

図 45 血圧値による脂質低下療法の有用性(メタ解析)
血圧値が正常に管理されない、脂質低下療法は必ずしも脳卒中再発予防に効果を示さないどころかリスクを高めることが示された(文献 83 を改変)

り、脳卒中発症予測の指標であるが、IMT の進展抑制・退縮がスタチンなどによる LDL コレステロール値低下度とも相関している(図 46)⁸⁰⁾。

内臓肥満

メタボリックシンドロームの診断基準の必須項目が内臓肥満であり、日本内科学会によると腹囲が男性 85 cm、女性 90 cm 以上である。①トリグリセリド 150 mg/dL 以上かつ、または HDL コレステロール 40 mg/dL 以下、②血圧 130/85 mmHg いずれか以上、③空腹時血糖 110 mg/dL 以上の 2 項目以上で診断基準を満たす。内臓肥満は脳卒中発症のリスクとなりうる

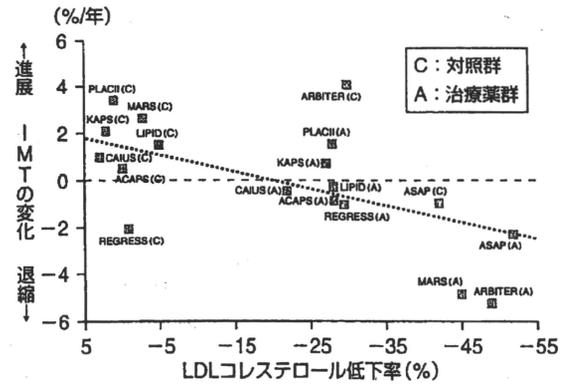


図 46 LDL コレステロールの低下率と頸動脈内中膜複合体厚(IMT)の退縮度との関係(メタ解析)
LDL を 25~30%以上低下させると動脈硬化の進展が止まり、さらに退縮が認められた(文献 80 を改変)

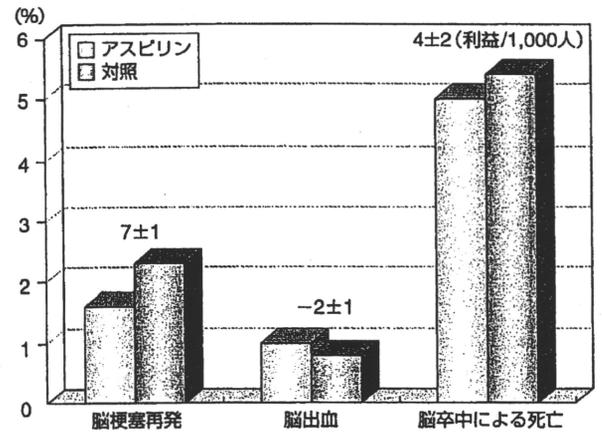


図 47 脳梗塞急性期におけるアスピリンの効果
アスピリン投与により脳梗塞再発率、脳出血率、死亡率を示した。CAST と IST のメタ解析したものである。アスピリンが脳梗塞再発予防の gold standard である

ので、脳卒中症例における再発予防のための肥満におけるダイエットは推奨されるであろう⁸⁶⁾。内臓脂肪は内分泌組織と考えられ、トリグリセリド、インスリン、アンジオテンシンなどによりインスリン抵抗性、高トリグリセリド血症、高血圧をきたし、動脈硬化性疾患を発症すると考えられ、食生活習慣の改善が必要である。

抗血小板療法

ラクナ梗塞およびアテローム血栓性脳梗塞の再発予防には、アスピリンをはじめ抗血小板薬が使用される。急性期はメタ解析の結果から医療経済的にも優れているアスピリンが第 1 選択となる(図 47)⁸⁷⁾。症候性内頸動脈狭窄症の急性期再発予防には、アスピリンにクロピドグレルの追加が経頭蓋ドブラ検査による塞栓子の検出時には考慮され、これにより外科的手術までしのご(図 48)⁸⁸⁾。頭蓋内脳動脈狭窄症例ではシロスタゾール(cilostazol)がアスピリンに追加され、一部の症例で

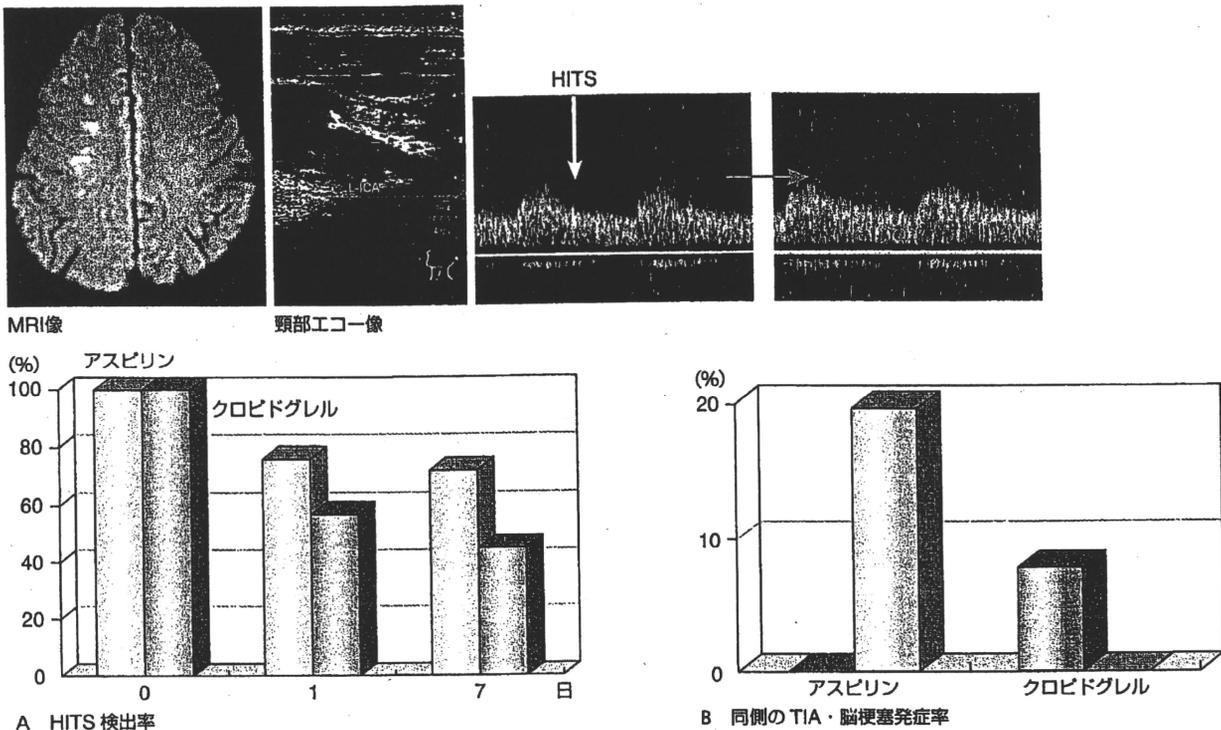


図 48 CARESS 試験

内頸動脈狭窄症からの artery-to-artery embolism による脳梗塞・一過性脳虚血発作(TIA)急性期に対するクロピドグレルの血栓形成・脳梗塞再発抑制効果を示す。Aでは、経頭蓋ドプラ法による中大動脈における塞栓子(HITS)が経時的にアスピリン単独療法群に対してクロピドグレル併用により減少し、再発率も半分以下にすることができた

は狭窄部の抗血栓または抗動脈硬化作用による狭窄度軽減作用が期待される(図49)⁸⁹⁾。慢性期における脳血栓症再発予防はアスピリンが第1選択であるが、再発予防効果は満足のいくものではない(図50)⁹⁰⁾。アスピリン耐性、消化管出血などの副作用からのコンプライアンス不良との直接の関連性は不明であるが、シロスタゾールやクロピドグレル、ジピリダモール(dipyridamole)がアスピリンより再発予防に関して若干成績がよい(図51)^{91)~94)}。クロピドグレルは肝機能障害や造血器障害がチクロピジン(ticlopidine)よりも少ないため近年順次切り替えられつつあるが、特にアテローム血栓症既往例や糖尿病症例にはクロピドグレルが力を発揮する⁹¹⁾。一方、抗血小板薬の併用療法は、単剤と比べアテローム血栓症の発症の抑制効果の増強は得られないが、シロスタゾールを例外として(図51)、出血性副作用は長期投与により増加するので、その抗血栓効果と副作用と天秤にかけて処方すべきである(図52)^{94)~96)}。高血圧が合併していれば、高血圧性脳内出血がひとたび発症すると重症化するため、早期を含めた高血圧の24時間にわたる厳格な管理が必要である。

