未満), 禁煙, 冠疾患・不整脈・心不全・心臓弁膜症の管理, 糖尿病の管理 (空腹時血糖126mg/dl以下), 高脂血症の管理 (LDL コレステロール100mg/dl未満, HDL コレステロール35mg/dl以上, 総コレステロール200mg/dl未満, 中性脂肪200mg/dl未満), 節酒 (アルコール30g/day未満), 適度な運動 (少なくとも3~4回/weekの30~60分), 体重のコントロール (標準体重の120%以下) が重要である。

2) 薬物療法

(1) アテローム血栓性 TIA

動脈硬化が原因と思われる TIA では, まず抗血小板薬が使用される。アスピリンはシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬であり, 血小板内の COX-1 をアセチル化して非可逆的に阻害しトロンボキサン A₂ 産生を抑える。アスピリンの使用量は, 75~150mg/day が推奨される。アスピリンが無効であった患者では, 通常ほかの抗血小板薬が考慮される。アスピリンに代わる抗血小板薬としてはチクロピジンがある。チクロピジンは ADP 受容体 (P2Y₁₂) 拮抗薬で, 欧米では500mg/day, 本邦では200mg/day が用いられる。アスピリンよりも効果が強いが, 下痢, 肝障害, 発疹などの副作用以外に, 顆粒球減少症, 血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用がまれに生じるため, 使用開始後2カ月間は血液検査が必須である。欧米では, チクロピジンと同じチエノピリジン系薬剤で副作用の少ないクロピドグレルが認可されている。さらに, 欧米ではアスピリン50mg/day と徐放性ジピリダモール (ホスホジエステラーゼ阻害薬) 400mg/day の併用が TIA に有効であるとする報告がなされ, 選択肢のひとつである。

抗凝固療法は, アテローム血栓性 TIA 患者の治療としては, 短期および長期治療のいずれにおいても, 常に推奨されるものではない。しかし, 抗血小板療法を行っているにもかかわらず症状が持続している患者に対して行われることがある。この場合, 目標とする INR は3.0未満にするべきである。

(2) 心原性塞栓による TIA

心原性塞栓によると考えられる TIA 症例ではできるだけ早期にヘパリンあるいはワーファリンによる抗凝固療法を開始する必要がある。また, 血行力学的機序による crescendo TIA でも低流速での凝固系の亢進が関与していると考えられるため, 抗凝固療法の適応となる。ヘパリン使用中は活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を1.5~2倍になるように調節する。ヘパリンを1~2週間使用後

ワーファリンに切り替えるが, 凝固因子の半減期が数日に及ぶため, プロトロンビン時間 (INR; international normalized ratio) が2~3に達するまで通常4~5日の重複期間を設ける。アスピリンは経口抗凝固療法が禁忌である患者に推奨される。

3) 外科的治療

内頸動脈起始部に粥状硬化により70~99%狭窄があり, 過去2年以内に TIA を1回以上きたした場合, 抗血小板薬に対する反応の有無にかかわらず, 内頸動脈内膜剝離術の適応がある。50~69%狭窄でも抗血小板療法が無効な例や潰瘍形成がある場合には手術を考慮するが, 50%以下の狭窄では手術適応がなく, 抗血小板療法が推奨される。内頸動脈内膜剝離術は手術手技の優劣が成績に影響するため, 十分な経験をもつ外科医により行われるのが望ましい。angioplasty やステント留置などの血管内治療については, 内膜剝離術との比較検討が進行中である。頭蓋外-頭蓋内バイパス手術 (EC-IC bypass) は, TIA の患者には推奨できない。

脳 梗 塞

NINDS-III⁶⁾では, 脳梗塞は, 発症機序, 臨床カテゴリー (病型), 責任血管領域の立場から分類している。発症機序による分類は, 1) 血栓性 (thrombotic), 2) 塞栓性 (embolic), 3) 血行力学的 (hemodynamic) であり, 臨床分類は, ①脳内や頸部の大血管の粥状硬化に起因するアテローム血栓性梗塞 (atherothrombotic stroke), ②穿通枝の細小動脈硬化に起因するラクナ梗塞 (lacunar stroke), ③心疾患に起因する心原性塞栓 (cardioembolic stroke), ④その他, に分類される。NINDS の臨床病型は実際の臨床に即しており, その有用性が評価されている。欧米では, 脳梗塞の超急性期治療を行う場合, 急性期虚血性脳卒中としてまとめて扱う場合が多いが, 本邦では, 画像診断の進歩, 臨床病型に応じた治療薬が存在することにより, 脳梗塞急性期患者では病型別対応の必要性が生じている。本稿では, アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞を中心に解説する。

1. 病型診断

脳梗塞急性期患者の臨床病型の区別は, 来院時には必ずしも容易ではない。臨床症状, 心疾患の有無などの一般内科的所見に加え, CT スキャン, MRI (拡散強調画像を含む), MRA, 頸部超音波検査な

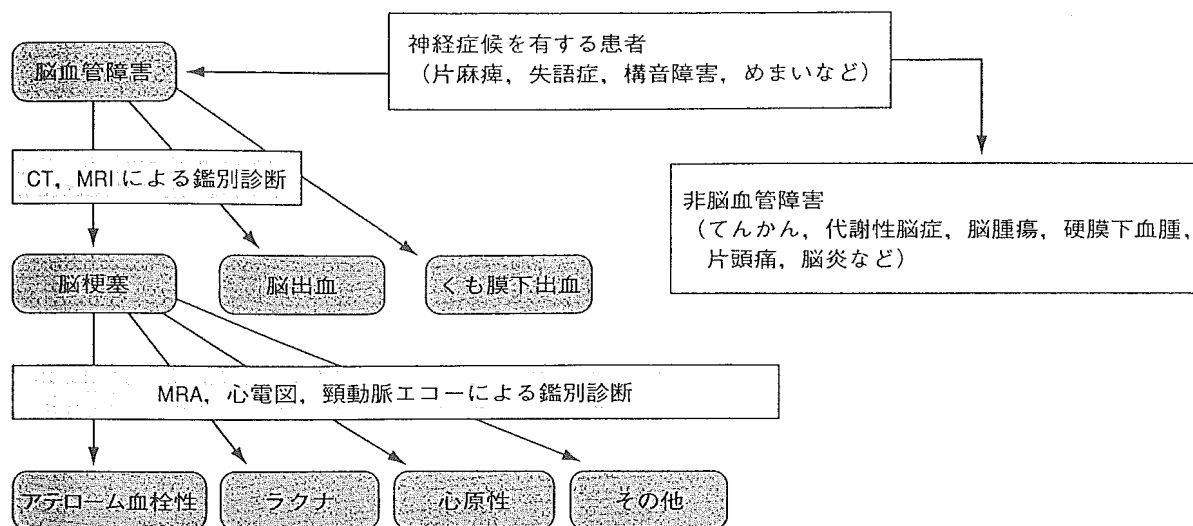


図1 脳梗塞の病型診断

どの検査により、より正確な臨床病型診断が可能となる(図1)。しかし実際には、これらの検査を来院時にすべて施行できるとは限らないため、施行できる検査と臨床所見で病型を推定し治療選択を行う。とくに入院時にラクナ梗塞が疑われた症例が、アテローム血栓性脳梗塞と判明するが多い。また、発症様式から塞栓症が疑われるが塞栓源が不明な例もしばしば認める。近年、アテローム血栓性脳梗塞の増加、ラクナ梗塞の減少が指摘されている。とくに、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症では、発症後できるだけ早期に治療を開始し、症状の進展、再発を防止することが重要である。

