

【第101回生涯教育講座】

閉塞性脳血管障害の最近の話題

あき 秋 山 恭 彦 上 村 岳 士
 みや 宮 ざき 健 史

キーワード：脳梗塞，一過性脳虚血発作，心房細動，アテローム硬化症

要 旨

脳卒中は、医療進歩によって現在は死亡する疾患ではなくなってきている。しかし逆に、身体機能と高次機能の障害を来す疾患として大きな問題となっている。脳梗塞は脳卒中の約7割を占めるが、この古典的疾患も、近年の新しい医療技術や治療薬の開発によって治療法は刻々と進化している。本稿では、最近の脳梗塞治療のトピックスとして、一過性脳虚血発作（TIA）、心房細動と脳梗塞、急性期脳動脈再開通療法、脳梗塞の血管内治療を中心に述べる。

はじめに

平成23年の厚生労働省人口動態統計では、脳卒中死亡は日本人の死亡原因の第4位へ後退した（年間死亡数約13万人）（図1）。しかし脳卒中患者数は約150万人で、要介護となる原因疾患の第一位である。特に比較的若年者、また、男性が要介護となる原因の40%以上を占めている。認知症の原因疾患としてもアルツハイマー病に次いでおり、今や脳卒中は死亡する病気ではなく、1）身体機能が障害される、2）認知症となる、このために生活の自立が失われる疾患である（表1）。脳卒中罹病者数は、今後も増加して2020年には

日本人の死因別死亡数割合

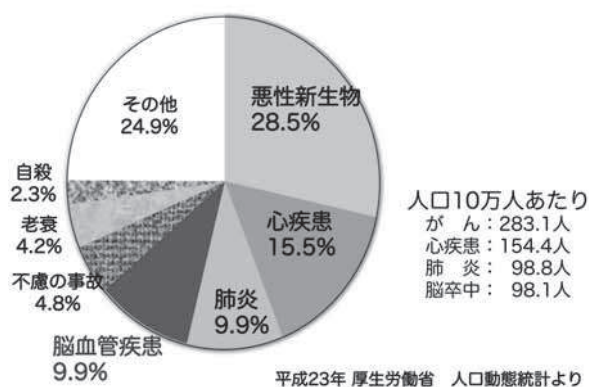


図1 日本人の死因別死亡数割合

300万人に達すると推計されている。本稿では、脳卒中の約7割を占める閉塞性脳血管障害（脳梗塞）の治療における最近のトピックスをとりあげて概説する。

Yasuhiko AKIYAMA et al.
 島根大学医学部脳神経外科
 連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

表1 日本人が要介護となる原因疾患

要介護となる5大原因					
	脳卒中	老衰	骨折	認知症	関節疾患
総数の割合	26%	16%	10%	10%	10%
男	41%	12%	5%	6%	5%
女	18%	18%	13%	12%	13%
年齢					
65-69	43%	1%	5%	6%	12%
70-74	38%	4%	6%	6%	13%
75-79	29%	7%	11%	9%	13%
介護度					
要介護1	22%	17%	13%	7%	14%
要介護3	34%	13%	12%	19%	4%
要介護5	45%	8%	6%	22%	2%

表2 ABCD²スコア

ABCD ² スコア		
項目	内容	点数
A: Age	60歳以上	1
B: Blood pressure	収縮期血圧 \geq 140mmHg and/or 拡張期血圧 \geq 90mmHg	1
C: Clinical features	片麻痺 麻痺を伴わない言語障害	2 1
D: Duration	60分以上 10~59分	2 1
D: Diabetes	糖尿病あり	1

① 一過性脳虚血発作 (TIA)

