

1 脳梗塞を有する高血圧

Point

- ① 脳梗塞超急性期の血栓溶解療法は、適切な降圧療法にて185/110mmHg以下にコントロールできない場合は禁忌であり、治療中・治療後24時間は180/105mmHg未満に維持する
- ② 脳梗塞急性期では、極度の高血圧が持続する場合、降圧しなければ生命に関わる合併症を有する場合のみ、慎重な降圧が推奨される
- ③ 脳梗塞慢性期では、降圧最終目標（治療開始1～3カ月）を140/90mmHg未満とした、緩徐な降圧が推奨される

1 病態の特徴

1) 超急性期～急性期（発症直後～2週間）

- 脳梗塞急性期には脳血流自動調節能*が障害され、降圧により梗塞巣、ペナンプラ（血流回復により機能回復が期待できる可逆性障害領域）の局所脳血流の低下をきたす

→梗塞巣拡大の危険あり、原則として降圧療法は行わない

- 例外的に降圧療法が推奨される状況

- ① 極度の高血圧（収縮期血圧>220mmHgまたは拡張期血圧>120mmHgの場合）
- ② 出血性梗塞の出現，急性心筋梗塞，心不全，大動脈解離の合併
- ③ rt-PA静注による血栓溶解療法を行う場合

→適切な降圧療法を施行しても収縮期血圧>185mmHgまたは拡張期血圧>110mmHgの場合，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て収縮期血圧180mmHg未満かつ拡張期血圧105mmHg未満に維持

※ 脳血流自動調節能

一定範囲内での脳灌流圧の変動に対して，脳血流を一定に保つ生理的機能。脳血管障害急性期には破綻し，わずかな血圧低下により脳血流は低下する。また，慢性期には脳血流は低下しており，自動調節能下限血圧閾値も右方（高値）へ偏移する。

● 表1 脳梗塞急性期の降圧治療処方例

| 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 [®] | 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 | ペルジピン [®] | 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，妊婦 |
| ニトログリセリン | ミリスロール [®] | 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 |



脳梗塞を有する高血圧

2) 慢性期（発症1カ月以降）

- 高血圧は脳梗塞再発に関与する最大の危険因子であり，すでに大規模臨床試験にて降圧療法による再発予防効果は示されている
- 脳梗塞慢性期の患者は，抗血小板薬・抗凝固薬を内服していることが多く，出血性合併症予防の観点からも血圧管理は重要である
- 両側頸動脈高度狭窄・脳主幹動脈閉塞を有する患者，高齢患者では，脳血流量や自動調節能に配慮した緩徐な降圧療法を行う

2 処方の実際

1) 急性期

- 速効性で投与量の調節が容易である，ジルチアゼム・ニカルジピン・ニトログリセリン等の微量点滴静注が推奨される（表1）
- 降圧目標は前値の85～90%とする

2) 慢性期

- このたび改訂された「高血圧治療ガイドライン2009」では，カルシウム拮抗薬・ACE阻害薬・ARB・利尿薬などの経口投与により，治療開始後1～3カ月で140/90mmHg未満を目標とした，緩徐な降圧療法が推奨されている（表2）

● 表2 脳梗塞慢性期の降圧治療処方例

| 分類 | 一般名 (商品名) | 用法・用量 | 注意点 |
|----------|--|---|--|
| カルシウム拮抗薬 | アムロジピン (アムロジン [®]) (ノルバスク [®]) など | 2.5～5 mg /日 分1 | 副作用 : 熱感, 顔面紅潮, 頭痛, 動悸, 眩暈, ふらつき 禁忌 : 妊婦, 過敏症 |
| ACE阻害薬 | ペリンドプリル (コバシル [®]) など | 2～4 mg /日 分1 | 副作用 : 咳嗽, 腎障害, 高カリウム血症, 血 管浮腫 慎重投与 : 両側腎動脈狭窄, 片腎かつ腎動脈狭窄, 重篤な腎障害, 高カリウム血症 禁忌 : 妊婦, 過敏症, 血管浮腫の既往 |
| ARB | カンデサルタン (プロプレス [®]) など | 4～8 mg /日 分1 | 副作用 : 腎障害, 高カリウム 血症, 血管浮腫 慎重投与 : 両側腎動脈狭窄, 片腎かつ腎動脈狭窄, 腎障害, 肝障害, 高カリウム血症 禁忌 : 妊婦, 過敏症 |
| 利尿薬 | インダパミド (ナトリックス [®]) など | 2 mg /日 分1 (臨床試験では 0.5～1 mg /日 を推奨) | 副作用 : めまい, 嘔気, 全身 倦怠感, 皮膚粘膜眼 症候群 禁忌 : 無尿, 急性腎不全, 低ナトリウム・カリ ウム血症, 過敏症 |

脳梗塞患者の降圧治療においてエビデンスが豊富なものを中心に例示した

One Point ADVICE

糖尿病や心房細動合併患者の降圧療法

「高血圧治療ガイドライン2009」では、特に糖尿病や心房細動合併患者に対しては、糖尿病新規発症抑制作用・インスリン抵抗性改善作用・心房細動発症抑制作用を有しているACE阻害薬・ARBが推奨されている。

3 注意点

1) 急性期

- ニフェジピン舌下投与は急激な血圧低下をきたすため、用いない

- 脳梗塞急性期の急激な頭部挙上は脳血流量を低下させ梗塞巣の拡大をきたす危険があるため、注意が必要である
- ペナンブラの存在が考えられる場合の降圧は特に危険である

2) 慢性期

- めまい・ふらつき・倦怠感・頭重感・神経症候の増悪などを認めた場合は、脳循環不全症状の可能性があり、降圧薬の減量や変更が必要である



脳梗塞を有する高血圧治療のエビデンス



脳梗塞を有する高血圧

1) 急性期

脳梗塞急性期に、どの血圧レベルから、どの程度の降圧療法を行うべきかについては、十分なエビデンスはなく定かではない。

2) 慢性期

PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study)