2. 一般的治療

脳梗塞発作後には、全身状態の管理・合併症に対する予防対策が重要である。全身状態とは、呼吸・血圧・体温などの状態を意味する。脳梗塞後の合併症で起こりうるものとして、肺炎、胃潰瘍、痙攣、深部静脈血栓症などがある。これらの全身状態の管理・合併症予防は、重症患者ほど重要である。

1) 呼吸管理

脳梗塞急性期で重症で意識障害が進んでいるときは、舌根が沈下し気道が閉塞しやすくなり、痰の排出も悪くなる。この場合は、気道確保(エアウエイの挿入や気管挿管)を行い、人工呼吸も考慮する。動脈血酸素分圧を測定し、 PaO_2 90mmHg以上を維持できるように酸素吸入を行う。軽症で意識障害のない場合は、酸素吸入の必要はない(グレードC2)。

2) 循環管理

静脈ラインを確保する。脳梗塞急性期には、原則的には降圧しない。脳梗塞急性期では、収縮期血圧

220mmHg以上または平均血圧130mmHg以上の極度の高血圧が持続する場合や、解離性大動脈瘤・急性心筋梗塞・心不全・腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される(グレードC1)。血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧180mmHg以上または拡張期血圧105mmHg以上の場合に静脈投与による降圧療法が推奨される(グレードC1)。

3) 安静と早期離床

脳梗塞発症後は、ベッド上での安静が必要である。アテローム血栓性脳梗塞では、頭位挙上、起立により起立性低血圧が起こりやすく脳血流低下が起こる場合がある。閉塞した血管の部位や重症度を確認してからベッドアップを開始する。ラクナ梗塞の軽症例では翌日から歩行可能になる場合があるが、重症例では1～2週間経ってから起立訓練をする。

最近では、脳梗塞急性期の治療とリハビリテーションなどを専門的に一体となっていく脳卒中ケアユニットが推奨されている。

4) 輸液・栄養補給

脳梗塞で意識障害があったり、嚥下困難がある場合は、点滴により、水分・栄養を補給する。1日の尿量が1000ml以上を目標とする。嚥下困難がなく、意識障害がない場合は早期に経口摂取を開始する。経口摂取不能の状態が続く場合は、早めに経管栄養を開始する。低栄養が認められる例では、十分なカロリーや蛋白質を補給することが推奨される。また、高血糖や低血糖は是正する必要がある。

5) 合併症対策

脳梗塞急性期の合併症には、肺炎、消化管出血、痙攣発作、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、疼痛、

表1 脳梗塞急性期治療と推奨グレード

	アテローム血栓性			ラクナ			心原性		
	発症後			発症後			発症後		
	<3h	3~6h	>6h	<3h	3~6h	>6h	<3h	3~6h	>6h
血栓溶解療法 (t-PA 静注)	A			A			A		
低用量ウロキナーゼ静注	C1	C1	C1	C1	C1	C1			
局所線溶療法 (ウロキナーゼ)	B	B					B	B	
抗凝固療法									
ヘパリン	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
アルガトロバン	B	B	B						
抗血小板療法									
オザグレル	B	B	B	B	B	B			
アスピリン	A	A	A	A	A	A	A	A	A
脳浮腫治療薬									
グリセロール	B	B	B				B	B	B
マンニトール	C1	C1	C1				C1	C1	C1
脳保護薬									
エダラボン	B	B	B	B	B	B	B	B	B
血液希釈療法									
低分子デキストラン	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
高圧酸素療法	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
低体温療法	C1	C1	C1				C1	C1	C1
開頭外減圧術									
小脳梗塞	C1	C1	C1				C1	C1	C1
一側半球梗塞	B1	B1	B1				B1	B1	B1

注：ここでは各治療法を発症後の時間に応じたグレードとともにすべて列挙した
 具体的な治療法の組み合わせは、個々の患者の病態や結果によって異なる
 日本では、現在 t-PA の静脈内投与の保険適用はない

中枢性発熱などがある。肺炎の予防には定期的な体位交換，急性期から理学療法や深呼吸などを積極的に行うことが重要である。感染症を実際に合併したときは，適切な抗生物質を投与する。重症例では，消化管出血の合併に注意し，抗潰瘍薬の投与を考慮する。脳梗塞急性期の痙攣発作には抗てんかん薬が投与されるが，長期投与する必要はない。脳梗塞発症後14日以上経てからの初回の痙攣が起こった例では抗痙攣薬の継続投与が必要である。下肢の麻痺がある症例では深部静脈血栓症，肺塞栓症の予防に抗凝固薬として低用量ヘパリン療法，または低分子ヘパリン療法が推奨される（グレードC1）。

3. 特殊治療

臨床病型，発症後の時間，重症度により選択できる治療法が異なる。表1に脳卒中治療ガイドラインに示された臨床病型別の特殊治療の種類とその推奨度を示す。脳浮腫治療薬（グリセロール），抗血栓療法（血栓溶解療法，抗凝固療法，抗血小板療法），脳保護薬（エダラボン），血液希釈療法などである。

1) 脳浮腫治療薬

高張グリセロール（10%）静脈内投与は，心原性脳塞栓症，アテローム血栓性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に推奨される（グレードB）（投与量は年齢，重症度によるが10～12 ml/kg を数回に分けて与える）。マンニトール（20%）は脳梗塞の急性期に使用することを考慮してもよいが，十分な科学的根拠はない（グレードC1）。ラクナ梗塞に対するグリセロールの適応については，ガイドラインでは言及していないが，脳浮腫改善作用以外にも，脳血流改善作用，脳代謝改善作用，赤血球凝集能改善作用などが認められ，自他覚症状の改善を期待して経験的に使用される。

2) 血栓溶解療法

発症後3～6時間以内の症例ではその適応を考慮する。現在脳梗塞急性期の治療のなかで，治療効果についてのエビデンスがあり，もっとも注目されているのが，血栓溶解療法である。組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の静脈内投与は臨床病型を問わない。

