

- evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 640-651.
- 19) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-1429.
 - 20) Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al: Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. *Arc Intern Med* 2003; 163: 669-676.
 - 21) Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 85-92.
 - 22) Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
 - 23) The SPARCL Investigators: Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 389-395.
 - 24) 松本昌泰：脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究。厚生科学研究費補助金，効果的医療技術の確立推進臨床研究事業。（平成14年度総括・分担研究報告書）。
 - 25) 松本昌泰：脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究。厚生科学研究費補助金，効果的医療技術の確立推進臨床研究事業。（平成15年度総括・分担研究報告書）。

急性期脳梗塞病型診断のこつ

野村 栄一

ポイント

- ▶ 脳梗塞の病型分類では、NINDS 分類が広く用いられているが、急性期に行う分類としては TOAST 分類があり、使用の機会が増加している。
- ▶ t-PA は病型を問わず有効であり、分類を行うことにいたずらに時間を費やすべきではないが、病型によって再開通率や出血性梗塞の発症率は異なる可能性が高い。
- ▶ t-PA 時代に即した病型分類法を作成し、病型別の治療戦略を検討していく必要がある。

脳梗塞の病型分類に関して、以前は、わが国で作成された厚生省分類が用いられていたが¹⁾、現在では 1990 年に米国の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) が作成した NINDS 分類が広く用いられている²⁾。ただし、NINDS 分類は、発症早期に病型分類を行う必要がある際には、対応しきれない場合がある。現在これに対応する代表的な分類法として、国際的には 2 つの分類が知られている。臨床症状のみに基づいて分類を行う Oxfordshire Community Stroke Project 分類 (OCSP 分類) と³⁾、臨床症状、既往歴、検査所見などを組み合わせて判定する The trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment 分類 (TOAST 分類) である⁴⁾。

現時点では、t-PA の投与の適応は、脳梗塞の病型を問わず、主に発症からの時間と重症度から決められている。本稿では、3 時間以内という限られた時間の中で行う病型分類の意義およびその方法について、最近の知見を交え紹介する。

脳梗塞の病型分類の歴史と意義

脳血管障害の病型分類は中枢神経および血管の病理所見による分類から始まった。その後、脳血管造影や頭部 CT などの診断技術の発達に伴って、臨床症状と検査所見に基づく臨床病型分類が追加されたものが、1990 年に NINDS により作

成され、現在広く用いられている (NINDS 分類)²⁾。脳梗塞については臨床的カテゴリーでさらに大血管のアテローム硬化、心原性塞栓、ラクナ (小動脈の閉塞)、その他に分類された。この当時、カテゴリー分類を行うことの主な意義は、予後や再発率の違い、あるいは再発予防の方法が病型別に異なるか否か検討することにあったと思われる。

その後、アスピリンの急性期から (発症後 48 時間以内) の投与の有効性が報告されるなど、脳梗塞の急性期治療に関する研究が進展した^{5,6)}。急性期治療薬の有効性は、臨床カテゴリー別にも検討することが望ましい。しかし、NINDS 分類の臨床カテゴリー分類は、急性期に短時間で行うようには想定されておらず、また MRI の拡散強調画像などの新しい診断技術にも対応していないなどの問題点が出てきた。

わが国においては、脳梗塞は脳血栓症、脳塞栓症、分類不能の脳梗塞に分類され¹⁾、主に脳血栓症を対象とした臨床試験でオザグレネルナトリウムやアルガトロバンの有効性が証明されたが、わが国の分類も、基本的には NINDS 分類と同様の問題を含んでいる。表 1 に NINDS 分類とわが国の厚生省分類を対比して示した。

のむら えいいち：広島大学病院脳神経内科 ☎ 734-8551 広島市南区霞 1-2-3

表1 脳梗塞における NINDS 分類と厚生省分類(平井班)の関係

NINDS 分類		厚生省分類(平井班)		
臨床病型	発症機序			
心原性脳塞栓症	塞栓性	心原性脳塞栓症	脳塞栓症	
アテローム血栓性脳梗塞	塞栓性	動脈原性脳塞栓症		
	血栓性	皮質枝系脳血栓症	脳血栓症	
	血行力学性			
ラクナ梗塞	細小動脈硬化	穿通枝系脳血栓症		
	微小塞栓			
	血行力学性			

