

VI. その他の脳血管障害

概 説

脳卒中の大半は、生活習慣病である高血圧、糖尿病、脂質異常症などを基盤に生じた血管病変や心病変に起因するものである。したがって、その発症予防や再発予防および急性期の治療に際しては、これらの血管病変や心病変の伸展防止が考慮されなければならない。一方、脳卒中の中には上記のような生活習慣病とは無関係な病変、例えば、物理的な圧力によって生じる脳血管変化、原因不明な脳血管病変、先天性心血管異常、血管の炎症などを基盤として生じる特殊なものがある。その代表的なものが頭蓋内外動脈解離による出血性ないし虚血性脳卒中、もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)、奇異性脳塞栓症、脳静脈・静脈洞閉塞症、脳アミロイドアンギオパチー、線維筋性形成異常症や大動脈炎症候群に伴う脳卒中などである。これらの特殊な脳卒中を治療する際には、生活習慣病を基盤とする一般の脳卒中治療の時とは異なる特殊な考え方や注意または外科手術を必要とすることが少なくない。例えば、もやもや病症例に脳梗塞が生じた場合は、たとえ、それが発症1～2時間後であっても血栓溶解薬組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)を投与してはいけないことになっている¹⁾。また、頭蓋内の脳動脈解離が原因で脳梗塞が生じた場合は、急性期に抗血小板薬や抗凝固薬を投与することは慎重であるべきとされている^{2, 3)}。『脳卒中治療ガイドライン2009』では、このような特殊な脳血管障害を、一般の脳梗塞・脳出血・クモ膜下出血とは区別して「その他の脳血管障害」としてとりあげ、各項目ごとにその治療ガイドラインを作成することになった。「その他の脳血管障害」の中には、高血圧性脳症や脳血管性認知症・脳血管性認知障害も含まれている。

これらの特殊な原因による脳卒中の頻度は少なく、それゆえに多数例を対象にした大規模なRCTなどは殆ど実施されていない。したがって本章の項目における治療の推奨レベルは精々グレードBないしC1程度であるものが多い。ただし、これは大規模エビデンス重視型のグレード評価法ゆえの結果であり、中には、推奨がグレードC1となっても実際には是非施行すべき治療も含まれていることをお断りしておきたい。その典型的な例は高血圧性脳症に際する降圧療法である。高血圧性脳症は、その低頻度ゆえに今後も大規模なRCTが行われることはないであろう。しかし、降圧療法は高血圧性脳症の治療法としてグレードAにランクされるべきものであろう。その他、もやもや病の治療の推奨グレードも臨床現場における評価よりも低いが、これも大規模RCTデータが未だ得られていないための結果である。一方、脳動脈解離による脳卒中や奇異性脳塞栓症は、画像診断法の発達とともに診断率が急速に上昇しつつあり、若年性脳梗塞の主たる原因としても注目を浴びつつある疾患である。これらの疾患の治療法は、診断法の進歩とともに、今後、さらに高いものになっていくであろう。脳血管性認知症は、逆に、独立疾患としての地位が揺らぎつつある病態であり、最近、欧米ではこれをアルツハイマー病の一亜型とみなす傾向にある。それゆえに降圧薬のRCTにおいて認知症全般またはアルツハイマー病がエンドポイントの一つにあげている試験はあっても^{4, 5)}、血管性認知症を単独でエンドポイントにあげている試験はない。その結果、降圧薬がアルツハイマー病の発症予防に有効である

という結論を導き出したRCTはあるが、血管性認知症の予防に有効であるという結論を導き出したRCTはないのが現状である。

本章の各項目に記載されている治療の推奨グレードを評価するに際しては、単にA、B、Cという最終評価をみるだけでなく、以上のような事情がグレード決定に影響していることを理解して頂ければ幸いである。

引用文献

- 1) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針 2005年10月. 脳卒中 2005 ; 27 : 327-354
- 2) Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. Front Neurol Neurosci 2005 ; 20 : 160-173
- 3) Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. Stroke 2007 ; 38 : 2605-2611
- 4) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WHs, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998 ; 352 : 1347-1351
- 5) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1069-1075

1. 頭蓋内・外動脈解離

1-1. 頭蓋内・外動脈解離の
内科的治療(抗血栓療法)

推奨

1. 虚血症状を発症した頭蓋外頸部動脈解離では、急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮すべきである(グレードC1)。
2. 虚血発症の頭蓋内動脈解離でも急性期に抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮しても良い(グレードC1)。しかし、頭蓋内解離ではクモ膜下出血発症の危険性もあるので、解離部に瘤形成が明らかな場合には抗血栓療法は控えるべきである(グレードC2)。
3. 虚血発症の脳動脈解離における再発予防では、抗血栓療法(抗凝固療法または抗血小板療法)を考慮すべきである。解離部の所見は時間経過とともに変化するので、3か月毎に画像検査を行い、その所見をもとに抗血栓療法の変更や継続の必要性を考慮する(グレードC1)。

注1：本項と関連する「II. 脳梗塞・TIA 2-1. 脳動脈解離」p74を参照。

●エビデンス

脳血管の動脈解離は欧米では頭蓋内の内頸動脈に多いのに対し、わが国では頭蓋内の椎骨動脈に多くみられる^{1, 2)}(IIa)。頭蓋外の動脈解離に伴う脳卒中は解離が頭蓋内に進展する場合を除き、ほぼすべてが脳虚血であるが、頭蓋内解離では脳虚血に加え、クモ膜下出血の発症例も少なくない^{1, 2)}(III)。したがって、同じ虚血発症の脳動脈解離であっても、解離の部位別に治療方針を考える必要がある。

頭蓋外解離では解離に伴う脳虚血の主な機序は解離部に形成される血栓によるartery-to-artery embolismと考えられており、急性期からの抗凝固療法(ヘパリン、続いてワルファリン)が推奨されている^{3, 5)}(IV)。しかし、これまでに抗凝固療法の効果を検証するためのRCTは実施されていないため、有効性に関する科学的根拠はない。また、抗凝固療法と抗血小板療法の効果を比較検討したRCTもない。Cochrane Database of Systematic Reviewによる非ランダム化試験や症例シリーズの集計では、抗凝固療法と抗血小板療法の間で転帰の差はみられなかった⁶⁾(IIa)。Dreierらは急性期のヘパリン治療により狭窄が閉塞に進展した5例を報告し、抗凝固療法は壁内血腫を拡大させて脳虚血を悪化させる可能性を指摘している⁷⁾(III)。また、頭蓋外解離に対して血栓溶解療法を行った報告も散見される。Georgiadisらの50例の静注、15例の局所動注報告例の集計では、血栓溶解療法による明らかな有害事象はみられていない⁸⁾(III)が、有効性についての科学的根拠は不十分である。また、大動脈解離の伸展による脳動脈解離では、大動脈解離の悪化、大動脈瘤破裂の危険性があることから血栓溶解療法は禁忌である⁹⁾(III)。

