

# 1. 脳卒中の病態と最新治療

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

北園 孝成

**Key words** : 脳卒中, 疫学, 危険因子

### はじめに

脳卒中は、我が国の死因の第3位を占めるのみならず、寝たきり・要介護・認知症の主要な原因疾患であり、超高齢社会において、その予防と治療は極めて重要である。脳卒中の危険因子には、高血圧、糖尿病、脂質異常症ならびに心房細動等があり、脳卒中の発症予防のためにこれらの危険因子の管理は極めて重要である。脳梗塞急性期治療として、血栓溶解療法や機械的血栓回収療法等新たな治療法が導入され、脳卒中患者の機能予後も格段に改善してきている。加えて、早期から適切なりハビリテーションを開始すると共に病型に応じた抗血栓療法と最適なリスク管理による再発予防を行うことが肝要である。

### 1. 脳卒中の疫学

脳卒中の死亡率は昭和40年代がピークにあったが、その後、急激に低下している。これは、降圧治療の普及によって病型別で最も死亡率の高かった脳出血による死亡率が激減したことによる。一方、生活習慣の変化に伴い、脳梗塞による死亡率が増加し、昭和50年以降、病型別死亡率は脳出血を上回るようになり、現在も同じ

略歴は117頁に記載

傾向で推移している。

脳出血発症率の推移を久山町研究の結果からみると<sup>1)</sup>、男性では明らかに減少しており、死亡率の推移と同じ傾向を示している(図1)。ただし、2000年代に入り、減少傾向が鈍化している。降圧療法の進歩にもかかわらず、治療を受ける高血圧患者の割合が必ずしも増えていないことが原因と考えられる。女性では脳出血発症率が著しく低く、経年的な変化も小さい。血圧値でみると男性とほぼ同等であり、脳出血の発症には高血圧以外の性差に起因する要因が寄与していると考えられる。

脳梗塞の発症率は男性・女性共に減少してきている(図2)。脳梗塞は多くのサブタイプからなる疾患群であり、代表的なサブタイプであるラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞ならびに心原性脳塞栓症について発症率の推移を解析したところ、ラクナ梗塞の発症率は降圧療法の普及に伴い減少していたが、アテローム血栓性脳梗塞及び心原性脳塞栓症の発症率は有意な変化を認めなかった。アテローム血栓性脳梗塞については、糖尿病を含めた耐糖能異常と脂質異常症の有病率が増加していることが降圧治療の効果を相殺していると推測される。また、心原性脳塞栓症については、原因となる心房細動の有病率が変化していないことによると考えられる。これらの発症率は年齢調整後の数値であり、高齢化の進む我が国では脳卒中患者の絶対数は増

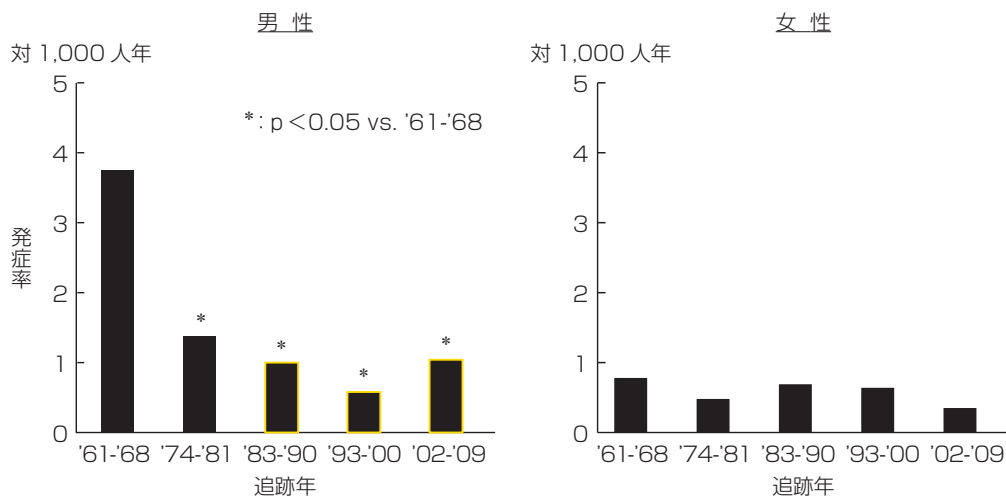


図1. 脳出血発症率の推移 (文献1より改変引用)

