

3) 脳梗塞（特に急性期）の内科的治療

新潟こばり病院神経内科 小山 晃

Clinical Management for Cerebral Infarction
(especially for acute stage)

Akira KOYAMA

Department of Neurology,
Niigata Kobari Hospital, Niigata

The prognosis of cerebral infarction largely depends upon the early stage management. There has been epoch-making improvement in the examination and therapy for cerebral infarction. The Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging, for example, can detect the hyperacute ischemic lesions less than a couple of hours after its onset. Many studies have shown that the thrombolytic therapy for hyperacute ischemic stroke and the hypothermia therapy may improve the prognosis.

Key words: cerebral infarction, diffusion-weighted imaging,
trombolytic therapy for hyperacute ischemic stroke,
hypothermia therapy
脳梗塞, 拡散強調画像, 超急性期血栓溶解療法, 低体温療法

I. はじめに

日本は脳卒中大国と言ってもいいような状況であり、その頻度は米国の1.5倍以上と言われている。我々神経内科の同窓会誌である先生が、脳卒中について次のようなことを書いている。「なるまでは予測がつかず、なったらどうしようもない、そして1度しかない人生の最後を時に無茶苦茶にしてしまうこの病気をなんとかできないものかと思って当科に入局させていただいた」と。この脳卒中も（特に脳梗塞は）今診断上も治療上も大きな動きがあるようである。

II. 脳梗塞の画期的な診断と治療

脳梗塞における最近の画期的な診断と治療として私が挙げるとすれば次の3つである。

1) 超急性期血栓溶解療法

1995年米国で行われた大規模臨床試験によって発症3

時間以内の虚血性脳血管障害に対する血栓溶解薬 tissue plasminogen activator (t-PA) 静注療法の有効性が確認されて以来、脳卒中を brain attack ととらえ超急性期からの治療の重要性が強く指摘されている¹⁾²⁾。近年はマイクロカテーテルを使用した局所動脈内投与により、静注療法をさらに上回る効果が期待できるようになっている。

2) 低体温療法（ないしは平温療法）

低体温療法は動物実験や頭部外傷では明らかな成果が得られているが、脳血管障害ではまだ確立した治療法にはなっていない。しかし国立循環器病センターでは急性期心原性脳塞栓症にこの低体温療法を行ない良好な成績を得ており、脳浮腫の軽減効果、脳の保護作用が期待できるようである³⁾⁴⁾。ただ非常に手間がかかり、その煩雑さから実行可能な施設はきわめて限られてくる。そこでより簡便な方法として平温療法があり当院でも数例施行している。

Reprint requests to: Akira KOYAMA,
Department of Neurology,
Niigata Kobari Hospital,
Niigata City, 950-2022 Japan

別刷請求先:

〒950-2022 新潟市小針3丁目27番11号
新潟こばり病院神経内科 小山 晃

脳梗塞急性期の治療(当院における)