虚血発症の頭蓋内動脈解離では頻度は少ないが、解離性脳動脈瘤の破綻によるクモ膜下

出血の危険性があることから一般に急性期の抗凝固療法は控えるべきであるとされている^{10, 11)} (Ⅲ)。頭蓋内動脈解離81例に急性期から抗凝固療法を行ったMetsoらの報告では、治療開始後にクモ膜下出血を発症した例はなかった¹²⁾ (Ⅲ)。しかし、頭蓋外解離とは異なり、頭蓋内解離における脳虚血の主因は血行力学的機序と考えられることから、抗凝固療法の効果に対する疑問も提出されている。クモ膜下出血例の多くは画像検査にて解離部に瘤形成がみられることから、明らかな瘤形成がみられるときは、抗血栓療法は禁忌と考えられている^{13, 14)} (Ⅳ)。解離部の画像所見は急性期には短時間のうちに変化しやすいことから、画像検査は繰り返し行う必要がある¹³⁾ (Ⅳ)。

急性期に解離部が完全閉塞しても3～6か月の間に60～80%の症例は再開通することが知られている¹¹⁾ (Ⅳ)。また、この時期を過ぎると脳梗塞の再発、動脈解離の再発の危険性は少ないことも明らかとなっている¹⁵⁻¹⁷⁾ (Ⅲ)。したがって、特に発症から3～6か月に限って抗血栓療法の継続による再発予防を行うことが勧められている^{3, 15)} (Ⅲ)。最初の3か月間はワルファリンによる抗凝固療法を行い、その後は抗血小板薬に変更するのも一つの方法であるが³⁾ (Ⅲ)、この推奨についての科学的根拠はない。可能であれば3か月毎に画像検査を行い、その所見に基づいて抗血栓薬の必要性和薬剤の選択を考慮すべきであろう。原則として6か月以降は解離部に狭窄所見が残存していれば抗血小板薬を継続する。また、画像所見が完全に正常化していれば抗血栓薬を継続する必要はないと考えられる¹³⁾ (Ⅳ)。

引用文献

- 1) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 他. 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報). 脳卒中の外科 1998; 26: 79-86
- 2) 高木誠. 若年層における脳血管障害Update 脳動脈解離. 臨床神経学 2005; 45: 846-848
- 3) Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med 2001; 344: 898-906
- 4) Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. Stroke 2005; 36: 2041-2042
- 5) Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a multicenter prospective study (preliminary report). Neurol Sci 2003; 24 Suppl 1: S4-S7
- 6) Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. Cochrane Database Syst Rev 2003(3): CD000255
- 7) Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, Bohner G, Klingebiel R, Leistner S, et al. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. Cerebrovasc Dis 2004; 18: 296-303
- 8) Georgiadis D, Baumgartner RW. Thrombolysis in cervical artery dissection. Front Neurol Neurosci 2005; 20: 140-146
- 9) Fessler AJ, Alberts MJ. Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. Neurology 2000; 54: 1010
- 10) Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. Front Neurol Neurosci 2005; 20: 160-173
- 11) Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. Stroke 2007; 38: 2605-2611
- 12) Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. Stroke 2007; 38: 1837-1842
- 13) 高木誠. 脳動脈解離(Cerebral artery dissection)の診断と治療の手引き. In: 若年者脳卒中診療の手引き. 循環器病研究委託費12指-2若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する

- る全国多施設共同研究. 大阪：国立循環器病センター内科脳血管部門；2003. p.85-90
- 14) 山脇健盛. 【頭頸部動脈解離】頭頸部動脈解離による虚血性脳血管障害 抗血栓療法への適応に関する議論を含めて. 神経内科 2003；59：385-391
 - 15) Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. Clin Exp Hypertens 2006；28：365-370
 - 16) Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection：a population-based study. Neurology 2006；67：1809-1812
 - 17) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack：a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke：co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention：the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation 2006；113：e409-e449

1. 頭蓋内・外動脈解離

1-2. 頭蓋内・外動脈解離の外科治療

推奨

1. 出血性脳動脈解離では、発症後再出血をきたすことが多く早期の診断および治療が望ましい(グレード C1)。外科的治療が選択された場合には、出血後24時間以内の早期施行が望ましい(グレード C1)。
2. 非出血性脳動脈解離では、自然歴が不明であり保存的治療が選択されることが多いが、その場合MRIもしくは血管撮影などによる経時的観察を行うことが望ましい(グレード C1)。
3. 直達手術と血管内治療はそれぞれ利点および欠点があり、その適応は症例によって検討する(グレード C1)。直達手術は血行再建が必要な場合には有用であるが、血管内治療は低侵襲でより早期に治療開始が可能であり、外科的治療法として選択されることが多い(グレード C1)。再出血予防の観点から、病変部トラッピング術が行われることが望ましいが、困難な場合には親動脈近位部閉塞術を考慮する(グレード C1)。

●エビデンス

クモ膜下出血で発症した破裂解離性脳動脈病変における最も強力な転帰不良因子は再出血であり、再出血の発生頻度は14～69%とされている¹⁾(Ⅲ)。再出血は特に発症後24時間以内に生じることが多く¹⁻⁸⁾(Ⅲ)、早期の外科的治療が予後を改善する⁹⁾(Ⅲ)。特に入院時の重症グレード、再出血、脳血管撮影上のpearl-string signは予後不良因子であり、これらの症例は、急性期に積極的に再出血予防を行う対象となる¹⁰⁾(Ⅲ)。

虚血発症の脳動脈解離症例の経過中に3.4%にクモ膜下出血を生じており、抗凝固薬や抗血小板薬の投与には注意が必要である¹¹⁾(Ⅱb)。頭痛や頸部痛のみで発症した解離性椎骨動脈瘤で、血管撮影による経過観察では病変部は70%が改善し、15%は変化なく、15%は閉塞または拡張した¹²⁾(Ⅲ)。しかし、最初の2週間以内は出血しやすいため安静と血圧管理を行い、1、2週後にMRIあるいは血管撮影を行い、比較的大きな動脈瘤様拡張があり、改善傾向がないか増大するもの、安全に治療ができると考えられるもの、十分なインフォームドコンセントを行い患者が治療を希望した場合に血管内治療が考慮される¹³⁾(Ⅲ)。

解離性椎骨動脈瘤に対する、近位部椎骨動脈閉塞後に再出血や瘤増大が報告されており、病変部分をtrappingすることが再出血予防のためには最も有効であると考えられる^{5, 14, 15)}(Ⅲ)。

Trappingの方法には直達手術と血管内手術がある。直達手術では遠位部のclippingが技術的に困難であり、周囲を傷つける可能性が高いという理由で、最近では血管内手術により拡張部を含めて親動脈を閉塞するinternal trappingを行う報告も多い^{5, 8)}(Ⅲ)。

解離性椎骨脳底動脈瘤26例中、internal trappingが施行された12例では再還流や再出血は認めなかったが、近位部閉塞が施行された解離性椎骨脳底動脈瘤14例では、2例(14.3%)で再還流を認めたためtrapping術を追加施行し、2例(14.3%)で再出血を認めた¹⁶⁾(Ⅲ)。

優位側椎骨動脈に解離を認めた例においてinternal trapping術に先立ちballoon test occlusionが施行されたが、stump pressureが65~100mmHgと高値で、閉塞前の血圧に対する比(stump pressure%)が87~100%であり、近位閉塞では解離部位への血流は残存し、再破裂予防効果は不十分であると考えられる⁵⁾(Ⅲ)。

