

表5 tPA 静脈投与療法(概略)

## A 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。1項目でも禁忌に該当すれば実施してはいけない。また, 1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

## B 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	10日以内の生検・外傷
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	10日以内の分娩・流産
21日以内の消化管あるいは尿路出血	3カ月以上経過した脳梗塞
14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷	蛋白製剤アレルギー
けいれん	年齢75歳以上
クモ膜下出血(疑)	NIHSSスコア23以上
出血の合併(頭蓋内, 消化管など)	JCS100以上
頭蓋内腫瘍, 脳動脈瘤, 脳血管奇形	消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎
収縮期血圧185mmHg以上	活動性結核
拡張期血圧110mmHg以上	糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症
血糖異常(50mg/dL以下, 400mg/dL以上)	血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中
血小板10万/mm <sup>3</sup> 以下	月経期間中
ワルファリン内服中(PT-INR>1.7)	重篤な腎障害
ヘパリン投与中(APTTの延長)	コントロール不良の糖尿病
重篤な肝障害	感染性心内膜炎
急性肺炎	
CTで広範な早期虚血性変化	
CT/MRI上の圧排所見	

PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比, APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間, NIHSS: NIH脳卒中スケール(National Institutes of Health Stroke Scale), JCS: Japan Coma Scale

る(図25)。

tPAによる早期再灌流療法の虚血性ペナンプラを救済し, その結果症候が軽快し軽微な後遺症で社会復帰できる割合が20%から33%へと増す(図26, 図27)。しかし, 同時に出血毒でもあるので発症3時間以降の投与, 抗血栓療法の併用などのプロトコル違反下における投与下, また適正使用であっても高度の高血圧, 高齢者, 半昏睡や重症例においては頭蓋内出血による症状悪化や死亡のリスクが0.6%から6%へと増加する(図28)<sup>17), 18)</sup>。このうち高度の高血圧に対しては, 投与中および投与後24時間には180/105mmHg直下に維持するべく降圧薬を追加・微調整することが必要である(表6)。

また, 発症6時間以内の中大脳動脈塞栓による脳梗塞に対してウロキナーゼ(urokinase)42万単位動脈内投与による血栓溶解療法の有用性が日本で示され, 来院が発症2時間半以降でtPA投与が3時間以内に困難かつearly CT sign軽微な急性期脳梗塞症例に対して, 血管内治療が保険適用となり, tPA治療を補完するものとなっている<sup>19)</sup>。今後, tPAによる動脈内血栓溶解療法, 経頭蓋ドブラによるtPA血栓溶解作用の増強

療法<sup>20)</sup>, アルテプラゼと比較しグルタミン毒性の低い第二世代のtPAの登場が期待される。また, ECASS III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tPA療法の有効性も証明された<sup>21)</sup>。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。社会復帰率(mRS<modified Rankin Scale>)オッズ比は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, 投与開始が早ければ早いほど機能予後がよかった。今後, 欧米諸国および日本でも適応時間の拡大が期待される。

## 抗血栓療法

tPA適応症例以外は, 抗血小板療法としてアスピリン(aspirin<100~300mg/日>)の早期投与が推奨される。アテローム血栓性脳梗塞には抗血小板作用も有する抗トロンビン薬アルガトロバン(argatroban)または抗凝固薬であるヘパリン(heparin)の併用, ラクナ梗塞には血管拡張作用も有するトロンボキサン合成酵素阻害薬オザグレナトリウム(sodium ozagrel)が血栓進展や再発予防のため投与される。tPA投与例では, 24

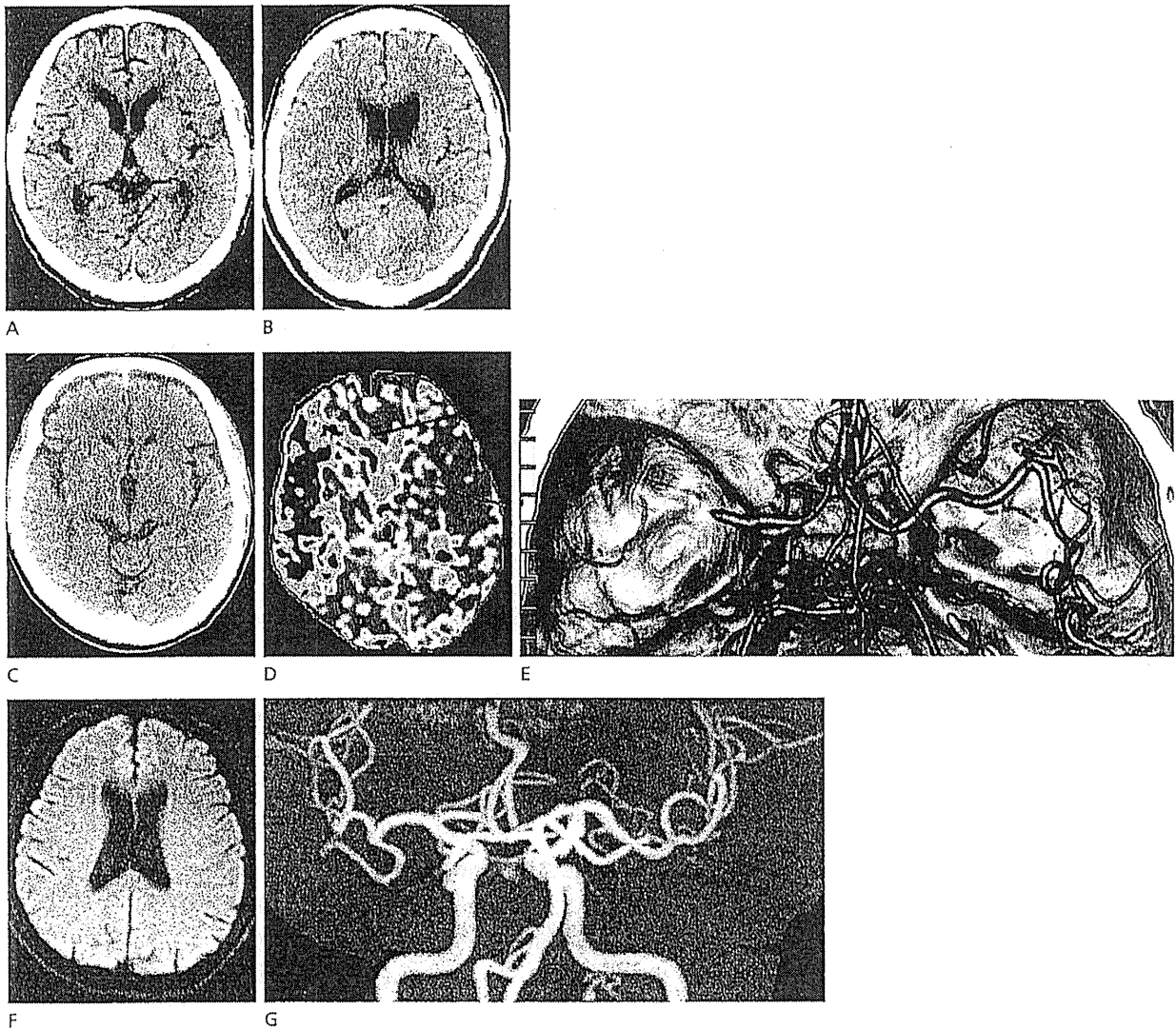


図 25 アルテプラゼ療法

early CT sign とはレンズ核構造の不鮮明化(A<左側>), 島皮質の消失(A<左側>), 大脳皮質の皮髄境界 cortical ribbon の不鮮明化(B<右側>)の3点を確認する。症例は60歳代男性, 意識障害, 左片麻痺, 半側空間無視を呈した。CT上この虚血サインはないが(C), 灌流CTでは右中大脳動脈領域の血流低下(D), CTAで右中大脳動脈水平部の途絶(E)があった。この時点で発症1時間40分経過していたので, アルテプラゼを投与し, 3時間以内に症状が改善した。翌日のMRI DWIでは粉碎された塞栓による多発皮質小梗塞を認め(F), MRAでも中大脳動脈は完全に再灌流した(G)著効例である

時間待機してから抗血栓療法を導入しなければならない。内頸動脈狭窄症からの脳塞栓の場合, アスピリンにクロピドグレル(clopidogrel)を併用して急性期再発のリスクを低下させることができる。心腔内血栓の治療・再発予防として心原性脳塞栓症のときは, ヘパリンを導入する。その後, 経口が可能になり次第, ワルファリン(warfarin)へ切り替えていく。奇異性脳塞栓で下肢深部静脈血栓があれば, 抗凝固療法が再発予防のため必須である。また, 深部静脈がなくとも卵円孔開存に心房中隔瘤を伴う場合は, 抗凝固療法が必要である。しかし, 心房中隔瘤がなく卵円孔開存が存在する心原性脳塞栓症の再発予防は, 抗血小板療法を選択する。

#### 脳保護薬など

活性酸素消去薬エダラボン(edaravone)が脳保護薬として, 脳浮腫に対して浸透圧利尿薬10%グリセロールと併用される。血行力学的脳梗塞に対し, 血液灌流量の増加かつ粘稠度改善のため, 低分子デキストランの追加が検討される。

#### 消化管出血予防

重症の脳血管障害では脳出血のみならず脳梗塞でも, ストレス潰瘍による吐血予防のためヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の投与が行われる。

#### 脳浮腫治療

梗塞巣の脳浮腫や, 血性変化症状が伴い, 症状悪化や脳ヘルニアが危惧されるとき, 10%グリセロールが投与される。マンニトール(mannitol)は投与中止時の

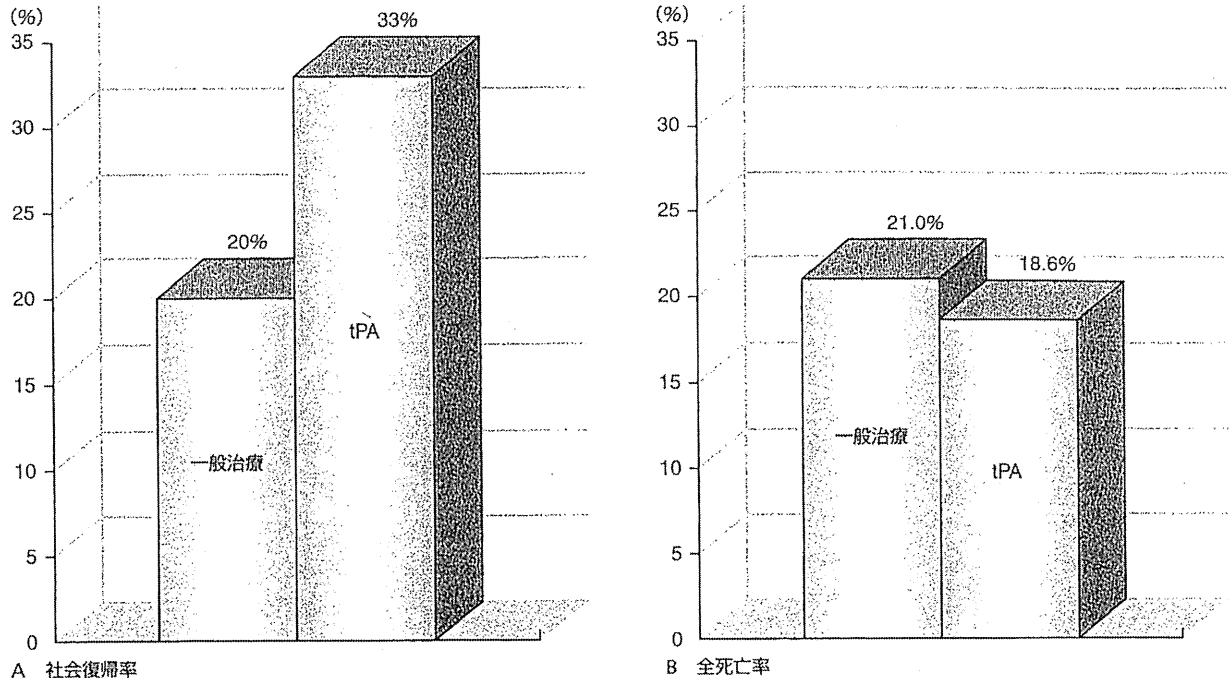


図 26 従来療法と比較したアルテプラゼ療法による機能予後と生命予後の改善

アルテプラゼ(tPA)使用成績より社会復帰率(mRS<modified Rankin Scale>0~1の割合)と死亡率を示す(アルテプラゼ使用成績調査の中間集計, 2008年3月)

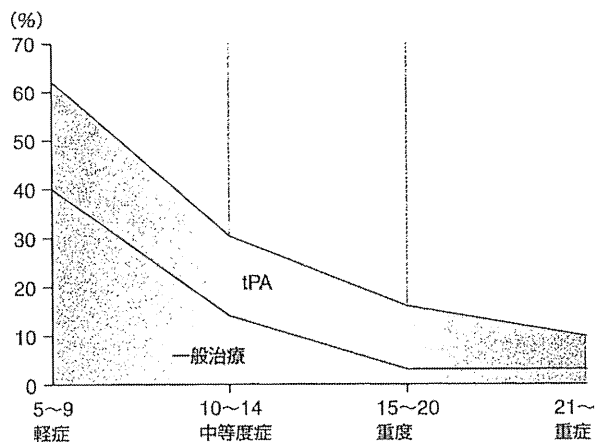


図 27 重症度別アルテプラゼの有効性

NIHSSスコア5~9を軽症, 10~14を中等症, 15~20を重症, 21以上を半昏睡の重症と分け, 社会復帰率を示す。どの重症度でもアルテプラゼ(tPA)の有効性が示された

リバウンドがありうるので外科的治療の準備として投与される。

#### けいれん治療

発症時にけいれんを合併したときは, ジアゼパム(diazepam)で停止させる。フェニトイン(phenytoin)を急速飽和し再発を予防すれば, 慢性期に減量中止できることが多い。一方, 発症2週間以降に出現するまたは慢性期に繰り返す症候性てんかんは, 自然治癒することは少なく, フェニトイン, カルバマゼピン(carbamazepine), バルプロ酸(valproate)で再発予防す