TIA は古くから脳梗塞の前兆としてその重要性が指摘されていた。『脳卒中治療ガイドライン2009』では、TIA 患者に対し「脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない」との記載が追加された。これは、脳梗塞患者の多くが脳梗塞発症前に TIA を発症すること、そして TIA 発症数日以内に脳梗塞が発症することが最近の研究で明らかにされたことによる¹⁾。TIA 患者を最初に診察するのは脳卒中専門医ではなく、多くの場合は「かかりつけ医」であり、脳卒中専門医以外が TIA を診断することは時に難しいために、欧米では2007年に提唱された ABCD² スコアが用いられることが多い(表2)。本スコアによれば、神経学的な所見として、一過性の片麻痺もしくは発語障害とその継続時間を問診すれば良いために、専門医でなくても使いやすい。本スコアが3点以上であれば、専門医への患者転送が勧められるとされている。専門医療機関では、TIA 患者に対し MRI/MRA などの検査が行われ、MRI DWI (拡散強調画像) 陽性例、主幹動脈狭窄~閉塞病変例、あるいは心房細動患者などに対して、脳梗塞発症高リスク群として入院加療が開

高齢+高血圧+糖尿病では神経症状が無くともスコア3点になることが欠点であるが、ABCD²スコアは TIA 診断を簡易に行うことができ、かかりつけ医が専門医療機関への転送を判断するのに有用である。

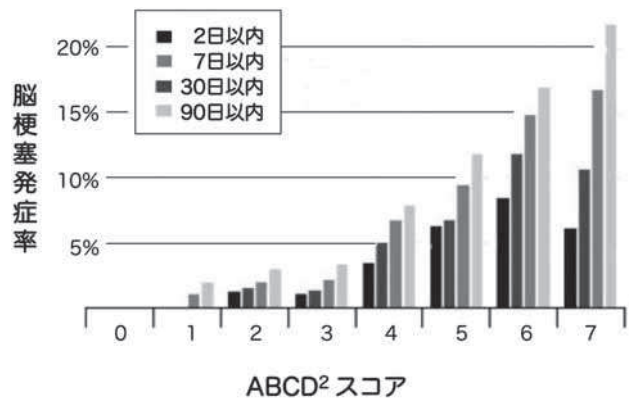


図2 TIA 発作後から脳梗塞を発症するまでの期間 ABCD²スコアが高いほど TIA 発作後、短い期間に脳梗塞が発症する (Johnston SC ら. Lancet 2007年)

始される。TIA 発症から次の脳虚血イベント (TIA, 脳梗塞) が発生する時間は24時間以内が最多で、1週間以内では40%を超えるとされている²⁾。また、ABCD²スコアが高いほど次の脳卒中発作が短いインターバルでおこることが報告されている¹⁾ (図3)。

② 心房細動と脳梗塞

高齢者にはありふれた病気とされる心房細動ではあるが、心房細動を有すると脳梗塞のリスクは5倍増加するとされている。心房細動で起こされる脳梗塞は、「ノックアウト型脳梗塞」とも呼ばれていて、一回の脳梗塞発作で致命的となったり、高度意識障害、半身麻痺あるいは言語障害などの重篤な後遺障害となることが多い。脳梗塞発症予防として、身体の出血性疾患のほか抗凝固療法に対するリスクが高くないという条件下で、CHADS₂スコア (図3) 2点以上の患者を対象にワルファリンの投与が検討される。しかし、ワルファリン投薬の難しい点は、1) 投与量コントロールが難しいこと、2) 本剤がビタミンK依存性凝固因子阻害剤であるために食事指導を必要とすること (患者側にとっては、厳しい食事内容制限をされること) 3) 頭蓋内出血や消化管出血等の重篤な副作用を生じうること、医師と患者の双方にとってストレスのある治療法である。脳卒中治療ガイドライン2009では、INR: 2.0~3.0 (ただし70歳以上の高齢者では1.6~2.6) を目安に投薬量を調節することが推奨されている。しかし、コントロールが十分でないために脳梗塞を発症させてしまったり、逆に致死性脳出血を生じさせてしまった例を、ワルファリン処方医の多くが経験する。抗凝固療法のトピックスとして、近年、直接トロンビン阻害剤 (ダビガトラン (一般名プラザキサ)), Xa 因子阻害剤 (イグザレルト (一般名リバロキサバン), アピキサバン (一般名エリキュース)) などの新薬の登場があげられる。これらは、腎機能障害患者には慎重投与となっているものの、1) 薬効モニタリングが不要なこと、2) 症例ごとに投与量を検討する必要がない (投与量が固定されている) 3) 食事内容制限がない、