後下小脳動脈(PICA)分岐部を含んだ解離性椎骨動脈瘤に対しては、trappingとPICA血行再建を同時に行える急性期直達手術が有用と考えられ、また直達術ではPICA分岐部、あるいは穿通枝と動脈瘤の解離部位との位置関係を直視下にとらえ、確実な血管の温存とtrappingが可能である⁸⁾(Ⅲ)。

PICA分岐部と解離性動脈瘤病変部が離れている症例ではinternal trappingで安全に治療でき、PICA起始部に病変が及んだ症例でもballoon test occlusionで術前評価を行い、必要であれば外科的血行再建術を併用することで安全に治療できる¹⁷⁾(Ⅲ)。

椎骨動脈合流部から約14mmの部位から穿通枝が分岐し始めるため¹⁸⁾(Ⅲ)、PICAの位置に関係なく椎骨動脈合流部近傍のtrappingや塞栓術などでは穿通枝障害の危険があることに留意する必要がある¹⁵⁾(Ⅳ)。

頭蓋内血管性病変に対するステント使用の有効性も報告されてきており、今後血管内治療における一つの選択肢となる可能性が示唆される^{19, 20)}(Ⅲ)。

引用文献

- 1) 小野純一, 平井伸治, 芹澤徹, 他. 椎骨脳底動脈系解離性動脈病変の転帰決定因子 再出血に影響を及ぼす因子の検討. 脳神経外科ジャーナル 2002; 11: 265-270
- 2) Anxionnat R, de Melo Neto JF, Bracard S, Lacour JC, Pinelli C, Civit T, et al. Treatment of hemorrhagic intracranial dissections. Neurosurgery 2003; 53: 289-301
- 3) Sugiu K, Tokunaga K, Watanabe K, Sasahara W, Ono S, Tamiya T, et al. Emergent endovascular treatment of ruptured vertebral artery dissecting aneurysms. Neuroradiology 2005; 47: 158-164
- 4) 水谷徹. 【動脈瘤と動脈解離の最前線】脳の血管 脳動脈本幹動脈瘤の手術治療-急性解離性脳動脈瘤を中心として. 医学のあゆみ 2001; 別冊(動脈瘤と動脈解離の最前線): 101-105
- 5) 倉田彰, 萩原宏之, 湯澤泉, 他. 破裂解離性椎骨動脈瘤の臨床像およびコイル塞栓術の有用性について. Neurosurgical Emergency 2004; 9: 24-34
- 6) 杉生憲志, 徳永浩司, 伊達勲. 解剖を中心とした脳神経手術手技 破裂急性期椎骨動脈解離性動脈瘤に対する血管内治療. Neurological Surgery 2004; 32: 1229-1238
- 7) 杉生憲志, 徳永浩司, 渡邊恭一, 他. 破裂解離性椎骨動脈瘤に対する血管内治療 その有用性と最近経験した合併症からの教訓. 脳卒中の外科 2005; 33: 200-205
- 8) 田辺英紀, 田村陽史, 住岡真也, 他. 【出血発症のPICA involved dissection aneurysm】PICA分岐部解離性椎骨動脈瘤に対する直達手術. 脳卒中の外科 2005; 33: 147-154
- 9) 小野純一, 山浦晶, 小林茂樹, 他. Brain Attackの最前線 解離性脳動脈瘤 破裂解離性動脈病変の治療選択 椎骨脳底動脈系62例の分析から. The Mt. Fuji Workshop on CVD 2000; 18: 95-98
- 10) Yamada M, Kitahara T, Kurata A, Fujii K, Miyasaka Y. Intracranial vertebral artery dissection with subarachnoid hemorrhage: clinical characteristics and outcomes in conservatively treated patients. J Neurosurg 2004; 101: 25-30
- 11) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 他. 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報). 脳

卒中_の外科1998；26：79-86

- 12) 八木伸一, 吉岡秀幸, 八木貴, 他. 【非出血性解離性脳動脈瘤の治療方針】疼痛発症頭蓋内解離性椎骨動脈瘤の治療方針. 脳卒中_の外科 2005；33：14-19
- 13) 内藤功, 高玉真, 宮本直子, 他. 【非出血性解離性脳動脈瘤の治療方針】非出血性解離性椎骨動脈瘤の治療指針. 脳卒中_の外科 2005；33：406-413
- 14) 安井敏裕, 岸廣成, 小宮山雅樹, 他. Brain Attack最前線 解離性動脈瘤 急性期破裂解離性椎骨動脈瘤の治療方針. The Mt. Fuji Workshop on CVD 2000；18：92-94
- 15) 中村貢, 藤田敦史, 甲村英二, 他. 椎骨動脈解離性病変に対する瘤様拡張部塞栓術. 脳卒中_の外科 2005；33：167-173
- 16) Rabinov JD, Hellinger FR, Morris PP, Ogilvy CS, Putman CM. Endovascular management of vertebrobasilar dissecting aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2003；24：1421-1428
- 17) Iihara K, Sakai N, Murao K, Sakai H, Higashi T, Kogure S, et al. Dissecting aneurysms of the vertebral artery : a management strategy. J Neurosurg 2002；97：259-267
- 18) Mahmood A, Dujovny M, Torche M, Dragovic L, Ausman JI. Microvascular anatomy of foramen caecum medulla oblongatae. J Neurosurg 1991；75：299-304
- 19) Felber S, Henkes H, Weber W, Miloslavski E, Brew S, Kuhne D. Treatment of extracranial and intracranial aneurysms and arteriovenous fistulae using stent grafts. Neurosurgery 2004；55：631-639
- 20) Joo JY, Ahn JY, Chung YS, Han IB, Chung SS, Yoon PH, et al. Treatment of intra- and extracranial arterial dissections using stents and embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2005；28：595-602

2. もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)

2-1. もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)の外科治療

推奨

虚血症状を呈するWillis動脈輪閉塞症(もやもや病)に対しては血行再建術が有効である(グレードB)。

●エビデンス

1) 手術適応

虚血発作を呈するもやもや病に対しては血行再建術を行うことにより、一過性脳虚血発作の改善、脳梗塞のリスクの軽減、術後ADL(activities of daily living)の改善、長期的高次脳機能予後の改善が得られることが報告されている¹⁻⁸⁾(IIb)。SPECTやPETなどにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例に対しては血行再建術を施行することにより脳循環代謝の改善が報告されている^{1, 8, 9)}(IIb)。

2) 手術手技

もやもや病に対する血行再建術の方法としては浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術(STA-MCA吻合術)を代表とする直接血行再建術とencephalo-myo-synangiosis(EMS)、encephalo-arterio-synangiosis(EAS)、encephalo-duro-synangiosis(EDS)、multiple burr hole surgeryやそれらの組み合わせを用いた間接血行再建術が用いられる。両者それぞれ、あるいは両者の組み合わせによる脳循環代謝の改善に伴う虚血発作の改善、脳梗塞のリスクの軽減、術後ADLの改善、長期的高次脳機能予後の改善が報告されている¹⁻⁹⁾(IIb)。成人例では間接血行再建術単独による効果は少なく直接血行再建術を含めた術式が有効である¹⁰⁾。小児例においては直接血行再建術を含めた術式、間接血行再建術単独の予後改善効果がそれぞれ報告されている¹¹⁾(IIb)、¹²⁾(Ib)。