脳梗塞急性期における病型分類

脳梗塞急性期に病型分類を必要とするならば、急性期に得られた情報のみで可能な分類法の開発が必須である。これに対応できるものとして1991年に作成されたOCSP分類がある³⁾。これは、脳梗塞の診断をCTで行い、病型分類は臨床症状だけで4つに分類するというものである。分類は比較的容易であるが、発症機序を区別していないので、薬剤の有効性が発症機序により異なるか否かの検証はできない。

これに対してTOAST分類は、発症から24時間以内の急性期脳梗塞における低分子ヘパリンの有用性を検証する臨床試験のために開発された⁴⁾。この分類は、OCSP分類と異なり、臨床症状、発症機序やCT、MRI、超音波などの画像所見を組み合わせた分類となっている。分類はNINDSの臨床カテゴリーに準拠し、しかも急性期における分類を可能にするべく作成されている。しかし、急性期に発症機序まで推定することには限界があり、「原因が決定できない」に分類されるものも少なくない。実際、低分子ヘパリンの臨床試験においても約1/3が、「原因が決定できない」に分類されている⁷⁾。このようにTOAST分類では、発症機序による治療効果の違いを検討することが可能であるが、分類にやや手間を要し、しかも、「原因が決定できない」に分類される割合が高くなるという欠点がある。

t-PA 時代に望まれる病型分類

t-PAは、NINDSの研究グループにより発症3時間以内の経静脈的投与の有効性が証明された⁸⁾。その後に行われた臨床試験を併せたメタアナリシスにより、発症90分以内に投与すれば、さらに有効であることが示唆されている⁹⁾。しかも、病型を問わず有効で、投与の選択基準は主にNIH stroke scaleで評価される投与前の重症度で決められている。このようなt-PA時代を迎え、治療開始前に時間を費やして病型分類を行う必要があるのか、治療後にretrospectiveに決定し、再発予防の戦略を立てていけばよいのではないかという疑問も生じる。しかし、少数例の検討ではあるが、t-PAを使用した中大脳動脈閉塞による脳梗塞において、TOAST分類を用いたアテローム血栓性と心原性脳塞栓を比較すると、再開通率と出血性脳梗塞の頻度は心原性脳塞栓が高く、再開通率はアテローム血栓性が高い傾向があるという報告がある¹⁰⁾。また、病型別にt-PAが投与可能な時間(therapeutic time window)や投与量が異なってくる可能性も否定はできず、やはり治療前の病型診断は必要と考えている。そのような観点からは、OCSP分類よりもTOAST分類を用いることが望ましい。しかし、TOAST分類も超急性期の血栓溶解療法を想定した分類ではないので、若干の変更が必要になってくると思われる。MRIの拡散強調画像の所見を組み入れたTOAST分類も提唱されているが¹¹⁾、時間的

表2 TOAST 分類に準拠した発症から超急性期に行うための臨床病型分類(案)

	臨床症状	MRI拡散強調画像所見	心塞栓源に関して	頸動脈超音波所見(病巣側)	MRA所見(病巣側)
1. aアテローム血栓性脳梗塞 (頭蓋外の頸動脈病変)	皮質, 脳幹, 小脳症状	1.5 cm以上の 脳梗塞	中～高危険度の 因子を有さない	50%を超える狭 窄, 閉塞あり	頭蓋外の頸動脈の狭窄 (>50%)や閉塞あり
bアテローム血栓性脳梗塞 (上記以外)	皮質, 脳幹, 小脳症状	1.5 cm以上の 脳梗塞	中～高危険度の 因子を有さない	50%を超える狭 窄, 閉塞なし	上記以外の主要血管の狭 窄(>50%)や閉塞あり
2. a心原性脳塞栓症 (頭蓋外の頸動脈閉塞)	皮質, 脳幹, 小脳症状	1.5 cm以上の 脳梗塞	中～高危険度の 因子を有する	閉塞所見あり	頭蓋外の頸動脈の閉塞あ り
b心原性脳塞栓症 (上記以外)	皮質, 脳幹, 小脳症状	1.5 cm以上の 脳梗塞	中～高危険度の 因子を有する	50%を超える狭 窄, 閉塞なし	主要血管の狭窄(>50%) なし, 閉塞はあり得る
3. ラクナ梗塞	ラクナ症候群	1.5 cm未満 の脳梗塞	中～高危険度の 因子を有さない	50%を超える狭 窄, 閉塞なし	主要血管の狭窄(>50%) や閉塞なし
4. その他の原因による脳梗塞	なんらかの神 経脱落症状	大きさを問 わない	中～高危険度の 因子を有さない	50%を超える狭 窄, 閉塞なし	主要血管の狭窄(>50%) なし, 閉塞はあり得る
5. 原因が決定できない脳梗塞	なんらかの神 経脱落症状	大きさを問 わない	有無を問わない	所見を問わない	所見を問わない