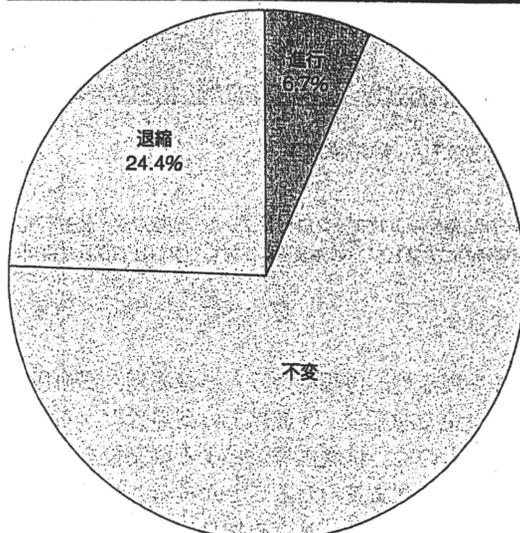
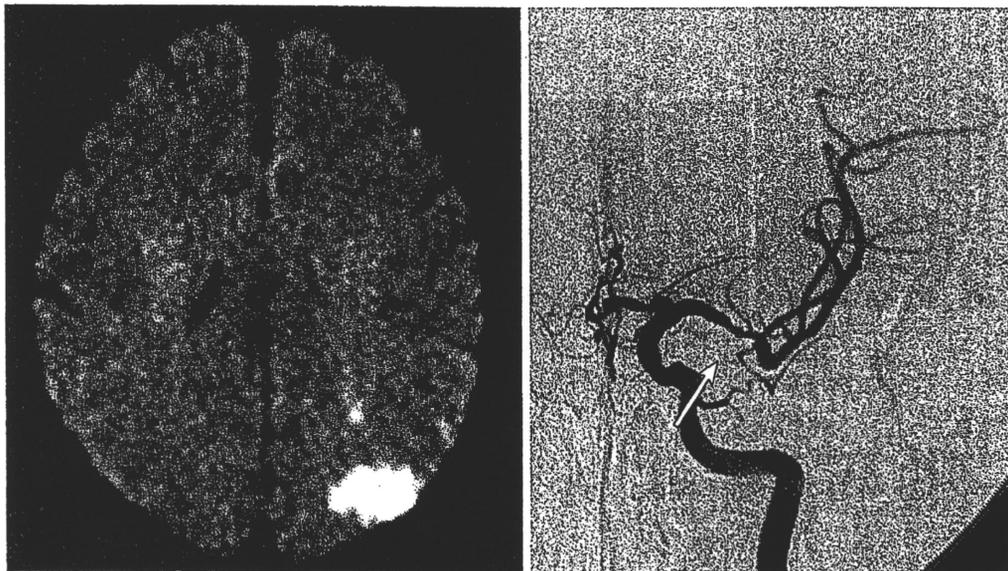
心房細動・抗凝固療法

脳梗塞・TIAを既往とする心筋梗塞および心室瘤、拡張型心筋症など心腔内血栓に対して、また僧帽弁狭窄症などに伴う心房細動は抗凝固療法が必須である。

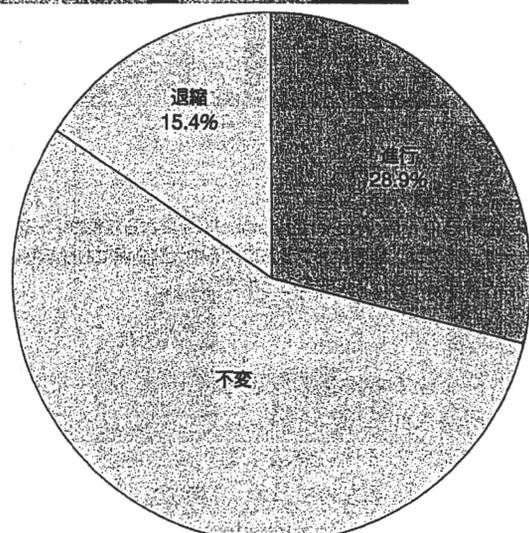
また、非弁膜症性心房細動のうち、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患や心不全、75歳以上の高齢者のうち1つでも有するものは、抗凝固療法による脳血栓を含めた動脈血栓症の予防方策をとることが推奨される。これ以外の条件では、アスピリンの投与にとどめることがすすめられる。

脳梗塞・TIAを既往とする心房細動に対しては、脳梗塞再発率を年間12~15%から4~5%まで下げることができる抗凝固療法が、消化管出血や癌合併がない症例においては再発予防に必須である。プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が2.0~3.0になるようにワルファリンを微調整し、70歳以上の高齢者では出血性合併症のリスクを軽減すべく1.6~2.6に維持する。

持続性心房細動に関しては、ジギタリスや非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ベラパミル(verapamil)やジルチアゼム(diltiazem))による心拍管理を主とする。発作性心房細動に対しては、心機能維持・心不全予防のため、薬物による調律管理・洞調律化がすすめられる⁹⁷⁾。高齢者の多い脳卒中症例において再発予防の観点から、心拍管理・調律管理は症例により考慮するが⁹⁸⁾、どちらを選択しても抗凝固療法の継続が必須である。また、左房肺静脈入口部のアブレーションによる心房細動治療が、抗凝固療法を中止しても脳血栓予防につながるか否かは、現時点では不明である⁹⁹⁾。さらに、高度の高血圧や高血圧性脳内出血の既往が合併し



シロスタゾール 200 mg+アスピリン



アスピリン 100 mg 単独

図 49 TOSS 試験

症候性中大脳動脈・脳底動脈動脈狭窄症による脳梗塞に対してアスピリン単独療法とシロスタゾールを上乗せした治療群を比較して、脳血管狭窄を画像上再評価した。併用群では、狭窄度が改善した症例が多かった

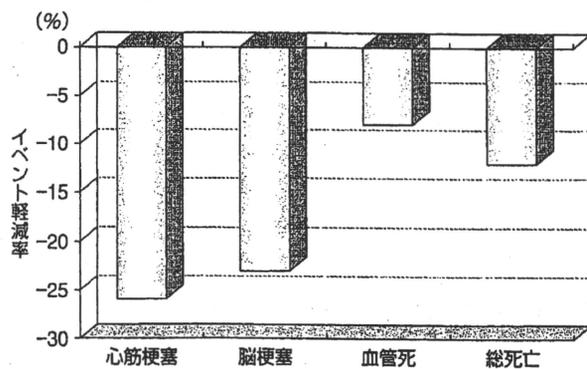


図 50 脳梗塞・一過性脳虚血発作既往症例・慢性期におけるアスピリン投与によるイベント抑制効果(メタ解析)

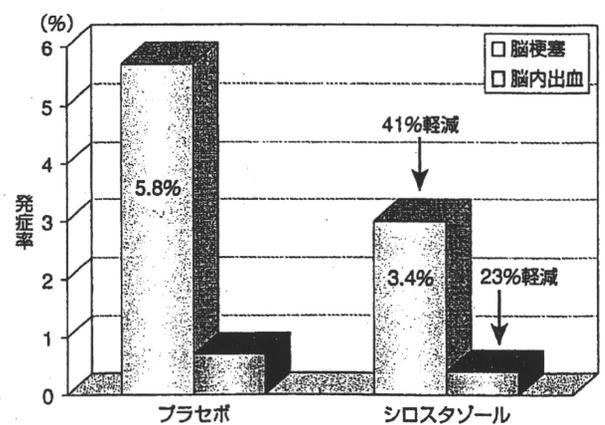


図 51 CSPS

シロスタゾールは脳梗塞再発率をアスピリン療法群と比較し有意に低下させた。しかもアスピリン投与群で一定の割合で観察された脳内出血の発症リスクを増加させなかった

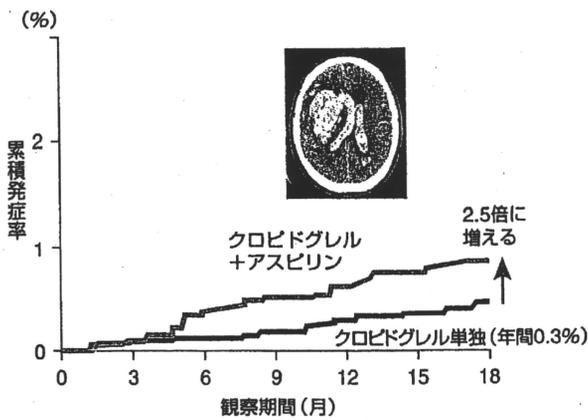


図 52 MATCH trial—頭蓋内出血の発症

脳梗塞再発予防効果としては、アスピリン・クロピドグレル併用投与はクロピドグレル単独療法と同様であるが、併用療法3カ月を経過したところより、頭蓋内出血の発症が単独療法群よりも明らかに増加した。抗血小板療法は単剤投与が原則である

ている場合、抗凝固療法は慎重に行うべきであり、24時間にわたる厳格な降圧療法が必須であることを強調したい。

卵円孔開存

卵円孔開存に対して下肢静脈血栓や肺塞栓が存在すれば、脳塞栓予防のため抗凝固療法が必要となる。心房中隔瘤を合併する場合、脳塞栓発症率が高く、しばしば一過性心房細動を合併しやすいことから抗凝固療法導入が推奨される。心房中隔瘤を伴わない卵円孔開存単独の脳梗塞既往例に対しては、病型分類上心原性脳塞栓症であるが、抗血小板薬アスピリンが適切である¹⁰⁰⁾。

欧米人の大直径の卵円孔開存に対するカテーテルによる閉鎖術の臨床治験 CLOSURE (Evaluation of the STARflex Septal Closure System in Patients with a Stroke or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a PFO) が現在行われているが、卵円孔径が小さく Valsalva 負荷時にのみ開放し短絡路が出現する日本人に対して、この外科的治療の利点はそれほど大きくないと思われる。