目的：脳卒中再発予防における降圧薬治療の有用性を、大規模臨床試験にて初めて検証した

対象：過去5年以内に脳卒中（くも膜下出血を除く）の既往のある6,015例（日本人815例を含む）

方法：ペリンドプリル（コバシル®）4 mg/日単独もしくはインダパミド（ナトリックス®）2 mg/日を併用した実薬群とプラセボ群にて、一次エンドポイントを脳卒中再発とし、二重盲検無作為試験を行った

結果：実薬群では血圧を147/86mmHgより138/82 mmHg程度に低下させ、脳血管障害再発を28%抑制した。さらに、ペリンドプリル単独群では血圧を4.9/2.8mmHg低下、再発を5%抑制したのに対し、インダパミド併用群では血圧を12.3/5.0mmHg低下、再発を43%抑制した

文献：1

✓チェックリスト

脳梗塞を有する高血圧治療のポイント

- 脳梗塞超急性期（発症3時間以内）の血栓溶解療法は，静脈投与による降圧療法により185/110mmHg以下に維持できない場合は禁忌．治療中・治療後24時間は厳格な血圧管理にて180/105mmHg未満に維持する
- 脳梗塞急性期（発症1～2週以内）では，収縮期血圧>220mmHgまたは拡張期血圧>120mmHgの極度の高血圧が持続する場合や，出血性梗塞・大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全を合併している場合に限り，慎重な降圧療法を行う
- 脳梗塞慢性期（発症1カ月以降）では再発予防を目的とし，治療開始後1～3カ月で140/90mmHg未満を目標にカルシウム拮抗薬・ACE阻害薬・ARB・利尿薬などを用い緩徐に降圧する

◆文献

- 1) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 358 : 1033-1041, 2001

<末田芳雅，大槻俊輔，松本昌泰>

5 ● 臓器障害の治療

1 脳血管障害の治療

Point

- 発症3時間以内に治療可能な脳梗塞超急性期の治療法として、第一に血栓溶解療法の適応を考慮する。適応が無い場合は病型に応じた適切な抗血栓薬を投与する。
- 脳梗塞急性期は原則として降圧療法は行わない。ただし、高度の高血圧が持続するときには慎重な降圧療法を検討する。
- 脳出血急性期では、高度の高血圧が持続するときには降圧療法を行うが、再出血や浮腫の悪化による症状増悪に十分注意する必要がある。

1 治療の考え方

- 脳梗塞急性期の場合は、閉塞血管の再還流を第一に考える。すなわち、すでに壊死に陥った虚血中心部の周囲に存在する虚血ペナンプラ^{※1}をいかに救援するかが重要であり、常に血栓溶解療法の施行を念頭に置いておかなければならない。ある程度時間が経過し、虚血ペナンプラが存在しないと考えられる場合は、再発予防に主眼を置いた抗血栓療法を行う。低灌流に伴う梗塞巣の進展・拡大を防ぐため、降圧療法は原則的には行わないが、血栓溶解療法施行時や、高度の高血圧が持続するときには考慮する。
- 脳出血急性期の場合は、血腫拡大をいかに予防するかが治療の中心となる。手術適応のあるものは、外科的治療を検討する。内科的治療では血腫拡大予防に降圧療法が有効であるが、過度な降圧は低灌流による臓器障害を引き起こす危険性もあるため、降圧薬の投与量には十分注意する。

※1 虚血ペナンプラ

脳は虚血に対して非常に弱い臓器であり、一定時間虚血の状態が続くと神経細胞は不可逆的な細胞死をきたす。しかし、虚血中心部の周囲では血流の低下により細胞機能は停止しているものの完全には細胞死に至っていない領域が存在する。この領域をペナンプラと言い、早期の血流再開により救済できる可能性があるため、血栓溶解療法の治療適応を考慮するうえできわめて重要である。

2 脳梗塞

1) 超急性期血栓溶解療法 (表1)

【適応】

発症3時間以内に投与可能で、early CT sign (大脳基底核の不鮮明化, 島皮質の不鮮明化, 皮髄境界の消失, 脳溝の不鮮明化)を呈さず, 急速な症状軽快や軽症 (NIHSSスコア4以下)を呈さない脳梗塞.

【投与方法】

■ アルテプラゼ: 付属溶解液に溶解し (600万単位/10 mL), 体重により投与量を計算し (0.6 mg/kg: 体重50 kgで29 mL), 総量の10%を1~2分で急速静脈注射, 残り90%を1時間かけて持続投与する.

■ エダラボン: 生理食塩水50~100 mLで30 mgを希釈, 1日2回, 朝夕30分をかけて点滴静注を行う. 最大投与期間は14日である.

【禁忌事項】

アルテプラゼは強力な血栓溶解作用を有しており, 出血合併症のリスクも高いため, 投与にあたっては多くの禁忌事項に該当しないことが必要である (表2).

【注意点】

■ アルテプラゼ投与時および投与後24時間は, 出血性合併症のリスクが非常に高いため, 収縮期血圧185 mmHg, 拡張期血圧110 mmHg以上が持続するときは塩酸ニカルジピンやジルチアゼムによる降圧を, 神経学的所見を評価しながら慎重に行う必要がある.

■ アルテプラゼ投与後24時間以内はいかなる抗血栓療法も行ってはならない. また, 30~60分間隔で神経学的診察と血圧測定を

5-1

脳血管障害の治療

● 表1 超急性期血栓溶解療法に使用する薬剤

| 薬剤名 | 下限 | ← 常用量 → | 上限 |
|---|----|-----------|-------|
| アルテプラゼ (アクチバシン [®] , グルトバ [®]) | — | 0.6 mg/kg | 60 mg |
| エダラボン (ラジカット [®]) | — | 60 mg | — |

● 表2 アルテプラゼ投与の禁忌事項

| 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・流早産 |
| 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 | タンパク製剤アレルギー |
| 痙攣 | 年齢75歳以上 |
| クモ膜下出血（疑われる場合も含む） | 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 ³ 以下 | 月経期間中 |
| ワーファリン [®] 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 |
| 急性膵炎 | |
| CTで広範な早期虚血性変化 | |
| CT/MRI上の圧排所見 | |