(1) t-PA 静脈内投与

組織プラスミノーゲンアクチベーター (t-PA, 日本の保険適応外) の静脈内投与は, 経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で, 適応基準(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, など) を十分に遵守して行う場合については, 脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される (グレード A)。ただし, 上記の条件を満たさない場合, 予後を悪化させる可能性があるため, その使用は専門的施設で行われるべきである。低用量 (60000単位/day) ウロキナーゼの点滴静脈内投与は, 急性期 (5 日以内) の脳血栓症患者の治療法として行うようことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はなく, 勧めるだけの根拠が明確でない (グレード C1)。t-PA は, プロトコール違反例 (たとえば発症 3 時間を過ぎた症例) に投与すると出血性合併症が起きやすいこと, また少数例であるがアナフィラキシーショックの症例も報告されている。脳梗塞の臨床病型は限定されておらず, ラクナ梗塞も含まれる。しかし, 米国心臓学会 (AHA) 脳卒中評議会は急性期脳梗塞患者に対するこの t-PA の使用について勧告を行っている。その中で, 神経症状が一つのみで軽微な症例 (運動失調症のみ, 感覚障害のみ, 構音障害のみ, または軽度の筋力低下のみなど) は t-PA を使用するべきでないとしている。ラクナ梗塞は軽微な症例も多いため, このような症例は t-PA の適応とはならない。しかしラクナ梗塞でも, 発症 3 時間以内で症状が進行する例, あるいは症状が軽微でない場合は t-PA の適応となる。t-PA の静脈投与は, NINDS t-PA 試験で臨床病型の如何にかかわらず有効であることが示されている。本邦でも t-PA (alteplase 0.6mg/kg) 静脈内投与の安全性試験が終了しており, 認可を申請中である。

(2) 発症後急性期 (5 日以内) におけるウロキナーゼ少量静脈内投与

本邦では脳血栓症発症 5 日以内の症例を対象にウロキナーゼ 60000単位/day, 7 日間の静脈内投与が認可されている (グレード C1)。発症後数時間以後 5 日以内に投与し臨床症状の改善がみられるとすれば, 虚血後に生じる凝固因子活性化によって生じたフィブリンを溶解し, 微小循環を改善させた可能性が考えられる。したがって, アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞ともに適応がある。

(3) 局所線溶療法

神経脱落症候を有する中大脳動脈血栓性閉塞においては, 来院時の症状が軽症から中等症で, CT 上

梗塞巣を認めず, 発症から 6 時間以内に治療開始が可能な症例に対しては経動脈的な選択的局所血栓溶解療法が推奨される (グレード B)。しかし, 上記の条件下であっても総頸動脈あるいは内頸動脈などの脳主幹動脈からの血栓溶解薬の動注は推奨されない (グレード C2)。また, SPECT などで脳血流量を測定した場合, 相対的残存血流量が 35% 未満の症例においては再開通後に脳内出血を形成する可能性があるため, 血栓溶解療法は推奨されない (グレード D)。本邦でも発症 6 時間以内の中大脳動脈血栓性閉塞患者を対象としたウロキナーゼによる局所線溶療法の有効性を確認する無作為化比較試験 (MELT-Japan) が進行中である。血栓溶解療法は, 3 ~ 6 時間と therapeutic time window が狭いため, 適応となる症例が限られるが, 本邦で行われた脳梗塞急性期医療の実態に関する研究 (平成 12 年: 研究代表者 山口武典)⁹⁾ では, 発症 3 時間以内に病院に到達した脳梗塞患者は全体で 36.8%, 慶應義塾大学病院に救急車で来院した脳梗塞患者では, 発症 2 時間以内に 40% が病院に到達しているという結果が得られている¹⁰⁾。もっとも早く病院に到着するのは心原性脳塞栓症であり, 次いでアテローム血栓性脳梗塞である。しかし, 病院に到達後に検査に時間を要する, 家族からのインフォームド・コンセントの取得に時間を要する点などが, 血栓溶解療法の適応の阻害因子となっている。また, 血栓溶解療法の適応患者の選別に ischemic penumbra のイメージングが重要視されるようになり, MRI の perfusion weighted image (PWI) と diffusion weighted image (DWI) の mismatch 症例, 虚血領域の残存血流量 (SPECT では相対血流が 40 ~ 70%, Xe-CT では 7 ~ 20ml/100g/min など) が血栓溶解療法のよい適応があるとされている。しかし, これらの検査は一部の施設においてのみ施行されているのが現状である。心原性脳塞栓症がもっともよい適応であるが, アテローム血栓性脳梗塞でも局所線溶療法が行われる。アテローム血栓性脳梗塞に対する血栓溶解療法の問題点としては, 発症時間が明らかでない (起床時に発見される場合など) 場合がしばしば認められること, 内頸動脈閉塞や椎骨脳底動脈閉塞では推奨されていない点である。ラクナ梗塞では, 適応はない。

3) 抗凝固療法

発症 48 時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用することを考慮してもよいが, 有用であるとする科学的根拠がない (グレード C1)。低分子ヘパリン (保険

適応外), ヘパリノイド (保険適応外) は使用することを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はない (グレード C1)。発症48時間以内に病変最大径が1.5 cm を超すような脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く) には, 選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが推奨される (グレード B)。とくに重症, 進行性のアテローム血栓性脳梗塞でアルガトロバンが使用される。

アルガトロバンはヘパリンと異なり, トロンビンの活性部位に特異的に結合してトロンビンの作用を阻害する。本剤は7日間 (最初の2日間は60mg/day, 後の5日間は20mg/day) 点滴投与する。また, 本邦で発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞を対象にアルガトロバンとトロンボキサラン A₂ 合成酵素阻害薬オザグレルの RCT が行われたが, 1カ月後の全般改善度, 神経症候改善度, 日常生活動作改善度に有意差は認めなかった。

4) 抗血小板療法

アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞に対してオザグレルナトリウムとアスピリンが使用可能である。オザグレル160mg/day の点滴投与は, 急性期 (発症5日以内) の脳血栓症 (心原性脳塞栓症を除く脳梗塞) 患者の治療法として推奨される (グレード B)。血栓溶解療法に比較し出血性合併症の頻度はきわめて少ない。しかし, 海外での臨床試験は行われていない。オザグレルナトリウムは, 抗血小板作用以外に血流増加作用があり, 本剤の効果にはこの血流増加作用も寄与していると考えられる。本邦では, 後述するアスピリンよりもオザグレルナトリウムが広く使用されている。アスピリン160~300mg/day の経口投与は, 発症早期 (48時間以内) の脳梗塞患者の治療法として推奨される (グレード A)。しかしアスピリンの効果は NNT (number needed to treat) が6カ月で100であり, その絶対的効果は十分ではなくさらに強力な薬剤の登場が期待される。