べく, 長期的に投与することが多い。

#### 急性期外科的治療

急性期小脳梗塞および中大脳動脈領域の大梗塞による脳浮腫や出血性変化に対して10%グリセロールや20%マンニトール投与, 補液量制限にもかかわらず, 脳ヘルニアに至った場合, 救命のため脳室ドレナージや開頭減圧術(hemicraniectomy)の適応を考慮する。

また, 急性期を脱した内頸動脈始起部の有意狭窄(直径比で70%以上)によるアテローム血栓性脳梗塞亜急性期(図11)には, 頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)が脳梗塞再発予防の観点から内科的治療群よりも優れている。心血管合併症を有した症例や75歳以上の高齢者に対しては, 血管内ステント療法もCEAとほぼ同等の成績を示す。血行力学的脳梗塞に対し, SPECTにより安静時低灌流かつ予備能低下を呈した症例(図8)またはPETにより局所脳血流低下と酸素摂取率上昇を有す misery perfusion を呈した症例に対し, 浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術(STA-MCA anastomosis)の適応を考慮する。

#### リハビリテーション

入院直後または急性期臥床時からベッドサイドで体位変換, 良肢位保持, 麻痺側関節の可動を開始し, 深部静脈血栓症と肺塞栓, 廃用症候群の予防を行う。その後起座訓練, 立位訓練, 平行棒間歩行訓練と積極的にリハビリテーションを推進する。

#### 脳卒中後うつや無気力

亜急性期に脳損傷の結果および突然の片麻痺や失語

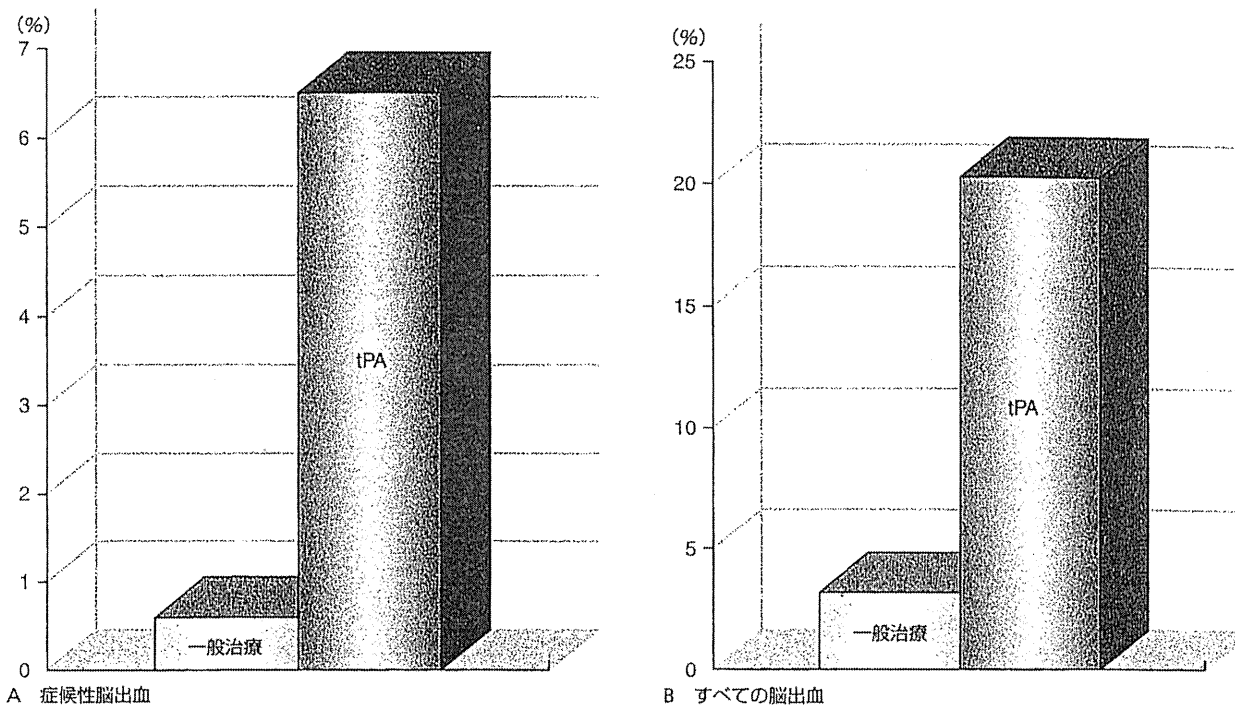


図 28 アルテプラゼによる症候性脳出血と画像上を含めたすべての脳出血発生頻度  
 症候性脳出血は、症状が NIHSS スコア 4 以上の悪化もしくは死亡に至るものであるが、従来療法では 0.6%に認められたが、アルテプラゼ(tPA)療法により約 10 倍の頻度(6%)まで上昇する。CT または MRI による梗塞巣の出血性変化はアルテプラゼ投与により 20%にまで至る。一定の割合で出血のリスクを肝に銘じる必要がある。アルテプラゼが出血性合併症を起こしやすい条件は、高齢者で半昏睡以上、NIHSS スコア 23 以上の重症例であるが、この条件こそが救急の現場では多い

表 6 脳梗塞超急性期 tPA 治療時の降圧療法に用いられる主な薬剤

一般名	商品名	用法・用量	特徴・注意点
ジルチアゼム	ヘルベッサ <sup>®</sup>	持続静注 5~15 μg/kg/分	効果発現：5 分以内 作用持続：30 分 副作用：徐脈、房室ブロックなど
ニカルジピン	ベルジピン <sup>®</sup>	持続静注 0.5~6 μg/kg/分	効果発現：5 分以内 作用持続：60 分 副作用：頻脈、頭痛、局所の静脈炎 禁忌：止血が完成していない頭蓋内出血、頭蓋内圧亢進の脳卒中急性期
ニトログリセリン	ミリスロール <sup>®</sup>	持続静注 5~100 μg/分	効果発現：2~5 分 作用持続：5~10 分 副作用：頭痛、嘔吐、頻脈

投与量の調節により血圧管理しやすい、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニトログリセリンなどによる微量点滴静注が推奨される。遺伝子組み換え tPA 静注による血栓溶解療法を行う場合、適切な降圧療法により 185/110 mmHg 以下に維持できない場合、血栓溶解療法は禁忌。治療中・治療後 24 時間は厳格な血圧管理により 180/105 mmHg 以下に維持する

発症とその難治性から、反応性のうつや無気力を発症することがある。リハビリテーションの阻害因子となりうるので治療すべきである。抗うつ薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SSNI)を投与する。症状の受け入れや、聞き手交換を進めながらカウンセリングを適宜行う。

脳血管性認知症

脳血管性認知症(vascular dementia)は脳血管障害に起因する認知症で、多発性脳梗塞、海馬や視床内側など記憶に関与する部位の病変、慢性低灌流、Binswanger 病が原因となる。知的機能障害を主とし、意欲低下、うつ、徘徊、幻覚妄想や失行・失認、強制泣き笑いを示し、階段状に進行する。人格や判断力、常識の一部は保持される「まだら認知症」である。

Binswanger 病は、病理学的に大脳白質の萎縮と穿通枝動脈に高度なアテローム硬化症を伴うが、皮質が比較的維持されている認知症である。高血圧による脳穿通枝動脈障害と考えられ、画像上左右対称性びまん性の前頭頭頂葉の皮質下深部白質や脳室周囲に虚血様病変と脳室・脳溝の拡大を示す。Ca拮抗薬などの降圧療法が認知症をはじめ、脳卒中発症予防に必要である。

#### 家族性若年性脳梗塞

この場合鑑別すべき疾患は以下の2つである。

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は常染色体優性遺伝で、細動脈主体の多発脳梗塞と白質脳症を主体とする認知症である。高血圧などの動脈硬化の危険因子は合併しない。片頭痛や反復する脳梗塞を20~40歳代に、50歳代で認知症、抑うつ、仮性球麻痺を示す。MRIで、両側大脳基底核、視床、脳質周囲から深部白質に虚血性病変や微小出血を認める。穿通枝動脈の平滑筋細胞に電子顕微鏡上 granular osmiophilic material が観察され、皮膚または骨格筋生検で診断でき、特異性が高い。Notch3のアミノ酸置換を伴う点変異が原因遺伝子と同定されており、補助診断に有用である。

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) は、ATPを産生するミトコンドリアの遺伝子レベルの点変異により機能障害を起こす。そのうち中枢神経や筋肉に障害を認めるものをミトコンドリア脳筋症と呼ぶ。頭痛と嘔吐を繰り返したのちにけいれん、意識障害、片麻痺、視野障害などの脳卒中様発作を繰り返す。画像上の障害部位が血管支配領域に一致しない。低身長、難聴、筋力低下、知能低下、糖尿病、拡張型心筋症を伴うことがある。母系遺伝である。全体の70%は15歳未満の発症である。診断に関しては、血清あるいは髄液の乳酸・ピルビン酸が正常値の1.5倍を超える。筋生検で赤色ぼろ線維 (ragged-red fiber) と異常ミトコンドリアが集積した血管平滑筋はコハク酸脱水素酵素染色で濃染する (strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessel)。筋肉ミトコンドリアDNAの遺伝子検索で mtDNA tRNA<sup>LEU</sup>A3243G 点変異が最も多く、3271, 3291, 3252, 32576, 3260 番の点変異がある。治療としてはコエンザイム Q<sub>10</sub> (coenzyme Q<sub>10</sub>) 大量投与、けいれんに対する抗てんかん薬 (バルプロ酸を避ける)、心筋症や伝導障害に対する治療、糖尿病に対するインスリン療法が行われる。

#### 静脈洞血栓症

- 定義：静脈洞血栓症 (cerebral venous and sinus thrombosis) は、脳静脈および静脈洞が血栓性閉塞することによる静脈還流障害による脳梗塞。
- 病態：頭蓋内感染症、頭部外傷による動静脈瘻、凝固因子異常 (アンチトロンビンⅢ・プロテイン S/C

欠損症)、担癌状態、脱水や多血症・血小板増加症、経口避妊薬や妊娠が引き金となり、静脈還流が障害され、脳浮腫が進行、脳実質に梗塞や出血性変化・血腫形成が発生する。

- 症状：頭痛、けいれん、意識障害にいわゆる巣症候 (片麻痺、失語、空間無視など) を呈する。眼底でうっ血乳頭を認めることがある。
- 診断：CT/MRI 画像上、動脈支配域に一致せず脳浮腫 (CTで低吸収域、FLAIR 画像上高信号域) と出血性変化が目立つ病変である。造影CTにて静脈洞交会部の静脈洞周囲の硬膜の増強効果 (empty delta sign)、脳回やテントの増強、髄膜内異常拡張静脈を認める。MRA および脳血管造影動脈相上閉塞血管がなく、MRV および造影静脈相で静脈洞の造影欠損、コルクスクリュー様の迂回した異常静脈の側副血行路が確認される (図24)。
- 治療：出血性変化の程度によるが、抗凝固療法の導入が検討される。静脈血栓の再灌流が基本である。血管内治療による血栓溶解や血栓除去術は直達可能な静脈洞にのみ行われている。脳浮腫に対して10%グリセロール (glycerol) が投与される。再発予防は原因疾患の解除治療および抗凝固療法としてワルファリンの投与が考慮される。

## 脳出血

### 高血圧性脳内出血とクモ膜下出血

#### 疫学

脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study : JSSRS) の2005年報告<sup>22)</sup>によると、高血圧性脳内出血は平均年齢66.1歳、男性59%、女性41%であり、女性の高血圧性脳内出血の平均年齢69.6歳で、男性の平均年齢63.5歳と比し高齢に偏っていた。出血部位別に年齢分布を検討すると、被殻63.4歳、脳幹63.5歳と比較的若年者優位部位群と、視床68.1歳、皮質下67.7歳、小脳70.5歳と高齢者優位部位群に2分される。転帰に関しては、全体で死亡率15.4%、mRS (modified Rankin Scale) 0~2の予後良好群は39.6%であり、予後は総じてよくない。出血部位は被殻、視床が約30%ずつ、皮質下・小脳・橋が約10%ずつを占める。高齢者は予備体力が乏しく、出血性脳卒中中の急性期を脱したあとの機能的回復は総じて芳しくない機能予後不良例が多く、初回出血による脳損傷自体や急性期全身合併症による死亡率も高い。

#### 脳実質内出血

##### 病理

比較的太い頭蓋内主幹動脈においては血圧の影響を筋性血管で緩衝できていたが、直接分枝する細い穿通

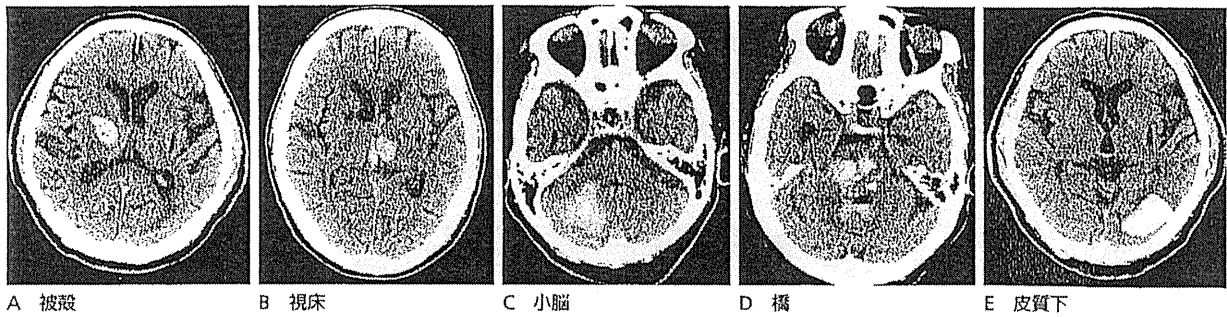


図 29 高血圧性脳内出血

A～Eは高血圧性での好発部位を示す。皮質下出血は、非高血圧性のことがある

枝動脈には急に高い血圧の負担がかかり、フィブリノイド変性、脂肪硝子変性(lipohyalinosis)に至り、その後微小動脈瘤が形成、破裂することにより実質内出血に至る<sup>23)</sup>。高血圧、高齢、 $\gamma$ -GTPが異常値を示す程度の過度の飲酒や低コレステロール血症を呈する肝臓病などの全身疾患が発症危険因子となる<sup>23)</sup>。