久山町研究の5集団を対象に7年間の追跡によって得られた脳出血発症率を男女別に年齢調整後に比較した。

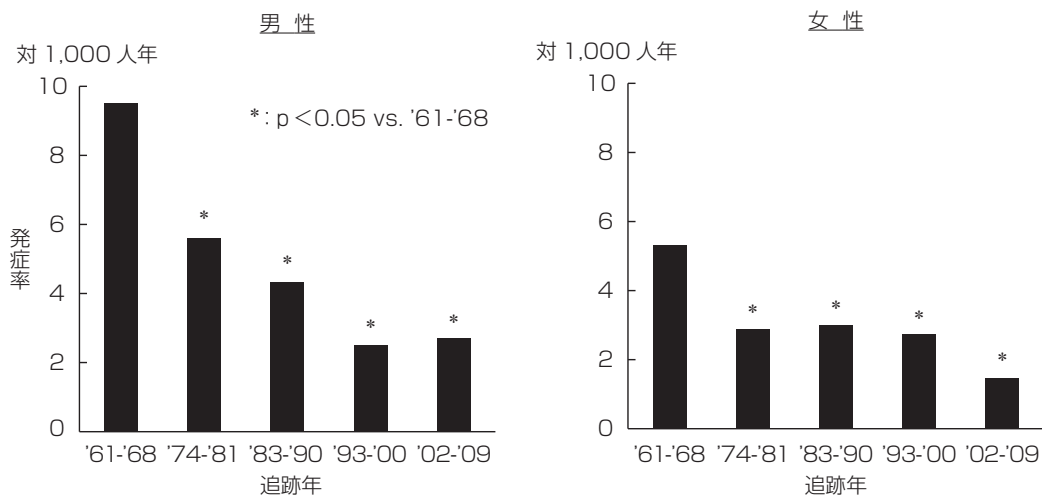


図2. 脳梗塞発症率の推移 (文献1より改変引用)

久山町研究の5集団を対象に7年間の追跡によって得られた脳梗塞発症率を男女別に年齢調整後に比較した。

加しており、特に高齢の心原性脳塞栓症患者の増加が問題である。

## 2. 脳出血急性期の降圧療法

脳出血の原因疾患として最も重要なものは高血圧である。高血圧性脳出血の好発部位としては、被殻、視床、小脳ならびに橋等が挙げられ

る。発症部位によって特徴的な症状を呈し、CT (computed tomography) によつて的確な診断が可能である。脳出血急性期には、全身管理や脳浮腫の治療に加えて積極的な降圧療法が重要である。2013年に報告されたINTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial) II試験では、脳出血急性