行い，急激な変化がある場合は出血性合併症の発症を疑いすみやかに画像検査を行う。

2) 急性期抗血栓療法（表3）

【適応】

血栓溶解療法の適応にならなかった急性期脳梗塞（病型により治療薬選択）。

【投与方法】

- アスピリン：できるだけ早期に開始，1日1回，朝食後内服する。
- オザグレルナトリウム：電解質糖液200mLに80mg溶解，2時間かけて1日2回静脈投与を行う。最大投与期間は14日である。
- アルガトロバン：投与開始48時間は60mgを持続静脈投与（脳血栓症発症48時間以内）し，その後5日間は1回10mg，1日

● 表3 急性期抗血栓療法で使用する薬剤

| 薬剤名 | 下限 | ← 常用量 → | 上限 |
|-------------------------|---------|----------|----------|
| アスピリン (バイアスピリン®) | 81 mg | 100 mg | 300 mg |
| オザグレルナトリウム (キサノン®) | — | 160 mg | — |
| アルガトロバン (ノバスタン®) | 20 mg | 30 mg | 60 mg |
| ヘパリン (ヘパリン®) | 5,000単位 | 10,000単位 | 15,000単位 |
| ワルファリンカリウム (ワーファリン®) | 1 mg | 3 mg | 10 mg |

朝夕2回、3時間をかけて静脈投与する。ただし、半減期が短く、また急激な減量は症状進行のリスクとなりうるため、60 mg → 40 mg → 30 mg → 20 mgと漸減しながら持続投与を行うことが多い。

■ ヘパリン：生理食塩水14mLにヘパリン10,000単位（10 mL）を加え総量24 mLとして、1.0 mL/時で24時間持続静脈投与を行う。APTT（activated partial thromboplastin time：活性部分トロンボプラスチン時間）値が1.5倍以上に延長しない程度に、0.5～1.5 mL/時の速度で投与量を調整する。

■ ワルファリンカリウム：1日1回、朝食後または夕食後に内服する。

【注意点】

■ 血栓溶解療法を行わない場合は、脳梗塞急性期には収縮期血圧220 mmHg以上、拡張期血圧120 mmHg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、積極的な降圧は行うべきではない。しかし、大動脈解離、急性心筋梗塞、急性心不全や腎不全など生命にかかわる高度の高血圧が合併するときには慎重な降圧が例外的に行われる。

■ 病型別では、主幹動脈の狭窄が原因のアテローム血栓性脳梗塞で特に血圧依存性に神経症状の変化が起こりやすい。脳梗塞急性期は脳血流の自動調節能が消失しているため、降圧療法を行う場合はきわめて慎重なコントロールが必要とされる。

■ 抗血栓療法は、病型により適切な薬剤の組合わせが必要である。

- ① アスピリンは急性期の再発予防に最も標準的な薬剤であり、非心原性脳梗塞の場合に投与する。

- ② オザグレナトリウム，アルガトロバンも非心原性脳梗塞であるラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に使用される。
- ③ 心原性塞栓症にはヘパリン，ワルファリンが使用されるが，発症24時間以内では出血性変化・血腫形成発症のリスクが高いため，大梗塞では発症24～48時間は投与を待機することが原則である。ワルファリンは，慢性期にかけてPT-INR 2.0～3.0（高齢者は1.6～2.6）となるように投与量を調整する。

3 脳出血

1) 外科的療法

【適応（脳卒中治療ガイドライン2004より）】

- 被殻出血：神経学的所見が中等症，血腫量が31 mL以上でかつ血腫による圧迫所見が高度な場合は手術を考慮してもよい。
- 視床出血：急性期の治療として血腫除去術を勧めるだけの根拠はない。血腫の脳室内穿破を伴う場合，脳室拡大の強いものには脳室ドレナージ術を考慮してもよい。
- 皮質下出血：60歳以下，血腫量50 mL以下で意識レベル傾眠～昏迷の場合手術適応がある。手術は内視鏡，定位脳手術などのより非侵襲的なものが推奨される。
- 小脳出血：最大径が3 cm以上の小脳出血で神経学的に症状が増悪している場合，または小脳出血が脳幹を圧迫し，水頭症を生じている場合には手術が勧められる。
- 橋出血：直達手術の適応は無い。

2) 内科的療法（表4）

【適応】

外科的治療の適応とならなかった急性期脳出血。

【投与方法】

- 塩酸ニカルジピン，塩酸ジルチアゼム：心電図と血圧を連続的に監視する。塩酸ニカルジピンは原液（1 mg/1 mL）の25～50 mLをシリンジポンプに装着し，1～3 mLを早送りし初期目標値まで降圧する。体重50 kgの患者さんで1.5～15 mL/時（0.5～5 γ ）で持続点滴し目標血圧を維持する。塩酸ジルチアゼムは150 mgを生理食塩水で溶解し50 mLとする。1.0～3.0 mLを早送り後，体重50 kgあたり0.5～10 mL/時（0.5～10 γ ）で持続点滴する。両者とも目標血圧に達すれば0.5～1.0 mL/時ずつ漸減する。

● 表4 脳出血の内科的治療で使用する薬剤

| 薬剤名 | | 下限 | 常用量 | 上限 |
|-----------------------|---|--------------|------------|-------------|
| カルシウム拮抗薬 | 塩酸ニカルジピン (ペルジピン®) | 0.5 γ | 2 γ | 5 γ |
| | 塩酸ジルチアゼム (ヘルベッサ®) | 0.5 γ | 3 γ | 10 γ |
| H ₂ 受容体拮抗薬 | ファモチジン (ガスター®) | 20mg | 40mg | — |
| | シメチジン (タガメット®) | 200mg | 400mg | 800mg |
| | 塩酸ラニチジン (ザンタック®) | 100mg | 200mg | — |
| 利尿薬 | 濃グリセリン10%・ 果糖5%・塩化ナト リウム0.9% (グリセオール®) | 200mL×2 | 200mL×3 | 200mL×4 |

※ $\gamma = \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$

- ファモチジン，シメチジン，塩酸ラニチジン：生理食塩水20mLで溶解し，1日1～4回に分けて静脈投与を行う。
- 濃グリセリン10%・果糖5%・塩化ナトリウム0.9%：浮腫の程度に合わせて100mL/時で1日2～4回点滴投与を行う。