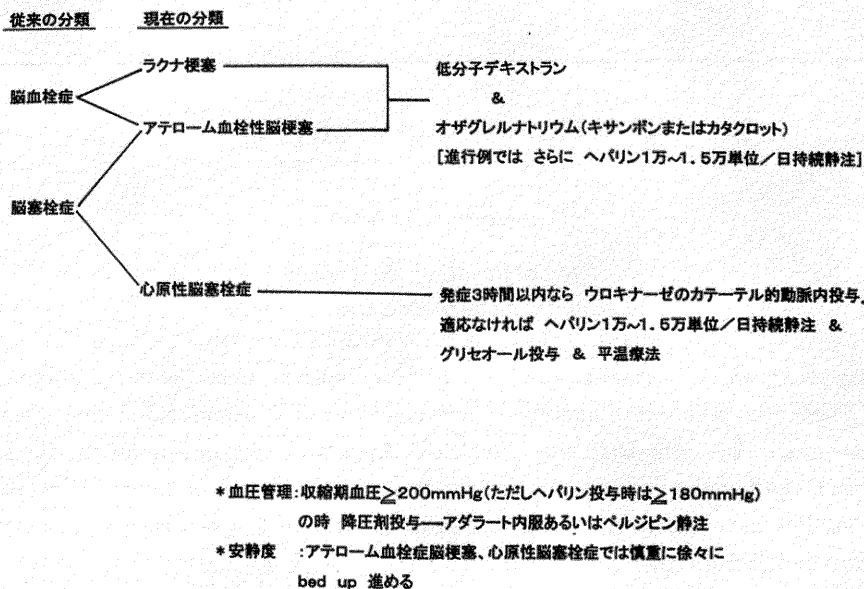


図1

3) MRI の拡散強調画像 (diffusion-weighted image) の導入

拡散強調画像は最も早く梗塞巣を描出し(1時間以内の病巣を検出し得たという報告もあり), 超急性期の脳梗塞の診断に最もすぐれている。また多発性に梗塞巣が認められる場合でも拡散強調画像では, 新しい梗塞巣のみが高信号となるため判断が可能である⁵⁾。

Ⅲ. 脳梗塞急性期の治療

従来は脳梗塞は脳血栓症と脳塞栓症に分類していたが, 現在は脳深部の穿通枝領域の小梗塞であるラクナ梗塞と主幹動脈の強い動脈硬化性病変に基づくアテローム血栓性脳梗塞と心臓内で形成された血栓が遊離して脳動脈を閉塞する心原性脳塞栓症の3つに分ける。アテローム血栓性脳梗塞はまさに脳血栓症であるわけだが, その壁在血栓の一部が塞栓源となり脳動脈を詰める artery-to-artery embolism を起こすことがある。これは従来脳塞栓症に分類されており, アテローム血栓性脳梗塞が脳血栓症に分類されたり脳塞栓症に分類されたりで従来の分類には非常に問題があったと思われる。次に当院での脳梗塞急性期の治療を示す(図1)。ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞に対しては, 血液希釈療法としての

低分子デキストランと選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬であるオザグレルナトリウムを投与する。これで症状の進行がみられる症例にはさらにヘパリン(1万~1.5万単位/日)の持続静注を施行する。ここでアルガトロバンという薬について触れておかなければならない。アルガトロバン(ノバスタンまたはスロンノン)は選択的な抗トロンビン薬で, 発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に有用であり出血性合併症が少ないことが証明され1996年4月より認可されている。投与方法は最初48時間は持続でその後5日間は間欠投与ということになっているが, どうも間欠投与になった段階で症状が悪化する症例が時にあるようで(当科でも経験あり), 投与期間を短縮させてでもずっと持続でいった方がいいと思われる(この持続投与で今後当科でも使用していこうと思っている)。次に心原性脳塞栓症に対しては, 発症3時間以内ならウロキナーゼのカテーテル的動脈内投与を施行する。適応がなければ, 再発予防としてヘパリン(1万~1.5万単位/日)の持続静注を開始し(心原性脳塞栓症の発症2週間以内の再発率は10~20%), また心原性脳塞栓症では脳浮腫が高度となりやすくこれに対しグリセオールの投与と可能であれば極力平温療法を施行するようにしている。血圧管理は脳梗塞急性期では