5) 脳保護薬

エダラボンは世界初の脳保護薬で, 抗酸化作用を有する。臨床病型を問わず推奨される (グレード B)。高齢者, 腎障害を有する患者には慎重投与が望まれる。

6) 血液希釈療法

低分子デキストランは投与後, ヘマトクリットの低下, 赤血球凝集能の低下がみられ, 脳虚血領域の

微小循環の改善が期待できるが, 脳梗塞に対する有効性を検討した大規模試験はなされていない (グレード C1)。

まとめ

アテローム血栓性脳梗塞では, できるだけ早期に病型診断をすることが肝要である。症状の進展, 再発予防を目指す。進行例では機能予後は必ずしも良好ではない。脳浮腫治療薬, 抗血栓薬, 脳保護薬の併用が治療の根幹である。

【文 献】

- 1) Feinberg WM, et al : Guideline for the management of transient ischemic attacks : From the Ad Hoc Committee on guideline for the management of transient ischemic attacks of the stroke council of the American Heart Association. Stroke 25 : 1320-1335, 1994.
- 2) Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al : A supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks : A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the management of transient ischemic attacks, stroke council, American Heart Association. Stroke 30 : 2502-2511, 1999.
- 3) Adams Jr HP, Adams RJ, Brott T, et al : Guideline for the early management of patients with ischemic stroke : A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 34 : 1056-1083, 2003.
- 4) Adams H, Adams R, Del Zoppo G, et al : Guideline for the early management of patients with ischemic stroke : 2005 Guidelines update : A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/the American Stroke Association. Stroke 36 : 916-921, 2005.
- 5) 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.
- 6) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21 : 637-676, 1990.
- 7) 野川茂, 福内靖男 : 一過性脳虚血発作の原因・予後と対応策. 別冊・医学のあゆみ 神経疾患-state of arts, 医歯薬出版, 東京, 1999, pp 409-413.
- 8) 棚橋紀夫, 福内靖男 : 成因別の TIA 対策 ; Hemodynamic TIA. 現代医療 25 : 1309-1312, 1993.
- 9) 健康科学総合研究事業 脳梗塞急性期の実態に関する研究 (H10-健康-071) 平成12年度研究報告.
- 10) Yamaguchi K, Hori S, Nogawa S, et al : Thrombolysis candidates for the treatment of stroke at an emergency department in Japan. Acad Emerg Med 9 : 754-758, 2002.

脳血管障害と三叉神経・顔面神経

棚橋 紀夫

脳幹部の血管支配の基本は、傍正中枝・短周辺枝・長周辺枝である。多くは脳底動脈から直接分布しているが、後下、前下小脳動脈、上小脳動脈が長周辺枝の役割をしている部位もある。延髄から橋、そして中脳へと上方に向かうにつれて、短周辺枝・長周辺枝の支配領域はそれぞれ次第に外側ならびに背外側へと向かう。脳幹部の灌流域は図1に示す4つの領域に分けられる。Median zone へいくのは傍正中枝、paramedian zone および lateral zone の一部には短周辺枝、lateral zone へは長周辺枝がいく。Dorsal zone へいく血管は、延髄では後下小脳動脈の分枝、中脳では後大脳動脈の分枝がきている^{1,2)}。

三叉神経は顔面、口腔内等への知覚枝を送ると共に、主として咬筋に運動枝を送っている。三叉神経の知覚核は顔面の感覚の分布と性質が関与する。主知覚核のほかに中脳路核と脊髓路核の3つがある。主知覚核には脊髄後索を通る知覚に相当する触覚や識別覚が伝えられ、大部分(主知覚核の腹側2/3)は交叉して、内側毛帯を上行し視床の後内側腹側核(VPM核)に至り、そこから大脳皮質知覚野に至る。触覚情報の一部は非交叉性に背側三叉神経視床路を上行しVPM核に至る。脊髓路核には温痛覚が伝えられるが、温痛覚の経路は三叉神経脊髓路をいったん下降し、延髄外側を通り、上部頸髄(C3-C4)にまで広がる三叉神経脊髓路核でニューロンをかえる。その後交叉し網様体を上行し、腹側三叉神経視床路から視床VPM核に至る。さらにVPM核から大脳皮質知覚野へ至る。中脳路核は咬筋からの運動覚、位置覚等の自己固有感覚が伝えられるが、ここでニューロンをかえ、上行経路は不明であるが視床VPM核に至り、大脳皮質知覚野に至る。脊髓路核が上部頸髄の高さにまで下行しているという特徴があるため、かなり下のレベルの障害で顔面の温痛覚障害が生じる。多くは病巣側において障害されるが、交叉して三叉神経脊髓路として再び上行す

たなはし のりお 埼玉医科大学教授/神経内科

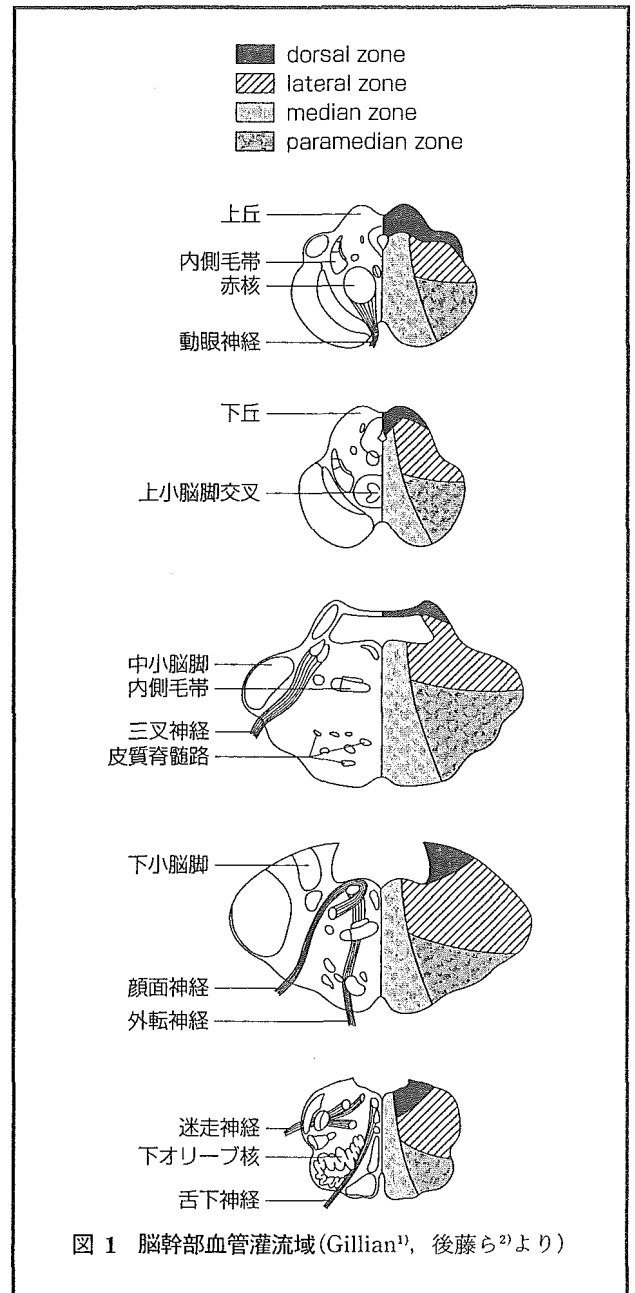


図1 脳幹部血管灌流域(Gillian¹⁾, 後藤ら²⁾より)