3) 周術期管理

周術期は非手術側も含めた虚血性合併症に留意し血圧維持、normocapneaに保ち十分な水分補給を行う¹³⁾(III)。血行再建術後急性期の神経症状出現時には脳循環動態の評価による過灌流症候群などの病態把握が有用であるとの報告がある¹⁴⁾(III)。

4) 術後評価

血行再建術の効果はPETやSPECTによる脳循環代謝の評価が有用である^{1, 8, 9)}。バイパスの発達の評価には、脳血管撮影だけでなくMRAも有用であることが知られている^{15, 16)}(III)。

引用文献

- 1) Morimoto M, Iwama T, Hashimoto N, Kojima A, Hayashida K. Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease : haemodynamic evaluation by positron emission tomography. Acta Neurochir (Wien) 1999 ; 141 : 377-384
- 2) 宮本享, 永田泉, 唐澤淳, 他. もやもや病に対する直接バイパスの長期予後. 脳卒中の外科 2000 ; 28 : 111-114
- 3) Choi JU, Kim DS, Kim EY, Lee KC. Natural history of moyamoya disease : Comparison of

- activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg* 1997 ; 99 Suppl 2 : S11-S18
- 4) Scott RM, Smith JL, Robertson RL, Madsen JR, Soriano SG, Rockoff MA. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg* 2004 ; 100(2 Suppl Pediatrics) : 142-149
 - 5) 松島善治, 青柳傑, 成相直, 他. 小児もやもや病患者のWechsler知能テストによる長期知能予後 Encephalo-duro-arterio-synangiosis施行後10年以上経過した患者の検討. *小児の脳神経* 1996 ; 21 : 232-238
 - 6) Kawaguchi T, Fujita S, Hosoda K, Shose Y, Hamano S, Iwakura M, et al. Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg* 1996 ; 84 : 468-476
 - 7) Houkin K, Kuroda S, Nakayama N. Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am* 2001 ; 12 : 575-584
 - 8) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Mitsumori K. Regional cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 1995 ; 11 : 584-590
 - 9) Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, Suzuki SO, Nomura T, Fukui M. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease : a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1994 ; 81 : 843-850
 - 10) Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, Nagamine Y. Indirect revascularization for moyamoya disease : Is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol* 1996 ; 45 : 548-549
 - 11) Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, Fujii K, Fukui M, Hasuo K. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients - Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* 1992 ; 31 : 401-405
 - 12) Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* 1997 ; 28 : 1170-1173
 - 13) Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y. The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery* 1996 ; 38 : 1120-1126
 - 14) Fujimura M, Kaneta T, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T. Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery - middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol* 2007 ; 67 : 273-282
 - 15) Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Ishikawa T, Nonaka T. How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst* 2004 ; 20 : 734-741
 - 16) Honda M, Kitagawa N, Tsutsumi K, Morikawa M, Nagata I, Kaminogo M. Magnetic resonance angiography evaluation of external carotid artery tributaries in moyamoya disease. *Surg Neurol* 2005 ; 64 : 325-330

2. もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)

2-2. もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)の内科治療

推奨

もやもや病の内科的治療として抗血小板薬の服用が勧められる(グレードC1)。

●エビデンス

もやもや病の内科的治療は、脳卒中急性期、慢性期の再発予防、無症候性もやもや病に大別される。

1) 脳卒中急性期

虚血発作で発症した場合、まず留意すべきことは組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)による血栓溶解療法の適応はない点である。日本脳卒中学会が発刊しているrt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針ではrt-PA療法の禁忌項目にもやもや病があげられている¹⁾。成人の脳梗塞発症では、アテローム血栓性脳梗塞の治療に準じて脳保護薬エダラボン、抗血栓薬オザグレルナトリウム、アルガトロバン、アスピリンなどの使用が推奨されるが²⁾、エビデンスはないもののこれら薬剤がもやもや病が原因となって発症する脳梗塞に対しても有効とされている(Ⅲ)。脳浮腫、頭蓋内圧亢進をきたすような大梗塞では、グリセロールが有効との報告がある(Ⅲ)。また発熱に対しては解熱薬、痙攣発作に対しては抗痙攣薬、血糖の適正な管理、血中酸素飽和度の維持のための酸素吸入、重症症例への抗潰瘍薬の予防投与なども脳梗塞急性期治療一般に対する例として有効と考えられている(Ⅲ)。人工呼吸管理が必要な場合は、血中炭酸ガス分圧が40mmHgを下回らないようにすべきである。血压管理も他の脳梗塞の治療に準じて、急性期には降圧しないことを原則とすべきと考えられる(Ⅲ)。

小児において脳虚血発作で発症したもやもや病の治療に関しては、報告が少ない。一般的に小児脳梗塞の治療でエビデンスのあるものは鎌状赤血球症に起因するものへの輸血療法だけである。しかし動脈解離、心奇形、心疾患に起因する脳梗塞では抗凝固療法が推奨されている。もやもや病ではアスピリン(1~5 mg/kg)による抗血小板療法が有効であるとの報告がある(Ⅲ)。痙攣発作に対しては抗痙攣薬を使用する。脳保護薬としてわが国で認可されているエダラボンは、小児脳梗塞に対しては未認可であるが、小児使用例における市販後調査が行われており、もやもや病38例を含む128例での使用状況、副作用発現頻度、有効性が報告されている。使用量は成人用量を参考に決定している場合が多く、1日平均投与量は 1.2 ± 0.4 mg/kg、平均11日間の投与で、副作用は119例中6例(5%)で重篤な肝障害が1例のみで成人での副作用発現頻度と同等または少なかった。神経徴候、日常生活動作、意識障害レベルを参考とした有効性は68.1%であった。有効性に関するエビデンスは乏しいものの小児脳梗塞急性期でエダラボンの使用を考慮しても良いと考えられる。

出血発作で発症した成人もやもや病患者では、脳出血の治療に準じて、収縮期血圧180 mmHg以上、拡張期血圧105 mmHg以上または平均血圧130 mmHg以上を呈する場合は降圧療法が有効と考えられる。使用中の抗血小板薬は中止し、抗凝固療法も直ちに中止し、ビタミンK、血液製剤(新鮮凍結血漿、第Ⅸ因子複合体)の使用を考慮する(Ⅲ)。

2) 慢性期の再発予防

虚血発作で発症したもやもや病では、再発予防を目的として外科治療の適応がまず検討されるべきである。内科的にはアスピリンの内服が推奨されるが、長期アスピリン投与は症状が虚血性から出血性に変わる可能性があるため注意を要する(Ⅲ)。MRI T2*による微小脳出血出現の定期的な観察が出血発作予防のため有効かどうかは今後の検討課題である³⁾。アスピリン不耐性の場合や、アスピリンで虚血発作を抑制できない場合は、チエノピリジン系薬剤のクロピドグレルが推奨される。クロピドグレルは小児でもアスピリン同様耐容能、安全性に優れている⁴⁾。しかしアスピリンとクロピドグレルの長期間の併用は出血合併症を起こすリスクが高いと考えられる。特にもやもや病で著明な脳萎縮が存在する場合、脆弱なもやもや血管が豊富に存在する場合は、抗血小板薬の併用は脳出血リスクを高めるとの報告がある⁵⁾(Ⅲ)。