心房細動患者の脳卒中発症リスク評価 (CHADS₂スコア)

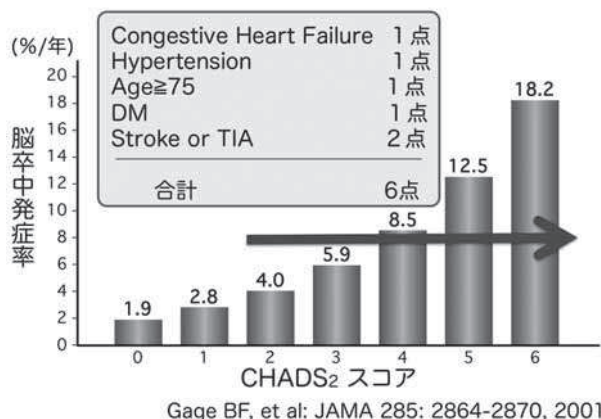


図3 CHADS₂スコア

4) 頭蓋内出血などの重篤障害が低減された、など治療のストレスを少なくしてくれる。Xa 因子阻害剤に対しては米国ポルトラファーマシューティカルズ社より中和剤 (PRT 4445) が開発され現在臨床試験中であり、外科手術などで緊急の抗凝固剤の中和が必要な場合にも対応可能となる見込みである。

③ 血管内治療による急性期脳動脈再開通療法

前述の心源性脳塞栓をはじめとする急性脳動脈閉塞に対する再開通療法として、rt-PA (組み替え型プラスミノゲンアクチベータ (アルテプラゼ)) が現在第一選択であり、2012年秋からは本剤の適応が脳梗塞発症後3時間以内から4.5時間以内に延長された。一方で、1) 本治療法に対しても再開通が得られない症例、2) rt-PA の適応時間を超える症例に対しては、2010年からMERCII retriever, また2011年から Penumbra system などの特殊カテーテルを用いた血栓回収療法が行われるようになっている。MERCII retriever は、先端部が螺旋ループ状となった特殊ワイヤーを、マイクロカテーテルを用いて血管閉

塞遠位部に送り出し、内頸動脈血流をバルンで閉塞し陰圧脱血操作を行いながら螺旋ワイヤーを引き戻すことで脳動脈血栓を回収する医療機器である(図4)。Penumbra systemは、強力な吸引ポンプに接続したマイクロカテーテルを血栓内に誘導して血栓を吸引する医療機器である。これらカテーテルによる血栓回収治療は一見効果的な印象を受けるが、1) rt-PAの使用可能時間が過ぎている症例に実施されること、2) rt-PAが無効に終わった症例に実施されることなどが一因と推測されているが、現時点では十分な効果をあげているとは言い難い。現在継続中のMERCİ retrieverやPenumbra systemの全例市販後調査によれば、本治療が開始された時間帯は脳梗塞発症から平均6時間40分後で、多くの症例がtherapeutic time window(脳組織の虚血変化が可逆的な時間帯)の限界に近い時間帯に実施されている。このため、本治療における部分再開通以上の血流再開は約75%の症例で達成されているにも関わらず患者の回復状況は芳しくなく、mRS 0~2(完全回復~日常生活に介護を必要としない状態)は30%に満たないのが現状である³⁾。しか