図 2 Wallenberg 症候群の MRI (拡散強調画像)

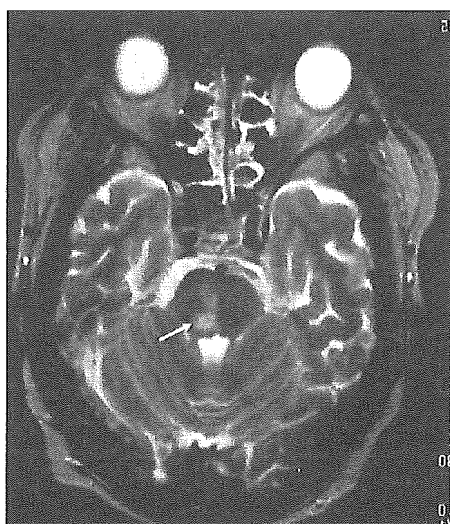


図 4 Foville 症候群の MRI (T₂強調)

るので、この経路がおかされると、病巣と反対側の温痛覚障害をもきたすことがある。このように三叉神経は中脳路核、脊髄路核、主知覚核、運動核などの諸核が頸髄から中脳まで広範囲に存在しているため、脳幹部(橋・延髄)の血管障害でしばしば障害される。

橋中部外側症候群(Marie-Foix 症候群)³⁾、延髄外側症候群(Wallenberg 症候群)などで三叉神経核の障害がみられる。

橋中部外側症候群は、中小脳脚と三叉神経運動核、主知覚核と三叉神経脊髄根の障害により、同側の小脳性運動失

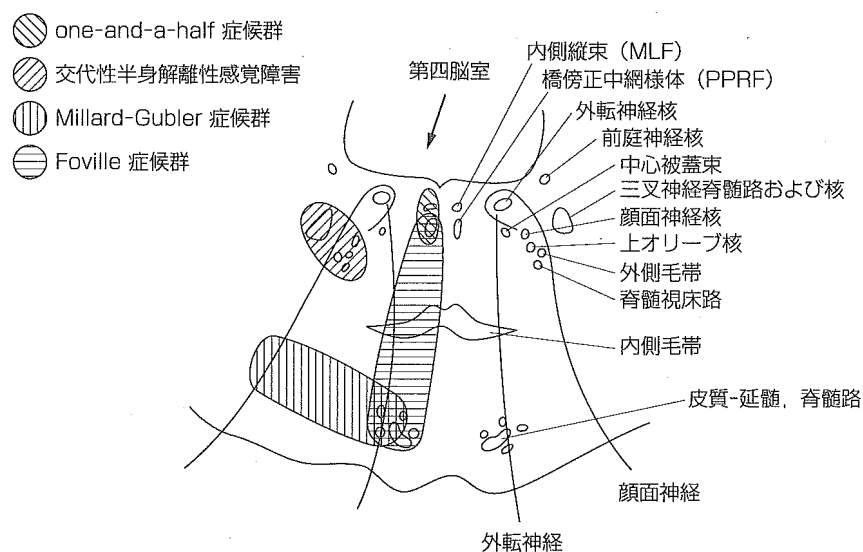


図 3 橋下部の症候群と障害部位(高須ら⁶⁾より改変)

調と咬筋麻痺、顔面の感覚障害がみられる。病変が背側へ広がると脊髄視床路が障害され、対側の頸部以下の温痛覚障害を認める。Wallenberg 症候群は、延髄外側の梗塞で脊髄視床路と三叉神経脊髄路核の障害により、交代性の温痛覚障害がみられ、下小脳脚と前脊髄小脳路の障害で病側の運動失調が、網様体の障害で Horner 症候群がみられる。また、疑核の障害で病側の軟口蓋、咽頭、喉頭の諸筋の麻痺がみられ、嚥下障害や嘔声がみられる。図 2 に Wallenberg 症候群の MRI 画像を示す。

顔面神経は橋下部被蓋外側にあり、表情に関係する顔面諸筋を支配している。顔面の上半分では大脳皮質の両側支配で、下半分は一側支配である。核上性病変(中枢性顔面神経麻痺)では額の皺よせは正常で、鼻唇溝は病側の対側が浅くなる。自発的に笑う等の感情表現では、鼻唇溝は正常になる。末梢性顔面神経麻痺では一側性にすべて障害される。顔面神経髄内根は、背内側にある外転神経核を回りこんで腹側に至るので、顔面神経と外転神経は同時に障害されることが多い。

橋下部腹側の障害される Millard-Gubler 症候群⁴⁾、Foville 症候群(下部橋型)⁵⁾では、病側と同側の末梢性顔面神経麻痺が生じる。図 3 に橋下部の症候群と解剖学的関係を示す⁶⁾。図 4 に Foville 症候群を呈した自験例の MRI 所見を示す。三叉神経・顔面神経と関連する脳幹症候群とその局在を表に示す。

三叉神経・顔面神経と関連する主な脳幹症候群

梗塞部位		症候群名	責任血管	病巣側の症状	反対側の症状
橋上部	外側	上小脳動脈症候群	上小脳動脈	不随意運動 小脳失調 Horner 症候群	半身の温痛覚障害 聴力障害
	背側	Raymond-Cestan 症候群	上小脳動脈	病側への注視麻痺 不随意運動 小脳性運動失調	顔を含む半身全知覚障害
橋中部	腹側	橋底部傍正中症候群	傍正中枝	小脳性運動失調	顔を含む片麻痺
	外側	Marie-Foix 症候群	短周辺動脈	小脳性運動失調 咬筋麻痺 顔面感覚鈍麻	半身の感覚解離
	内側	Foville 症候群	傍正中枝	病巣側への注視麻痺 外転神経麻痺 顔面神経麻痺(末梢性)	片麻痺
橋下部	腹側	Millard-Gubler 症候群	傍正中枝	外転神経麻痺 末梢性顔面神経麻痺	片麻痺
	外側	前下小脳動脈症候群	前下小脳動脈	顔面の温痛覚触覚障害 末梢性顔面神経麻痺 難聴 小脳性運動失調 Horner 症候群	軀幹および上下肢の温痛覚障害
延髄	外側	Wallenberg 症候群	後下小脳動脈 椎骨動脈 脳底動脈下部分枝	小脳性失調症 顔面の感覚解離 Horner 症候群 軟口蓋麻痺 味覚障害	半身の感覚解離

文 献

- 1) Gillilan L.A. The correlation of the blood supply to the human brain stem with clinical brain stem lesions. J Neuropath Exp Neurol. 1964; 23: 78-108.
- 2) 後藤文男, 天野隆弘. 脳幹の動脈. 臨床のための神経機能解剖学. 中外医学社; 1992. p. 114-5.
- 3) 坂本静樹, 片山泰朗. Marie-Foix 症候群. 日本臨牀別冊神経症候群 I. 1999. p. 56-7.
- 4) 後藤文男, 天野隆弘. 橋. 臨床のための神経機能解剖学. 中外医学社; 1992. p. 64-5.
- 5) 臼田和弘, 片山泰朗. Foville 症候群(I型, II型, III型). 日本臨牀別冊神経症候群 I. 1999. p. 61-3.
- 6) 高須俊明, 水谷智彦. 脳幹. 豊倉康夫, 編. 神経内科学書. 朝倉書店; 1988. p. 231.

Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease

Hirokazu Bokura*, Shuhei Yamaguchi, Shotai Kobayashi

Department of Neurology, Shimane University School of Medicine, Izumo, Shimane 693-8501, Japan

Received 1 November 2003; received in revised form 13 August 2004; accepted 25 August 2004

Abstract

This study investigated inhibitory function in patients with Parkinson's disease (PD) by recording event-related brain potentials (ERPs) during a Go/NoGo task. Fourteen healthy volunteers and 13 patients with PD without dementia performed a cued continuous performance test that included Go and NoGo trials. The peak latency, amplitude, and topographic distributions of the ERPs to Go and NoGo stimuli were analyzed. Cognitive function was evaluated using the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Kana Pick-out Test, and Verbal Fluency Test (VFT). Performances in the WCST and VFT were significantly impaired in the PD group as compared with the control group. The PD group had significantly higher rates of omission and commission errors during the ERP task. The ERP study found no differences in the latency and amplitude of the Go-P3 between the two groups. By contrast, the NoGo-P3 latency was significantly longer in the PD group than in the control group. The amplitudes of the NoGo-P3 and NoGo-N2 were also significantly smaller in the PD group than in the control group. The NoGo-P3 latency was significantly correlated with the Kana Pick-out Test and VFT scores. The NoGo-P3 amplitude was significantly correlated with the WCST and VFT scores, as well as with the number of commission errors. There were no significant correlations between the cognitive function tests and either the Go-P3 or NoGo-N2 measures. The behavioral and ERP data suggest that there is selective impairment of inhibitory function in PD and that this deficit may be related to impaired inhibitory executive function in the frontal lobe.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: NoGo; Frontal lobe; Wisconsin Card Sorting Test; Kana Pick-out Test; Verbal Fluency Test

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor impairment, such as bradykinesia or rigidity, but clinical evidence suggests that PD patients develop deficits across many cognitive functions (Brown & Marsden, 1990; Charbonneau, Riopelle, & Beninger, 1996; Gotham, Brown, & Marsden, 1988). One of the focuses in the study of impaired cognitive functions in PD is the executive control system in the frontal lobe. For example, PD patients have impaired attentional set-shifting (Raskin, Borod, & Tweedy, 1992) and delayed-response tasks (Labutta, Miles, Sanes, & Hallett, 1994), which often result from frontal lobe pathology (Pascual-Leone & Hallett, 1994). In addition to attentional or working memory deficits, PD patients have difficulty inhibiting an ongoing reaction independent of general cogni-

tive impairments (Franz & Miller, 2002; Gauggel, Rieger, & Feghoff, 2004). Studies using positron emission tomography (PET) (Buchsbaum et al., 1990), near-infrared spectroscopy (Fallgatter & Strik, 1997), and functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Casey et al., 1997; Konishi, Nakajima, Uchida, Sekihara, & Miyashita, 1998) have shown that activation of the inferior frontal area is associated with the inhibition of motor responses. The anterior cingulate cortex is also an important locus within a distributed network for the inhibitory control of behaviors such as in the Stroop interference task (Bench et al., 1993; Cabeza & Nyberg, 2000; Carter, Mintun, Nichols, & Cohen, 1997; Taylor, Kornblum, Minoshima, Oliver, & Koeppe, 1994). Although recent neuroimaging studies have revealed the anatomical locus of cognitive inhibitory function in the normal population, the neural substrates for impaired inhibitory function in neuropsychiatric disorders including PD remain unclear.

Event-related brain potentials (ERPs) can reveal the time course of information processes with high temporal resolu-

* Corresponding author. Tel.: +81 853 20 2200; fax: +81 853 20 2194.
E-mail address: bokura@med.shimane-u.ac.jp (H. Bokura).

tion and have provided electrophysiological indices for cognitive functions in PD patients. Aotsuka, Weate, Drake, and Paulson (1996) studied conventional auditory P3 and contingent negative variation (CNV) in patients with PD and found longer latencies and smaller amplitudes of N2 and P3 in PD patients as compared with controls. They also demonstrated that the P3 latency was correlated with cognitive function, whereas the CNV amplitude was correlated with measures of motor disability. Their study suggests that extrastriatal dopaminergic systems modulate the N2 and P3 components associated with cognitive impairments. It has also been reported that P3 latency to novel stimuli was prolonged and the amplitude was reduced over the frontal site in PD patients (Tsuchiya, Yamaguchi, & Kobayashi, 2000). The prolonged latency and frontal amplitude reduction were correlated with poor performance in the Wisconsin Card Sorting Test. These reports suggest that dopamine deficiency in PD patients affects neurophysiological indices related to various aspects of frontal cognitive functions. In this study, we sought electrophysiological evidence for impaired inhibitory control in PD by using an ERP technique. We recorded ERPs in PD patients during a Go/NoGo task, which is a prevailing paradigm for investigating inhibition.

Two major ERP components have been investigated using Go/NoGo tasks. First, a negative potential within a latency range of 200–300 ms (N2 component) is generated in NoGo trials (Eimer, 1993; Fallgatter, Mueller, & Strik, 1999; Fallgatter & Strik, 1999; Jodo & Kayama, 1992). Falkenstein, Hoormann, and Hohnsbein (1999) reported that the NoGo-N2 was attenuated and delayed in subjects with high false alarm rates compared with subjects with low false alarm rates. Geczy, Czigler, and Balazs (1999) found that the N2 amplitude in response to NoGo stimuli increased after Go cues, which might be related to the increased effort of activating a response inhibition system and interrupting preparation for response execution. Pliszka, Liotti, and Woldorff (2000) also reported that normal children had a negative wave (N2) over the right inferior frontal cortex when response inhibition was required, whereas it was markedly reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. These findings suggest that NoGo-N2 reflects an inhibitory neuronal process. Second, a positive wave peaking between 300 and 600 ms (P3 component) is modulated in Go/NoGo conditions. The frontal P3 amplitude is larger in the NoGo than in the Go condition (Eimer, 1993; Kopp, Mattler, Goertz, & Rist, 1996). Topographically, the P3 in the Go condition is maximal at centroparietal sites, whereas the NoGo-P3 is maximal at frontocentral sites (Fallgatter et al., 1999; Fallgatter & Strik, 1999). A three-dimensional source localization analysis showed that P3-related neural activity occurred in the right frontal lobe during NoGo trials as compared with Go trials (Strik, Fallgatter, Brandeis, & Pascual-Marqui, 1998). Using a high-density EEG recording system, we have also demonstrated that NoGo-P3 source activity was located in the left lateral orbitofrontal area, whereas the main Go-P3 source activity was located in the parietal area (Bokura, Yamaguchi, &

Kobayashi, 2001). Therefore, we speculate that a Go/NoGo paradigm would be suitable for elucidating the physiological basis of the impaired inhibitory control in PD.