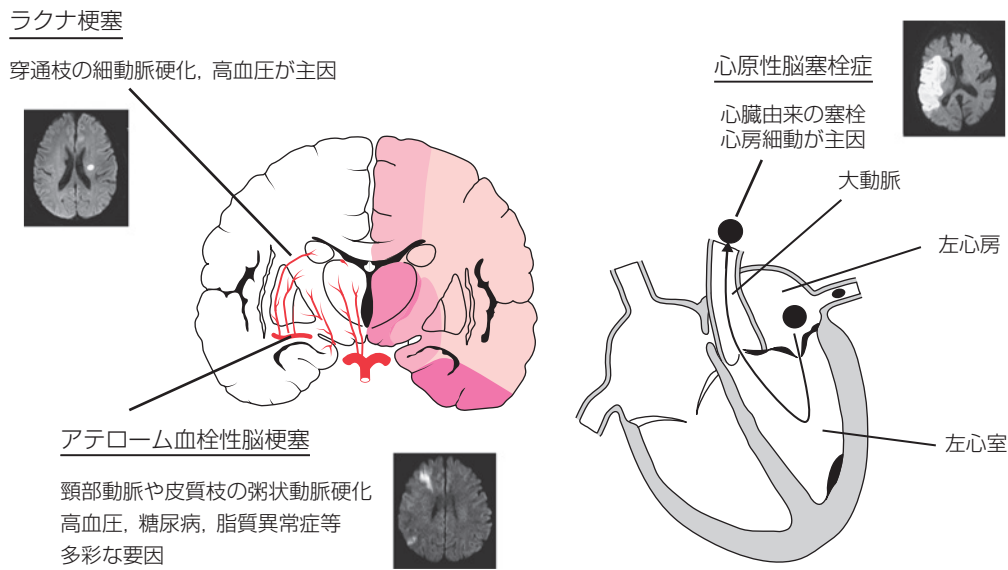


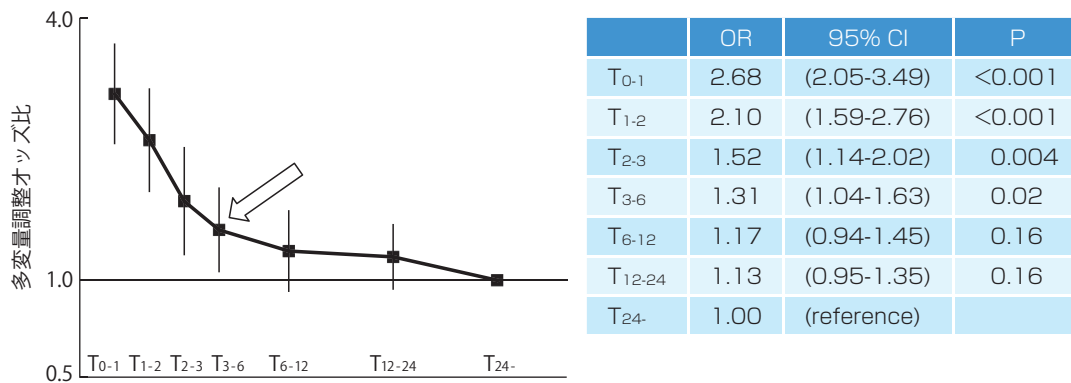
図 3. 脳梗塞の病型診断

期患者を強化治療群 (1,339 名) と標準治療群 (1,430 名) に分け、強化治療群では割付後 1 時間以内に収縮期血圧を 140 mmHg 未満に下げ、7 日間維持し、標準治療群では収縮期血圧を 180 mmHg 未満に下げ、90 日間の予後を比較している。その結果、主要評価項目である死亡+重度機能障害には 2 群で有意差はなかったが、副次評価項目である modified Rankin scale (mRS) で評価した機能予後は強化治療群で有意に改善していた<sup>2)</sup>。さらに、2016 年に報告された ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage)-2 試験では、脳出血急性期患者を強化治療群 (500 名) と標準治療群 (500 名) に分け、強化治療群では収縮期血圧を 140 mmHg 未満または平均血圧 110 mmHg 未満、標準治療群では収縮期血圧を 180 mmHg 未満または平均血圧 130 mmHg 未満に下げ、その後の予後を検討している。その結果、主要評価項目である 3 カ月後の死亡+重度機能障害は 2 群で有意差はなかったが、副次評価項目である無作為化 24 時間後の血腫増大は、有意差はなかったものの、強化治療によって抑制される傾向にあっ

た<sup>3)</sup>。これらの RCT (randomized controlled trial) を含めたメタ解析の結果でも、降圧強化による安全性の問題はなく、治療可能な予後不良因子と考えられる血腫拡大抑制に関して効果を示していることから、脳出血急性期には積極的な降圧治療が推奨されている<sup>4)</sup>。脳出血慢性期の再発予防には降圧療法が極めて有用である。

### 3. 脳梗塞の病型診断と急性期治療

脳梗塞は多くのサブタイプからなる疾患群であり、その発症メカニズム、病態、治療ならびに予後は病型によって大きく異なることから、その鑑別診断が極めて重要である。代表的な脳梗塞病型は、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞ならびに心原性脳塞栓症である (図 3)。ラクナ梗塞は、高血圧が主因となり、穿通枝に細動脈硬化を来し、その閉塞によって脳の深部に 1.5 cm 以内の小さな梗塞を生じる。ラクナ症候群と言われる運動・感覚・言語障害を呈し比較的予後良好な脳梗塞である。アテローム血栓性脳梗塞は、頸部動脈や頭蓋内の皮質枝と呼ばれる脳主幹動脈に高血圧・糖尿病・脂質異常症



調整因子：年齢，性，NIHSS，脳卒中既往，脳卒中病型，救急車の使用，高血圧，脂質異常症，糖尿病，心房細動，来院時間帯，再開通療法

図 4. 脳梗塞発症から来院までの時間と予後（文献5より）

脳梗塞発症から来院までの時間と3カ月後の機能予後良好（mRS=0～1）との関連を検討した。発症から来院までの時間が短いほど症状の改善及び機能予後が良好であり，発症24時間以上の群を対照として多変量調整オッズ比を算出すると発症6時間以内の来院が有意に予後良好であった。