#### 臨床症状

比較的短時間に進行性の意識障害や片麻痺を呈する。出血部位により特徴的な症状を呈する。被殻出血では、意識障害に痙性の強い片麻痺、共同偏視、失語や空間無視が生じる。視床出血では、意識障害に感覚障害が強い片麻痺、鼻をにらむ共同偏視、失語や空間無視が生じる。小脳出血では、めまいと嘔吐、意識障害、失調、回旋性眼振、構音障害が進行する。皮質下出血では、部位別の皮質症状、意識障害、片麻痺、失語、空間無視、同名半盲、病態失認、消去現象などが生じる。橋出血では、高度の意識障害と四肢麻痺、高度の縮瞳(pinpoint pupils)が観察される。

#### 診断

診断は単純CTで高吸収域を確認する(図29)。皮質下出血でクモ膜下に穿破している場合、高血圧の既往がない、または若年者であれば非高血圧性脳出血と考え、脳器質的病変や脳血管病変を検出すべく、造影CT、MRI、脳血管造影が追加される<sup>23)</sup>。

#### 鑑別診断

脳動脈瘤破裂が実質内血腫に局限したもの、動静脈奇形、血管腫、腫瘍内出血、静脈洞血栓症などを鑑別する必要がある(図30、図31)。

#### 急性期治療

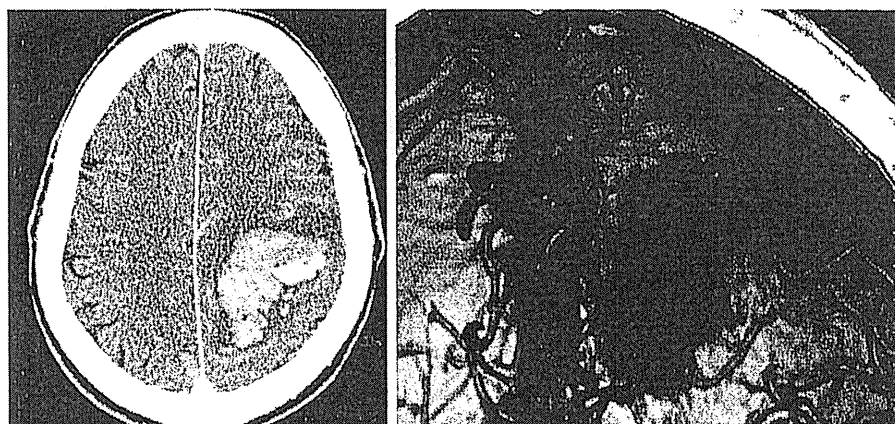
ひとたび発症すると発症24時間、特に6時間以内は血腫拡大し症状が進行するので、この期間がtherapeutic windowとなる。脳梗塞同様できるだけ早くSCU(Stroke Care Unit)に入室させ、安静と呼吸循環管理が必要となる。麻痺・意識障害などの神経学的所見の悪化に直結する血腫拡大の危険因子としては、高度の高血圧、糖尿病、肝臓病、脳梗塞の既往や抗血栓療法があげられるので<sup>24),25)</sup>、これらの因子のうち可能な因子への適切な対処が肝要である。すなわち、高度の

高血圧(収縮期180mmHg以上、平均血圧130mmHg以上)がつづけば、降圧療法を開始する。160mmHg以下まで降圧し、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拮抗薬の塩酸ニカルジピン(nicardipine hydrochloride)や塩酸ジルチアゼム(diltiazem hydrochloride)、亜硝酸薬ニトログリセリン(nitroglycerin)などを投与する<sup>26)</sup>。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薬投与による再出血や脳浮腫悪化のリスクがあるので、投与には細心の注意を払う。脳出血の降圧目標を検討する大規模臨床試験ATACH、INTERACTが進行中であり、降圧目標が今後示されるであろう。

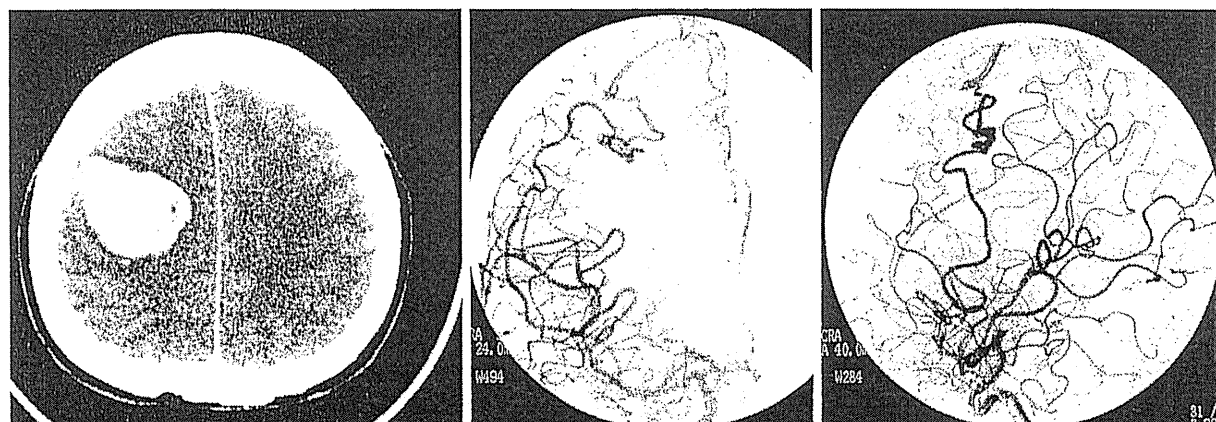
通常の高血圧性脳内出血急性期で血液凝固系に異常のない場合、血液凝固因子を含めた血液製剤の投与は推奨できない<sup>26)</sup>。高血圧性脳内出血であっても血小板や血液凝固系の異常を合併し出血傾向が認められる症例では、病態に応じて濃縮血小板、プロトロンビン複合体、新鮮凍結血漿などの血液製剤などの投与を考慮すべきである(図32)。脳出血急性期に対してカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(carbazochrome sodium sulfonate)などの血管強化薬や抗プラスミン薬トランエキサム酸(tranexamic acid)の使用は十分な科学的根拠はない<sup>26)</sup>。

脳内出血超急性期に対する血液製剤第Ⅶ因子による止血療法の検討については、残念ながら否定的な結果に終わった<sup>27)</sup>。発症3時間以内に搬送されたテント上脳出血に対し発症4時間以内に血液製剤第Ⅶ因子を投与すると、血腫拡大、出血量と脳浮腫が用量依存性に抑制されたが、3カ月後における死亡率と機能予後は改善しなかった。同時に心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性合併症の危険が高まった。

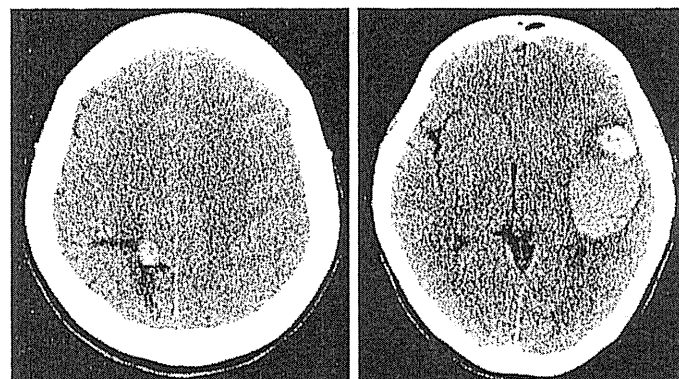
抗凝固療法(ワルファリン)中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミンKを10~20mgおよび血液製剤を用いて、可能なかぎりすみやかにプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)を1.35以下に正常化することがすすめられる(図32)。血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第



A 石灰化を伴う血管腫



B 動静脈奇形



C 悪性黒色腫の脳転移からの出血

図 30 非高血圧性若年性皮質下出血  
血管造影などの血管評価が必要である

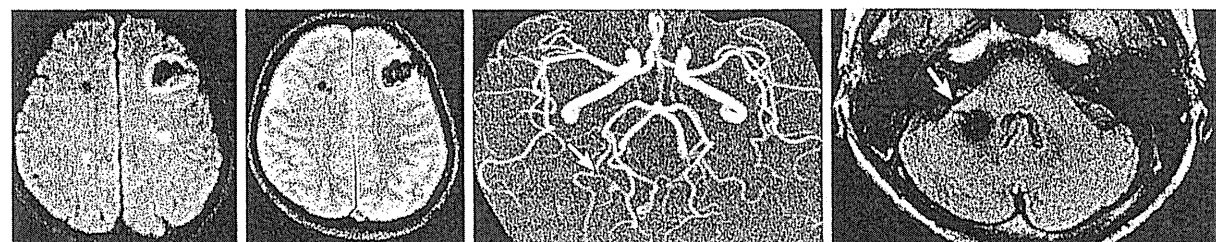


図 31 全身性エリテマトーデス経過中の感染性血管炎

30 歳代女性。ステロイド療法中であつたが、頭痛発熱と右不全片麻痺を呈した。脳梗塞と脳実質内出血、小脳半球内に動脈瘤を認めた。血液培養で再現性よく黄色ブドウ球菌が検出され、抗生物質により動脈瘤も縮小した

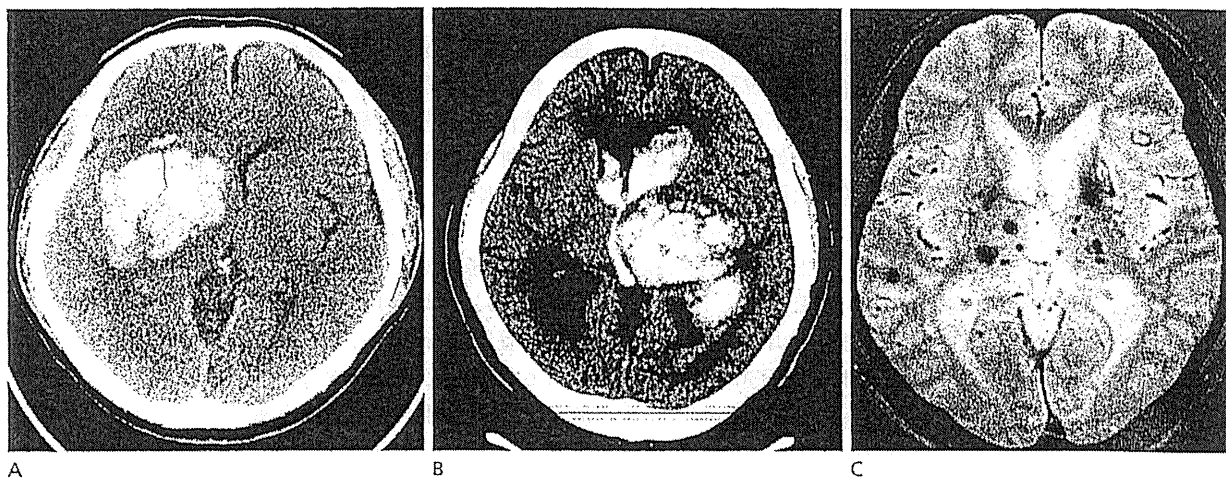


図 32 抗血栓療法中の脳内出血 3 例

- A: 60 歳代後半男性。虚血性心疾患に対して薬剤溶出性ステントが挿入され、アスピリン、チクロピジン、スタチンが処方されていた。外来血圧は 130~140/70~85 mmHg 前後、LDL コレステロール値は 80~100 mg/dL 間の管理であった。3 カ月後被殻出血をきたして搬送、血腫が拡大し半昏睡状態となり、穿頭血腫吸引術の適応となった
- B: 心原性脳塞栓症の既往のため、ワルファリンを服用中の 70 歳代女性。外来血圧は 130/70 mmHg 前後であったが、家庭での早朝血圧が 160~150/95~90 mmHg と高く、右麻痺を発症して 15 分後に深昏睡状態に至った。CT 上混合型脳出血を呈した
- C: アスピリン服用中にラクナ梗塞を発症した 70 歳代男性。MRI T2\* 強調画像で両側基底核や視床、大脳皮質直下に多発性の微小出血を認めた。そのため抗血小板薬を投与せず、厳格な 24 時間にわたる降圧療法を施す治療を選択した

IX 因子複合体)500~1,000 単位の静脈投与が推奨されるが、現在保険適用には至っていない。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例(機械弁など)での脳出血では、止血が完了したのちにヘパリンで活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を 1.5~2 倍にコントロールして、塞栓症の予防を再開する。

透析患者における脳出血も非常に治療に工夫を要する。腎性高血圧で透析日と非透析日との血圧の変動が激しく、降圧薬による管理が完全でなく、ヘパリンを用いた透析中や透析後には、合併心血管病のため抗血栓薬服用中と相まって、混合型大型血腫のリスクが高くなる。また、血腫拡大しやすく生命予後や機能予後も不良のため、血腫安定化するまでは維持透析は FOY を用いて行うことになる<sup>26)</sup>。

脳内出血急性期に頻発するストレス潰瘍による消化管出血予防のため、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を投与する。吐血時にはプロトンポンプ阻害薬に変更される<sup>26)</sup>。