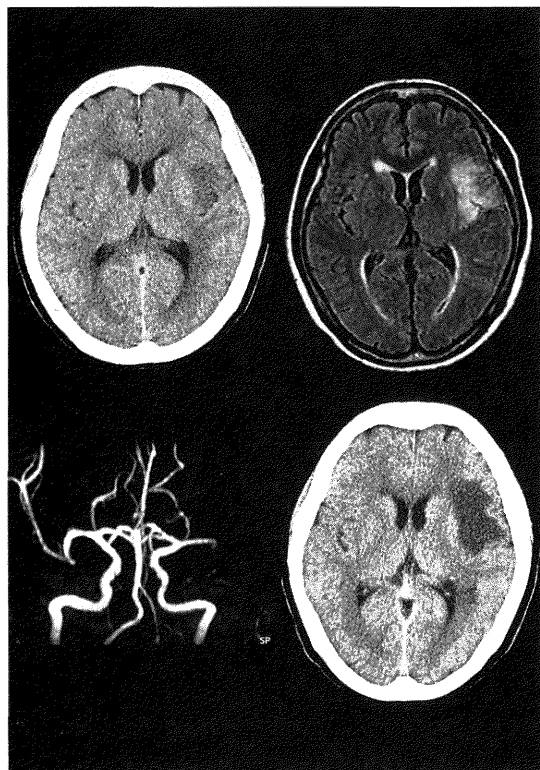


図2 平温療法を施行した症例

- | | | |
|---|---|----------------------------|
| a | b | a: 発症1日目の頭部 CT |
| b | c | b: 発症2日目の頭部 MRI (FLAIR 画像) |
| c | d | c: 発症2日目の MRA |
| d | | d: 発症4日目の頭部 CT |

原則としては降圧はしないということになっているが、大動脈解離、虚血性心疾患を合併している症例がまれながらあり収縮期血圧 200 mmHg 以上（ヘパリン投与時は 180 mmHg 以上）で降圧剤を投与するようにしている。具体的にはアダラート内服かペルジピン静注で行っている。アダラートの舌下投与は急激に血圧を下げる可能性があるのを避けるようにしている。安静度はアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症（特に前者）では慎重に徐々に bed up を進めるようにしている。

Ⅳ. 超急性期血栓溶解療法

脳梗塞は brain attack であり、その発症早期の治療の如何がその後の予後を大きく左右する。発症3時間以内の脳底動脈塞栓症では、ウロキナーゼの大量静注後

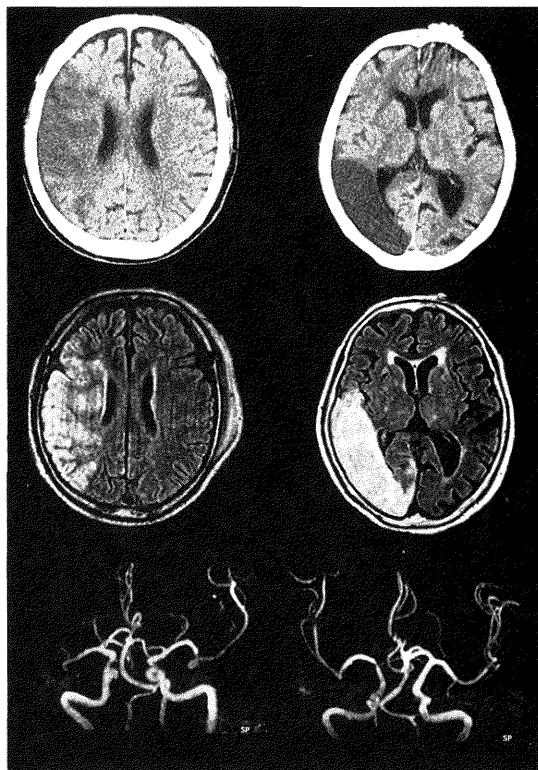


図3 平温療法を施行した例（左）としなかった例（右）の比較

- 上段：発症4日目の頭部 CT
 中段：発症7日目の頭部 MRI (FLAIR 画像)
 下段：発症7日目の MRA

劇的に改善がみられた症例を当科では今までに数例経験している。しかし、このウロキナーゼ大量静注法も内頸動脈ないしは中大脳動脈塞栓症に対してははっきりした効果が得られず無力といった印象がある。米国のように静注法でも t-PA なら効果が期待できるのかも知れないが、まだ日本では脳梗塞の治療薬として t-PA が認可されていない。当院も平成11年よりマイクロカテーテルを使用した血栓溶解療法ができるようになっており中大脳動脈塞栓症でも劇的に改善する症例があり、今後血管内治療はますます重要な位置を占めていくのだと思われる。