OR：odds ratio, CI：confidence interval

等のリスクが加わって粥状動脈硬化（プラーク）が生じて同部位からの塞栓性あるいは血行力学性に脳梗塞を発症するタイプである。広範な脳の領域に灌流障害を呈することもあり，意識障害や皮質症状と言われる大脳皮質の機能障害を呈することもある。心原性脳塞栓症は，心房細動等により心内に生じた血栓が塞栓性に脳動脈を閉塞することによって発症する。内頸動脈や皮質枝本幹が閉塞するために広範な脳梗塞を来し，重症且つ予後不良な病型である。これらの病型診断には，病歴聴取，診察ならびに一般検査と共に，CT，MRI（magnetic resonance imaging）といった画像診断，頸部血管エコー，心エコー（経胸壁及び経食道）ならびに経頭蓋超音波検査等の超音波検査等多角的且つ迅速な評価が必要である。

脳梗塞の急性期治療には，全身管理に加えて，病型や重症度に応じて，抗脳浮腫療法，脳保護療法ならびに抗血栓療法が行われる。何よりもいかにすばやく治療を開始できるかがその後の機能予後に大きな影響を及ぼす。我々は，脳卒中コホート研究であるFukuoka Stroke Registry

（FSR）のデータから脳梗塞急性期連続6,780例を抽出し，脳梗塞発症から来院までの時間を7つ（1時間以内，1～2時間，2～3時間，3～6時間，6～12時間，12～24時間ならびに24時間以降）に分類し，症状の改善（入院中にNIHSS（National Institutes of Health Stroke Scale）が4ポイント以上改善あるいは退院時NIHSS=0）及び機能予後良好（3カ月後のmRS=0～1）との関連を検討した。その結果，発症から来院までの時間が短いほど症状の改善及び機能予後が良好であることを示している（図4）<sup>5)</sup>。

脳梗塞発症超急性期には，tPA（tissue-type plasminogen activator）を用いた血栓溶解療法や脳血栓回収機器を用いた血管内再開通療法が行われている。tPAの静脈内投与による血栓溶解療法の適応となるのは発症4.5時間以内に治療を開始可能な症例であり，軽症例や急速に症状の改善する症例等は適応外となる。また，機械的血栓回収療法については，多くの臨床試験によってその有効性が証明され，前方循環系の主幹動脈閉塞と診断された急性期脳梗塞症例に対して，tPAに追加して発症6時間以内に開始することが

強く推奨されている。

一方、アテローム血栓性脳梗塞は粥状動脈硬化に起因する病型であり、発症直後から1カ月の再発率が他の病型に比較して著しく高いことが問題となっている。最近、中国で行われたCHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) 試験によって、急性期の抗血小板薬の二剤併用療法の有効性と安全性が報告された<sup>6)</sup>。CHANCE試験の対象疾患は軽症脳梗塞とリスクの高い一過性脳虚血発作の患者であったことやDAPT (dual antiplatelet therapy) の期間が21日間でありそれよりも長期間でのDAPT使用の効果は示されていないこと等解決すべき課題はあるが、動脈硬化に起因する血栓性脳梗塞の急性期治療としてDAPTが汎用されるようになっている。

#### 4. 脳卒中の発症・再発予防のためのリスク管理

脳卒中の危険因子としては、高血圧、糖尿病、脂質異常症ならびに心房細動等がある。これらのなかで、高血圧は脳出血と脳梗塞を含めた脳卒中の最大の危険因子である。血圧値と脳卒中発症率との関係は直線的な正の相関関係にあり、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高くなる。久山町研究の第3集団において40歳以上の男女2,634名を19年間追跡した結果では、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高く、脳出血では至適血圧(収縮期120 mmHg未満且つ拡張期80 mmHg未満)に比較して正常血圧(収縮期120~129 mmHg且つ拡張期80~84 mmHg)レベルでも有意にその発症率が高いことが示されている<sup>7)</sup>。実際に降圧治療による脳卒中予防効果は多くの研究によって示されており、それらの研究を統合したメタ解析の結果からも降圧治療の脳卒中予防効果は明らかである<sup>8)</sup>。脳卒中慢性期の降圧治療は再発予防にとって極めて重要である。PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent

Stroke Study)のサブ解析によって、脳出血、脳梗塞共に血圧が低いほど再発率が低下することが示されている<sup>9)</sup>。我が国で行われたRESPECT (Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome) 試験を含めたメタ解析の結果、積極降圧による脳卒中再発効果が示されている<sup>10)</sup>。「高血圧治療ガイドライン2019」では、慢性期脳卒中症例の降圧目標は130/80 mmHg未満とすることが推奨されている。ただし、両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞を有する脳梗塞症例、また、未評価の場合にも特に下げすぎに注意し、140/90 mmHg未満を目指すことが推奨されている。

糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子である。血糖のコントロールによって細小血管症(網膜症、腎症ならびに末梢神経障害)は減少するが、厳格な血糖管理は脳卒中発症を減少させず、逆に死亡率を有意に上昇させたと報告されている。これには低血糖発作の発症が関与していることが推測されている。糖尿病患者では血圧の厳格な管理とスタチンを用いた脂質管理が脳卒中予防に有用であり、包括的なリスク管理が重要である。脂質異常症は脳梗塞の危険因子であり、スタチンを用いた脂質管理は発症・再発予防に有用であることは明らかである。

心房細動は、脳梗塞のなかで最も重篤な病型である心原性脳塞栓症の危険因子である。弁膜症に伴う心房細動のみならず、非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation: NVAf)を有する患者では、塞栓症の発症リスクを勘案して適切な抗凝固療法を行うことが必要である。2011年に直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)が発売されるまでに使用されていた抗凝固薬はワルファリンのみであった。ワルファリンはビタミンK拮抗薬であり、肝臓における凝固因子II, VII, IX, Xの活性化を阻害することで抗凝固作用を発揮する。ワルファリンは必要量の個人差が大きく、薬物や食物との相互作用も多いために、月に1回程度、PT-INR (prothrombin time-international normal-

ized ratio) を測定して投与量を調整する必要がある。また、出血を恐れるあまり、使用を逡巡したり少ない量を投与したりする等の問題もあった。我々は、発症 24 時間以内の NVAF を合併した脳梗塞症例 1,302 名を対象に脳梗塞発症前の抗凝固療法の実態を検証した<sup>11)</sup>。その結果、そもそも脳梗塞発症前に心房細動を診断されていた症例は 54% に過ぎず (under-diagnosis)、診断されていた症例のなかで抗凝固療法を受けていた症例は 59% (under-use)、ワルファリンを投与されていた症例のなかで投与量が治療域まで達していた症例は 29% (under-dose) であり、適切な抗凝固療法を施行されていた症例は全体の 9% に過ぎないことが明らかになった。さらに、日本人は頭蓋内出血の合併頻度が欧米人と比して高く、PT-INR を治療域にコントロールしても発症することが問題である。DOAC は活性型 X 因子やトロンビンを直接阻害する抗凝固薬であり、ワルファリンと比較して薬物や食物との相互作用が少なく、VII 因子を阻害しないことから頭蓋内出血の発症率も低く、汎用性の高い抗凝固薬である。心原性脳塞栓症の予防としては、NVAF のみに適応が限られており、僧帽弁狭窄症等器質的心疾患を合併する症例や人工弁を有する症例には使用できないことに留意する必要がある。

#### おわりに

超高齢社会を迎えて、我が国において脳卒中医療は重要な課題となっている。2019 年 12 月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が施行され、2020 年 10 月に「循環器病対策推進基本計画」が閣議決定された。脳卒中の予防、医療・福祉の提供体制の充実ならびに研究の推進

と幅広い分野にわたる総合的な対策が動き出している。本講演では、最近の脳卒中医療の進歩について概説したい。また、教室で行ってきた久山町研究や脳卒中コホート研究 (FSR) 等の臨床研究や脳梗塞病態解明を目指した基礎研究の成果も含めてご紹介したい。

#### 文 献

- 1) Hata J, et al: Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese : half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 128 : 1198-1205, 2013.
- 2) Anderson CS, et al: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 368 : 2355-2365, 2013.
- 3) Qureshi AI, et al: Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 375 : 1033-1043, 2016.
- 4) Tsivgoulis G, et al: Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage : a meta-analysis. *Neurology* 83 : 1523-1529, 2014.
- 5) Matsuo R, et al: Association between onset-to-door time and clinical outcomes after ischemic stroke. *Stroke* 48 : 3049-3056, 2017.
- 6) Wang Y, et al: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 369 : 11-19, 2013.
- 7) Fukuhara M, et al: Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population : the Hisayama Study. *J Hypertens* 30 : 893-900, 2012.
- 8) Staessen JA, et al: Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet* 358 : 1305-1315, 2001.
- 9) Arima H, 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.
- 10) Kitagawa K, et al: Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke ; a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 76 : 1309-1318, 2019.
- 11) Nakamura A, et al: Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 42 : 196-204, 2016.