Several NoGo-ERP studies in PD have used a Go/NoGo paradigm (Pulvermuller et al., 1996; Iijima, Osawa, Ushijima, & Iwata, 1999). For example, Pulvermuller et al. (1996) found that the P3 amplitude was significantly reduced in PD patients after Go stimuli and was maximally attenuated after NoGo stimuli, as compared with controls. Their study suggests that an inhibitory component in executive function is selectively impaired in PD patients. However, it is not clear whether the electrophysiological measures actually reflect behavioral impairment related to inhibitory function in PD. Here, we investigated frontal lobe functions and Go/NoGo ERPs in patients with PD to test the hypothesis that PD patients show selective abnormalities in ERPs related to NoGo trials in comparison with controls and that these changes are correlated with impaired neuropsychological measures of inhibitory functions in PD. Our findings should extend knowledge of the neurophysiological basis for the inhibitory aspect of the behavioral deficits in PD.

2. Methods

2.1. Subjects

This study examined 13 patients with non-dementia PD (5 females and 8 males, age 71 ± 9.7 years (mean $\pm$ S.D.)), and 14 healthy volunteers as control subjects (7 females and 7 males, age 71 ± 6.5 years). None of the participants had a history of cerebral infarction, neurological disease (except PD), or psychiatric illness (such as depression). All of the subjects were right handed, and none were taking psychotropic drugs. The demographic data for the patients with PD are presented in Table 1. Cognitive functions were estimated using the revised version of the Hasegawa Dementia Scale (HDS-R), which is the most popular verbal intelligence scale for the elderly in Japan. The maximum score is 30 points, and the cut-off for dementia is 20 points. No patients had an HDS-R score of less than 20 points. The education level was the same in the PD and control groups (9.8 ± 2.4 years versus 10.1 ± 2.5 years). All the patients were receiving L-dopa therapy and were at clinical stage 2–4 using Hoehn & Yahr's classification (Hoehn & Yahr, 1967). All of the subjects gave informed consent, and the study was approved by the review board of our university.

2.2. Stimulus and experimental paradigm

Each subject was seated with the head on a chin-rest at 60 cm from a computer screen in an electrically shielded, dimly lit room. The experiment consisted of 500 stimuli. Nine single digits (1–9) were used as the stimuli, presented sequentially one at a time in a pseudo-random order. All the digits were presented for 500 ms, and the interstimulus in-

Table 1
Demographic data on the Parkinson's patients

Case	Age	Sex	Duration of disease in years	Education in years	Stage (Hoehn and Yahr)	HDS-R	Therapy
1	56	F	5	13	3	30	Dopa, Ago, Ama
2	75	F	8	8	3	28	Dopa, Ago, Sel, Dro
3	72	M	3	8	3	23	Dopa, Ago, Dro
4	52	M	5	13	2	30	Dopa, Tri
5	67	F	11	8	3	24	Dopa, Ago
6	69	F	7	8	3	26	Dopa, Ago, Ama
7	80	F	9	8	3	25	Dopa, Ama
8	73	M	3	14	3	24	Dopa, Ago, Sel
9	75	M	2	12	3	26	Dopa, Ama, Dro
10	82	F	3	9	3	24	Dopa, Ago
11	85	M	7	8	3	26	Dopa, Ago, Sel, Tri
12	69	M	20	8	4	23	Dopa, Ama, Dro
13	49	F	11	12	2	30	Dopa, Ago, Sel, Ama

HDS-R: revised version of Hasegawa dementia scale; Dopa: L-dopa; Ago: dopamine agonist; Sel: selegiline; Ama: amantadine; Tri: trihexphenidyl; Dro: droxydopa.

interval between one stimulus offset and the next was 700 ms. The digits were white on a black background. The stimulus size was 3.6° horizontally and 4.8° vertically. The subjects were asked to respond to the digit “7” when it was the third digit after the digit “3” (i.e., 3, *x*, *x*, 7, where *x* is any digit but 7 or 3) (Go trial). Therefore, the digit “3” was a cue for the coming target “7.” When a digit other than “7” appeared as the third digit after “3,” the response was to be withheld (e.g., 3, *x*, *x*, 5) (NoGo trial). The only constraint regarding the stimulus sequence was that the digit “7” appeared at the third position after the digit “3” in most cases (90%). We did not include the trials in which the digit “7” occurred at other positions in further analyses because there were insufficient trials. The total number of target stimuli for the Go and NoGo responses was 98 (70%) and 42 (30%), respectively. The response consisted of pressing a key with the right or left index finger; the finger used was counterbalanced among the subjects. A short training session consisting of 30 stimuli was performed by all subjects to ensure that they understood the instructions and performed the task correctly. The reaction times to Go stimuli and response accuracy were measured.

One concern about this delay paradigm is whether the Go/NoGo response in this paradigm differs from that previously reported in the ordinal non-delay paradigm (i.e., 3, 7). A direct comparison between the delayed and ordinal paradigms would be necessary to address this problem. However, it is unlikely that stimuli that intervened between the cue and target differentially affected the Go and NoGo responses, because these distractions were equivalent in both the Go and NoGo trials. Another concern is the difference in probability between Go and NoGo trials. Although many NoGo paradigms use a 50–50 probability for Go and NoGo trials, this is not always the case (Kopp et al., 1996; Garavan, Ross, & Stein, 1999). We modified the CPT paradigm using 30% NoGo trials, in order to obtain clearly defined NoGo responses. We assumed that this manipulation would prime more potent response execution to target stimuli than that seen in the usual CPT paradigm. This enhanced response

priming may require larger resources in order to withhold responses.