Ⅴ. 平 温 療 法

平成11年より急性期脳梗塞に対する低体温治療の効果

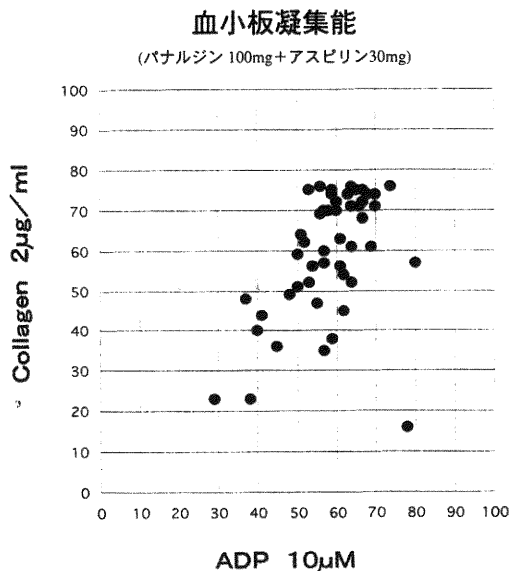


図4 パナルジン100mgとアスピリン30mgを併用した連続50例の血小板凝集能(いずれも投与2週間後に測定)

に関する多施設共同研究が始まっている。Japanese Acute Stroke Hypothermia Trial (JASH) と呼んでいる。当院としては平温療法をやるということで参加している。対象は発症後5時間以上24時間以内の中等症以上の脳梗塞患者である。この trial では対象は75才以下で、登録すると平温療法群と対照群に分けられるようになっている。76才以上の患者さんではこの trial では対象外になってしまうが、心原性脳塞栓症と思われる症例では極力この平温療法を施行するようにしている。実際の方法は、非ステロイド系消炎鎮痛剤ロキソプロムフェン(ロキソニン)1日3回を8時間ごとに経口ないしは経管で投与しクーリングの併用により腋下水温を36.5℃以下あるいは膀胱温なら37.0℃以下にコントロールする。持続期間は原則的に入院後5日間である。実際の症例を示す。65才女性で、来院時左への共同偏視、ほぼ全失語で、高度右片麻痺認め、心電図は心房細動の頻脈で心原性脳塞栓症と思われたが、頭部CTですでに左中大脳動脈前方領域に淡い低吸収域を認め(図2a)血栓溶解療法の適応はないと判断しヘパリンの持続静注を始めるとともに平温療法を開始した。発症2日目の頭部MRI & MRAでは、左中大脳動脈前方領域に比較的明瞭な高信号域が見られ、また左中大脳動脈(M1)にいかにも塞栓症といった切れ方の閉塞を認めた(図2

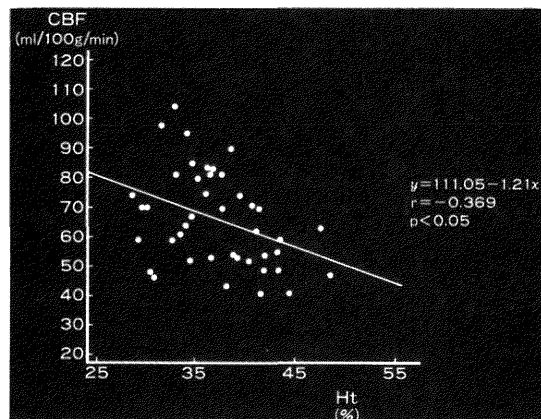


図5 ヘマトクリットと局所脳血流量との関係

b, c). 一般に脳浮腫が来る場合そのピークは発症3日目から5日目あたりと思うが、4日目のCTで脳浮腫は全く認められていない(図2d)。この症例では側副血行路がある程度はよくてこの程度で済んだのかも知れないが、平温療法が効果的に作用した可能性もあると思われる。次に心原性脳塞栓症が疑われた症例で(ともに80才代、発症日が同じでfollow upのCTとMRIも同じ日に撮っており梗塞巣の大きさがほぼ同程度)、平温療法を施行した例としなかった例で興味ある結果が出ている。平温療法を施行した例では、しなかった例に比し脳浮腫の程度も梗塞巣のdensityの程度も軽い印象がある(図3)。もしかすると低体温療法で言われている脳浮腫軽減効果、脳保護作用を、平温療法でも期待できるのかも知れない。