また、脳浮腫による意識障害や脳ヘルニア切迫時に 10% グリセロールを投与する。慢性期機能予後には影響はないが、生命予後を若干改善させる。200 mL を時間あたり 100 mL の速度で 1 日 2~4 回静脈内投与する。高ナトリウム血症、高血糖、うっ血性心不全や腎機能障害に注意を要する。麻痺側の深部静脈血栓症を予防すべく下腿間欠の圧迫法や血中 D-ダイマー上昇、下肢静脈エコー検査で深部静脈血栓症が合併した場合、血腫拡大の危惧がなくなった 3~4 日以降からヘパリンなどの抗凝固療法を用いることも考慮され

る<sup>26)</sup>。

早期からのベッドサイドリハビリテーションの導入と、意識障害改善次第または脳浮腫・脳ヘルニアがピークを脱し次第、嚥下評価後経口摂取または経管栄養を導入する。

脳卒中急性期のけいれん発作には抗てんかん薬を使用し、その後は晩発性てんかんを起こす可能性も考慮して慎重に減量する<sup>26)</sup>。脳出血に合併するけいれんは大脳皮質を含む出血に多く、被殻や視床、テント下に限局する脳出血ではけいれんの合併は少なく、手術例以外では抗てんかん薬の予防的使用はすすめられない。脳出血後の遅発性けいれん(発症 2 週間以降)の出現例では、高率にけいれんの再発を生じるため、抗てんかん薬の投与がすすめられる<sup>26)</sup>。フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸から選択される。

#### 高血圧性脳内出血の手術適応

血腫を摘出または減量させ、頭蓋内圧を低下、血腫周囲の正常脳への圧負荷を軽減することにより、脳ヘルニアによる急性期死亡を防ぎ、頭蓋内圧亢進による意識障害の期間が短縮されるため、リハビリテーション導入が早くなる利点がある。大規模臨床試験 STICH (Surgical Trial in Intracranial Hemorrhage) は、高血圧性テント上出血を急性期外科的治療と保存的治療に振り分け、6 カ月後の予後は両群間に有意差を認めなかったと報告した<sup>28)</sup>。しかし、外科的治療を否定するものではなく、手術が有益かどうか迷う症例が対象であること、明らかに急性期治療が必要な症例は除外され、保存的治療群の約 1/4 が神経学的悪化により手術



に至っていることは見逃してはいけない。

現在のところのコンセンサスとしては、手術非適応群は、①10 cm<sup>3</sup>以下の小出血例、神経学的脱落症状が軽度、②GCS (Glasgow Coma Scale) 4 以下の深昏睡例 (脳幹圧迫を伴う小脳出血は除外)、③脳幹、視床出血である。一方、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 JCS (Japan Coma Scale) 30 以上、血腫による圧迫所見が高度なとき、血腫除去・内視鏡的血腫吸引術、②皮質下出血では、60 歳未満で血腫量 50 mL 以上、意識障害 JCS 30 以上 (超高齢者アミロイド血管障害を疑うものは除外) 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 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。

日本における後ろ向き調査では、内視鏡的血腫吸引術の好成績が示されている<sup>22)</sup>。救命目的で視床出血・脳室穿破、脳幹や脳室内出血による急性水頭症に対し、脳室ドレナージが考慮される。一般に手術により救命率は上がるが、さらに片麻痺など神経学的アウトカムを向上させる最善の努力が標準化された診断手法による厳格な手術適応を設定した日本の脳神経外科医の成績は特筆に値する。

#### 高血圧性脳内出血発症予防としての循環器危険因子の管理

欧米人に比較し日本人に明らかに多い高血圧に対して、脳卒中の一次予防を目的とした塩分制限から降圧療法までが必要である<sup>26)</sup>。また、脳卒中の既往がある症例に脳卒中二次予防としてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬ペリンドプリル (perindopril) と降圧利尿薬インダパミド (indapamide) を用いた降圧療法の有用性を調査した PROGRESS Study では、ACE 阻害薬単独療法に比較し、降圧利尿薬併用により良好な降圧を得ることができ、その結果、脳卒中再発のリスクの低下を 28% 得ることができた<sup>29)</sup>。特に脳出血抑制効果は約 50% と顕著なものであった<sup>29)</sup>。この降圧療法の脳保護作用は高齢者高血圧症例では減弱したが<sup>30)</sup>、降圧療法は収縮期血圧 120 mmHg 以上の血圧を呈した症例に対して導入すれば有効であり、降圧目標は少なくとも収縮期 120 mmHg まではいわゆる“Jカーブ”を示さず、血圧が低ければ低いほど脳卒中予防効果は高かった<sup>31)</sup>。この効果は ACE 阻害薬と利尿薬の組み合わせ特有のものではなく、メタ解析によると脳卒中発症予防には降圧自体に意義があり、降圧薬のクラスにはかかわらないとされている<sup>32), 33)</sup>。しかし、一部のレニン・アンジオテンシン系抑制薬には降圧度を越えた脳卒中保護効果を有する可能性が示唆され、今後の研究課題となりうる<sup>34)</sup>。

脳内出血の原因のほとんどが高血圧であるが、二次性高血圧によるものは、薬物抵抗性のケースがありうる。慢性腎不全による腎性高血圧、腎動脈狭窄による腎血管性高血圧、原発性アルドステロン症が中・高齢者に合併していることもよくみられる。また、若年性脳出血の原因が高血圧の場合は、二次性高血圧の鑑別診断を行うべきである。高血圧脳症からの脳出血合併は、褐色細胞腫における高度の血圧上昇時にありうる。

糖尿病はしばしば高血圧、腎症、冠動脈疾患や虚血性脳血管障害を合併し、脳血管穿通枝の脂肪硝子変性による脆弱性と抗血栓療法との併用、脳出血急性期の高度高血圧の管理がしばしば容易でないことから、血腫拡大につながると思われる<sup>24)</sup>。動脈硬化予防を考慮した血糖降下治療が脳出血予防のため必要である。

かつての日本では、低コレステロール血症はアルコール性肝硬変や栄養状態不良のため引き起こされ、脳血管の脆弱性が増し、高血圧が合併して脳出血のリスクが高まった<sup>26)</sup>。しかし近年、食事の欧米化、運動不足のため日本人の血中脂質濃度は上昇し、また降圧薬の進歩から、高血圧性脳内出血の死亡率は低下した。しかし、塩分摂取量の再増加、運動不足や摂取カロリーの増加による肥満、働き盛りの中年者と高齢者の降圧薬の内服アドヒアランスの低下のため、高血圧性脳内出血の発症率が微増へ反転している。

強力な脂質降下療法による脳内出血増加の危惧はメタ解析により否定されているが<sup>35)</sup>、脳梗塞既往例に再発予防目的で投与された HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は、脳梗塞の発症抑制と同時に脳内出血の発症を若干増加させた<sup>36)</sup>。虚血性心疾患の治療では脳内出血の発症率の増加を示すことなく、脂質低下度に相応して脳梗塞の発症率を低下した<sup>37)</sup>。しかし、脳卒中二次予防における強力な脂質低下は、脳内出血直後や高齢者、メタ解析からも管理不十分な高血圧症例において、脳内出血のリスクが高まる危惧は残っているので、適切な抗血栓療法と厳格な降圧療法の併用が必要と推測される<sup>38), 39)</sup>。

#### 抗血栓療法中の脳内出血

非弁膜症性心房細動に対する塞栓症予防のための抗凝固療法ワルファリンは、高齢者では頭蓋内出血のリスクが大きくなるので、PT-INR を 1.6~2.6 にとどめることが推奨されている<sup>26), 40)</sup>。ワルファリン服用中に発症した脳内出血に対する血液製剤によるワルファリン拮抗薬治療症例の検討において、PT-INR が 2.0 を超えていることが血腫増大に寄与し、PT-INR が 2~3 であれば死亡率が 2.0 倍、3.0 を超える場合 3.7 倍に至り、ひとたび出血を生じれば短時間で大出血に至り、致命的になることが示された<sup>41)</sup>。

一方、抗血小板薬が脳内出血を含めた出血性脳卒中発症のリスクは、欧米での報告では、0.02% の年間発症率とされるが、脳内出血の多い日本人の脳卒中既往

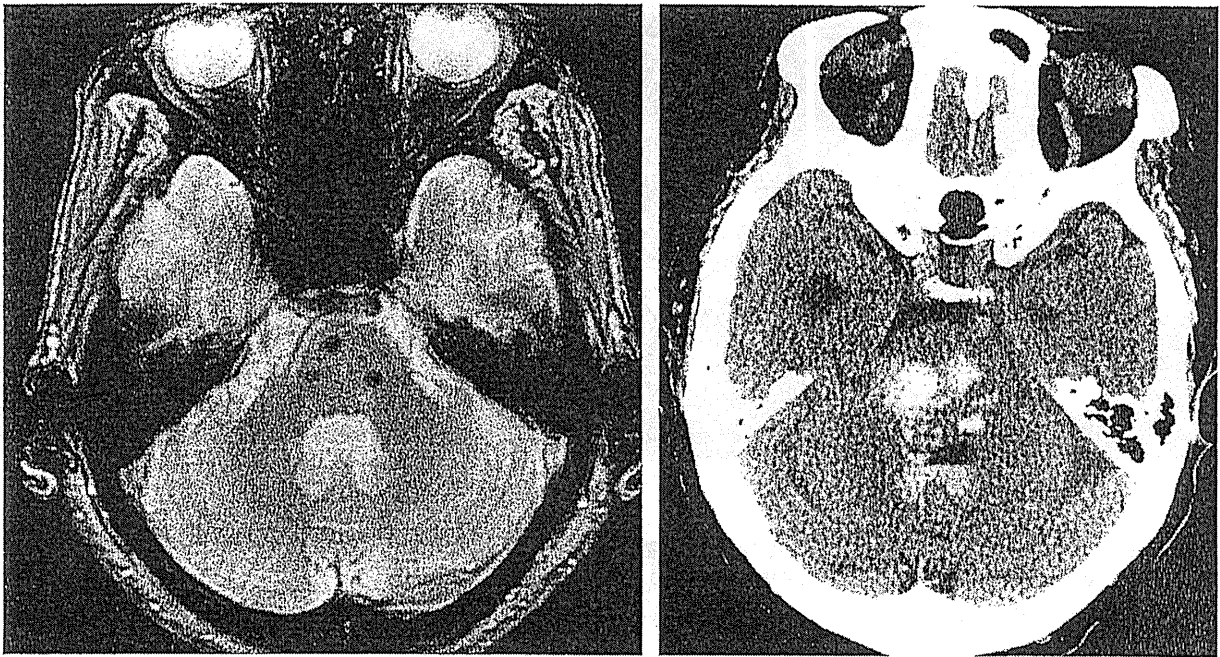


図33 微小出血よりの高血圧性同時多発橋出血

一過性脳虚血発作時に撮影されたT2\*強調画像で橋に多発性の微小出血を認めていたが、数カ月後同部位または近傍からの同時多発脳内出血で再発入院となった

例では年間0.3%であった<sup>42)</sup>。ワルファリン単独療法中では年間0.6%、アスピリンとワルファリン併用中は年間0.9%にも達する。そして、ひとたび脳内出血を発症すれば、アスピリン服用が血腫拡大を発生する率を7.5倍に増やし、死亡率を有意に増大させる<sup>36)</sup>。少なくとも高血圧性脳内出血と同じ血管病変を有するラクナ梗塞既往症例では厳格な降圧療法を行ったうえで、血小板凝集抑制薬を投与すべきである<sup>25)</sup>。また近年、高齢者に高度の動脈硬化性疾患、血管内薬剤溶出性ステント療法後に抗血小板併用療法が用いられるが、少なくともアスピリン・クロピドグレル併用療法は長期投与になると、アスピリン単剤療法と比較し出血性脳卒中が多く、しかも虚血性循環器疾患の抑制効果を相乗的に得ることができなかつたため<sup>43)</sup>、複数の抗血小板薬の安易かつ長期間の併用療法は注意を要する。近年、虚血性心疾患に対して適応となっている薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) は長期間のアスピリンとチクロピジンの併用療法を要するが、ベアメタルステント (bare metal stent: BMS) に対してはどちらか単剤が使用される。日本人においては併用療法が脳出血発症率を年間0.3%から0.6%に増加させたことを理解して、ステントの種類を選択すべきである (図32)。

#### 生活指導

塩分摂取量を適切な6~7g/日、野菜や果物を多く摂取し、禁酒をすすめる。再発予防の治療の基本、降圧薬のコンプライアンスを高めることの患者理解を高

める。

#### microbleed (微小出血)

T2\*強調画像を用い、直径2mm以上10mm以下の低信号域としてmicrobleed (微小出血) が検出できる (図32~図34)。穿通枝動脈や皮質下動脈の脂肪硝子変性やアミロイド血管障害に罹患した小動脈の破綻により生じた微小脳内出血が変性し、マクロファージに貪食されたヘモジデリンが低信号域に対応している<sup>44)</sup>。つまり出血したが出血初期の小規模の状態で止血され、無症候の微小出血でとどまったものと考えられる。微小出血が検出された脳梗塞症例では脳卒中再発時に脳出血を発症しやすく<sup>45)</sup>、抗血小板療法により脳内出血を合併しやすい<sup>46)</sup>。ラクナ梗塞や脳出血などの脳卒中症例に合併率が高く、低コレステロール血症とも相関することから、脳血管の脆弱性を示唆し、脳内出血を予測する指標となりうる (図34)。微小出血自体または近傍から症候性出血を生じることから発症することもある (図33)。つまり、無症候性の微小出血を検出すれば、症候性の脳出血既往症例と同様の対応、適切適量の抗血栓薬を投与し、降圧療法も適宜すすめられる (図34)<sup>47)</sup>。

#### アミロイド血管障害

高齢者の非高血圧性脳出血にはアミロイド血管障害 (amyloid angiopathy) によるものがあり、主として大脳皮質と脳軟膜の小細動脈の中膜と外膜にAlzheimer病の老人斑にみられるのと同じ $\beta$ アミロイドが沈着し、血管壁がアミロイドにより肥厚・硝子変性