【注意点】

- 降圧療法は，収縮期血圧180mmHg以上，拡張期血圧105mmHg以上または平均血圧130mmHg以上のいずれかが30分以上続くときに開始する。ただし，降圧の目標は前値の20%まで，あるいは収縮期血圧160mmHgまでとし，過度な降圧とならないように適切なモニタリングを行いながら投与量を調節する。塩酸ニカルジピンでは血腫の止血が完成していない場合は出血を促進させ，脳浮腫を増悪させるリスクがあるため，神経症状には十分注意を払う。
- 止血が完了していない脳出血超急性期に濃グリセリンを投与すると，頭蓋内圧が低下し再出血するリスクがあるため十分注意する。

JHS2009において脳血管障害における血圧管理については表5のように推奨されている。超急性期・急性期に関しては前述した通りであり、これまでのガイドラインと大きな変化はないが、慢性期の血圧管理に関しては、これまで段階的に降圧するように推奨されていたものが、発症1カ月の段階ですぐに140/90 mmHg以下を目標としていることが目立った変更点である。すなわち、発症早期からの積極的な降圧治療の重要性がより強調されている。ただし、注意点（表5※4）にも記載されているように、主幹動脈病変を有する場合の降圧療法はきわめて慎重に行うべきであり、治療を開始する前に、SPECTなどにて脳血流の状態を正確に評価しておく必要がある。

● 表5 脳血管障害における血圧管理のガイドライン

| | | 降圧治療対象 | 降圧目標 | 降圧薬 |
|--------------------|-----|---|--|--|
| 超急性期 (発症3時間以内) | | 血栓溶解療法予定患者 SBP>185mmHg または DBP>110mmHg | 血栓溶解療法予定患者 ≤185/110mmHg 血栓溶解療法開始後(少なくとも24時間) <180/105mmHg | ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注 |
| 急性期 (発症1~2週間以内) | 脳梗塞 | SBP>220mmHg または DBP>120mmHg | 前値の85~90% | ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注 ジルチアゼム※1, 2 |
| | 脳出血 | SBP>180mmHg または DBP>130mmHg | 前値の80% | |
| 慢性期 (発症1カ月以降)※3 | | | <140/90mmHg (治療開始1~3カ月)※4 | カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬 |

※1 頭蓋内圧を上昇させる危険性に注意

※2 ニフェジピンの舌下投与は急激な血圧低下をひき起こす危険があるので用いない

※3 急性期治療が終了する1~2週間後から開始することもある

※4 両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞の場合は特に下げすぎに注意。ラクナ梗塞や脳出血では、140/90mmHgよりさらに低い降圧目標とする

※5 糖尿病や心房細動合併患者ではACE阻害薬、ARBを用いる



J-ACT

目的：本邦での発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプララーゼ静注療法の有効性、安全性を検討した前向き多施設共同単一容量オープン試験。

対象：発症3時間以内に治療開始可能で、CTの結果、早期虚血変化が中大脳動脈領域の1/3未満であった虚血性脳血管障害103例。

方法：アルテプララーゼ0.6 mg/kgの10%をボラス投与、残りを1時間で点滴静注。

結果：3カ月後のmRS (modified Rankin Scale) スコア1以下の頻度は37%、症候性頭蓋内出血の頻度は5.8%であった。3カ月以内の死亡率は10%であった。

結論：日本人において、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプララーゼ静注療法は有効であった。

文献：1

5-1

脳血管障害の治療

Step up! ADVICE

脳血管障害の初期診療

脳血管障害は発症から治療開始までの時間をいかに短くするかが非常に重要であり、特に2005年10月に本邦で超急性期脳梗塞に対するアルテプララーゼの使用が認可されて以降、迅速な初期診療の重要性は一層高まっている。そのためにも、脳血管障害の病型による発症形式、初発症状の違いや特徴を十分理解しておくことが望まれる。

「脳卒中データバンク2005」によれば、発症形式は、脳出血では突発完成が、脳梗塞では急性発症が多く見られたが、心原性脳塞栓症では突発完成が約半数を占めた。初発症状は、脳出血および心原性脳塞栓症では意識障害の頻度が高く、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞では、半数以上で片麻痺を認めるという結果であった。しかし、頻度は少ないものの、眩暈のみ、あるいは失語のみなど一見脳血管障害を積極的に疑にくい症例も存在しており、これらの症例を見逃さないことも必要である。少しでも脳血管障害の可能性を疑えば、すみやかに神経内科医あるいは脳外科医にコンサルトを行い、アルテプララーゼ投与の機会を失うことのないよう努めなければならない。

☑チェックリスト

脳梗塞の治療

- 脳梗塞と診断した場合は、まずは血栓溶解療法の適応があるかどうかをすみやかに判断する。適応が無い場合は、病型に応じて適切な抗血栓薬の投与を行い再発予防を図る。
- 脳梗塞急性期は原則として降圧療法は行わない。ただし、血栓溶解療法を施行する場合で収縮期血圧185 mmHg以上、拡張期血圧110 mmHg以上のとき、または、施行しない場合でも収縮期血圧220 mmHg以上、拡張期血圧120 mmHg以上が持続するときは慎重な降圧療法を考慮する。
- 血栓溶解療法施行後24時間以内は抗血栓療法を行ってはならない。30～60分間隔で神経学的診察と血圧測定を行い、急激な変化が起こらないかを常に確認する。

脳出血の治療

- 脳出血急性期では、血腫拡大予防のために降圧療法を考慮する。過度な降圧は低還流による臓器障害のリスクがあるため、前値の20%までの降圧となるよう降圧薬の投与量を調整する。
- 脳出血急性期において神経症状や画像所見などより、手術にて症状の改善が期待できると考えられる場合には、すみやかに脳外科医にコンサルトしなければならない。

◆文献

- 1) Takenori, Y. et al. : Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke, 37 : 1810-1815, 2006