- ・頭部CTで出血性血管障害が否定されていることが前提。MRI, MRA検査は必須ではない。ただし、拡散強調画像で病巣が描出された場合に、臨床症状と合致しない場合は、画像所見を採用する。
- ・頸動脈超音波やMRAの狭窄は動脈硬化性変化による狭窄をさす。
- ・1～4のどれにもあてはまらないか(例えばラクナ症候群を呈しているが、頸動脈に50%を超える狭窄がある)、診察および検査が十分施行できなかった場合は5に分類する。
- ・その他の原因による脳梗塞：動脈解離、線維筋性異形成、もやもや病、カテーテル検査、外科手術、血管炎、過凝固状態、血液学的な障害。
- ・皮質症状：失語、無視、限局性の運動障害。
- ・ラクナ症候群：純粋運動性不全片麻痺、純粋感覚性卒中、運動失調性不全片麻痺、構音障害・手不器用症候群、感覚運動発作。
- ・心塞栓源の検索は、既往歴、心電図、経胸壁心エコーで行う。
 - ・高危険度：機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動(lone Af以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞(4週以内)、左室血栓、拡張型心筋症、左心室壁運動の部分的消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎。
 - ・中危険度：僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、非細菌性心内膜炎、うっ血性心不全、左室壁運動の部分的低下、心筋梗塞(4週以上6カ月以内)。

あるいはその他の要因でMRIを行えない場合もある。また、頭蓋外の頸動脈の閉塞は、再開通により出血のリスクがきわめて高くなることも予想されるので、サブグループとして分類しておく必要があると考えられる。それらを踏まえ、TOAST分類に準拠し、さらに最近の知見も取り入れ^{11,12)}、頭部CT(出血性脳血管障害の除外のため)、臨床情報、超音波検査を必須とし、MRIをオプションとした分類を表2に示したのでご批判をいただければ幸いである。

いずれにせよ、血栓溶解療法を前提とした超急性期の病型分類の方法と意義については、これからの検討課題であり、今後の研究の進展が期待さ

れる。

文献

- 1) 平井俊策：脳の動脈硬化性疾患の定義および診断基準に関する研究。平成元年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集, pp 80-89, 国立循環器病センター, 1990
- 2) Committee established by Director of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990
- 3) Bamford J, et al: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 337: 1521-1526, 1991
- 4) Adams HP, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke; Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 24: 35-41, 1993

- 5) IST : A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 349 : 1569-1581, 1997
- 6) CAST : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 349 : 1641-1649, 1997
- 7) TOAST : Low molecular weight heparinoid, ORG 10172(danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke ; A randomized controlled trial. JAMA 279 : 1265-1272, 1998
- 8) NINDS rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333 : 1581-1587, 1995
- 9) The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators : Association of outcome with early stroke treatment ; Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 363 : 768-774, 2004
- 10) Molina CA, et al : Differential pattern of tissue plasminogen activator- induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. Stroke 35 : 486-490, 2004
- 11) Lee LJ, et al : Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. Stroke 31 : 1081-1089, 2000
- 12) Hajat C, et al : The inter-and intraobserver reliabilities of a new classification system for ischemic stroke ; The South London Stroke Register. J Neurol Sci 190 : 79-85, 2001