脳卒中危険因子の管理は、脳卒中一般に準じて行う。高血圧に対しては降圧療法、脂質異常症に対しては脂質改善療法、糖尿病に対しては適切な血糖管理、禁煙、肥満者では減量指導などを行う。生活指導面では、もやもや病の症状誘発は過呼吸による場合が多いため、熱い食事(麺類、スープなど)、激しい運動、笛など楽器吹奏、風船などを控えるようにする(Ⅲ)。幼小児では啼泣が症状誘発の機会となるため、啼泣を避けるようにすることが望ましい。

3) 無症候性もやもや病の内科的管理

無症候性であってももやもや病と診断された症例は、経過観察中に虚血性、出血性を問わず脳血管イベントを発生しやすい⁵⁾。基礎疾患(動脈硬化、血管炎など)を有する類もやもや病と異なり原因不明のもやもや病では血管病変を阻止する有効な手段がないため、無症候性とはいえ将来の脳卒中発症予防のため外科治療を考慮して良い。内科的には慢性期の再発予防に準じて危険因子の管理、生活指導を行う(Ⅲ)。抗血小板薬の使用は、成人では出血発症が半数近くを占めるため無症候例に対しては使用を考慮しない。

引用文献

- 1) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラザー)静注療法指針部会. rt-PA(アルテプラザー)静注療法適正治療指針 2005年10月. 脳卒中 2005 ; 27 : 327-354
- 2) DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke : The UK and Chest guidelines. Lancet Neurol 2005 ; 4 : 432-436
- 3) Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, et al. Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease : T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. J Neurosurg 2005 ; 102 : 470-475
- 4) Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. Stroke 2006 ; 37 : 1120-1122
- 5) Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y. Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease : results of multicenter survey in Japan. Stroke , 2007 ; 38 : 1430-1435

2. もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)

2-3. もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)の出血発症例に対する治療

推奨

出血型もやもや病において、外科的血行再建術が再出血率を低下させるという報告がある一方、内科的治療との有意差を認めないという報告がある。手術を行うことを考慮しても良い(グレードC1)。

●エビデンス

もやもや病における頭蓋内出血は生命予後、機能予後を悪化させる最大の因子である¹⁾(Ⅲ)。出血の原因として、拡張した側副血行路血管(もやもや血管)の血行力学的負荷による破綻や、もやもや血管上に形成される末梢性動脈瘤の破裂などが推測されている。出血型もやもや病における再出血率は7.09%/年という報告がある²⁾(Ⅲ)。

再出血予防のための治療指針は確立していない。もやもや病に対する直接血行再建術後の脳血管造影ではもやもや血管の消退や末梢性動脈瘤の消失が観察されることが報告されており^{3, 4)}(Ⅲ)、これら側副血行路血管への血行力学的負荷が軽減している可能性が推測されることから、再出血予防効果が期待できるという説がある。直接血行再建術を施行した虚血型もやもや病患者では、その後の長期追跡において非手術例と比較して出血転化が少ないとの報告がある⁵⁾(Ⅲ)。

出血型に対して血行再建手術を行った群は内科的治療のみの群と比較して有意に再出血発作が少なかったとする報告や⁶⁾(Ⅲ)、出血型に対して直接血行再建術を施行することで再出血および虚血発作が有意に低減するとの報告がある^{7, 8)}(Ⅲ)。一方、血行再建術の再出血予防効果を否定する報告がある⁹⁻¹¹⁾(Ⅲ)。出血型に対する間接血行再建術は虚血型と比べて効果が劣り、血管新生ならびにもやもや血管の減少が得られないことが多いとの報告がある¹²⁾(Ⅲ)。なお、出血発症もやもや病に対する血行再建術は虚血発作も含めた脳血管イベント予防効果が報告されており⁷⁾、虚血発作を有する出血発症もやもや病に対しては血行再建術が有効と考えられる。

直接血行再建術の再出血予防効果の有無を検証するためのrandomized controlled trialが、2001年より開始され現在進行中である〔Japanese Adult Moyamoya (JAM) Trial〕¹³⁾(Ⅰb)。JAM Trialは出血型もやもや病例において、両側大脳半球への直接血行再建術を行う群と、内科的治療のみを行う群とを無作為振り分けにより決定し、その後5年間の経過観察を行う多施設共同研究であり、その結果が注目される。

引用文献

- 1) Han DH, Kwon OK, Byun BJ, Choi BY, Choi CW, Choi JU, et al. A co-operative study : clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. Acta Neurochir (Wien) 2000 ; 142 : 1263-1273
- 2) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. J Neurosurg 2000 ; 93 : 976-980

- 3) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Abe H. Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease : Report of three cases. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 463-467
- 4) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S. Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 1996 ; 27 : 1342-1346
- 5) Miyamoto S, Akiyama Y, Nagata I, Karasawa J, Nozaki K, Hashimoto N, et al. Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 1998 ; 5 (5) : e5
- 6) 唐澤淳, 細井和貴, 細井和貴. 成人出血性もやもや病における血行再建術. In : 厚生労働省 特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班 平成12年度総括・分担研究報告書 2001. p.55-58
- 7) Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T. Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* 2000 ; 93 : 397-401
- 8) 中川一郎, 川口正一郎, 飯田淳一, 他. 出血発症もやもや病に対する直接血行再建術の効果および長期的予後について. *脳卒中の外科* 2004 ; 32 : 416-420
- 9) 鈴木諭, 松島俊夫, 池崎清信, 他. 成人モヤモヤ病の外科治療 出血型を中心として. *脳卒中の外科* 1992 ; 20 : 463-467
- 10) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y. Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage : An extensive follow-Up study. *Stroke* 1999 ; 30 : 2272-2276
- 11) Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, Miyasaka Y, Fukui M. The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2: S194-S195
- 12) Aoki N. Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of moyamoya disease : unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol* 1993 ; 40 : 372-377
- 13) Miyamoto S. Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset - The Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004 ; 44 : 218-219

3. 奇異性脳塞栓症(卵円孔開存を含む)

推奨

1. 奇異性脳塞栓症の栓子となり得る深部静脈血栓症の再発予防に抗凝固療法が有効であり、INR 2.0~3.0の範囲でコントロールすることが推奨される(グレードA)。
2. 卵円孔開存を有する脳梗塞症例で深部静脈血栓症がある場合は、1. に準じ、抗凝固療法(INR2.0~3.0)の適応と考えられる(グレードA)。深部静脈血栓症がない場合は、抗血小板療法(アスピリン325mg/日)でも抗凝固療法と同等の再発予防効果が期待される(グレードB)。
3. 卵円孔開存例への脳梗塞一次予防としての抗血栓療法は勧められない(グレードC2)。
4. 卵円孔開存を介する奇異性脳塞栓症の再発予防に外科的閉鎖術や経皮的カテーテル卵円孔閉鎖術を考慮しても良い(グレードC1)。
5. 肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の再発予防に経皮的カテーテル塞栓術を考慮しても良い(グレードC1)。