奇異性脳塞栓の原因としての肺動静脈瘻に対しては、将来の低酸素血症や心不全予防のため、カテーテルコイル塞栓術の適応を考慮する。また、脳・肺塞栓予防として下肢深部静脈血栓が超音波、CT、RI ベノグラフィなどで検出されれば、抗凝固療法が必要となる¹⁰¹⁾。なお、Osler-Rendu-Weber 症候群に伴う肺動静脈瘻には、易出血性の血管拡張が全身に伏在しており、消化管や気道出血、内臓出血が致命的になりうるため、抗凝固療法は慎重に投与すべきである。

喫煙

喫煙は易血栓性と動脈硬化作用から、動脈硬化性脳梗塞や脳出血の危険因子となる。禁煙が脳卒中のリスクを下げる¹⁰²⁾。それゆえ、二次予防の観点からも禁煙

が発症率を低下させるであろう。危険因子が喫煙だけの頭蓋内主幹動脈狭窄や閉塞による脳梗塞も散見される。禁煙のためにはカウンセリングとニコチンパッチ塗布、酒石酸塩バレニクリン (varenicline tartate) が用いられる。

飲酒

過剰な飲酒は脳卒中発症の危険因子となるので避けるべきである。少量飲酒(アルコール換算 1 日 12g 未満)までは脳梗塞発症を低下させる^{103),104)}。同時に少量の飲酒による頸動脈 IMT の進展抑制効果が示されている¹⁰⁵⁾。しかし、多量飲酒(1 日 60g 以上)により脳梗塞のリスクは高まり、飲酒量と脳卒中発症率との関係の J カーブ現象が示されている¹⁰³⁾。脳出血に関してもアルコール摂取量とともに発症率が増加するのは、高血圧患者の多量飲酒者では、血圧値のさらなる上昇や肝機能障害、低コレステロール血症などによるためと推定される。非飲酒者に比較し約 3 倍高い脳出血発症率が示されたことから¹⁰⁴⁾、高血圧性脳内出血の再発予防には過剰な飲酒を禁止すべきである。

赤ワインは抗動脈硬化・抗酸化作用のあるポリフェノールを多く含有するが、脳梗塞再発予防効果に関しては不明である¹⁰⁶⁾。しかし急激な大量飲酒は、血圧上昇、一過性心房細動の誘発、心筋障害、睡眠時無呼吸の増悪により、脳塞栓を誘発する可能性がある¹⁰⁷⁾。

出血凝固系異常

先天性血栓性素因であるアンチトロンビンⅢ、プロテイン C、プロテイン S、およびプラスミノゲン異常症、プラスミノゲン欠損症では静脈血栓症が多い¹⁰⁸⁾。原因不明の脳塞栓では上記の血栓性素因の検索と卵円孔開存など右-左短絡を経頭蓋ドブラ検査や経食道心エコーで評価すべきである¹⁰⁹⁾。再発予防にワルファリンを投与することが多いが、十分な科学的根拠は乏しい。

高フィブリノゲン血症も脳梗塞の危険因子であるが、フィブリノゲンを低下させるフィブラート系薬剤の脳梗塞発症予防効果は TIA 予防以外は十分認めていない¹¹⁰⁾。

若年女性の脳梗塞など血栓症症例においては、陽性者の脳梗塞発症リスクが高いので、抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグulant、抗カルジオリピン抗体)を検索すべきである^{111),112)}。ワルファリン投与により脳塞栓予防が推奨される¹¹³⁾。一方、男性においては抗リン脂質抗体と脳梗塞との相関はない¹¹¹⁾。男女とも全身性エリテマトーデス(SLE)合併例での脳梗塞症例において、補体や自己抗体などを指標として全身疾患としての活動性が高ければ、副腎皮質ステロイドが推奨される¹¹³⁾。

高ホモシステイン血症は動脈硬化性脳梗塞・脳血栓症の発症リスクになる¹¹⁴⁾。しかし、葉酸・ビタミン B₆/ビタミン B₁₂ の治療により凝固能・血管内皮障

害・炎症マーカー改善の再現性が悪く、循環器疾患リスクを有する症例に対する発症予防効果はなかった¹¹⁵⁾。

経口避妊薬による脳静脈洞血栓症は時に経験するが、メタ解析では脳卒中発症を増加させないと示されている¹¹⁶⁾。一方、閉経後ホルモン補充療法は、脳卒中を増加させる危険があるので推奨されない¹¹⁷⁾。

炎症

感染症や炎症は動脈硬化部位での易血栓性を引き起こすことから、脳梗塞発症のリスクとなりうる。気道感染症や抜歯が脳卒中に先行するケースが多いことはよく経験される¹¹⁸⁾。また *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* などの感染症は動脈硬化と関連していることも示されている¹¹⁹⁾。動脈硬化進展は慢性の血管内皮の炎症も関与しており、高感度CRP(C反応性蛋白)がその有用な指標となる。不安定プラーク・症候性内頸動脈狭窄症の症例では上昇し、脳梗塞発症の独立した予測指標となりうる¹²⁰⁾。同時に、JUPITER試験により、高CRP血症における脳卒中発症予防としての抗炎症作用のあるHMG-CoA還元酵素阻害薬ロスバスタチン(rosuvastatin)の脳卒中発症抑制に関する有用性が示されている¹²¹⁾。

参考文献

- Goldstein LB, Jones MR et al : Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria: Classifying the mechanisms of ischemic stroke. *Stroke* 32:1091-1098, 2001
- Brott T, Bogousslavsky J : Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 343:710-722, 2000
- del Zoppo GJ : Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med* 354:553-555, 2006
- Kitagawa K, Matsumoto M et al : 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res* 528: 21-24, 1990
- Ohtsuki T, Matsumoto M et al : Influence of oxidative stress on induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *Brain Res* 599:246-252, 1992
- Ohtsuki T, Matsumoto M et al : Induced resistance and susceptibility to cerebral ischemia in gerbil hippocampal neurons by prolonged but mild hypoperfusion. *Brain Res* 614:279-284, 1993
- Ohtsuki T, Ruetzler CA et al : Interleukin-1 mediates induction of tolerance to global ischemia in gerbil hippocampal CA1 neurons. *J Cerebr Blood Flow Metab* 16:1137-1142, 1996
- Yagita Y, Kitagawa K et al : Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke* 32:1890-1896, 2001
- Nakatomi H, Kuriu T et al : Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neuroal progenitors. *Cell* 110:429-441, 2002
- Sasaki T, Kitagawa K et al : The phosphodiesterase inhibitor rolipram promotes survival of newborn hippocampal neurons after ischemia. *Stroke* 38:1597-1605, 2007
- Sugiura S, Kitagawa K et al : Adenovirus-mediated gene transfer of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor enhances neurogenesis and angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 36:859-864, 2005
- Takasawa K, Kitagawa K et al : Increased proliferation of neuronal progenitor cells but reduced survival of newborn cells in the contralateral hippocampus after focal cerebral ischemia in rats. *J Cerebr Blood Flow Metab* 22:299-307, 2002
- Tatemichi TK, Young WL et al : Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. *Stroke* 21:341-347, 1990
- Johnston SC, Rothwell PM et al : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369:283-292, 2007
- Calvet D, Touzé E et al : DWI lesions and TIA etiology improved the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 40:187-192, 2009
- 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
- Hacke W, Kaste M et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352:1245-1251, 1998
- Wahlgren N, Ahmed N et al : Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) : an observational study. *Lancet* 369:275-282, 2007
- Ogawa A, Mori E et al : Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 38:2633-2639, 2007
- Alexandrov AV, Mikulik R et al : A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke* 39: 1464-1469, 2008
- Hacke W, Kaste M et al : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329, 2008
- 小林祥泰編 : 脳卒中データバンク 2005, 中山書店, 2005
- Qureshi A, Tuhim S et al : Medical progress: spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344: 1450-1460, 2001
- Kazui S, Minematsu K et al : Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral

- hematoma. *Stroke* 28:2370-2375, 1997
- 25) Toyoda K, Okada Y et al : Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 65:1000-1004, 2005
 - 26) 篠原幸人, 小川彰ほか編 : 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 2009
 - 27) Mayer SA, Brun NC et al : Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358:2127-2137, 2008
 - 28) Mendelow DA, Gregson BA et al : Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365:387-397, 2005
 - 29) PROGRESS collaborative group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6150 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001
 - 30) Rodgers A, Chapman N et al : Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: consistency of benefits by age, sex, region. *J Hypertens* 22:653-659, 2004
 - 31) Arima H, Chalmers J et al : Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24:1201-1208, 2006
 - 32) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 362:1527-1535, 2003
 - 33) Zhang H, Thijs L et al : Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 48:187-195, 2006
 - 34) Schrader J, Luders S et al : Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention; principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36:1218-1226, 2005
 - 35) Baigent C, Keech A et al : Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278, 2005
 - 36) Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study Steering Committee : A placebo-controlled trial of high-dose atorvastatin in patients with recent stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559, 2006
 - 37) Waters DD, LaRosa JC et al : Effects of high dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT study. *J Am Coll Cardiol* 48:1793-1799, 2006
 - 38) Goldstein LB, Amarenco P et al : Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 70:2364-2370, 2008
 - 39) Prospective Studies Collaboration : Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 370:1829-1839, 2007
 - 40) Yasaka M, Minematsu K et al : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40:1183-1188, 2001
 - 41) Rosand J, Eckman MH et al : The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164:880-884, 2004
 - 42) Toyoda K, Yasaka M et al : Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 39:1740-1745, 2008
 - 43) Bhatt DL, Fox KAA et al : Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 354:1706-1717, 2006
 - 44) Tanaka A, Ueno Y et al : Small chronic hemorrhage and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 30:1637-1642, 1999
 - 45) Naka H, Nomura E et al : Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:830-835, 2006
 - 46) Wong KS, Chan YL et al : Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 60:511-513, 2003
 - 47) Ueno H, Naka H et al : Association between cerebral microbleeds on T2*-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in patients treated with warfarin following ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1483-1486, 2008
 - 48) Vinters HV : Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18:311-324, 1987
 - 49) Linn J, Herms J et al : Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:184-186, 2008
 - 50) Rosand J, Hylek EM et al : Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 55:947-951, 2000
 - 51) Badour LM, Wilson WR et al : Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complication. *Circulation* 111:3167-3184, 2005
 - 52) Ruttman E, Willeit J et al : Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 37:2094-2099, 2006
 - 53) Mylonakis E, Calderwood SB : Infective Endocarditis in Adults. *N Engl J Med* 345:1318-1330, 2001
 - 54) Suarez JJ, Tarr RW et al : Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 354:387-396, 2006
 - 55) Brisman JL, Song JK et al : Cerebral aneurysm: N

- Engl J Med 355:928-939, 2006
- 56) Edlow JA, Caplan LR : Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 342:29-36, 2000
 - 57) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators (ISUIA) : Unruptured intracranial aneurysm-risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725-1733, 1998
 - 58) Wieber CO, ISUIA : Unruptured intracranial aneurysm: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-110, 2003
 - 59) The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group : Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of the patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 341:1344-1350, 1999
 - 60) Staessen JA, Wang JG et al : Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358:1305-1315, 2001
 - 61) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trial. *Lancet* 362:1527-1535, 2003
 - 62) Arima H, Chalmers J et al : Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24:1201-1208, 2006
 - 63) Schrader J, Luders S et al : Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36:1218-1226, 2005
 - 64) Zhang H, Thijs L et al : Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 48:187-195, 2006
 - 65) Mochizuki S, Dahlof B et al : Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) : a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 369:1431-1439, 2007
 - 66) Yusuf S, Diener HC et al : Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359:1225-1237, 2008
 - 67) The ONTARGET Investigators : Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1549-1559, 2008
 - 68) O'Leary DH, Polak JF et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340:14-22, 1999
 - 69) Wang JG, Staessen JA et al : Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 37:1933-1940, 2006
 - 70) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
 - 71) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 317:703-713, 1998
 - 72) Chiasson JL, Josse RG et al : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in subjects with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 290:486-494, 2003
 - 73) Dormandy JA, Charbonnel B et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005
 - 74) Wilcox R, Bousser MG et al : Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results form PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38:865-873, 2007
 - 75) Hanefeld M, Chiasson JL et al : Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 35:1073-1078, 2004
 - 76) Langenfeld MR, Forst T et al : Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 111:2525-2531, 2005
 - 77) Sever PS, Dahlof B et al : Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 361:1149-1158, 2003
 - 78) Nakamura H, Arakawa K et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368:1155-1163, 2006
 - 79) Waters DD, LaRosa JC et al : Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 48:1793-1799, 2006
 - 80) Amarenco P, Labreuche J et al : Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35:2902-2909, 2004
 - 81) Amarenco P, Bogousslavsky J et al : High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559, 2006
 - 82) Goldstein LB, Amarenco P et al : Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 70:2364-2370, 2008
 - 83) Prospective Studies Collaboration : Blood chole-

- terol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 370:1829-1839, 2007
- 84) Colhoun HM, Betteridge DJ et al : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696, 2004
- 85) Rubins HB, Robins SJ et al : Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341:410-418, 1999
- 86) Suk SH, Sacco RL et al : Abdominal obesity and risk of ischemic stroke. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 34:1586-1592, 2003
- 87) Chen ZM, Sandercock P et al : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 31:1240-1249, 2000
- 88) Markus HS, Droste DW et al : Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 111:2233-2240, 2005
- 89) Kwon SU, Cho YJ et al : Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 36:782-786, 2005
- 90) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborating metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86, 2002
- 91) CAPRIE Steering Committee : A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339, 1996
- 92) Ringleb PA, Bhatt DL et al : Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 35:528-532, 2004
- 93) Gotto F, Tohgi H et al : Cilostazol Stroke Prevention Study. A placebo-controlled double-blinded trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9:147-157, 2000
- 94) ESPRIT Study Group : Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 367:1665-1673, 2006
- 95) Diener HC, Bogousslavsky J 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* 364:331-337, 2004
- 96) Sacco RL, Diener HC et al : Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 359:1238-1251, 2008
- 97) Zimetbaum P : Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 356:935-941, 2007
- 98) AFFIRM Investigators : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1825-1833, 2002
- 99) Oral H, Pappone C et al : Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 354:934-941, 2006
- 100) Mas JL, Arquizan C et al : Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345:1740-1746, 2001
- 101) Kimura K, Minematsu K et al : Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:311-313, 2004
- 102) Shinton R, Beevers G : Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298:789-794, 1989
- 103) Sacco RL, Elkind M et al : The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 281:53-60, 1999
- 104) Kiyohara Y, Kato I et al : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama study. *Stroke* 26:368-372, 1995
- 105) Kiechl S, Willeit J et al : Alcohol consumption and atherosclerosis: What is the relation? *Stroke* 29:900-907, 1998
- 106) Di Castelnuovo A, Rotondo S et al : Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 105:2836-2844, 2002
- 107) Numminen H, Syrjala M et al : The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke* 31:1269-1273, 2000
- 108) Juul K, Tybjaerg-Hansen A et al : Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analysis. *Blood* 100:3-10, 2002
- 109) Pezzini A, Del Zotto E et al : Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 34:28-33, 2003
- 110) Wilhelmsen L, Svardsudd K et al : Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501-505, 1984
- 111) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group : Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 43:2069-2073, 1993
- 112) Brey RL, Stallworth CL et al : Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 33:2396-2400, 2002
- 113) Khamashta MA, Cuadrado MJ et al : The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 332:993-997, 1995
- 114) Homocysteine Studies Collaboration : Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288:2015-2022, 2002

- 115) Toole JF, Malinow MR et al : Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 291:565-575, 2004
- 116) Gillum LA, Mamidipudi SK et al : Ischemic stroke risk with oral contraceptives: meta-analysis. JAMA 284:72-78, 2000
- 117) Viscoli CM, Brass LM et al : A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 345:1243-1249, 2001
- 118) Espinola-Klein C, Rupprecht HJ et al : Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. Stroke 33:2581-2586, 2002
- 119) Smeeth L, Thomas SL et al : Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 351:2611-2618, 2004
- 120) Folsom AR, Aleksic N et al : C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. Am Heart J 144:233-238, 2002
- 121) Ridker PM, Danielson E et al : Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 359:2195-2207, 2008



1. 急性期の高血圧治療

大槻俊輔, 松本昌泰

Point

- 1 脳血管障害急性期搬入時においては、まず脳内出血または脳梗塞の鑑別をCTで施行、その後降圧療法の適否を考慮する
- 2 高血圧性脳内出血超急性期においては血腫拡大を防ぐべく、収縮期血圧180 mmHg、平均血圧130 mmHg以上が30分以上持続する場合には降圧療法を開始し、前値の10~20%の降圧を行い症状の進行がないのを確認しながら収縮期血圧160 mmHg以下まで降圧する
- 3 梗塞急性期は、脳血管自動調節能障害が合併するため降圧による梗塞進展・症状悪化の可能性がある。原則降圧療法は禁忌であるが、収縮期血圧が220 mmHg以上が持続する場合10~20%の降圧を神経学的症候が悪化しないかを確認しながら導入することを考慮する
- 4 超急性期アルテプラゼ療法時には収縮期血圧が185 mmHgを超える場合180 mmHg以下まで慎重かつ厳密に降圧する。また、致命的となる大動脈解離や急性心筋梗塞、心不全や腎不全が合併する脳梗塞では、生命予後を優先した降圧目標まで緩徐に降圧を行う

1 病態生理と疫学

脳血管障害急性期で搬送された患者は、脳梗塞・TIA (transient ischemic attack, 一過性脳虚血発作) の診断を受けるのが全体の4分の3を占め、脳出血が残り占める。

● 脳梗塞の分類

脳梗塞のうち脳主幹動脈の狭窄性粥腫または主幹から分枝した穿通枝動脈の微小粥腫を基盤として血栓が生じ脳血管を閉塞する病態によるものをそれぞれアテローム血栓性脳梗塞 (atherothrombotic infarction) およびラクナ梗塞 (lacunar infarction) と分類される。