VI. 脳梗塞慢性期での再発予防

最後に脳梗塞の再発予防につき話をしたい。一般に心腔内や静脈内(ゆるやかな血流)ではフィブリンが、動脈内(速い血流)では血小板が、血栓形成に大きく関与すると言われている。心原性脳塞栓症では抗凝固薬であるワーファリンを投与しтромボテストが15~25%になるようにコントロールする。脳血栓症(特にアテローム血栓性脳梗塞)では抗血小板薬を投与するが、当科ではパナルジン(チクロピジン)とアスピリンを併用している。特に我々日本人はアスピリンに対し胃粘膜の感受性が高いと言われていて胃潰瘍には十分注意する必要があるがパナルジンと併用することによりアスピリンの量を減らすことができる。当科ではパナルジン100mgとアスピリン30mgの併用から始めることが多く、これで半

数は血小板凝集能をうまくコントロールできる(図4)(ADP10 μ M, collagen 2 μ g/mlともに最大凝集率が40%以上70%未満になるのを目標にしている)。なかには collagen 凝集の抑制が弱い例があり、こういう症例ではアスピリンを増量する。MRAなどで主幹動脈に高度狭窄のある例では、パナルジン 100 mg とアスピリン40mgの併用から開始するようにしている。以前ヘマトクリットと局所脳血流量の関係を調べたことがあるが、両者は逆相関する(図5)。ヘマトクリット値が高くなるほど局所脳血流量は低下する。これはヘマトクリットが高くなることにより血液粘度が上昇するためと思う。慢性期の脳梗塞の患者さんには普段から十分水分を取るよう指導している。

以上、脳梗塞の内科的治療について述べた。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333: 1581~1587, 1995.
- 2) Adams HP Jr, Brodt TG, Furlan AJ, et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 27: 1711~1718, 1996.
- 3) Naritomi H, Shimizu T, Oe H et al: Mild hypothermia therapy in acute embolic stroke: A pilot study. J Stroke Cerebrovasc Dis 6 (suppl. 1): 193~196, 1996.
- 4) 成雷博章: 急性期脳梗塞における低体温療法. 神経内科, 52: 185~191, 2000.
- 5) 太田晃一: 急性期脳梗塞の MRI. 神経内科, 52: 49~66, 2000.

司会(辻) ありがとうございます。それでは、ただいまのご発表につきまして、ご討議をお願いいたします。

阿部 低体温療法について少し聞きたいんですが、低体温療法は最近もてはやされていますが、やるのが非常に煩雑ですし、また合併症の問題もありますが、先生は低体温療法はいるような患者さんには術前に脳血流量をはかっていますでしょうか？

小山 脳血流量は見えていません。

阿部 もう一つは、右側でされなかったケースで、LLが少し増えているんですけども、このような場合全体の脳圧が上がるまでにいたらないで局所の浮腫が真っ白になって、あーいーうーを見抜くというのは、もし低体温療法をしたため、ただ浮腫がおきて消退する時間だけを先送りにしていると、たとえば話し変わりますが、脳血腫がありました時に昔は何でもいーからとっていた時があったんですけども、ある程度の大きさのものはとってもらなくても最終的なゴールは同じだということ、とったものをやく回復するのにリハビリを送れるんですが、最終的な脳損傷はあまり変わらないんじゃないかということで見直されたんですが、そうしますと、あーいーうーのは起こることを最終的なゴールは同じで、浮腫だけは治せるのですが、結果は変わらないんじゃないか、ということに対する印象なんかどうでしょうか。

小山 最近始めたばかりなので多くの症例でそう長期に渡っては見てはいないのですが、どうも平温療法をやった症例は思ったほど強い浮腫はこなくて、経過はいいような印象があります。