●エビデンス

一般剖検の集計によれば卵円孔開存の有病率は26%と報告されている¹⁾。卵円孔開存があっても、静脈内血栓が形成され、かつ右左シャントが生じなければ奇異性脳塞栓症は生じ得ないことから、卵円孔開存が検出された脳梗塞の全てが奇異性脳塞栓症というわけではない。ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に卵円孔開存を合併している症例も少なくない。したがって奇異性脳塞栓は脳塞栓症を示唆する神経放射線学的特徴、深部静脈血栓症、他の塞栓源の有無、および腹圧のかかる動作との関連性を考慮に入れて診断されるべきである²⁾。

奇異性脳塞栓症の栓子と成り得る深部静脈血栓症の予防に抗凝固療法が有効であり、一般にINR2.0~3.0の範囲でコントロールすることが推奨される^{3,7)}(Ia)。本邦の心房細動を塞栓源とする心原性脳塞栓症の二次予防に関する観察研究で、高齢者(70歳以上)では、INRが2.6を超えると出血性合併症が急増すると報告されていることから(IIb)、高齢者では2.0~2.6でコントロールすることが安全と思われる⁸⁾。常用量ワルファリン療法(INR2.0~3.0)を半年間行った後、低用量ワルファリン療法(INR1.5~2.0)を長期間行うことの有効性も報告されている⁹⁾(Ib)。

卵円孔開存を伴う脳梗塞で深部静脈血栓症がある場合はワルファリン療法(INR2.0~3.0)の良い適応と考えられる^{3,7)}(Ia)。特に心房中隔瘤を有する場合は、少なくともINR1.7未満を避ける必要性が指摘されている¹⁰⁾(III)。心房中隔瘤は卵円孔開存に合併する

と脳梗塞再発のリスクが高くなるとの報告¹¹⁾(Ⅱb)や原因不明の脳梗塞の独立した危険因子であるとの報告がある¹²⁾(Ⅲ)が、心房中隔瘤のリスクを支持しない研究もある¹³⁾(Ⅰb)。卵円孔開存における脳梗塞再発の他のリスクとして、2回以上の脳梗塞の既往が指摘されている¹⁴⁾(Ⅲ)。

深部静脈血栓症や肺塞栓および他の塞栓源性心疾患がなく、脳梗塞の既往のみを有している卵円孔開存症例における抗血栓療法を研究したPatent Foramen Ovale(PFO) in Cryptogenic Stroke Study(PICSS)¹³⁾(Ⅰb)によれば、卵円孔のサイズや心房中隔瘤の有無に拘わらず、ワルファリン(INR1.4~2.8)でもアスピリン(325mg/日)でも治療効果は同等であったという。

卵円孔開存の有病率は26%にも達する一方で、卵円孔開存における奇異性脳塞栓症の発症頻度が著しく高いわけではないので、卵円孔開存に対する脳梗塞の一次予防は行われていない(Ⅳ)。

再発予防に卵円孔開存を外科的に閉鎖する手術や経皮的カテーテル卵円孔閉鎖術が開発されているが、有用性は確立していない¹⁵⁻¹⁹⁾(Ⅱb)。卵円孔開存と片頭痛の関連性が指摘され、経皮的カテーテル卵円孔閉鎖術が片頭痛の改善をもたらすとの報告がある¹⁷⁾(Ⅱb)。

肺動静脈瘻を介する奇異性脳塞栓症における肺動静脈瘻の経皮的カテーテル塞栓術の再発予防効果が指摘されているが、その有用性は確立していない²⁰⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005 ; 112 : 1063-1072
- 2) Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K. Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* 2005 ; 44 : 434-438
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年度合同研究班報告). 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Circulation Journal* 2004 ; 68(Suppl IV) : 1079-1134
- 4) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1661-1665
- 5) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 393-398
- 6) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 901-907, Erratum in : *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 298
- 7) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 165-169
- 8) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-1188
- 9) Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous

- thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1425-1434
- 10) 永野恵子, 大坪亮一, 矢坂正弘, 他. 卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究. 超音波診断による深部静脈血栓との関連から. *臨床神経学* 2004 ; 44 : 7-13
 - 11) Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1740-1746
 - 12) 神田直昭, 矢坂正弘, 大坪亮一, 他. 虚血性脳血管障害における右左シャント及び心房中隔瘤の意義 コントラスト経食道心エコー図による検討. *臨床神経学* 1998 ; 38 : 213-218
 - 13) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale : patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002 ; 105 : 2625-2631
 - 14) Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 347-350
 - 15) Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale : systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001 ; 94 : 699-703
 - 16) Klotz S, Tjan TD, Berendes E, Droste DW, Scheld HH, Schmid C. Surgical closure of combined symptomatic patent foramen ovale and atrial septum aneurysm for prevention of recurrent cerebral emboli. *J Card Surg* 2005 ; 20 : 370-374
 - 17) Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale : a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003 ; 16 : 39-42
 - 18) Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, Rehders TC, Korber T, Weber F, et al. Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol* 2005 ; 18 : 173-179
 - 19) Demkow M, Ruzylo W, Kepka C, Pruszczyk P, Opuchlik A, Szyluk B, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Kardiol Pol* 2004 ; 61 : 101-109
 - 20) Kimura K, Minematsu K, Nakajima M. Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 311-313

4. 脳静脈・静脈洞閉塞症

推奨

1. 抗凝固療法が第一選択となる(グレードB)。出血を伴う例でもヘパリンの使用は禁忌ではない(グレードC1)。
2. 血栓溶解療法の効果は十分立証されていないが、重症例あるいは抗凝固療法によって改善のみられない症例に血栓溶解薬(ウロキナーゼあるいは組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の局所投与を試みても良い(グレードC1)。
頭蓋内出血を伴う例では、ヘパリンとt-PAの併用は出血を助長する危険があり、使用すべきでない(グレードD)。
3. 痙攣を生じた場合には抗痙攣薬を投与する(グレードB)。
4. 頭蓋内圧亢進症状のある場合、グリセロールなどを使用する(グレードC1)。

注1：本項と関連する「II. 脳梗塞・TIA 2-3. 脳静脈・静脈洞閉塞症」p76を参照。

●エビデンス

本症に対する抗凝固薬の有用性を検討したRCTはこれまで2つの比較的少数例での報告があるのみである^{1, 2)}。Einhauplら¹⁾は、1991年、RCTの結果ヘパリン(未分画ヘパリン)の静注がプラセボに比し有意に機能ならびに生命予後を改善したと報告している(Ib)。また、retrospective studyであるが、頭蓋内出血を伴う症例でもヘパリンを使用したほうが予後は良好であった(IIb)。発症数日以内の急性期の症例で、側頭葉出血がなく、少なくとも24時間血腫の増大がない例では、抗凝固療法は安全に施行できるという³⁾(III)。一方、低分子ヘパリンとプラセボの二重盲検試験の結果では、ヘパリン治療がやや有効な結果であったが、両者間に有意差を認めなかった²⁾。しかし、この治療によって脳内出血を伴う症例が増悪したり、新たな出血が出現したりすることはなく、ヘパリンの安全性は確認された。これらの報告は、いずれも症例数が十分ではなく、メタアナリシスによる有効性の証明はないが、いずれの報告も抗凝固治療によって本症の死亡や後遺症が減少することを示している^{4, 5)}(IV)。未分画ヘパリン(静注)と低分子ヘパリン(皮下注)の効果は一般にはほぼ同等と考えられており、いずれもが安全、かつ効果的に使用できると思われる⁵⁾が、それらの優劣を脳静脈・静脈洞閉塞症で比較検討した報告はない。