<青木志郎, 大槻俊輔, 松本昌泰>

6

病型別にみた初発神経症状の頻度

青木志郎, 大槻俊輔, 松本昌泰, 金 大成, 小林祥泰

- ▶ 発症形式は、出血性脳卒中、なかでもくも膜下出血 (SAH) では突発完成が、虚血性脳卒中では急性発症が多くみられたが、心原性脳塞栓 (CE) では突発完成が約半数 (47.8%) を占めた
- ▶ 病型別の初発神経症状の頻度、重症度は、海外の報告とほぼ同様であったが、全体的に感覚障害の頻度が少なく、CE において構音障害の頻度が少ないことが特徴的であった。

目的

脳卒中における初発神経症状は、短時間での的確な診断を要求される脳卒中診療の現場において、病巣、責任血管、病型診断、予後を予測し、初期治療を開始するうえで非常に重要な要素である。これまでわが国で使用されているデータは海外のデータを基にしていることがほとんどであったが、J-MUSIC の報告や『脳卒中データバンク (2005 年版)』の発刊以降、徐々に日本国内のみのデータによる報告も増えてきている。今回、脳卒中データバンクに登録された発症 1 週間以内の入院患者 45,030 名を対象に、脳卒中の病型別にみた初発神経症状の頻度ランキングを明らかにし、日本における脳卒中症候学やそれに基づく適切な脳卒中診療に寄与することを目的とする。

方法

登録症例のうち、脳卒中病型の未記載例、一過性脳虚血発作 (TIA) を除く 45,030 名に対し解析を行った。対象を NINDS-III による脳卒中の病型分類¹⁾に基づき、脳出血 (CH)、くも膜下出血 (SAH)、動静脈奇形からの頭蓋内出血 (IH)、脳梗塞 (CI)、さらに脳梗塞の臨床カテゴリーからアテローム血栓性脳梗塞 (梗塞と塞栓を含む) (AI)、心原性脳塞栓 (CE)、ラクナ梗塞 (LI)、その他の脳梗塞 (OI) に分類し、各病型の初発神経症状の発症形式・頻度・重症度を比較した。

神経症状は、意識障害、片麻痺、四肢麻痺、感覚障害、構音障害、失語、失認・失行、半側空間無視、半盲、注視麻痺、歩行障害、運動失調、精神症状、認知症、頭痛、眩暈、痙攣、嚥下障害、嘔気・嘔吐の 19 症状についての検討を行った。

結果

1. 病型別神経症状の発症形式 (図 1)

脳出血では急性発症 (49.4%)、突発完成 (37.3%) の 2 つで全体の 87% を占め、短時間での症状の完成が示唆された。

SAH では突発完成 (61.1%) が最も多く、続いて急性発症 (33.4%) が多くみられた。脳梗塞では CE での突発完成 (47.8%) の多さが最も特徴的であり、AI、LI では急性発症が最も多かった。AI の特徴とされる階段状進行は 15.0% で認めた。

2. 病型別神経症状の比較 (表 1, 2, 図 2)

意識障害は、虚血性脳卒中と比較して出血性脳卒中中で多くみられ、病型にかかわらず約 40% で認められた。虚血性脳卒中のなかでは、意識障害は CE で出血性脳卒中とほぼ同様の頻度であり、他の病型と比較して、重症度が高い可能性が示唆された。出血性脳卒中では頭痛、嘔気・嘔吐の頻度が高い傾向があり、特に SAH や IH で特徴的であった。SAH は、局所神経症状を示す割合はすべて 7% 未満であった。虚血性脳卒中では、すべての病型で片麻痺を 50~60% の頻度で認め、最も主要な神経症状であったが、構音障害は AI や LI で 30% 以上認めているのに対し、CE では 18.3% と明らかに低かった。逆に、失語、失認・失行、半側空間無視などの皮質の障害を示唆する症状の頻度は CE が最も高かった。感覚障害は最も頻度の高い LI でも 14.4% であり、他の病型ではすべて 10% 未満であった。

神経学的重症度は、NIHSS で比較すると、出血性脳卒中では CH がやや高く、虚血性脳卒中では CE が最も高く、LI が最も低い結果となった。

結論・考察

脳卒中の病型別にみた神経症状の発症形式や頻度、重症度は、過去の海外データ^{2,3)}と比較しても大きな違いは認めなかった。具体例としては、近年報告された Kerber らの報告での「眩暈」における脳卒中患者の頻度は 3.2% とされており⁴⁾、脳卒中初発症状として「眩暈」の頻度が少なかった今回の結果もそれに矛盾しないものであった。しかし、前回の『脳卒中データバンク (2005 年版)』の報告と同様、感覚障害の頻度が低い傾向があり、また重症度が高い CE において構音障害の頻度が低いという結果が今回特徴的であった。

図1 ● 脳卒中病型別の発症形式

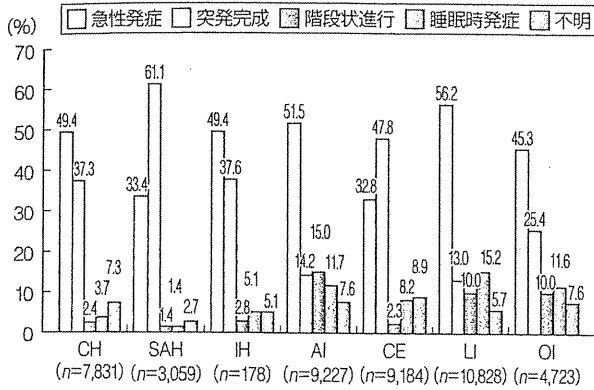
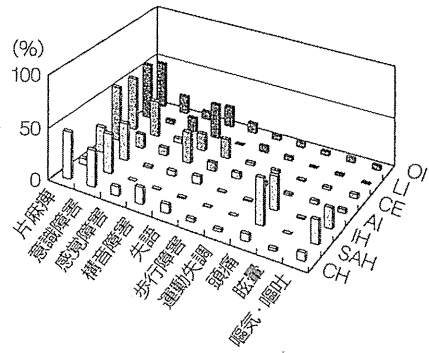