また、塞栓源となる心疾患において心腔内血栓か

らの塞栓症を心原性脳塞栓症 (cardiogenic embolism) と分類する。

また、その他の機序 (大動脈解離や大動脈複合病変, 脳血管動脈解離, 凝固異常など) によるものをその他の脳梗塞と分類する。これらの臨床病型分類に診断することは、脳梗塞の急性期に頻発する再発を予防する方策を立てるためにきわめて重要である (表1)。

a) 治療理念

すでに梗塞に陥った虚血中心部 (ischemic core) の周辺には、脳血流の低下が持続すれば梗塞に至り逆に血流が回復すれば生存する部位があり、この部位を虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) と呼ぶ。

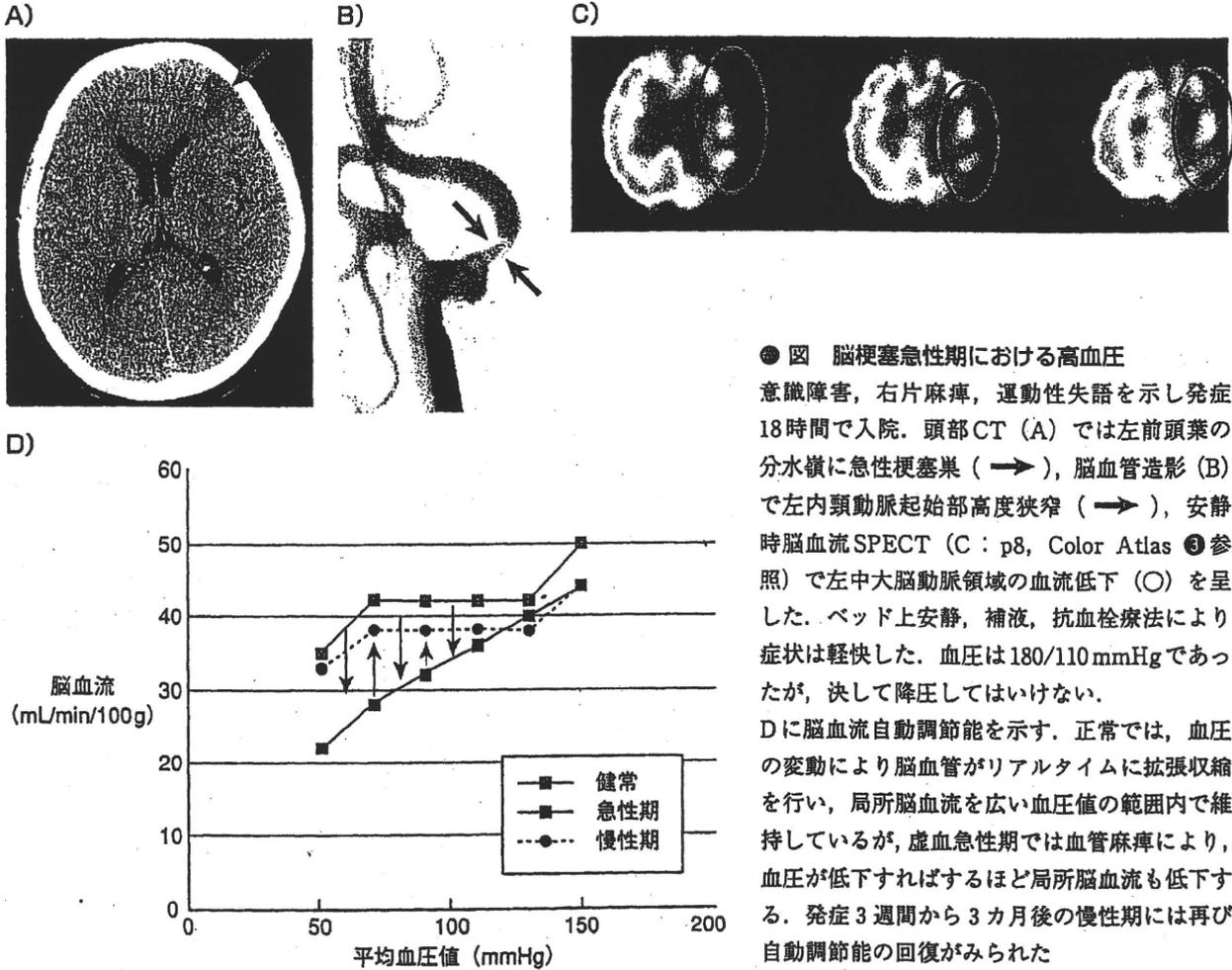
非可逆的な神経細胞死に至るまでにできるだけ早く血栓を溶解して再灌流させ、側副血行路 (collateral flow) からの血流が増加するまで補液や抗血栓療法を行い、ペナンプラ領域の救援をすることが基本治療理念である。

b) 脳血管の管理

ここで注意を要するのが、急性期に脳主幹動脈に高度狭窄・不完全閉塞があるか、もしくは完全閉塞しており側副血行路により遠位側が灌流され、局所脳血流は低下している場合である。

● 表1 脳梗塞の分類

A) 臨床病型分類	B) 発症機序による分類
ラクナ梗塞	血栓性
アテローム血栓性脳梗塞	塞栓性
心原性脳塞栓症	血行力学性
その他の脳梗塞	その他
大動脈原性, 脳動脈解離, 凝固異常など	



● 図 脳梗塞急性期における高血圧
意識障害、右片麻痺、運動性失語を示し発症18時間で入院。頭部CT (A) では左前頭葉の分水嶺に急性梗塞巣 (→)、脳血管造影 (B) で左内頸動脈起始部高度狭窄 (→)、安静時脳血流SPECT (C : p8, Color Atlas ③参照) で左中大脳動脈領域の血流低下 (○) を呈した。ベッド上安静、補液、抗血栓療法により症状は軽快した。血圧は180/110mmHgであったが、決して降圧してはいけない。Dに脳血流自動調節能を示す。正常では、血圧の変動により脳血管がリアルタイムに拡張収縮を行い、局所脳血流を広い血圧値の範囲内で維持しているが、虚血急性期では血管麻痺により、血圧が低下すればするほど局所脳血流も低下する。発症3週間から3カ月後の慢性期には再び自動調節能の回復がみられた

この場合、頭蓋内血管が限界まで拡張することにより血流を代償維持しているため、頭部挙上、全身血圧の低下や脱水、または狭窄部の完全閉塞により代償機構が破綻し血流が低下すると、最も血流が到達しにくい灌流終末領域 (いわゆる分水嶺 : watershed) からペナンプラ領域へと梗塞が進展する。

この脳血管の自動調節能 (autoregulation) 消失は脳梗塞急性期に普遍的に発生しうる現象であり、この点を考慮した急性期治療を広く実地臨床で遵守すべきである (図)。

c) 脳出血の管理

一方、脳出血は脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血と高血圧性脳内出血があり、約1 : 3の割合で発症している。

高血圧性脳内出血の発生機序は、比較的太い頭蓋内主幹筋性動脈から直接分枝する細い穿通枝動脈に高血圧の荷重負荷が長年かかり、リポヒアリン変性から微小動脈瘤が形成され、その後破綻することで

起こるとされている。高血圧、高齢、大量飲酒や低コレステロール血症を伴う肝臓病が発症危険因子となる。

ひとたび発症すると麻痺などの神経学的所見の悪化に直結する血腫拡大や脳室穿破は発症6~24時間以内に起きる。神経学的所見の悪化に直結する血腫拡大に相関する因子は、高度の高血圧、糖尿病、肝臓病、脳梗塞の既往や抗血栓療法などがあげられる。

2 治療のストラテジー

1) 脳梗塞急性期の高血圧治療

a) 脳卒中・脳梗塞発症急性期

脳卒中発症急性期には、ストレスに対する交感神経系の亢進や脳浮腫による頭蓋内圧亢進により血圧が高値を示すことが多い。しかし脳梗塞においては、収縮期血圧220mmHg以上、拡張期血圧120mmHg

以上でない限り、あるいは平均血圧130 mmHg以上の高度の高血圧を示さない限り、積極的な降圧を行うべきではない。

MEMO INWEST試験

Ca拮抗薬ニモジピン®静脈投与による急激な降圧と急性期脳梗塞症状悪化が関連することがIntravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST)試験により確認されている¹⁾。

脳血管閉塞による脳梗塞急性期には脳血流を一定に維持する自動調節能が障害されており、降圧により脳血流が直線的に低下し虚血中心のまわりにあるペナンプラが梗塞に進展することにより梗塞巣が拡大することがあることを再度強調したい。

なるほど、Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors (ACCESS)研究では、脳梗塞急性期第1病日から内頸動脈や頭蓋内血管の閉塞や有意狭窄がない症例に限って、血圧が200/110 mmHg以上のときARBであるカンデサルタン4 mg/日を投与し、虚血症状の悪化や脳梗塞再発率の増加は認められなかったうえに、1週間遅れで同薬を開始した対照群と比較し、1年間の観察期間中の心血管イベントの発症および死亡の危険率が軽減すること、脳卒中再発は年間11.4%から7.5%と減じる傾向を示した²⁾。しかし、この結果は虚血性ペナンプラを有する梗塞責任血管を有さない条件に限り、急性期のRA系の抑制が安全であったと理解すべきである。

b) 超急性期脳梗塞

また、発症3時間以内の超急性期脳梗塞において、血栓溶解薬tissue Plasminogen Activator (t-PA, 組織プラスミノゲンアクチベーター)が投与された症例では、血圧が180/105 mmHgを超える条件では梗塞部の出血性変化が血腫を形成しやすくし、その結果予後不良となるのを防ぐべく、投与後25時間以内に限定して経静脈的に降圧薬の投与を開始すべきとなっている。