経口の抗凝固薬(ワルファリン)についての、比較対照試験はこれまで施行されていないが、日常臨床の場で広く用いられている。ヘパリンから経口抗凝固薬への切り替えの時期、さらにはどの位の期間経口薬を継続するかについてのコンセンサスはないが、De Bruijnの報告²⁾では、ヘパリンを3週間、ついで経口抗凝固薬を10週間使用している。経口抗凝固薬は、アンチトロンビン欠乏症や2回以上のエピソードがあって再発のリスクが高いと考えられる例では、永続的に内服を継続することが推奨されている⁴⁾(IV)。3～6か月間

の経口抗凝固薬に引き続き、抗血小板薬の内服を推奨する意見もある⁶⁾が十分な根拠はない。

血栓溶解療法については、全身的あるいはカテーテルを用いて局所的にウロキナーゼ、t-PAなどを投与し良好な結果を得たとする報告があるが、いずれも症例報告の域を出ていない。これまでにRCTによる検討はなく、その有効性、安全性は確立されていない⁴⁾(Ⅳ)、^{7, 8)}(Ⅲ)。ヘパリン静注にrt-PAの局所投与を併用したFreyらの報告⁹⁾では、血流の再開とともに症状が改善する例が見られたが、一方治療開始前に頭蓋内出血を伴っていた例ではさらに出血を助長するので併用はすべきでないとしている。現段階では、抗凝固薬の使用によっても症状が増悪する場合、あるいは入院時に昏睡を呈し予後不良と思われる場合などに、血栓溶解療法が選択肢の一つになる^{4, 7)}(Ⅳ)。

なお、抗凝固療法と血栓溶解療法を比較した報告はなされていない。

抗痙攣薬の一次予防、二次予防についての比較対照試験はこれまで施行されていない¹⁰⁾ものの、一般に、痙攣を認める例では、抗痙攣薬の投与はほぼ必須と考えられている⁴⁾(Ⅳ)。

浸透圧利尿薬の有効性についても比較対照試験によるデータは得られていない。しかし、本症では高頻度に頭蓋内圧亢進・脳浮腫を伴うことから、そのような場合浸透圧利尿薬の投与が必要となる。わが国では5%果糖加10%グリセリン液(グリセロールなど)、D-マンニトールなどの浸透圧利尿薬が用いられるが、一般にはrebound現象が弱い点で前者がより好んで使用されている。

引用文献

- 1) Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991 ; 338 : 597-600
- 2) de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999 ; 30 : 484-488
- 3) Wingerchuk DM, Wijidicks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction : factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 : 25-30
- 4) Einhaupl K, Boussier MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 553-559
- 5) Stam J, de Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4) : CD002005
- 6) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke : co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 ; 37 : 577-617
- 7) Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis : a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15 : 159-166
- 8) Ciccone A, Canhao P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1) : CD003693
- 9) Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis : combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999 ; 30 : 489-494
- 10) Kwan J, Guenther A. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3) : CD005501

5. 脳アミロイドアンギオパチー

推奨

1. 脳アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血に対する血腫吸引術が、保存的療法よりも予後が良いという科学的根拠はない(グレードC1)。
2. MRIグラディエントエコー法で皮質・皮質下微小出血が多数みられた場合、脳アミロイドアンギオパチーである可能性を考慮する。また、葉型脳出血の既往があり、アポリポ蛋白E(ApoE)遺伝子 $\epsilon 2$ アリル($\epsilon 2$)あるいは $\epsilon 4$ を有する患者では、脳出血再発のリスクが高く、このような症例に血栓溶解療法や抗凝固療法を行うと、さらに脳出血のリスクを増加する可能性があり勧められない(グレードC2)。
3. 主に亜急性白質脳症の病像を呈する脳アミロイドアンギオパチー関連血管炎あるいは炎症では免疫抑制薬投与を考慮する(グレードC1)。

●エビデンス

脳アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血に対し外科的処置(血腫吸引術、ドレナージ、脳室-腹腔シャント、生検、葉切除術など)を行い、その手術が原因で15例中1例のみに脳出血が再発したとする報告¹⁾(Ⅲ)や手術例の54%が予後良好であったとする報告²⁾(Ⅲ)がある一方で、急性期に血腫吸引術を行い、予後不良であった複数例の報告もある³⁾(Ⅲ)。

MRIグラディエントエコー法でみられる皮質・皮質下微小出血の数は、進行した高血圧症例に比較し、脳アミロイドアンギオパチー症例で多いとの報告がある⁴⁾(Ⅱb)。また、アポリポ蛋白E(ApoE) $\epsilon 2$ あるいは $\epsilon 4$ は葉型脳出血の独立した危険因子であり⁵⁾(Ⅱb)、脳出血再発リスクも高い⁶⁾(Ⅱb)。

一方、血栓溶解療法後に脳出血をきたして組織学的検討が行われた症例10例のうち、脳アミロイドアンギオパチーは7例で、同年代での脳アミロイドアンギオパチー症例の割合に比較して高率であった⁷⁾(Ⅲ)。また、65歳以上のワルファリン内服中の脳出血例の69%が葉型出血であり、葉型出血11例中7例で脳アミロイドアンギオパチーを認めた⁸⁾(Ⅲ)。

脳アミロイドアンギオパチーに伴う亜急性白質脳症では、病理学的に血管周囲あるいは血管壁内の炎症所見がみられ、副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドなどの免疫抑制薬によって臨床症候が改善した症例群が報告されている⁹⁻¹¹⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, Kalnins R, Masters CL. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. Stroke 1991 ; 22 : 456-461
- 2) Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. Postoperative outcome of 37

- patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999 ; 30 : 29-33
- 3) Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, Villemure JG, Pokrupa R. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991 ; 29 : 712-718
 - 4) Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007 ; 258 : 111-114
 - 5) Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage : preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002 ; 33 : 1190-1196
 - 6) O' Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 240-245
 - 7) McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 484-492
 - 8) Rosand J, Hylek EM, O' Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy : a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000 ; 55 : 947-951
 - 9) Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 250-256
 - 10) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, Mazanti I, Gray F, Mikol J, et al. A β -related angiitis : primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005 ; 128 : 500-515
 - 11) Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007 ; 68 : 1411-1416

6. その他の脳血管障害

6-1. 線維筋性形成異常症

推奨

線維筋性形成異常症(fibromuscular dysplasia : FMD)の治療には、経時的な画像検査による経過観察と降圧治療が推奨される(グレードC1)。症候性病変に対しては、外科的治療あるいは血管内治療が推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