図2 ● 脳卒中病型別主要神経症状の分布



脳卒中全体の頻度が5%以上の症状について図示している。

表1 ● 脳卒中病型別の入院時神経症状

| | CH (n=7,831) | SAH (n=3,059) | IH (n=178) | AI (n=9,227) | CE (n=9,184) | LI (n=10,828) | OI (n=4,723) | p値 |
|--------|--------------|---------------|------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------------|
| 意識障害 | 39.2 | 41.8 | 39.3 | 15.4 | 37.3 | 3.4 | 18.5 | >0.01 ^{a)} |
| 片麻痺 | 49.6 | 6.7 | 28.1 | 57.4 | 55.3 | 58.1 | 48 | |
| 四肢麻痺 | 5 | 3.7 | 2.8 | 1.2 | 2 | 0.3 | 1.4 | |
| 感覚障害 | 9.3 | 0.5 | 2.2 | 8.3 | 4.8 | 14.4 | 9 | |
| 構音障害 | 17.6 | 1 | 5.6 | 32.7 | 18.3 | 37.2 | 21.1 | |
| 失語 | 9.3 | 1.7 | 9 | 8.7 | 19.9 | 0.8 | 10.7 | |
| 失認・失行 | 0.5 | 0 | 1.7 | 0.9 | 1.4 | 0.1 | 1.2 | |
| 半側空間無視 | 1.7 | 0 | 0.6 | 2.2 | 5.7 | 0.1 | 2.7 | |
| 半盲 | 2 | 0.1 | 5.6 | 3.3 | 4.7 | 0.2 | 4.2 | |
| 注視麻痺 | 3.1 | 0.7 | 2.8 | 1.9 | 5.1 | 1.4 | 2.4 | |
| 歩行障害 | 3.1 | 0.3 | 0.6 | 6.5 | 2.9 | 7.1 | 5.3 | |
| 運動失調 | 2.2 | 0.2 | 1.7 | 5.7 | 3.1 | 3.2 | 5.7 | |
| 精神症状 | 0.3 | 0.1 | 0 | 0.5 | 0.4 | 0.2 | 0.5 | |
| 認知症 | 0.6 | 0.1 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.5 | 0.9 | |
| 頭痛 | 7.4 | 47 | 34.3 | 1.8 | 1.6 | 0.7 | 3.7 | |
| 眩暈 | 2.6 | 0.7 | 1.7 | 4 | 2.4 | 1.9 | 4.9 | |
| 痙攣 | 1.1 | 1.1 | 2.2 | 0.3 | 0.7 | 0.1 | 0.8 | |
| 嚥下障害 | 1.2 | 0.1 | 0.6 | 3.7 | 1.8 | 2.8 | 2.5 | |
| 嘔気・嘔吐 | 8.6 | 24.4 | 20.8 | 3.5 | 3.5 | 1.2 | 4.5 | |

それぞれの神経症状に関する数値は、すべて各病型中の割合 (%) を示している。

各病型で頻度の高い神経症状を色付けで示している。

a) χ^2 検定。

表2 ● 脳卒中病型と神経症状の重症度 (NIHSS)

| | CH (n=7,831) | SAH (n=3,059) | IH (n=178) | AI (n=9,227) | CE (n=9,184) | LI (n=10,828) | OI (n=4,723) |
|---------------|--------------|---------------|------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| NIHSS (平均±SD) | 15.9±13.6 | 13.9±17.2 | 13.6±14.5 | 7.3±7.9 | 13.4±11.4 | 3.9±3.7 | 7.0±8.7 |
| 中央値 | 12 | 2 | 7 | 5 | 10 | 3 | 4 |

◎文献 1) Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Classification of cerebrovascular disease ill. Stroke 1990; 21: 637-76.
 2) Foulkes MA, et al. The stroke data bank: Design, methods, and baseline characteristics. Stroke 1988; 19: 547-54.
 3) Bogousslavsky J, et al. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083-92.
 4) Kerber KA, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department. A population-based study. Stroke 2006; 37: 2484-7.

19

急性期来院脳梗塞患者の退院時予後

— rt-PA非投与例の病型・年代・重症度別予後とrt-PA療法の有効性

河野智之, 大槻俊輔, 松本昌泰, 春木康男, 小林祥泰

- ▶ rt-PA 非投与急性期脳梗塞群では、ラクナ梗塞、若年発症、入院時軽症例で転帰良好の傾向であった。
- ▶ rt-PA 非投与急性期脳梗塞群では、心原性脳塞栓、高齢発症、入院時重症例で転帰不良の傾向であった。
- ▶ rt-PA 認可前後で、rt-PA 非投与急性期脳梗塞群の退院時予後に変化は認めなかった。
- ▶ 発症3時間以内に来院した症例については、NIHSS 5点以上の症例でrt-PA投与群がrt-PA非投与群に比べ退院時予後は良好であった。

2005年10月に遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター（以下、rt-PA）による経静脈的血栓溶解療法が、発症3時間以内の脳梗塞に対して適応承認された。しかし実際にrt-PAが投与される症例は少数例に留まっており、大部分の症例に対しては従来の治療法が行われている。今回rt-PA非投与例について、病型別、年代別、重症度別予後を明らかにするとともに、発症3時間以内に来院した症例について、rt-PA投与群とrt-PA非投与群の予後について比較検討した。

対象および評価方法(表1)

rt-PA非投与例の対象は発症24時間以内に来院した急性期脳梗塞のうちrt-PA投与例を除外した19,746例である。病型の内訳は、ラクナ梗塞5,595例、アテローム血栓性梗塞5,145例、アテローム血栓性塞栓1,312例、心原性脳塞栓6,285例、その他の脳梗塞1,409例であった。

一方、発症3時間以内に来院した脳梗塞症例は9,495例で、そのうちrt-PAが投与された症例は441例(4.6%)であった。予後は暫定的に退院時mRSにて評価した。

rt-PA非投与例の病型別、年代別、重症度別の退院時mRS

rt-PA非投与例の病型別、年代別、重症度別の退院時mRSを図1~3に示す。病型別検討で退院時mRS 0~2(介助不要)の割合は、ラクナ梗塞で71.4%、アテローム血栓性梗塞で47.9%、アテローム血栓性塞栓で56.0%、心原性脳塞栓で36.7%、その他の脳梗塞で57.6%であった。年代別検討では