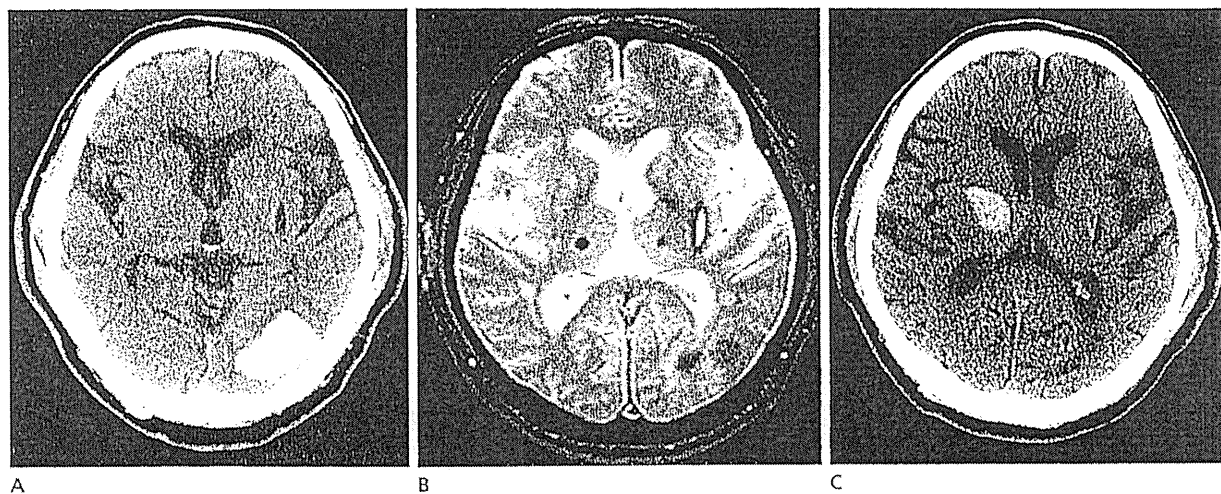


図 34 高血圧性脳内出血再発例

70 歳代男性。高血圧治療中ではあるが、右後頭葉皮質下出血(A)を発症し、その後降圧療法により経過観察した。2 カ月後の MRI T2\*強調画像で両側視床などに微小出血を認め(B)。塩分摂取が多く肥満傾向があり、家庭血圧では早朝の血圧値が 160/90 mmHg と管理が厳格にできていなかった。1 年後に右被殻出血(C)を再発した

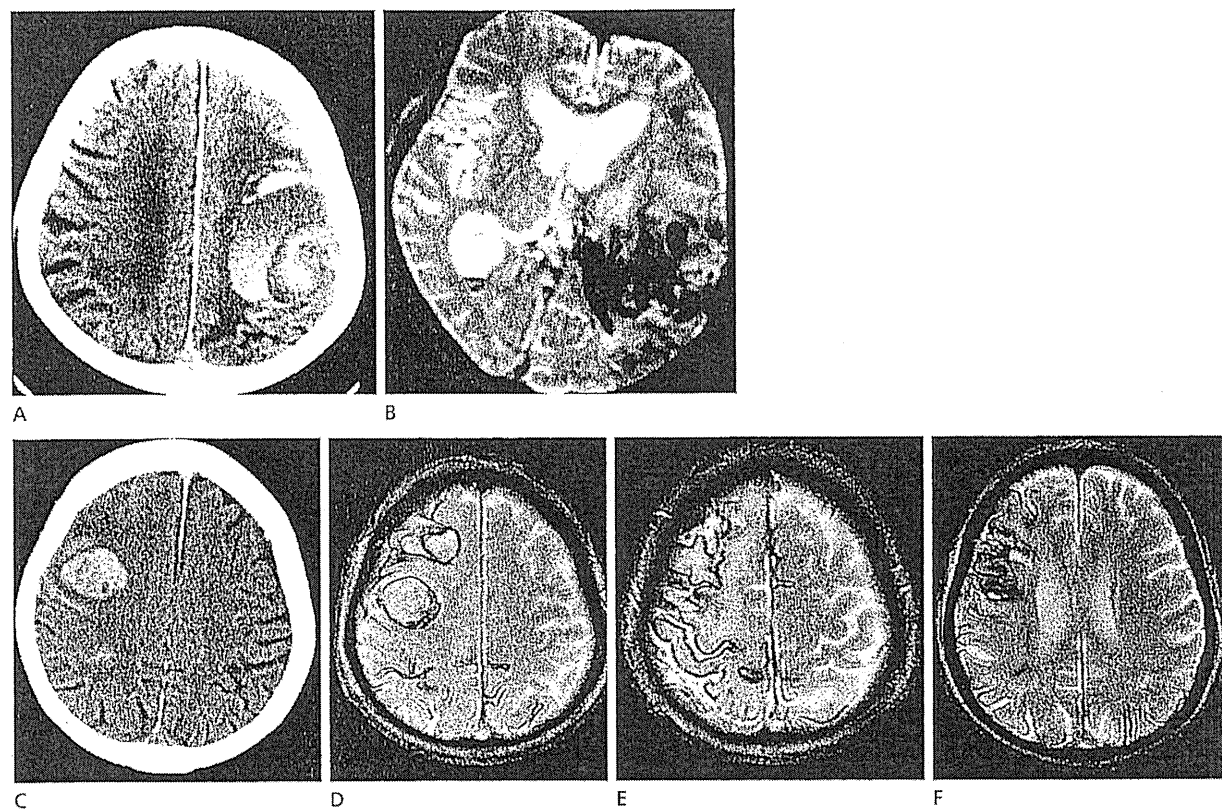
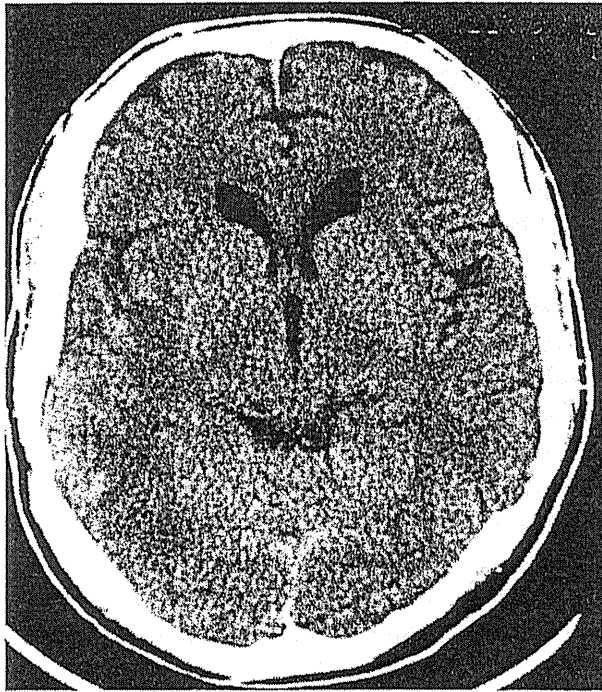


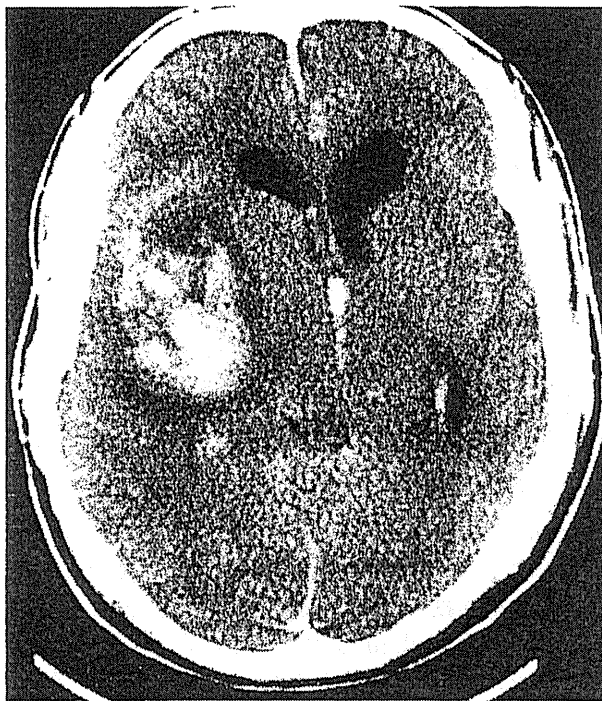
図 35 アミロイド血管障害と思われる皮質下出血再発例

A, B : 90 歳代男性。意識障害で搬送され、左大脳半球に新旧の大小の血腫、一部は水面形成をきたしていた(A)。また、T2\*強調画像で多発性の皮質下出血を認め(B)、アミロイド血管障害によるものと考えた。入院後 2 週間以内に脳出血を 2 回再発した

C~F : 80 歳代女性、意識障害、不穏で来院。CT で右前頭葉に血腫と頭頂葉にクモ膜下出血を呈した(C)。T2\*強調画像によるとクモ膜下出血が多発していることが判明した(D~F)。アミロイド血管障害の亜型と思われる



A



B

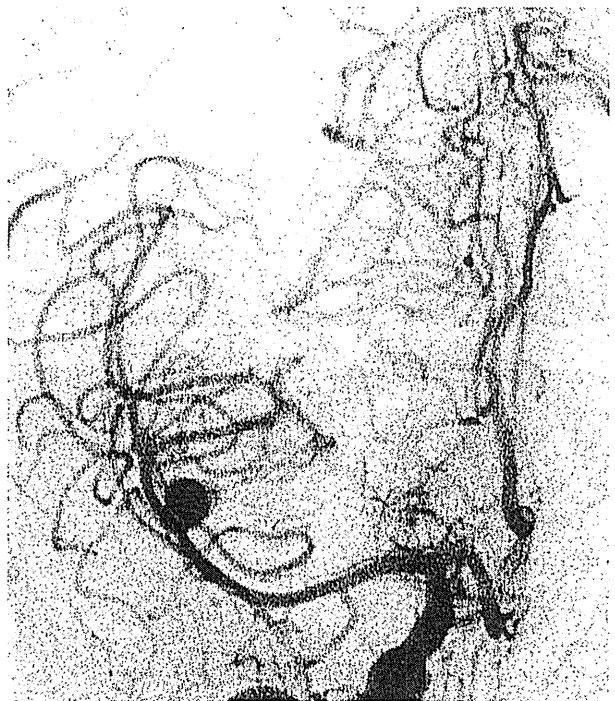


図 36 感染性心内膜炎に伴う脳塞栓，感染性動脈瘤破裂による脳内出血とクモ膜下出血

感染性機械弁による感染性心内膜炎であり，脳梗塞を発症したときの1回目の脳血管造影では右中大脳動脈の再灌流を確認した(A)が，その2日後右被殻出血とクモ膜下出血を発症し，右中大脳動脈遠位部に動脈瘤(mycotic aneurysm)の形成が観察された(B)。抗凝固療法は機械弁があるため必須であったが，脳内出血が拡大したため血液製剤第Ⅸ因子を用いたワルファリン中和療法のおち開頭血腫除去，動脈瘤クリッピング術を受けた

やフィブリノイド壊死，閉塞，動脈瘤様に変形し，血管脆弱性から破綻し，皮質下出血やクモ膜下出血を繰り返す疾患である(図35)<sup>48),49)</sup>。しかし，初発症候性出血や再出血を予防する有効な方法は現在ない。特に抗血栓療法中の脳出血の予後がきわめて不良なことか

ら，全身状態のリスクを層別化し投薬を中止することも選択肢の1つとなる<sup>50)</sup>。また，脳出血急性期における救命目的の開頭血腫除去術が，しばしば再出血をきたすこともありうるので，保存的治療で経過観察することもある。

### 感染性心内膜炎からの脳出血

感染性心内膜炎の半数近くの症例が神経学的異常所見を生じ、これは心弁膜の細菌塊の疣贅が脳血管を閉塞し脳梗塞を生じ、閉塞部位での感染性血管炎、炎症の波及による無菌性髄膜炎や感染性眼内炎、感染性動脈炎や感染性動脈瘤破裂からの脳内出血やクモ膜下出血によるものである(図36)<sup>51)</sup>。

脳卒中合併の感染性心内膜炎の治療の基本原則は、起病菌を予測してエンピリカルに、または同定して最適の抗菌薬を大量にかつ集中的に投与し、疣贅を退縮させ再塞栓の予防と感染性血管炎や動脈瘤を消失させ、出血性合併症のリスクを低下させることである。また抗血栓療法は、アスピリンの脳塞栓の再発予防効果が乏しく、出血性合併症が有意に多くなることから禁忌である<sup>52)</sup>。同様に抗凝固療法ワルファリンに関しても、感染機械弁症例を例外とし、ひとたび脳内出血を発症すれば止血は困難で重症化するため禁忌である<sup>52)</sup>。開心術による弁置換や修復術は、感染症を完全に制御し、脳梗塞だけであれば、発症2週間を待機、出血後4週間は待機してヘパリンを用いた人工心肺下の手術に臨むことがすすめられる<sup>51),53)</sup>。

### 脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血

#### 日本における疫学

クモ膜下出血の原因は動脈瘤の破裂が大多数である。60歳未満では男女の発症数に差はないが、60歳代2.3倍、70歳代4.9倍と大きな差となり、高齢者女性にクモ膜下出血が増加した。破裂瘤の部位は前大脳動脈33.8%、内頸動脈28.0%、中大脳動脈26.8%、椎骨・脳底動脈系9.5%であり、破裂動脈瘤の直径は6mm未満が50%、6~14mmが45%であった。欧米では未破裂脳動脈瘤の有病率は中高年健常者の5%前後、男女比1:2で女性に多いと報告されている<sup>22)</sup>。