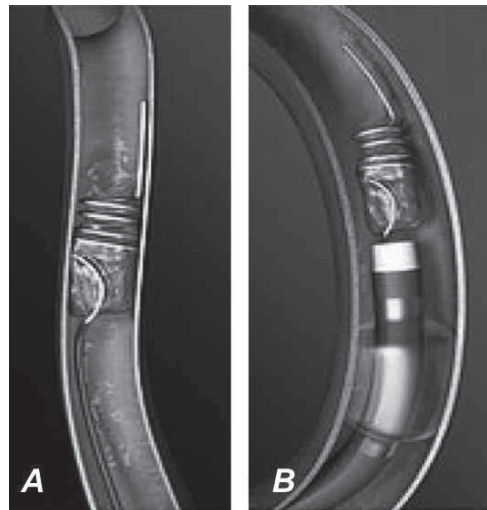


図4 MERCİ retrieverによる血栓回収

- A: 脳内の血栓を螺旋状のワイヤーで捕捉
 B: 閉塞血管起始部に留置されているバルンカテーテルで一時的な血流遮断を行った上で、陰圧脱血を行いつつ螺旋状ワイヤーをバルンカテーテル内へ引き込んで血栓を回収する。

し現在米国では、多施設臨床試験を経て、SolitaireやTREVO, RESTREなどのステント様構造を有する新たな血栓回収医療機器の使用が開始されており、Solitaireを用いたSWIFT Trialでは、治療患者のmRS 0~2が45%に達したことが報告され、本邦での薬事承認が期待される⁴⁾。

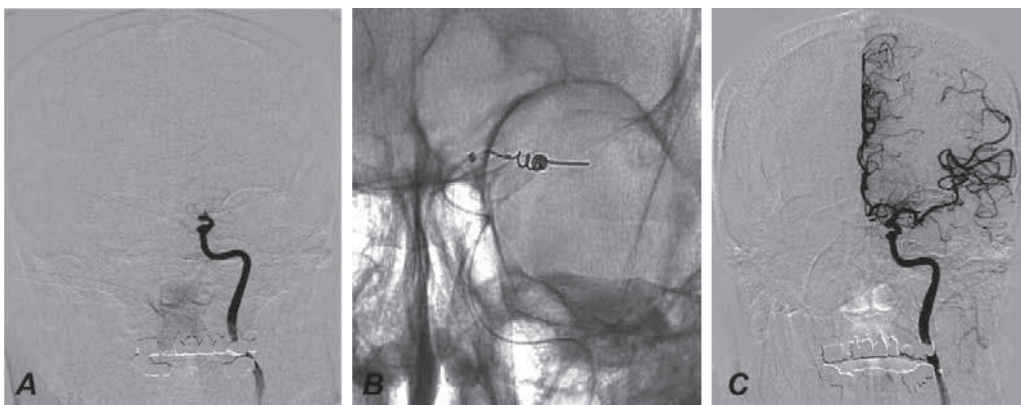


図5 MERCİ retrieverによる血栓回収の実際

- A: 心房細動による遊離塞栓で左内頸動脈閉塞を発症
 B: 発症から6時間でMERCİ retriever血栓回収開始
 C: 閉塞動脈の再開通

④ 頸動脈のアテローム狭窄症

近年、脳梗塞の原因として心房細動と共に注目されているのがアテローム性梗塞である。頸動脈のアテローム性病変が原因となる脳梗塞は、本邦では脳梗塞全体の7～8%であるが欧米では約15%を占めており、本邦でも将来の増加が予想される。頸動脈狭窄率が70～80%を超える高度狭窄では、現時点で無症状であっても年間脳梗塞発症率は約10%、症候性であれば狭窄率が50%を超える場合には薬物療法による脳梗塞再発予防が十分ではないために、切開手術によって頸動脈のアテロームを摘出する手術（頸動脈血栓内膜剥離術：CEA）、あるいは頸動脈のアテロームをバルンカテーテルで拡張し圧縮する治療（頸動脈ステント留置術：CAS）が適応となる。カテーテル治療であるCASは、切開手術であるCEA施行のためのハイリスク患者（高齢者、心疾患、呼吸器疾患患者など）に対しては、CEAを上回る治療成績が2004年に報告された（SAPPHIRE試験⁶⁾が、この研究以降は切開手術の通常リスク患者を対象に両者のランダム化比較試験が行われた（SPACE試験、ICSS試験ほか^{6,7)}。一連のラン