退院時mRS 0~2の割合が、59歳以下で78.7%、60~74歳で64.4%、75歳以上で40.8%であった。入院時重症度別検討では、退院時mRS 0~2の割合が、入院時NIHSS 4点以下の群で83.8%、5~10点の群で49.4%、11~16点の群で17.9%、17~22点の群で9.4%、23点以上の群で5.2%であった。これらの結果をrt-PA認可前と認可後の2群に分けて比較したところ、2群間の予後について有意差は認めなかった。

発症3時間以内の症例に対するrt-PA投与群とrt-PA非投与群の退院時mRSの比較

次に脳梗塞発症3時間以内に来院した脳梗塞症例について、rt-PA投与群とrt-PA非投与群の2群に分けて重症度別予後を検討した結果を図4に示す。入院時NIHSS 5点以上の症例でrt-PA投与群がrt-PA非投与群と比較して有意差をもって予後良好であり、NIHSS 23点以上の重症例に対しても同様の結果が得られた。

考察

rt-PA非投与急性期脳梗塞群の退院時mRSを指標とした予後は、ラクナ梗塞、若年発症、入院時NIHSSが低い症例で転帰良好の傾向があり、心原性脳塞栓、高齢発症、入院時NIHSSが高い症例で転帰不良の傾向があった。これらの結果は既報^{1,2)}と同等であった。発症3時間以内の脳梗塞症例については、NIHSS 5点以上の症例でガイドラインに準じた適切な症例選択を行うことで、既存の治療法よりもrt-PA静注療法が有効であることが証明された。

◎文献 1) Kimura K, et al. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis 2004; 13: 1-11.
2) 木村和美ほか. 発症3時間以内に受診した脳梗塞の入院時NIHSSスコアと退院時転機. 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究グループ(J-MUSIC). 脳卒中2003; 25: 312-21.

表10 対象

| | | | |
|------------------------------------|------------|---------|-------|
| 全登録症例数 | 47,782 (人) | | |
| 解析対象の病型分類 | | | |
| ラクナ梗塞 | 10,828 | | |
| アテローム血栓性梗塞 | 9,227 | | |
| アテローム血栓性塞栓 | 2,288 | | |
| 心原性脳塞栓 | 9,184 | | |
| 脳梗塞 (その他) | 2,426 | | |
| 合計 | 33,953 | | |
| 解析対象から除いた病型分類 | | | |
| くも膜下出血 | 3,059 | | |
| 脳出血 (高血圧性) | 6,559 | | |
| 脳出血 (AVMより) | 178 | | |
| 脳出血 (その他) | 1,272 | | |
| TIA | 2,752 | | |
| 記載なし | 9 | | |
| 合計 | 13,829 | | |
| 解析対象病型のうち、急性期来院 (24時間以内) rt-PA非投与例 | | | |
| ラクナ梗塞 | 5,595 | | |
| アテローム血栓性梗塞 | 5,145 | | |
| アテローム血栓性塞栓 | 1,312 | | |
| 心原性脳塞栓 | 6,285 | | |
| 脳梗塞 (その他) | 1,409 | | |
| 合計 | 19,746 | | |
| 解析対象病型のうち、発症3時間以内の症例 | | | |
| | rt-PA非投与 | rt-PA投与 | 合計 |
| ラクナ梗塞 | 1,700 | 20 | 1,720 |
| アテローム血栓性梗塞 | 2,081 | 62 | 2,143 |
| アテローム血栓性塞栓 | 636 | 22 | 658 |
| 心原性脳塞栓 | 3,952 | 305 | 4,257 |
| 脳梗塞 (その他) | 685 | 32 | 717 |
| 合計 | 9,054 | 441 | 9,495 |