日本においても脳ドックなどでごく普通に発見される common disease であり、中高年女性に多い。日本における未破裂脳動脈瘤の前向き研究 UCAS (Unruptured Cerebral Aneurysm Study) Japan の中間報告では、年間破裂率は0.64%である (<http://ucas-j.umin.ac.jp>) こと、クモ膜下出血の発症率は人口10万で20~30人、欧米と人口構成補正したうえで比較しても実に2~3倍と、欧米人と比較して日本人はきわめて高いことから、破裂率は欧米人より高いと考えられる。

#### 病理

脳血管分岐部を主として、血行力学的に負担のかかる部位に血管弾性板の変性が生じ、瘤形成が発生拡大する<sup>54),55)</sup>。

#### 臨床症状

突然バットで殴られたような、いままでに経験したことのないような頭痛が特徴である。しかし、軽症例では頭痛が乏しく肩こりや首の痛み、意識消失発作だ

けのことがあり、minor leakを示唆させる症状であるので確定診断はやさしくない<sup>56)</sup>。片側動眼神経麻痺(眼瞼下垂や散瞳)を伴っていれば、内頸動脈-後交通動脈動脈瘤の切迫破裂を想定させる。重症例では、急性肺水腫や心不全、たこつば心筋症を合併することがある。**診断**

突然の頭痛があれば、クモ膜下出血を疑い、頭部CT、MRI (FLAIRやT2\*強調画像)、MRA、どうしても診断がつかなければ、いったん入院させCTを繰り返したり、腰椎穿刺が選択される<sup>54)~56)</sup>。

#### 鑑別診断

繰り返す激しい頭痛は片頭痛や群発頭痛、次第に増強する頭痛・意識障害を伴うものは髄膜炎や脳炎、脳静脈洞血栓症、緑内障発作や脳血管の動脈解離などが鑑別診断にあげられる。

#### 治療

初期治療は超急性期再破裂を防ぐこと、脳神経外科を有するSCU (Stroke Care Unit) に搬入・外科的処置を行うことである。安静を保ち、プロポフォル(propofol)、ミダゾラム(midazolam)による鎮痛と鎮静が基本である。血圧値が高い場合、降圧療法を導入する。不穏状態で安静が保てないとき、高度の意識障害と呼吸抑制があれば、筋弛緩薬バンクロニウム(pancuronium)やサクシニルコリン(succinylcholine)などを併用して慎重に挿管・気道確保を行う。頭部CTでクモ膜下出血を認めたと理由だけで、脳圧降下薬の10%グリセロールを投与してはいけない。脳圧降下に伴う再破裂の危惧があるためである。血管造影による動脈瘤の位置、向き、大きさを確認後、開頭直達動脈瘤クリッピング術または血管内治療によるコイル塞栓術の決定が全身状態や神経学的所見より脳神経外科専門医によりなされる。急性水頭症に対しては脳室ドレナージが、認知症・歩行障害・尿失禁などを呈する慢性期の正常圧水頭症に対しては脳室腹腔短絡(V-P shunt)が行われる。血管攣縮による新たな神経兆候出現は発症4~14日に生じ、十分な補液と血圧維持、血管拡張薬の投与が血管カテーテルより、またミオシン軽鎖リン酸化阻害薬塩酸ファスジル(fasudil hydrochloride)、プロスタサイクリン生成促進薬フマル酸ニゾフェノン(nizofenone fumarate)、トロンボキサン合成酵素阻害薬オザケレルナトリウムが全身投与され、活性酸素捕捉作用を有するニカラベン(nicaraven)が申請中である。

#### 予後

高齢、入院時重症度、椎骨動脈-脳底動脈系動脈瘤、水頭症、脳血管攣縮がある症例は予後が悪い。要介助・寝たきり・死亡を意味するmRS 3~6の予後不良群は60歳代36.5%、70歳代54.9%、80歳代77.3%と高齢ほど高い。

未破裂脳動脈瘤破裂率

欧米における破裂率に関する報告は ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators) 以外では年間破裂率は 1~2.3% とされている<sup>55)</sup>。ISUIA では破裂動脈瘤に合併しないものでは 0.05%、合併するものでは 0.5% という結果が示されている<sup>57)</sup>。ISUIA はクモ膜下出血を合併していない未破裂脳動脈瘤の年間破裂率を再報告し、内頸動脈瘤 0%、前大脳動脈・前交通動脈瘤 0.5%、中大脳動脈瘤 2.9% であったこと、直径が 7mm 未満 0.8%、7~12mm の大きさのもので年間 2.9%、13~24mm のもので 3.7%、25mm 以上のもので 10% であったと報告している<sup>47)</sup>。直径が大きいほど動脈瘤は破裂しやすい。

一般に、破裂のリスクを高める因子として、高齢者、喫煙、大型動脈瘤 (7mm を超えると有意に破裂率が高い)、高血圧の合併、多発性で不整形 (ブレブの存在)、女性、テント下、症候性のものがあげられる<sup>58)</sup>。破裂しにくい因子は、中大脳動脈瘤である。このうち介入できるのが飲酒、喫煙、血圧であるので、生活習慣改善と降圧療法が必要であるが、抜本的には外科的治療となる。

未破裂脳動脈瘤の治療リスクに関しては、UCAS の中間報告によると治療後の合併症発生率は 8%、生活動作の低下 3%、死亡率 0.1% と報告されている。最も注意をはらうべき合併症は、前交通動脈、内頸動脈-後交通動脈分岐部、中大脳動脈本幹、脳底動脈先端部などの動脈瘤を処理するときの穿通枝梗塞による神経学的欠損と、床状突起下内頸動脈瘤手術に伴う視神経障害である。治療成績を悪化させる因子として、高齢者や動脈瘤の直径があるが、その直径が大きいほど (10mm を超えると有意に合併症率が高まる)、動脈瘤の部位、多発性、高血圧を合併する。現時点では、治療経験の数や治療法 (開頭クリッピング術と血管内治療) に関して、明らかな統計学的な有意差は示されていない。

家族性脳動脈瘤を合併しやすい遺伝子疾患 (常染色体優性遺伝多嚢胞腎、Ehlers-Danlos 症候群 IV 型、Marfan 症候群) では、脳動脈瘤の検索が必要である<sup>55)</sup>。第 1, 2 度近親者までの家系内に少なくとも 2 人以上の脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血の患者が存在すれば、家族性脳動脈瘤の可能性があり、クモ膜下出血の予防方策となりうる。孤発性脳動脈瘤と比較し、家族性脳動脈瘤は、クモ膜下出血を起こす平均年齢が 5 歳若いこと、破裂動脈瘤の 1/3 は直径 6mm 未満であること、多発しやすく、同胞内では同一部位または鏡像部位に発生する頻度が高い。そのため家族歴を有する人を MRA でスクリーニングすることは症例ごとに考慮すべきである<sup>55), 59)</sup>。

以上から、破裂の予測因子と治療のリスクとは重複しており、治療リスクの高い動脈瘤ほど破裂しやすく、

治療リスクの低い動脈瘤ほど破れにくいといえる。日本のガイドラインでは直径 5mm 以上の動脈瘤で、年齢が 70 歳未満、治療リスクが低い場合、治療が強く推奨されている。しかし 70 歳以上の高齢者の 5mm 以上の動脈瘤に対しては、全身の動脈硬化疾患や基礎体力低下などのために保存的治療が選択されることもある。

脳卒中慢性期における危険因子の管理と再発予防

脳卒中再発予防には、その病態生理を考慮し、危険因子に優先順位をつけて治療を行うことが推奨される。脳梗塞に対する適切な抗血栓療法、高血圧性脳内出血に対しては急性期から継続される降圧療法が第 1 である。脳梗塞に対して発症 2~3 週間後から慢性期にかけて高血圧に対する降圧療法が推奨される。さらに動脈硬化を基盤とする脳梗塞に対して、糖尿病や脂質異常症に対する治療が追加される。症例ごとの各危険因子の層別解析を行い、多剤併用療法による再発と副作用リスクの分散軽減化が再発予防には重要であろう。

高血圧

疫学調査から血圧値が正常域を超えると脳卒中の発症率が急に上昇し、降圧療法により脳卒中予防効果を得ることができる。必ずしも旧来の  $\beta$  遮断薬や降圧利尿薬に比べ、新しい Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬の優位性は著明ではない<sup>60), 61)</sup>。すべての脳卒中は高血圧が最大の危険因子であるため治療は必須であるが、どのクラスの降圧薬を用いても、「降圧度に相応した」予防効果が期待できると考えられる (図 37)<sup>60)</sup>。降圧目標は 140/90 mmHg 以下と設定されるが、後期高齢者では 160/95 mmHg 以下の目標として、合併する疾患・危険因子に応じて適切なクラスの降圧薬を選択し、さらに厳格な降圧目標を設定する。

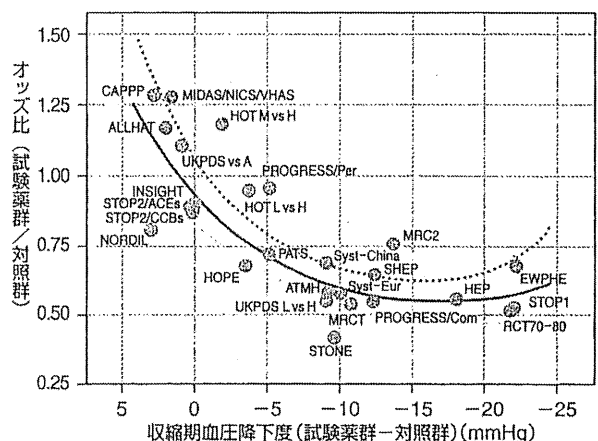


図 37 収縮期血圧値降下度による脳卒中発症オッズ比低下。降圧すればするほど、脳卒中発症率は低下する (The lower, the better) (文献 60 を改変)

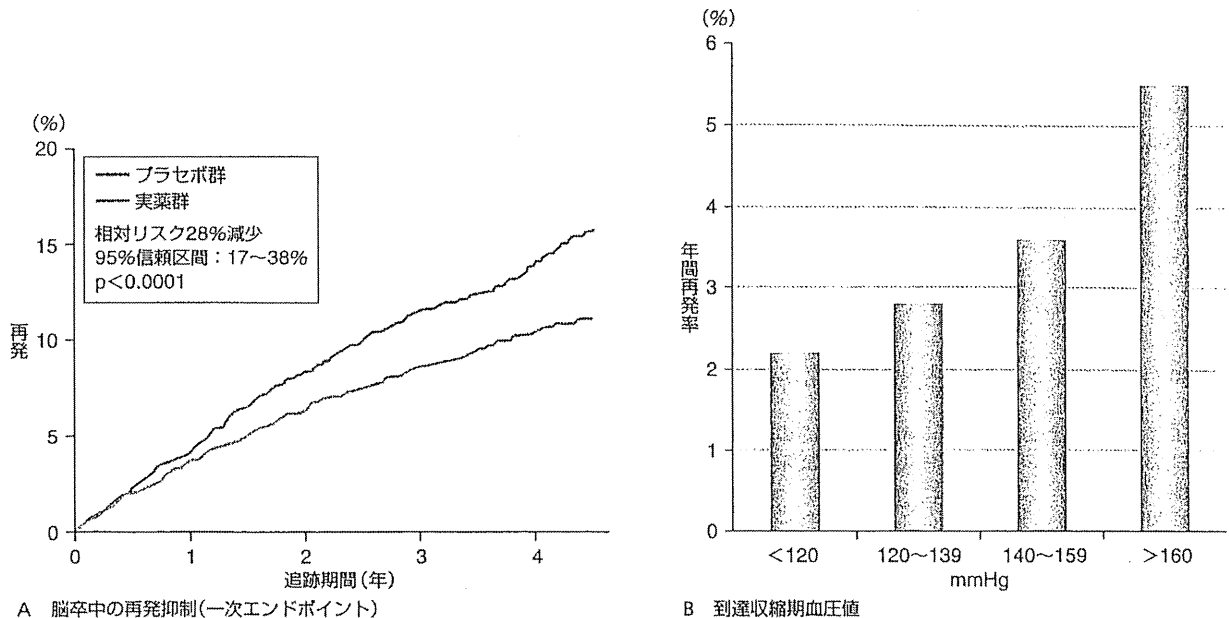


図 38 PROGRESS Study

脳卒中再発予防に対する降圧療法の有用性が世界規模で多施設共同前向き研究により示された。B は到達収縮期血圧値による脳卒中再発率を示したものである (文献 62 を改変)

脳梗塞亜急性期の降圧治療に関しては、「高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)」では、発症 2~3 週間を経過してから 140/90 mmHg 未満を一次目標として、少なくとも 2~3 カ月かけて緩徐な降圧を導入することとなっている。頭蓋内主幹動脈に閉塞性病変を認め、脳血流 SPECT などでも広範囲な低灌流を認め、血管予備能が低下している状況では、降圧による血行力学的脳梗塞の再発リスクが残るので、症状を観察しながら発症 2~4 か月後から降圧を導入、6~12 カ月かけて目標値まで降圧する。

慢性期の脳卒中二次予防には 140/90 mmHg 以下を最終目標とする。この際選択降圧薬としては、JSH2009 では従来の長時間作用型 Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬・降圧利尿薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を推奨している。PROGRESS Study のサブ解析によると、脳卒中既往症例の高血圧に関しては、収縮期 120 mmHg までの降圧には安全性と予防効果が期待できる (図 38)<sup>62)</sup>。The lower, the better が再発予防でも示された (図 39)<sup>63)</sup>。脳梗塞患者では、ぜひとも前期高齢者、糖尿病、慢性腎疾患合併症例では 120/80 mmHg を目標とする厳格な降圧管理を提案したい。

ARB であるエプロサルタン (eprosartan) が、同等の降圧度を呈した Ca 拮抗薬ニトレンジピン (nitrendipine) に比し脳卒中再発を有意に予防できた MOSES を踏まえ<sup>64)</sup>、JSH2009 で推奨された降圧薬のクラスは、降圧を超えた脳保護作用も考慮されている。レニン・アンジオテンシン系の抑制や抗酸化による抗動脈硬化作用など多面的効果としての脳保護作用が予測され