ダム化比較試験ではCASの安全性が疑問視される結果も報告されたが、2011年に報告されたCREST研究⁸⁾の結果を踏まえ、AHA（米国心臓協会）をはじめとする14学会合同治療ガイドラインが提示され、血管内治療に不向きな条件（カテーテル誘導困難な高度の血管屈曲や腎機能障害例など）を有しない場合には、CASがCEAに代わりうる治療として推奨されるに至った⁹⁾。初のCEAが1954年にEastcottらによって報告され、内科治療とのランダム比較試験で有用性が認められる（いわゆる1991年のNACSET試験）までに約40年を要したが、CASはDiethrichらにより1993年にはじめて報告され僅か20年で技術的な確立を達成しており、近年のカテーテル治療の進歩には驚くべきものがある。

本邦においては、頸動脈狭窄病変に対する治療法として、CAS実施例はすでにCEAを大きく凌ぐ状況となっている。

⑤ 頭蓋内血管のアテローム狭窄症

頭蓋内血管の症候性アテローム狭窄症は、頸動脈のアテローム性狭窄よりも重篤な神経症状を呈

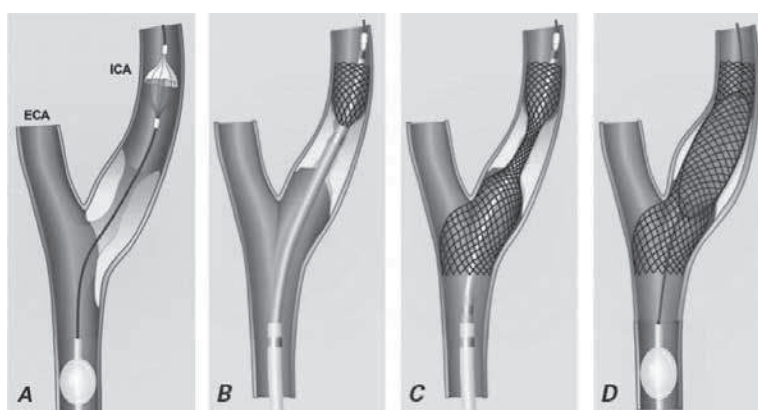


図6 頸動脈ステント留置術（CAS）のシェーマ

- A：心臓側バルンと遠位側ネットを誘導し治療中に発生する血栓を回収
- B, C：自己拡張型ステントの留置
- D：狭窄残存部をバルンで追加拡張し血管形成が完成