阿部 経過もかなりいいようですか？

小山 経過もかなりとはいいませんけどいいような印象がします。

林 心源性脳塞栓の治療の問題についてお聞きします。7, 8年くらい前に心臓の人工弁置換後の脳塞栓に対し、脳外科の先生のグループと三、四時間後にマイクロカテーテル用いてダイレクトに血栓溶解療法施行例が三例くらいあります。脳底動脈塞栓の症例には UK が非常に奏効し MCA の症例で tPA を用いましたが、大きく改善はしませんでした。その経験を当時国際学会で報告したところ、注目を浴びたんですが、その後あまり施行例がありませんでした。こうしたダイレクトな血栓溶解療法は現在先生がお話になった様々な治療法の中でどのような位置づけになっているのか内科の立場で結構でございますので、お教えいただきたいのですが。

小山 今回の発表にもありましたけど、発症3時間以内の脳底動脈塞栓症であれば、ウロキナーゼの大量静脈内投与によって劇的に効いた症例が当院では数例あったと思います。しかし、この投与方法も内頸動脈とか中大脳動脈塞栓症では、歯が立たないというのが正直なところです。ただ tPA ではいいという報告もあるのですが tPA はまだ日本では脳梗塞治療薬として認可されていないんです。去年から当院でも発症3時間以内の心源性脳塞栓症に対しマイクロカテーテルを使った血栓溶解療法ができるようになっており中大脳動脈塞栓症でも劇的

に改善する例があるんですね。だから発症三時間以内であればマイクロカテーテルの治療はぜひ試してみたいと思います。劇的によくなる可能性があります。何もしなければそのまま一生寝たきりになる可能性もあり、ぜひ試してみるべきだと思います。

林 心源性塞栓症の際のヘパリン療法は、一方で hemorrhagic infarction の可能性も考慮する必要があると思います。その点適用とメリットを教えてください。

小山 時間がたっていてすでに血栓溶解療法の適応ないときは、すぐヘパリンを始めます。一日たって CT で出血がないのを確認してからヘパリンを開始する病院も多いと思いますが、お話ししたように発症2週間以内に

多ければ二割再発があるので、とにかく再発を抑えたいということで、当院では早めにヘパリンを開始するようにしています。

司会(辻) 小渕前首相のように一方で、重篤な出血性梗塞を合併する場合もあるようですので、その点にも留意する必要があるのではないかと思います。小山先生ありがとうございました。それではこれで、内科関係からの発表を終わりたいと思います。

司会(田中) それでは、この後外科系のほうへ移ります。虚血性脳血管障害の外科的治療についてお願いします。

4) 虚血性脳血管障害に対する外科的治療

新潟大学脳研究所脳神経外科 阿部博史

Surgical Treatment of Ischemic Cerebrovascular Diseases

Hiroshi ABE

Department of Neurosurgery

Brain Research Institute, Niigata University

(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)

The exact evaluation of brain ischemic condition is most important to decide method and timing of treatment for patients with brain ischemic stroke. The measurement of quantitative cerebral blood flow (CBF) mainly by SPECT is now necessary for that evaluation.

The treatments of cerebrovascular ischemic stroke are divided into those for acute stage and for chronic stage. They include carotid endarterectomy (CEA) and many kinds of bypass surgeries as surgical treatments, and local fibrinolysis, percutaneous angioplasty and stenting as endovascular treatments. Local fibrinolysis using micro-catheter technique in acute stage is to recanalize the occlusive artery within "therapeutic window". Reconstructive surgeries in chronic stage is to prevent a new attack due to hemodynamic brain ischemia or artery to artery embolism. Stenting for carotid artery stenosis has been recently advanced as an alternative to CEA.

Reprint requests to: Hiroshi ABE,
Department of Neurosurgery,
Brain Research Institute,
Niigata University 1-757 Asahimachi
Niigata, 951-8585 Japan

別刷請求先: 〒951-8585 新潟市旭町通1-757
新潟大学脳研究所脳神経外科 阿部博史