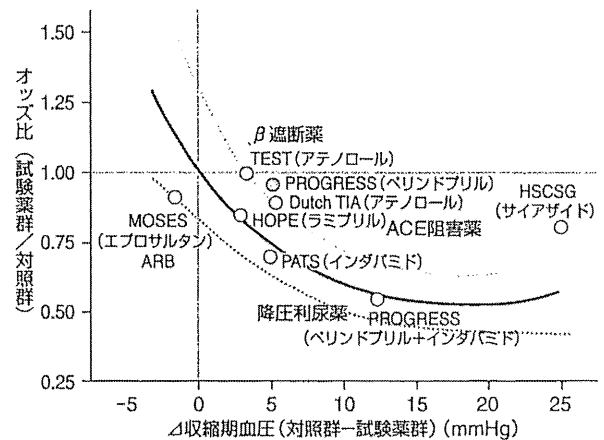


図 39 脳卒中既往例における再発予防

降圧度と再発の相対リスク軽減度との関係。降圧すればするほど、脳卒中発症率は低下する (The lower, the better) (文献 64 を改変)

る。日本人における循環器高リスク症例における ARB の有用性は JIKEI-HEART でも認められた<sup>65)</sup>、まだまだ議論が分かれている<sup>66)</sup>。24 時間にわたる降圧効果の持続、新規糖尿病発症予防、新規心房細動発症予防、動脈硬化の退縮などのクラス特有の利点によるものと考えられる。しかし、現在のところ ARB と ACE 阻害薬の併用療法の脳卒中発症予防の相乗効果は認められなかった<sup>67)</sup>。

また、脳卒中症例に合併するその他の危険因子を層別化し、単剤大量療法に固執せず、クラス特有の副作用を分散させるべく多剤併用療法を試みるほうが得策

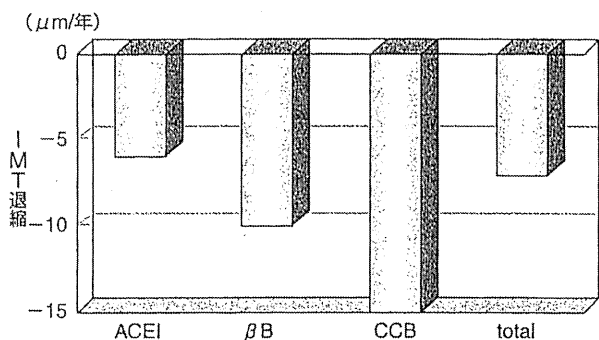


図40 降圧薬のクラスによる内膜中膜複合体厚(IMT)の進展予防の違い

降圧自体がIMT進展を抑制するが、特にCa拮抗薬の有用性が目立つ。ACEI: ACE阻害薬, βB: β遮断薬, CCB: Ca拮抗薬, total: すべての合計 (文献66を改変)

である。長年高血圧を罹患した後期高齢者や頭蓋内主幹動脈病変を有する症例では、通常量の半分の降圧薬から投与し、緩徐な増量を行うべきである。また脳卒中や心筋梗塞は早朝・午前中に頻発し、夜間・早朝高血圧は発症との関係が示されているので、早朝血圧を含めた24時間にわたる厳格な降圧療法が重視される。これに対して長時間作用型Ca拮抗薬やARB, αβ遮断薬が選択される。

高齢者は長年の生活習慣を急に变えることは困難なうえに、片麻痺や嚥下障害というハンディキャップにより、無理な塩分制限や運動療法を強いることは逆効果になることもあるので、まずは降圧療法を優先するという選択もある。

頸部エコー検査による内膜中膜複合体厚(intima media complex thickness: IMT)は虚血性心疾患や脳卒中中の独立した予測因子となるので、降圧療法の代替エンドポイントの1つである<sup>68)</sup>。Ca拮抗薬, ACE阻害薬, αβ遮断薬はIMT進展を抑制することが可能である(図40)<sup>69)</sup>。このIMTはベッドサイドで非侵襲的かつ反復して患者に呈示できるので、治療への意欲や教育に有用である。

糖尿病

糖尿病により脳梗塞の相対リスクは1.8~6倍となる。しかし、UKPDS33によると、標準的な血糖降下療法だけでは脳卒中発症率は低下させることはできなかった(図41A)<sup>70)</sup>。同じ腎症・網膜症・神経症など細小血管症や大血管症である心筋梗塞が血糖降下療法により発症が減少したのとは異なる結果に至った。しかし、UKPDS38では血糖管理に厳格な降圧療法を併用して脳卒中が予防可能であることが示された(図41B)<sup>71)</sup>。しかし、この再発予防効果は降圧効果単独のそれに近く、血糖管理の有用性は得ることができなかった

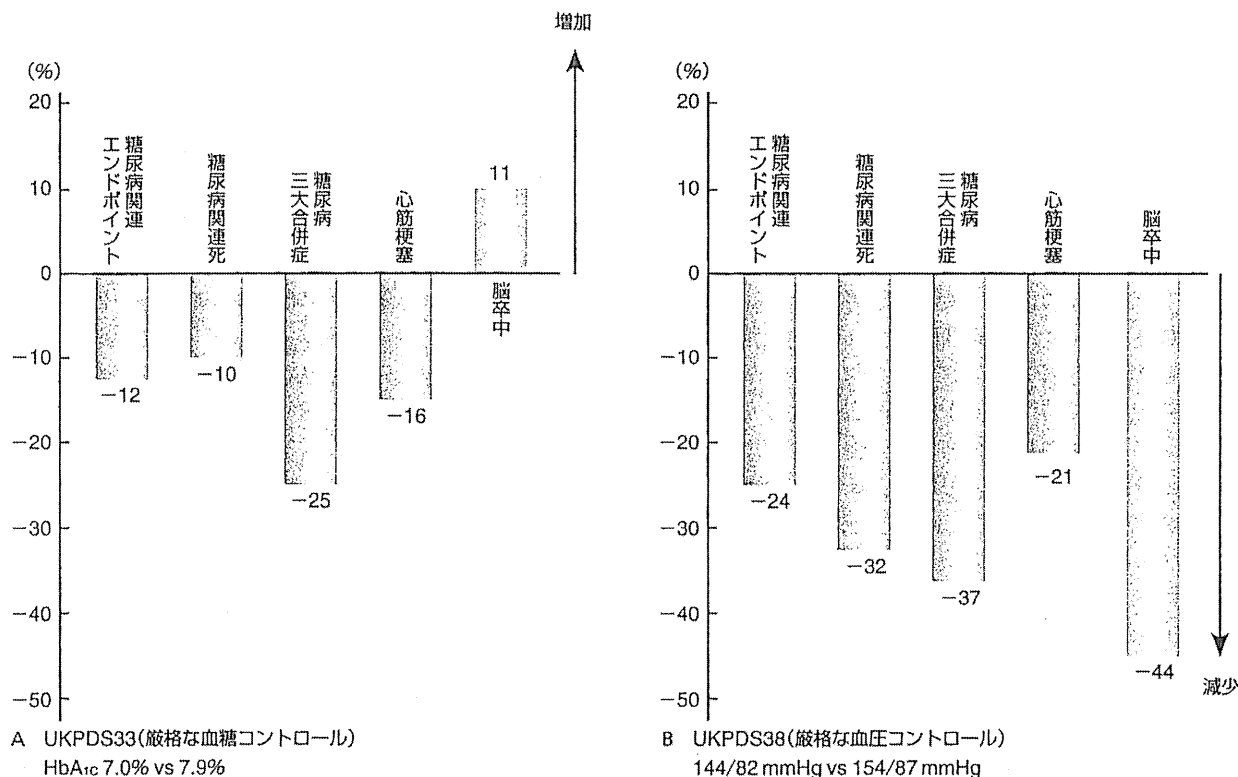


図41 UKPDS33とUKPDS38—脳卒中予防

厳格な血糖降下では脳卒中発症率は軽減できなかったが、降圧療法は著明に脳卒中を軽減した。図37より鑑みると、降圧度から順当な相対リスク低下である (文献70, 71を改変)



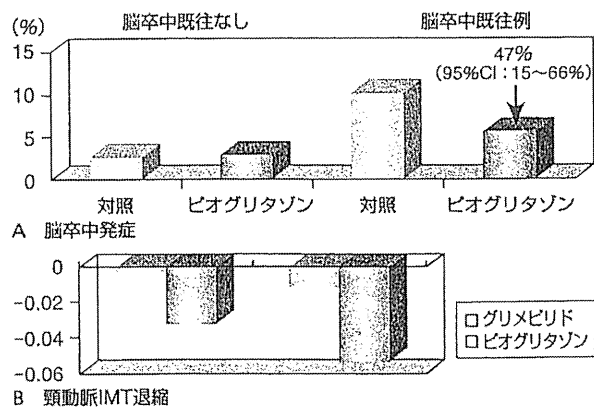


図 42 インスリン抵抗性改善が脳卒中再発予防と頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)の進展抑制に働く  
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )作動薬ピオグリタゾンは糖尿病症例でのみ再発予防効果を示し、これは頸動脈の動脈硬化進展抑制によるものと示された(文献 74, 76 を改変)

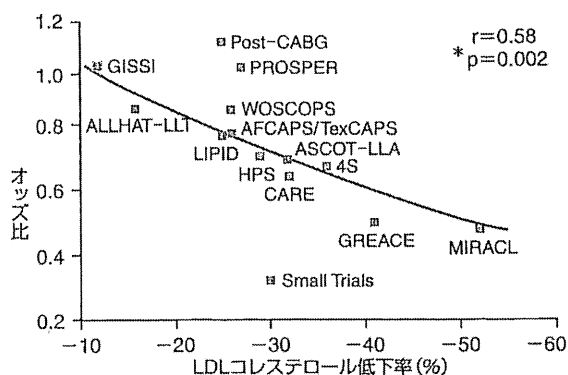
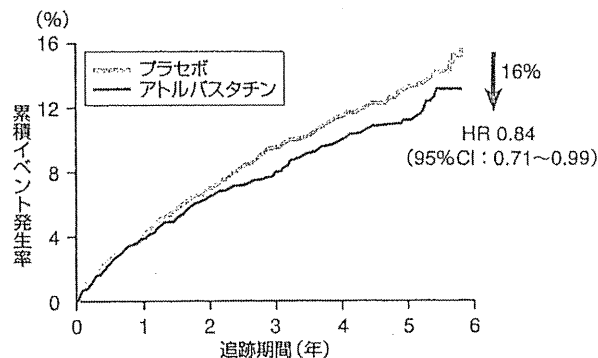


図 43 LDL コレステロールの低下率と脳卒中発症率抑制との関係  
LDL コレステロールを 10%低下させると 15.6%脳卒中リスクが軽減されると推定された(The lower, the better)(文献 80 を改変)

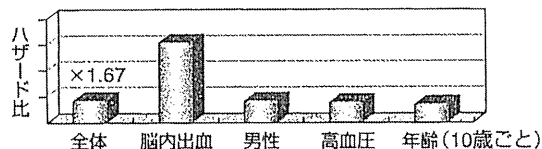
た。

耐糖能異常から 2 型糖尿病への進展や動脈硬化性心疾患の予防に食後高血糖・糖毒性・インスリン抵抗性の管理が重要であるが、STOP-NIDDM によると、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬アカルボース(acarbose)により、糖尿病への進展の予防、脳卒中・心筋梗塞狭心症の複合エンドポイントの減少を示した<sup>72)</sup>。食後血糖管理、つまりグルコーススパイクの抑制・糖尿病への予防自体が脳卒中一次予防に強く寄与した。

また、PROactive Study によると、インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン(pioglitazone)は、脂質代謝や軽度の降圧効果を示し、心筋梗塞・脳梗塞・総死亡の複合エンドポイントの有意の低下を示した<sup>73)</sup>。脳卒中二次予防に着目した PROactive Study サブ解析によると、脳卒中既往症例に対してピオグリタゾンは著明に再発を抑制することができた(図 42)<sup>74)</sup>。脳卒中再発予防における糖尿病治療薬の有用性がはじめて示され、



A 脳卒中既往例に対する脳卒中再発予防効果



B 脳内出血発症例の解析

図 44 SPARCL 試験

脳卒中・一過性脳虚血発作症例にアトルバスタチンによる再発予防を検討した。脳梗塞を主として脳卒中再発予防が得られた。しかし、脳内出血症例、高齢者、高血圧症例では脳内出血の再発の危険が示された。この脳内出血はコレステロールの低下度とは関係がなかった(文献 81, 82 を改変)

アカルボースやピオグリタゾンは、食後高血糖抑制による活性酸素産生の低下、細胞増殖因子であるインスリンの低下が、動脈硬化すなわち IMT 進展を抑制し、動脈硬化性脳梗塞の発症を予防したと思われる(図 42)<sup>75),76)</sup>。

### 脂質異常症

高血圧、糖尿病などを合併する高コレステロール血症症例では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)アトルバスタチン(atorvastatin)の心筋梗塞・脳卒中一次予防の有用性が示され<sup>77)</sup>、プラバスタチン(pravastatin)も脂質異常症を有する日本人での有用性を示した<sup>78)</sup>。脳卒中予防として虚血性心疾患既往症例にはスタチンの使用が推奨され、LDL コレステロールの低下に相応して脳卒中の発症リスクが軽減できる(図 43)<sup>79),80)</sup>。