使用薬剤は静注薬の塩酸ジルチアゼム、ニカルジピン、ニトログリセリンから選択している。神経学的所見を15分から60分間隔で観察し、症状進行がないことを確認しつつ170~180/95~105 mmHg程度になるように投与量を微調節する。

なお、t-PA投与前に降圧薬を導入されていても、

血圧が185/110 mmHg以上を呈している場合、投与は禁忌としている。

MEMO 組織プラスミノゲンアクチベーター (アルテプラゼ)

第一世代の半減期の短いt-PAは、脳塞栓後の出血性変化が頻発する発症6時間以降にはすでにほとんどが失活し排泄されているので、適切薬剤と思われる。経験を積んだ脳卒中専門医が、専門的施設で適応基準(CTで早期虚血所見がないか軽微、脳梗塞発症3時間以内に投与開始など、多項目の除外基準をクリアー)を厳格に満たす場合にのみ投与される。また、ECASS II試験が報告され、発症3時間以降4.5時間以内の症例に対するt-PA治療の有効性も証明された。適応および禁忌事項は発症3時間以内と同様であり、虚血の重度が比較的軽くearly CT signが陰性であり、神経学的異常所見が中等度までの症例であった。社会復帰者は非投与群に対して1.5時間以内2.8倍、3時間以内1.5倍、4.5時間以内1.4倍であり、投与が早いほど機能予後がよかった³⁾。

2) 脳出血急性期の高血圧治療

発症24時間、特に6時間以内は血腫が拡大し症状が進行するので、この期間がtherapeutic window(治療可能時間)となる。

a) 降圧療法

高度の高血圧(収縮期180 mmHg以上、平均血圧130 mmHg以上)が続けば降圧療法を開始する。160 mmHg以下まで降圧することで血腫拡大を抑制し、片麻痺などの症状の進行を抑制する。静脈注射によるCa拮抗薬・塩酸ニカルジピンや塩酸ジルチアゼム、亜硝酸薬・ニトログリセリンなどを投与する。

また、止血が完了していない症例、脳浮腫による頭蓋内圧亢進症例には血管拡張作用による再出血や脳浮腫悪化の危険性があるため、細心の注意を払い投与する。

降圧目標の収縮期血圧160 mmHg未満という数値の科学的根拠は高くないため、降圧目標を検討する臨床研究ATACH, INTERACTが現在進行中である。

b) 外科的治療

また、降圧療法と並行して外科的治療の適応を判断する。直達手術療法は、開頭血腫除去術・内視鏡的または定位的血腫吸引術があり、

①被殻出血で推定血腫量30 mLかつ意識障害JCS30以上、血腫による圧迫所見が高度なとき、

血腫除去・吸引術,

- ②皮質下出血では、60歳未満で血腫量50 mL以上、意識障害JCS30以上（超高齢者アミロイドアンギオパチーを疑うものは除外）のとき、内視鏡的または定位手術による血腫吸引術、
- ③小脳出血では、頻回の神経学的診察と適宜CT検査により、血腫の直径が3 cm以上、神経学的兆候の増悪、脳幹を圧迫して水頭症が生じている場合すみやかに血腫除去・減圧術となる。

3 処方の実際

高齢者に多い脳梗塞では、摂食困難や嘔吐などにより急性期は脱水をきたしていることもあるため、降圧薬は少量から投与開始しても過度の降圧となり神経学的悪化をきたすことがあり、さらに亜急性期においては梗塞巣の浮腫の悪化の可能性もある。

脳出血では、超急性期の止血が完了していない場合の再出血や血腫周囲の脳浮腫の急激な進行の可能性があるので、頻回の神経学的観察が必要であることを再確認したい。

1) 塩酸ニカルジピン（ペルジピン®、ニカルピン®, 1A : 10mg/10mL)

原液で、体重50 kgに対して3 mL/hの持続投与で1 γとなる。これを1～10 γで投与する。止血未完成の脳内出血、頭蓋内圧亢進はもとより、大動脈弁や僧帽弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症など流出路制限のある心疾患には以下2剤も含めて慎重投与すべきである。

2) 塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサ®、1V : 50mg)

150 mgを生理食塩水50 mLで溶解して、体重50 kgで1.0 mL/hで投与すると1 γとなる。頻拍傾向の状態に投与することが多い。1～15 γの投与。徐脈、房室ブロック、心不全に注意を払う。

3) ニトログリセリン（ミリスロール®）、(1A : 5 mg/10mL)

原液6 mL/hで1 γ。ミリスロール®専用ラインを用意する。0.5～5 γでの投与。過度の降圧がみられるので、少量からの投与を行う。虚血性心疾患合併症例に適応となることが多い。頭痛、嘔気嘔吐が副作用でありうるので、神経症状悪化との鑑別が必要である。

4) t-PA 静脈投与療法

適応：症状が出てから（発見ではない）3時間以内に投薬開始可能な脳梗塞。

CTで早期虚血サインearly CT sign（レンズ核の不鮮明化、島皮質の低吸収域化、皮髄境界の不鮮明化）陰性であり、軽症（失調、感覚障害、構音障害、軽度の麻痺のみを呈する）または症状が急速に改善したもの。一項目でも禁忌に該当すれば実施してはいけない（表2）。また、一項目での慎重投与に該当すれば、適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合でもリスクとベネフィットを患者本人と家族に正確に説明し同意を得る必要がある。投与量は、0.6 mg/kg（ただし最高投与量60 mg）、総投与量の10%は1～2分で急速静脈内投与し、その後残り90%を1時間で持続静脈投与する。投与中や投与後の血圧上昇に対し、梗塞部の大出血のリスクを軽減すべく、一般的には脳梗塞急性期には禁忌とされている降圧療法が特例的に推奨されている。

4 おわりに

高血圧は脳卒中の最大の危険因子であり、逆に高血圧における血管イベントで最も頻度が高いのが脳卒中である。高齢者にひとたび発症すれば、難治性の片麻痺や失語症、認知症の後遺症を高頻度でのこす。

脳卒中を予防する第一歩、高血圧があれば生活習慣の改善を含めて、適切な治療を進めることが肝要である。

● 表2 t-PA 静脈投与療法における禁忌および慎重投与項目

禁忌項目	慎重投与項目 (適応を慎重に検討)
頭蓋内出血既往 3カ月以内の脳梗塞、重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術 21日以内の消化管あるいは尿路出血 14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷 痙攣 クモ膜下出血 (疑) 出血の合併 (頭蓋内、消化管など) 頭蓋内腫瘍、脳動脈瘤、脳血管奇形 収縮期血圧185mmHg以上 拡張期血圧110mmHg以上 血糖異常 (50mg/dL以下、400mg/dL以上) 血小板 $10^4/mm^3$ 以下 ワーファリン内服中 (PT-INR>1.7) ヘパリン投与中 (APTTの延長) 重篤な肝障害 急性膵炎 CTで広範な早期虚血性変化 CT/MRI上の圧排所見	10日以内の生検・外傷 10日以内の分娩・流早産 3カ月以上経過した脳梗塞 蛋白製剤アレルギー 年齢75歳以上 NIHSSスコア23以上 JCS100以上 消化管潰瘍・憩室炎、大腸炎 活動性結核 糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症 血栓溶解薬、抗血栓薬投与中 月経期間中 重篤な腎障害 コントロール不良の糖尿病 感染性心内膜炎

<文 献>

- 1) Ahmed, N. et al. : Stroke, 31 : 1250-1255, 2000
- 2) Schrader, J. et al. : Stroke, 34 : 1699-1703, 2003
- 3) Hacke, W. et al. : N. Engl. J. Med., 359 : 1317-1329, 2008



⇒ 次頁：患者抄録

【患者】60歳代，女性

1. 診断 アテローム血栓性脳梗塞
2. 主訴 意識障害，めまい
3. 既往歴 高血圧で近医よりサイアザイド系降圧薬処方中
4. 家族歴 特記すべきものなし
5. 生活歴 主婦，喫煙なし，機会飲酒のみ
6. 現病歴

某年5月29日朝8時朝食の準備中急に意識がもうろうとし倒れ，その後めまいと嘔吐を伴い次第に呂律が回らなくなった。経過中，頭痛や頸部痛，難聴を自覚せず

7. 入院時現症

血圧 178/76mmHg，脈拍 80/分整脈，体温 35.0℃，呼吸 19/分，顔面蒼白苦悶様，結膜黄染や蒼白なし。頸部血管雑音聴取せず。心肺音清音，腹部平坦かつ柔。下腿浮腫認めず

8. 神経学的所見

意識レベルJCS 10，構音障害軽度および断綴性言語。眼球位置：やや右方へ共同偏移，眼球運動制限なし。右方視時に右方向の眼振あり。瞳孔正円3mm左右差なく，対光反射正常，対座法による視野欠損なし。顔面筋左右差なく，聴力左右差なく，舌提出は正中である。運動麻痺はBarre・Mingazziniとも陰性。右上下肢で軽度の感覚低下を認める。協調運動は指鼻指試験，膝かかと試験，回内回外試験とも左拙劣。腱反射正常，病的反射陰性。言語理解良好で，物品使用正常，観念失行，病態身体失認，半側空間無視や消去現象認めず。