図1 ● rt-PA非投与例の脳梗塞病型と退院時mRS

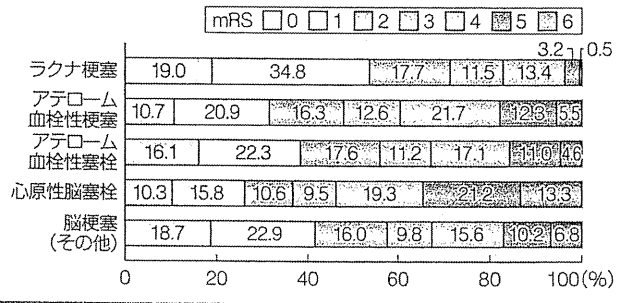


図2 ● rt-PA非投与例の発症年齢と退院時mRS

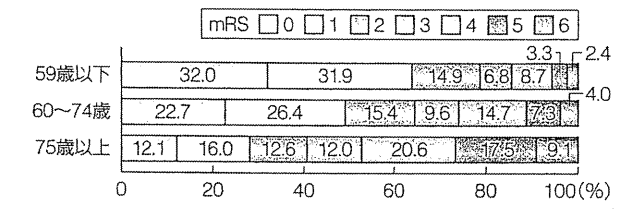


図3 ● rt-PA非投与例の入院時重症度と退院時mRS

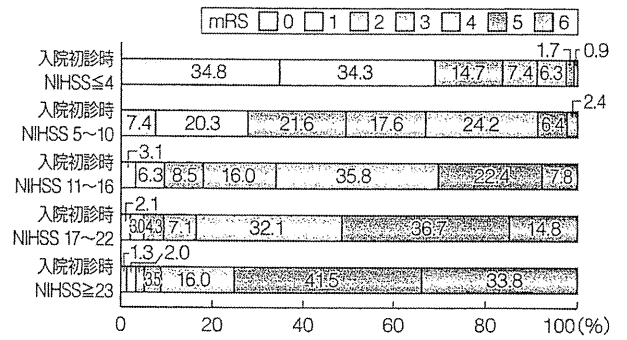
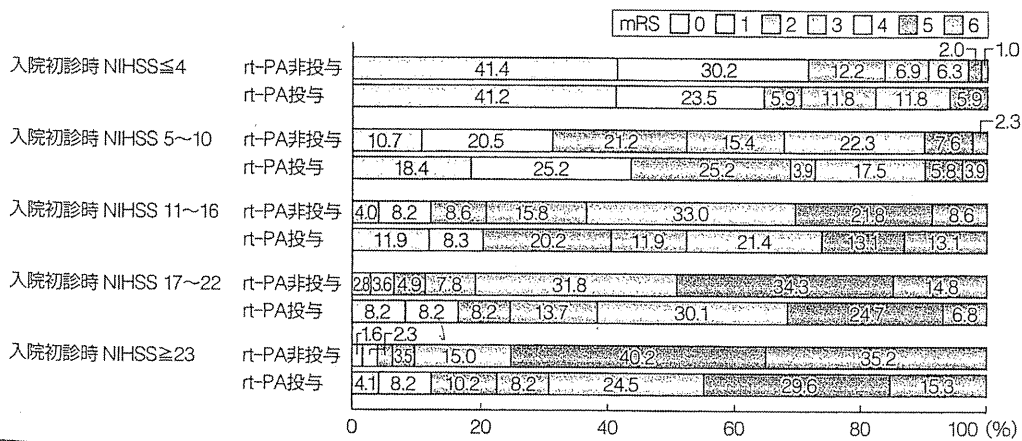


図4 ● 発症3時間以内の症例に対するrt-PA投与群とrt-PA非投与群の重症度別退院時mRS比較





脳卒中患者では、意識障害や約 50%に合併する嚥下障害により低栄養になりやすい。そして低栄養と高血糖は脳卒中の予後不良因子として知られる。栄養状態の維持・是正，血糖コントロール，再発予防，また，嚥下障害に続発する誤嚥性肺炎の予防は極めて重要である。

疾患の知識

▶**概念** 神経機能障害を伴う血管原性の急性脳障害である。出血性(脳出血，クモ膜下出血)と虚血性(一過性脳虚血発作，ラクナ梗塞，アテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓症)に大別され，多くは突然発症する。

▶**病因** 脳出血の多くは微小脳動脈瘤の破裂，クモ膜下出血では脳底部主幹脳動脈の脳動脈瘤破裂が原因となる。ラクナ梗塞では穿通枝の閉塞，アテローム血栓性脳梗塞では主幹動脈の狭窄や閉塞，心原性脳塞栓症では心房細動で生じた心房内血栓の遊離塞子による脳血管の塞栓が主因となる。

▶**疫学** わが国では少なくとも年間約 15 万人が初回発症をきたすと推定され，死因の第 3 位，総死亡の 13%を占め，寝たきりの原因としては約 40%を占め第 1 位である。内訳は脳梗塞 78.0%(病型を問わない)，脳出血 15.5%，クモ膜下出血 6.5%である。

▶**症状** 通常出血性脳障害は頭痛を伴うことが多く，梗塞での頭痛発症は少ない。症状は動脈の支配領域により異なり，片麻痺，失語，意識障害，構音障害，嚥下障害などが突然発症する。

▶**診断** 神経症状が突発し，持続する場合は脳卒中が疑われ，症状，頭部 CT，MRI，エコー検査にて診断する。MRI では超急性期脳梗塞の診断が可能である。発症時の痙攣の有無，既往症〔脳心血管障害(抗血小板薬，抗凝固薬の内服)，心疾患(弁膜症，不整脈，シャント)，高血圧，糖尿病，脂質異常症，腎疾患〕，家族歴などの聴取は診断・治療に重要である。また，MRA，頸動脈エコーなどによる血管評価が必要である。

▶**治療** 脳卒中急性期では脳循環の自動調節能が破綻し，脳灌流圧は頭位や血圧により影響される。脳梗塞では，発症後 24 時間は頭部挙上を禁じ，ベッド上安静とし，脳出血では頭部挙上 30 度とする。輸液は細胞外液(生理食塩水，リンゲル液)にて開始する。降圧療法は脳梗塞では原則禁忌であり，脳出血では血腫拡大予防のため，収縮期血圧を 140～150 mmHg 台とする。発症後 24 時間以上経過した脳梗塞では，症状の変動や血圧低下がないことを確認のうえ，頭位を 30 度まで挙上する。梗塞・出血ともに意識状態，病変の部位・サイズに応じて手術療法の適

応となりうる。発症3時間以内の脳梗塞では血栓溶解療法(t-PA)を考慮する。発症3時間以降の脳梗塞では病型に応じて抗血栓療法を行う。ほかに活性酸素除去薬としてラジカット、脳浮腫に対してグリセオールが併用される。消化性潰瘍予防にH₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬を併用する。 【土肥栄祐・大槻俊輔・松本昌泰】

栄養病態

- 脳卒中急性期での低栄養状態の頻度は8~49%と、報告により異なるが、入院経過中に低栄養患者の割合が増加することが知られている。
- 急性期の低栄養状態は、肺炎を含めた感染症、消化管出血の頻度を増加させ、慢性期の死亡率、機能予後を悪化させる。そのため低栄養の予防・是正は重要である。
- 高血糖も予後不良因子として知られ、急性期の低血糖・高血糖は是正すべきである。
- 嚥下障害は脳卒中患者の約50%に認められ、低栄養、誤嚥性肺炎の原因となる。
- 慢性期においては、患者のADLおよび基礎疾患に応じて投与カロリー量を調節する。 【土肥栄祐・大槻俊輔・松本昌泰】

栄養食事療法

基本方針

● 栄養療法は再発を予防する1つの方法である。脳血管障害では、最大の危険因子である血圧のコントロールが重要である。患者は脂質異常症、糖尿病などに罹患していることが多く、それらの基礎疾患に応じた栄養食事療法を目標とする。

- 最大の危険因子である高血圧治療のため食塩を制限する。
- 血圧上昇を防止するため肥満の改善・予防のためのエネルギーを制限する。
- 血管の栄養低下防止のためたんぱく質を十分補給し、動物性脂肪を控える。
- アルコールは制限する。
- 体内のナトリウム濃度上昇防止のためカリウム、カルシウムを十分とる。
- 血管壁を強化・抗酸化作用のあるビタミンを十分とる。
- 食物繊維を十分とる。