さらに、脳卒中・TIA 既往症例に対する二次予防にアトルバスタチンの有用性が示された(図 44)<sup>81)</sup>。動脈硬化性の脳梗塞に対してスタチンは有用であると想定されるが、高血圧性脳内出血発症直後や高齢者、高血圧症例での使用は脳内出血再発の危険があることが報告され<sup>81),82)</sup>、高血圧症例での脂質値低下は必ずしも脳卒中発症抑制につながらない(図 45)<sup>83)</sup>ので、降圧療法が先行することが適切と思われる。糖尿病合併脂質異常症に対しても脂質低下療法の脳卒中発症予防効果が期待できる<sup>84)</sup>。一方、イオン交換樹脂薬やフィブラート系脂質低下薬、コレステロールトランスポーター阻害薬の有用性も期待されるが、現在脳梗塞予防の十分な科学的根拠はまだない<sup>85)</sup>。

また、頸動脈 IMT は脳血管の動脈硬化の指標であ

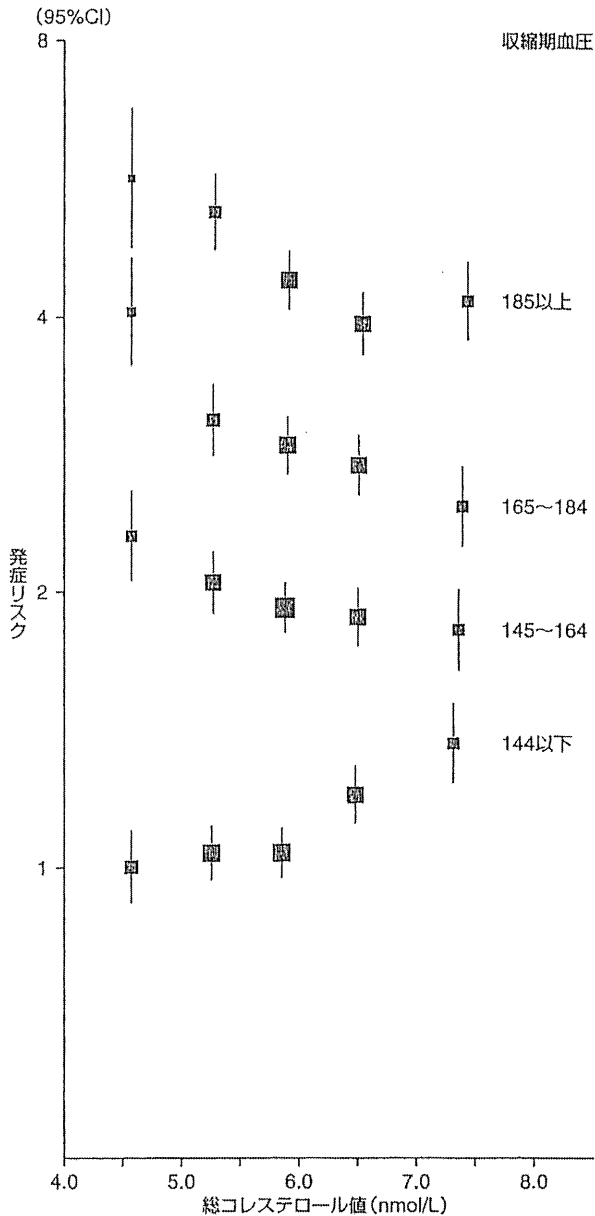


図 45 血圧値による脂質低下療法の有用性(メタ解析)  
血圧値が正常に管理されないと、脂質低下療法は必ずしも脳卒中再発予防に効果を示さないどころかリスクを高めることが示された(文献 83 を改変)

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)<sup>80)</sup>。

**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

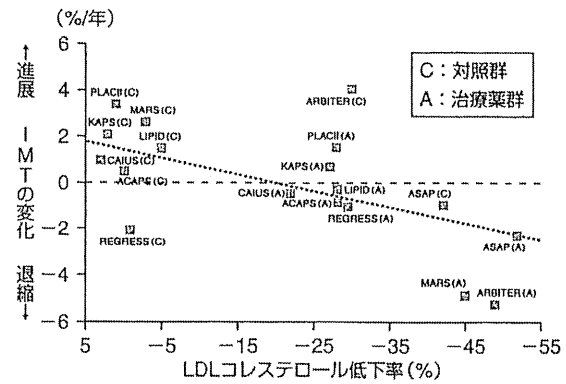


図 46 LDL コレステロールの低下率と頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)の退縮度との関係(メタ解析)  
LDL を 25~30%以上低下させると動脈硬化の進展が止まり、さらに退縮が認められた(文献 80 を改変)

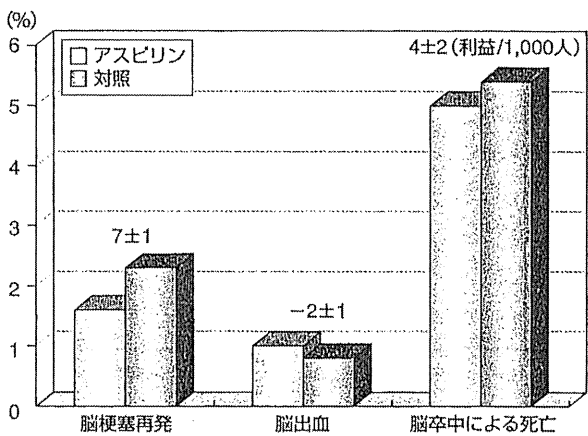
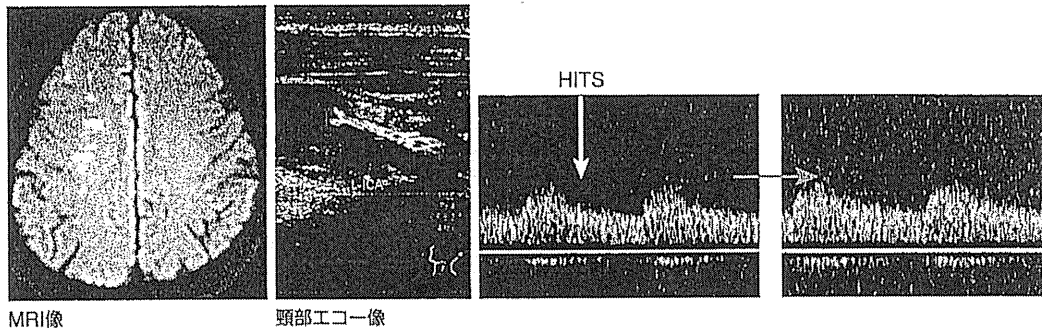


図 47 脳梗塞急性期におけるアスピリンの効果  
アスピリン投与により脳梗塞再発率、脳出血率、死亡率を示した。CAST と IST のメタ解析したものである。アスピリンが脳梗塞再発予防の gold standard である

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<sup>86)</sup>。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)<sup>87)</sup>。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プ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)<sup>88)</sup>。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



MRI像

頸部エコー像

HITS

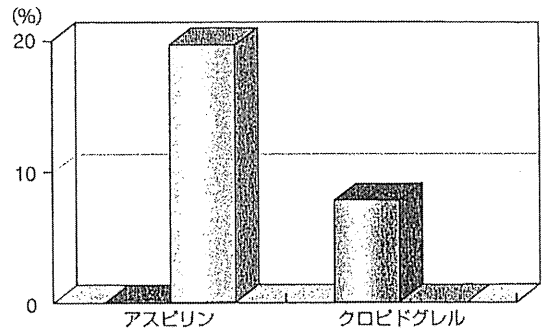
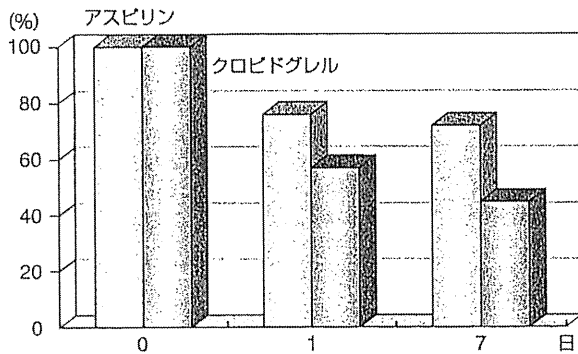


図 48 CARESS 試験

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脳動脈における血栓子(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)<sup>89)</sup>。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)<sup>90)</sup>。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)<sup>91)~94)</sup>。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<sup>91)</sup>。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)<sup>94)~96)</sup>。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、早朝を含めた高血圧の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<sup>97)</sup>。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<sup>98)</sup>、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<sup>99)</sup>。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

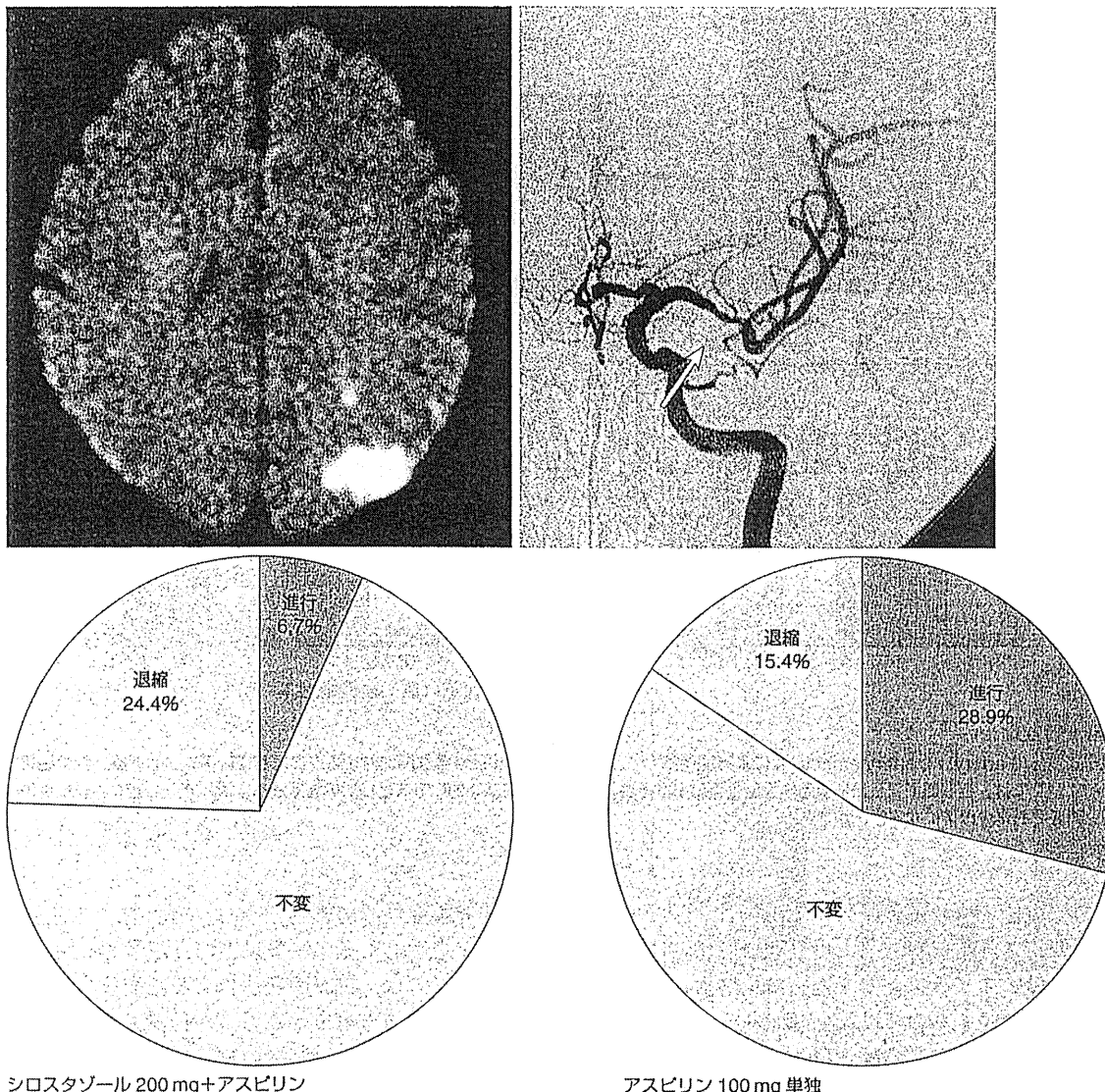


図 49 TOSS 試験

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

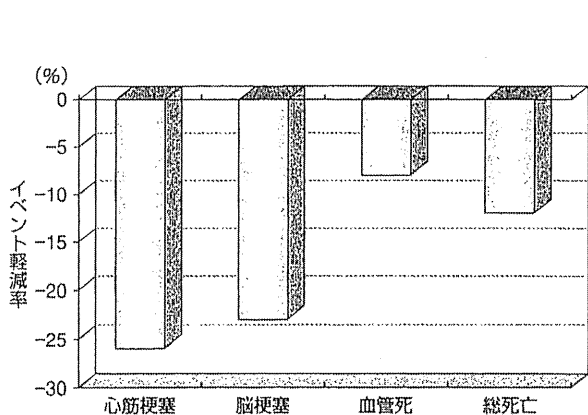


図 50 脳梗塞・一過性脳虚血発作既往症例・慢性期におけるアスピリン投与によるイベント抑制効果(メタ解析)

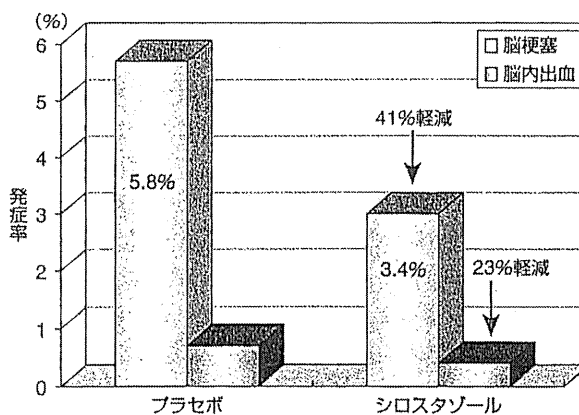


図 51 CSPS  
シロスタゾールは脳梗塞再発率をアスピリン療法群と比較し有意に低下させた。しかもアスピリン投与群で一定の割合で観察された脳内出血の発症リスクを増加させなかった