9. 入院時検査所見

- ① 血液ガス：PaO₂ 75，PaCO₂ 37mmHg，WBC 10,300，Hb 13.1，Hct 39.7%，PLT 24.5，FBS 102mg/dL，HbA_{1c} 5.5%，LDL/HDL cholesterol 118/49md/dL
- ② 頭部CT：明らかな低吸収域認めず。左椎骨動脈が壁石灰化と思われる高吸収域を示し，延髄外側へのめりこみ，蛇行，下方へ迂回してからユニオンに至り脳底動脈に続いていた（図-A）。
- ③ 頭部MRI：拡散強調画像では左小脳半球後下部と小脳虫部に高信号域を示し，急性梗塞を示した（図-B）。FLAIR画像では小脳の梗塞部位は高信号域であり梗塞を示し，また左椎骨動脈から脳底動脈橋中部まで血管内が高信号域（→）となり，高度の血流低下または停滞を示した（hyperintense vessel signと呼ぶ：図-C，D）。
- ④ 頭部血管エコー：動脈硬化軽度認める。右椎骨動脈は低形成であり，後下小脳動脈で終末していた。一方左椎骨動脈は右に比較し太いが，後下小脳動脈分岐前で閉塞を示唆させる異常な血流形態を示した。
- ⑤ 心エコー：心機能良好で壁可動の異常はない。また，塞栓源となりうる弁膜症や心疾患はなかった。
- ⑥ 頭部血管造影：左椎骨動脈は起始部狭窄はないが，頭蓋骨に入る手前までしか造影されなかった（図-E→）。右椎骨動脈は起始部に高度狭窄が認められるが，後下小脳動脈へ造影剤が入り小脳の表面から経由して前下小脳動脈の一部を灌流していた（図-F→）。脳底動脈近位部は1cmしか造影されず，後下小脳動脈からの穿通枝から灌流していた。また，脳底動脈頂点は右後下小脳動脈から右上小脳動脈を經由して淡く造影された。椎骨動脈には解離腔や内膜フラップを認めなかった。左内頸動脈造影では，主幹動脈狭窄を認めなかったが，後交通動脈からと中大脳動脈後方枝との軟膜髄膜吻合を介して，左後大脳動脈，脳底動脈頂点，橋下部まで逆行性に造影されていた。さらに，脳底動脈の橋中部腹側に2個の血栓透亮像が観察された。造

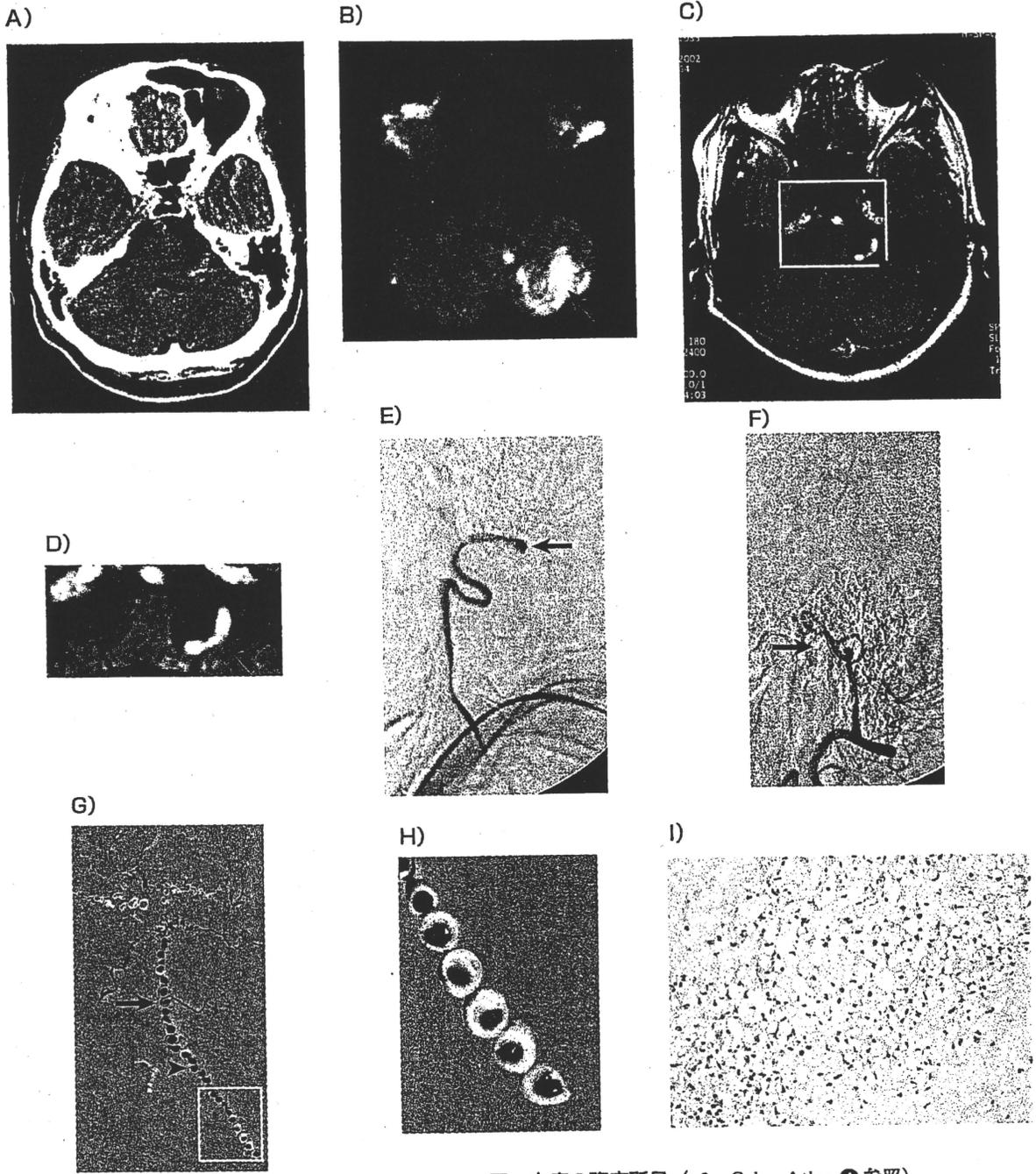


図 本症の臨床所見 (p9, Color Atlas ④ 参照)

- A) 頭部CT, B) 拡散強調画像, C) FLAIR画像,
- D) Cの□部分の拡大, E) 左椎骨動脈造影,
- F) 右椎骨動脈造影
- G) 病理解剖マクロ, 脳血管を示す. 左椎骨動脈 (▶) から脳底動脈 (→) まで血管内を血栓が充満している
- H) 軽度の狭窄部の拡大, この部位から血栓性閉塞が生じている
- I) 軽度狭窄部には泡沫細胞が多く観察される
- J) 矢印 (→) の部位からプラーク破綻が示されている. 血栓形成の開始部である

影剤は急性閉塞による灌流圧の低下した脳底動脈へ流れていることを可視化し、左椎骨動脈の急性閉塞と血管内血栓を強く示唆させた。

10. 入院後の経過

突然発症のめまい、意識障害を呈し、神経学的所見から左小脳半球と脳幹の病変を考慮したり。頭部CTでは高吸収域の椎骨脳底動脈を認めたため、石灰化を伴う高度の動脈硬化血管における血栓性閉塞を疑い、MRIの拡散強調画像で左小脳半球が責任病巣の急性期梗塞であると判断した。FLAIR画像でのhyperdense vessel signを示した左椎骨動脈から脳底動脈は血栓で閉塞しているか、非常に遅い血流となっていることが予想された。超音波検査で両側椎骨動脈閉塞を疑い、脳血管造影で右椎骨動脈は後下小脳動脈で終末となり、左は高位頸部で閉塞していること、および脳底動脈はユニオン上下で閉塞し、橋中部に塞栓の残存を認め、さらに脳底動脈の灌流圧の低下に伴い、下部は右後下小脳動脈から、上部は内頸動脈系からかろうじて側副血行路を得ていると判断した²⁾。心エコーで塞栓源となりうる器質心疾患がなく、心電図モニターでは心房細動を認めないこととMRA断面像で動脈解離も否定的であり、アテローム血栓性脳梗塞と考えた。

治療は安静臥位にて、アスピリンとアルガトロバン、低分子デキストランを開始した。入院時から収縮期180～220mmHgの高度の高血圧が持続したが、脳梗塞におけるストレス生体応答と考え、また椎骨・脳底動脈閉塞による低灌流状態（ペナンプラ）の小脳や脳幹を有する血行力学的脳梗塞の病態を考え、降圧せず経過観察した。抗血栓薬を併用したが治療に反応せず右上下肢の不全麻痺、右への注視障害、意識障害が進行し、斜偏視と四肢不全麻痺、深昏睡・除皮質硬直に至り、呼吸循環不全により約18時間の経過で死亡、鬼籍に入られた。開頭減圧術の時期を決定すべく6時間ごとに施行した頭部CTでは、脳浮腫による脳幹圧迫や出血性変化による脳ヘルニアなどは認めず、脳幹虚血進行による死亡と考えられたが、病態解明のため病理解剖に供した。