2.3. EEG recordings

The EEG was recorded with a 128-channel Geodesic Sensor Net (Tucker, 1993), which covers the entire scalp, including the circumference of the orbit and postauricular mastoid bone. The locations of the dense array electrode are shown in Fig. 1. The vertex electrode was used as a reference for recording. The averaged value across all electrodes was used as a reference when the data were analyzed. The bandpass was set to 0.1–50 Hz; the sampling rate was 250 Hz; and all impedances were below 40 k Ω (Tucker, 1993). This level of electrode impedance was achieved by moistening a sponge with saline and placing it between the skull and electrode. The relatively high electrode impedance is not a problem for EEG recording with a modern high input-impedance amplifier (Ferree, Luu, Russell, & Tucker, 2001). The continuous EEG was segmented into an epoch starting 200 ms before the onset of the stimulus and lasting until 1000 ms after the stimulus onset. EEGs were averaged separately for Go and NoGo trials over the 1200 ms epoch. Individual trials with excessive muscle activity, eye movement, or blink artifacts (greater than 100 μ V peak-to-peak amplitude) were excluded from the averages using a computer algorithm. The electro-oculogram (EOG) was monitored using six electrodes placed bilaterally on the external canthi (Ch 128 and 125), supraorbital (Ch 26 and 8), and infraorbital regions (Ch 127 and 126). The numbers of artifact-free EEG epochs for the Go and NoGo conditions were 81 ± 13 (52–98) and 33 ± 7 (20–42), respectively.

2.4. Data analysis

We analyzed the N2 and P3 components, as these two components are affected by Go/NoGo conditions (Bokura et al., 2001). The time windows of their peaks were 220–300 ms for N2 and 300–500 ms for P3 in both Go and NoGo trials.

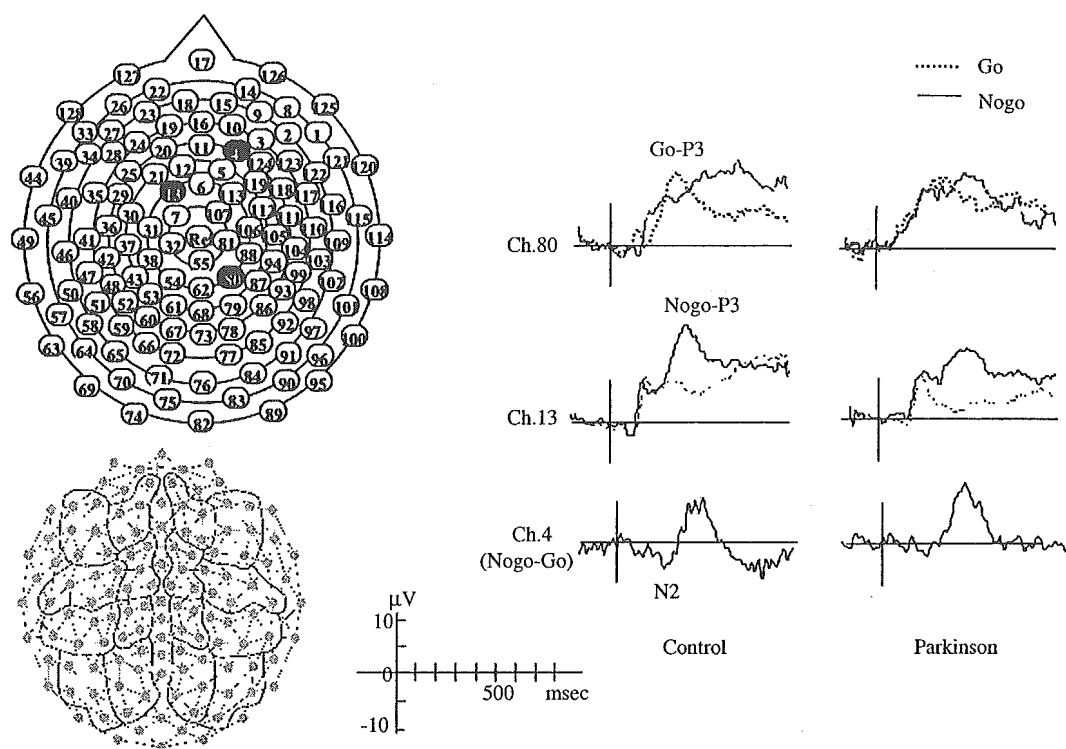


Fig. 1. All electrode locations are shown in the left upper panel. Grand-averaged waveforms are illustrated for Go and NoGo trials in the control and PD group at the electrode locations that showed the maximum amplitude of each component (Ch 80 for Go-P3, Ch 13 for NoGo-P3, and Ch 4 for NoGo-N2). Electrodes were grouped into eight sets in each hemisphere for the topographical analysis (left bottom).

These time windows were determined from inspecting grand-average and individual subject data. The N2 component was almost exclusively elicited in the NoGo condition, but its appearance was inconsistent in the Go condition among the subjects. The N2 peak amplitude was still positive over the frontocentral sites in the NoGo-ERP data. Therefore, we measured the NoGo-N2 component by subtracting the Go trials from the NoGo trials (see Fig. 1). We measured peak amplitude and latency at electrode sites where the maximal amplitude was observed for each component (Ch 4 for N2, Ch 80 for Go-P3, and Ch 13 for NoGo-P3). In addition to peak latency and amplitude, a topographic map of each component was obtained for each subject, using spherical spline functions (Perrin, Pernier, Bertrand, & Echallier, 1989). To analyze scalp topography, we separated the electrode array into eight groups (lateral frontal, medial frontal, anterior temporal, central, posterior temporal, parietal, lateral occipital, and medial occipital) for each hemisphere, and the ERPs within each group were collapsed for the statistical analysis (see the diagram in Fig. 1). After normalization within each subject (McCarthy & Wood, 1985), the data from each electrode group were subjected to repeated analysis of variance (ANOVA) variance analysis, using the task condition (Go and NoGo), hemisphere (right and left), latitude (superior and inferior), and anterior–posterior (anterior, anterior middle, posterior middle, and posterior) as within-subject factors and the group (PD and control) as a between-subject factor.

2.5. Neuropsychological assessment

Frontal lobe functions were evaluated using the modified Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Verbal Fluency Test, and Kana Pick-out Test. The WCST was used to evaluate part of the executive function based on the number of categories achieved (0–6) (Dias, Robbins, & Roberts, 1997). In the Verbal Fluency Test (controlled word association test) (Benton, Hamsher, Verney, & Spreen, 1983), the subjects recited as many vegetable names as possible within 1 min. In the Kana Pick-out Test, the subjects were shown a short story written in Japanese Kana characters. The subjects are required to find as many vowel symbols as possible within 2 min, while understanding the meaning of the story. Thus, this test assigns two tasks simultaneously: find the five vowel symbols and recognize the content of the story (Inoue et al., 2003). The Japanese Kana characters consist of 66 phonetic symbols that include five vowels; the story consists of 406 symbols with 61 vowels, so the possible full score for this test is 61.

2.6. Statistical analysis

The group difference between the PD and control groups was evaluated using an analysis of variance for parametric data and the Mann–Whitney *U*-test for non-parametric data. The correlations between the ERP measures and cognitive functions were examined using Pearson's product mo-