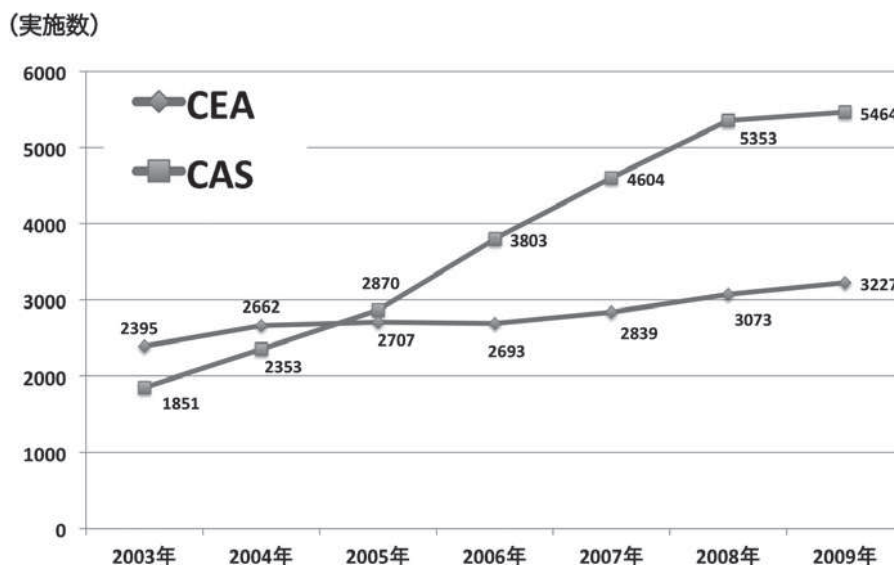


図7 本邦におけるCEAとCASの実施数
(日本脳神経外科学会訓練施設報告より引用)

本邦でも頸動脈狭窄病変の増加により頸動脈アテローム狭窄の外科的治療数はCEA, CASともに増加している。CAS実施数はSAPPHIRE試験の結果を背景に2004年から急速な増加を示している。

すことが多く、また、脳梗塞再発の危険性も非常に高いことが近年の研究で報告されている^{10,11)}。WASID trial¹¹⁾では、狭窄率70%以上の症候性頭蓋内動脈狭窄患者では、脳梗塞の再発率は年間23%にのぼることが報告されている。頭蓋内動脈の症候性アテローム狭窄症は予後が不良であるために、頸動脈のアテローム狭窄と同様に血管内治療による血管形成術を行う試みが2004年から報告されるようになってきている¹⁰⁾。2007年には、Wingspan 研究¹²⁾が報告され、狭窄率70%以上の症候性頭蓋内動脈狭窄82病変に対する頭蓋内用ステント (Wingspan stent) 血管形成術の結果、1年後の脳梗塞再発が9%であったことが報告された。この結果から、同様の疾患に対する薬物療法とステント治療のランダム比較試験が2008年から実施された (SAMMPRIS 試験) が、頭蓋内ステント留置術の薬物療法に対する劣性が2011年に報告された¹³⁾。この試験では、ステント治療が強力な

抗血栓療法を行っている脳梗塞発症10日以内に行われていたことがステント治療の治療成績を悪化させた一因とも考えられた (本試験では出血性合併症が高率に発生)。一方本試験では、内科治療として、アスピリンとクロピドグレルの併用投与、収縮期血圧140 mmHg 以下、LDL コレステロール70 mg 以下、糖尿病の厳格な管理、目標体重設定を行ったダイエット、禁煙、専門療法士のもとでの運動療法が課せられていた。このような厳しい内科治療メニューの継続が通常の患者に可能なのか? という意見もあるが、脳卒中予防には複数のリスク因子への同時厳格介入が重要であることが示された。

おわりに

脳梗塞治療の最近のトピックスについて述べた。TIA あるいは脳梗塞のリスク因子など、従来から重要性は認識されながらも、ある意味軽視され

ていた事象が近年の研究によって科学的根拠の提示のもと、重要性が強調あるいは再認識されるようになってきている。また新しい医療機器、医療技術

や治療薬の開発によって、脳梗塞という非常に古典的疾患は、その治療法が刻々と変化している。

文 献

- 1) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369: 283-92, 2007
- 2) Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 64: 817-820, 2005
- 3) 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, ほか. MERCI リトリバーを用いた急性脳動脈再開通療法—我が国における初期周術期成績. *JENET* 5: 23-31, 2011
- 4) Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380: 1241-1249, 2012
- 5) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1493-501, 2004
- 6) Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 7: 893-902, 2008
- 7) Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 376: 1062-1073, 2010
- 8) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23, 2010
- 9) Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 42: e 464-540, 2011
- 10) SSYLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 35: 1388-1392, 2004
- 11) Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 67: 1275-1278, 2006
- 12) Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 38: 881-887, 2007
- 13) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365: 993-1003, 2011