11. 考察 (▶ Advice from Professional ■参照)

病理所見は肉眼的には脳底動脈は動脈硬化で強く蛇行拡張していた。右椎骨動脈は後下小脳動脈分岐後低形成で器質化した血栓で閉塞していた(図-G)。左椎骨動脈は薄い線維性被膜の下に多くの脂質を含んだ泡沫細胞と平滑筋細胞を含む不安定プラークを認め(図-I)、頭蓋骨を通過する地点にプラーク破綻(plaque rupture)による閉塞起始部を認めた(図-J)。内部に破綻部から飛来したと思われる血小板フィブリンを主とした粥腫も含んだ血栓で脳底動脈頂点まで充満されているのが観察された。椎骨動脈急性閉塞の機序はプラーク破綻であった³⁾。右椎骨動脈はすでにアテローム血栓性に閉塞、今回の左椎骨動脈のプラーク破綻による急性閉塞、プラーク内容物や血小板フィブリン血栓の脳底動脈領域への塞栓、両側椎骨動脈閉塞による灌流圧低下による内頸動脈系からの逆行性灌流による塞栓のwash out不良のための脳底動脈内残存、閉塞部位から脳底動脈頂点までの血栓性閉塞が進展し、破局的な悪循環のなか、脳幹梗塞に至ったと考えられた^{2, 3)}。

本症例では、発症2時間半経過してからの搬入のため、アルテプラゼによる経静脈的血栓溶解療法の適応となりえず、またカテーテルによる血管内治療による再灌流療法が困難であると判断され、プラーク破綻からの血栓症進行が致死的になったと考えられた。

【文献】 (▶ Advice from Professional ■参照)

- 1) Caplan, L. R. : "Top of the basilar" syndrome. Neurology, 30 : 72, 1980
- 2) Caplan, L. R. : Bilateral distal vertebral artery occlusion. Neurology, 33 : 552, 1983
- 3) Ogata, J. et al. : Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery. Stroke, 21 : 1740-1745 1990



1 考察ポイント

Point 1

高血圧で経過観察している患者の最も多い血管事故は、わが国では心疾患ではなく脳卒中である。主訴、現病歴から脳卒中を示唆する所見（意識障害、片麻痺、失語など）を確実に記載、その経過（突然発症、症状完成または階段状進行性、軽快傾向など）からいかなる脳疾患かを考える。脳血管障害を疑った場合、神経学的所見を簡便に記載し、その症候学的観点から脳のどの部位の病変かを推測する。

Point 2

頭部CTやMRIにより、その神経学的異常所見の責任病巣を確認し、責任血管の推測を記載する。さらに梗塞や出血の責任血管を評価し記載する。梗塞の場合、どの主幹動脈病変かまたは穿通枝動脈か、主幹動脈病変の場合はその場所のアテローム血栓症（in situ thrombosis）か塞栓症か、塞栓症であれば塞栓源が動脈硬化性狭窄・閉塞病変（artery-to-artery embolism）か塞栓性心疾患（cardiogenic embolism）を評価する。これにより脳卒中の病型分類が決定される。また、急性期には低灌流領域に虚血性ペナンプラが存在し、脳血流検査（SPECT）などにより血行力学的脳梗塞（hemodynamic infarction）の機序に関する記載が必要となるときがある。このときは脳局所灌流を改善すべく、危険域を超えない限り降圧をしないことを記載する。

Point 3

超急性期脳梗塞の再灌流療法・その後の病状進行や再発予防のための治療戦略を病型分類に対応させて行うことを記載する。ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞は、アスピリン、オザグレル、アルガトロパンの投与、心原性脳塞栓症に対してはヘパリンやワルファリン投与について記載する。高血圧性脳内出血の場合は、急性期の経静脈降圧薬から亜急性期の経口薬による降圧療法へのすり合わせを記載する。

Point 4

亜急性期から慢性期には、再発予防として危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動などに対する治療方針をそれぞれのリスクの層別化を行い記載する。特に、高血圧の治療方針・降圧目標・選択薬のクラスは急性期、亜急性期、慢性期とは全く異なることを、脳梗塞急性期における脳血管の自動調節能の障害・回復を踏まえていること、脳梗塞超急性期には虚血性ペナンプラの存在があり不適切な降圧は脳梗塞を悪化させることがありうることを記載するのが好ましい。

Point 5

病型分類にかかわらず、脳梗塞および脳出血に対する慢性期降圧療法は、少量の降圧薬から開始して緩徐な降圧から導入し、最終的には早朝高血圧を含めて、24時間にわたる厳格な管理が必要なことを記載する。以上に関して拙筆ながら分担した、「循環器疾患最新の治療2008-2009」の「脳出血」、pp445-447（南江堂）、「必携脳卒中ハンドブック」の「危険因子の管理と再発予防」、pp254-258（診断と治療社）、「老年医学の基礎と臨床I」の「脳血管障害」、pp261-267（ワールトプランニング）をお茶受けにしつつ、抄録作成していただければ幸いである。

2 押さえておきたい文献

文献1 : Caplan, L. R. : Neurology, 30 : 72, 1980

椎骨脳底動脈系への塞栓症の場合、血管径が細くなる脳底動脈の頂点（top of basilar artery）に塞栓がしばしばみられ、中脳・小脳・視床・後頭葉における非常に特殊な症候を説明し、急性期にはダイナミックに変化変動し、病巣が刻一刻と拡大したり改善したりすることを、神経学的診察から目で見ることが理解できること、逆に画像検査に頼らず診察だけで病変の部位サイズを想定させることが可能であることをわれわれに示した「眼からウロコポロポロ」の論文である。

文献2 : Caplan, L. R. : Neurology, 33 : 552, 1983

両側椎骨動脈が急性閉塞するとさまざまな重症度の小脳・脳幹梗塞を起こし、塞栓症やアテローム血栓症により、また側副血行路の状態によりさまざまな病態生理の存在、症候を呈し、転帰に至ることをわかりやすく詳細に報告している「不朽」の名論文である。現在も現役で教科書を執筆・編集するカブラ

ンは、脳血管神経学の宝物 (World Treasure in Vascular Neurology) と言ってはばかれない。

文献3 : Ogata, J. et al. : Stroke, 21 : 1740-1745 1990

冠動脈におけるプラーク破綻は周知のことであったが、頭蓋内脳血管の不安定プラークが破裂して、急性血栓性閉塞やその遠位に血栓性塞栓症を起こすことを、長年の病理解剖の所見から詳細綿密に世界に先駆け提示した日本の国立循環器病センター発、「いぶし銀輝く」論文である。

memo

動脈硬化性疾患を総合的に評価する 各種検査法

東邦大学医学部医学科教育開発室教授 藤代健太郎 Fujishiro Kentaro

〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16

はじめに

動脈硬化には粥状硬化 (atherosclerosis) と (細)動脈硬化 (arteriosclerosis) がある。動脈硬化性疾患においては両者が混在していると考え、ただし粥腫はあるが、血管の硬化がないものや、粥腫がなくても硬化が強い場合がある。これらの病態を1つの検査で診断するのは困難であり、2種類の検査法で評価する必要がある。

非侵襲的な検査方法の代表的なものは脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) と超音波法による血管の内膜中膜複合体厚 (intima media thickness: IMT) である。侵襲的な検査法であれば、冠動脈造影、血管内超音波による冠動脈壁の形態観察、冠動脈内視鏡による黄色プラークの確認から不安定プラークを診断する方法がある。また、マルチスライスCTによる冠動脈石灰化や冠動脈造影CTで動脈壁の描出も行われている。

脳血管の形態もMRアンギオグラフィー (magnetic resonance angiography: MRA) や脳血管造影で直接検査することができる。大動脈であればCTや経食道心エコーで大動脈血管壁肥厚を調べ、腹部エコーで腹部大動脈内腔の形態を知る。腎動脈狭窄は超音波で腎動脈の血流速度を測定する。RI (radio isotope) レノグラムで左右の腎臓の血流を比較する。

総腸骨動脈から下肢の血管ではMRAや3D-CTなどが行われる。診察で得られる所見と

しては、組織の膠原線維の量が耳朶と冠動脈でも同じ変化を及ぼすとして、耳朶のしわ (earlobe crease) が冠動脈疾患の予知になると言われる。眼底検査は直接血管の様子を知ることができる方法であり、キース・ウェージナー (Keith-Wagener) やシャイエ (Scheie) の分類で動脈硬化を知ることができる。

臓器障害の検査指標

日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」¹⁾では、臓器障害の検査指標として血管については頸動脈エコー、足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index: ABPI)、PWV、増幅係数 (augmentation index: AI)、内皮機能検査が示されている。頸部超音波では日本脳神経超音波学会の推奨である総頸動脈遠位壁のmaxIMT (IMT-Cmax) を動脈硬化の指標とし、IMTは1.0mmを超えたものを異常とすると記載されている。ABPIは0.9未満、PWV、AIと内皮機能検査についての基準は示されていない。

日本脳卒中学会ほか4学会が作成した「脳卒中治療ガイドライン2009」²⁾には、頸部頸動脈が高度 (60%以上) の狭窄で無症候の場合、抗血小板療法を含む最良の内科治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者、施設において頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy: CEA) を行うことが推奨されると記載されている。