一過性脳虚血発作や脳梗塞、頭痛、眩暈などの臨床症候を有する線維筋性形成異常症において、主幹動脈の高度狭窄病変や解離性病変に対して、血管内治療や外科的治療を積極的に推奨する報告が散見される¹⁻⁵⁾(Ⅲ)。その一方で、頭頸部線維筋性形成異常症の自然経過については見解が分かれており、なかには脳血管造影検査あるいは超音波検査上で狭窄病変の進行を認める症例がある一方で、病状の進行が遅い無症候性の軽度狭窄病変から中等度狭窄病変に対しては経過観察や降圧治療で十分対処できるとする報告もある^{2, 6-8)}(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Olin JW. Recognizing and managing fibromuscular dysplasia. Cleve Clin J Med 2007 ; 74 : 273-274, 277-282
- 2) Arning C, Grzyska U. Color Doppler imaging of cervicocephalic fibromuscular dysplasia. Cardiovasc Ultrasound 2004 ; 2 : 7
- 3) Van Damme H, Sakalihan N, Limet R. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery. Personal experience with 13 cases and literature review. Acta Chir Belg. 1999 ; 99 : 163-168
- 4) Chiche L, Bahnini A, Koskas F, Kieffer E. Occlusive fibromuscular disease of arteries supplying the brain : results of surgical treatment. Ann Vasc Surg 1997 ; 11 : 496-504
- 5) Curry TK, Messina LM. Fibromuscular dysplasia : when is intervention warranted? Semin Vasc Surg 2003 ; 16 : 190-199
- 6) Stewart MT, Moritz MW, Smith RB 3rd, Fulenwider JT, Perdue GD. The natural history of carotid fibromuscular dysplasia. J Vasc Surg 1986 ; 3 : 305-310
- 7) Wells RP, Smith RR. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery : a long term follow-up. Neurosurgery 1982 ; 10 : 39-43
- 8) Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2007 ; 2 : 28

6. その他の脳血管障害

6-2. 大動脈炎症候群

推奨

1. 大動脈炎症候群(高安動脈炎)の治療においては、活動期には血沈およびCRP(C reactive protein)を指標に炎症症候と臨床症候に対応しながら、副腎皮質ステロイドの投与量を調節し、MR angiographyあるいはCT angiographyによる大動脈や腎動脈狭窄病変の経時的な観察を推奨する¹⁾(グレードC1)。合併する血栓症の予防には、抗血小板薬や抗凝固薬の投与が推奨される^{2, 3)}(グレードC1)。
2. 適切な内科的治療にもかかわらず、頻回な失神発作やめまいのため生活に支障をきたしている場合や、脳虚血による視力障害が出現した場合には血行再建術が推奨される²⁻⁶⁾(グレードC1)。

●エビデンス

大動脈炎症候群は進行性の疾患であるが、活動期に脳虚血症状を呈する場合には、神経学的脱落症状を悪化させずに活動期を乗り越え安定期を迎えることが重要である。近年ではMRIやCTによる血管造影検査の普及が本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため以前と比べて予後が著しく改善している^{1, 2)}(Ⅲ)。予後を決定するもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全症による鬱血性心不全、虚血性心疾患、心筋梗塞、解離性大動脈瘤、大動脈瘤破裂である。

内科療法としては、炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドを使用し、血沈やCRPを指標とした炎症反応の程度と臨床症状に応じて投与量を加減しながら継続的、あるいは間歇的に投与する¹⁾(Ⅲ)。炎症反応が強い場合は、1日量プレドニゾン20～30mgで開始するが、症状、年齢により適宜調整する¹⁾(Ⅲ)。合併する血栓症の予防には、抗血小板薬や抗凝固薬が使用される^{2, 3)}(Ⅲ)。

手術適応は、そのときの炎症反応の程度ではなく、脳虚血症状の重症度を目安に決定すべきとされている⁴⁾(Ⅲ)。薬物治療が無効で、頻回に脳虚血症状を起こし、さらに将来大規模な心臓外科的手術(例えば大動脈弁置換術など)が必要で、その際の脳血流を維持することが必須と考えられる場合には血行再建術の手術適応とされる^{4, 5)}(Ⅲ)。一方、血管内手術は、未だ議論の余地が残されており、間瀬らの検討では、ステント留置術を施行した3例中の2例に再狭窄を認めたとしている⁶⁾(Ⅲ)。血行再建術の方法は個々の症例の頭頸部血流動態や血管の状態に最適なものを選択する必要性があり、そのためには負荷試験を含めた脳循環代謝評価や胸部CTなどによる十分な検討が必要である^{3, 6)}(Ⅲ)。

引用文献

- 1) 大動脈炎症候群(高安動脈炎) [Internet]. 東京：財団法人難病医学研究財団/難病情報センター；2008 May 7 [cited 2009 Jan 16]. Available from : <http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/>

065_i.htm

- 2) Kim HJ, Suh DC, Kim JK, Kim SJ, Lee JH, Choi CG, et al. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings. Clin Imaging 2005 ; 29 : 79-85
- 3) Kumral E, Evyapan D, Aksu K, Keser G, Kabasakal Y, Balkir K. Microembolus detection in patients with Takayasu's arteritis. Stroke 2002 ; 33 : 712-716
- 4) Tada Y, Sato O, Ohshima A, Miyata T, Shindo S. Surgical treatment of Takayasu arteritis. Heart Vessels Suppl 1992 ; 7 : 159-167
- 5) 松本 隆, 山田和雄, 間瀬光人, 他. 高安病による両側総頸動脈狭窄症に対する内胸動脈—内頸動脈吻合術. 脳卒中の外科 1998 ; 26 : 206-210
- 6) 間瀬光人, 山田和雄, 梅村淳, 他. 【Large Vessel Diseasesへの治療戦略 現状と将来の展望】大動脈炎症候群に伴う頸動脈閉塞病変の血行再建術. The Mt. Fuji Workshop on CVD 2003 ; 21 : 27-32

6. その他の脳血管障害

6-3. 高血圧性脳症

推奨

高血圧性脳症の治療に際しては、迅速な降圧が推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

高血圧性脳症は、厳密な定義では、1時間以内に迅速な降圧を必要とする高血圧緊急症(hypertensive emergency)に含まれるが、高血圧性急迫症(hypertensive urgencies)あるいは高血圧危機(hypertensive crisis)などの用語と混同して用いられることもあり、その定義に関しては必ずしも統一されていない。血圧に関しては、高血圧緊急症に用いられる収縮期血圧が180mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上というJNC7¹⁾の定義が最も広く受け入れられている。

高血圧性脳症は、症例数が少ないために、多数例におけるRCTは殆んど行われておらず、多くの臨床試験では高血圧緊急症の中に含まれている。高血圧性脳症を対象として行われた臨床試験では、Ca拮抗薬(ニカルジピン)が推奨されている²⁻⁵⁾。(IIb)。

引用文献

- 1) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. JAMA 2003 ; 289 : 2560-2572
- 2) Cerebral symptoms and blood pressure during parenteral administration of chlorpromazine, dihydralazine and diazoxide. Danish multicentre study on acute severe hypertension. Acta Med Scand Suppl 1983 ; 678 : 51-60
- 3) Krogsgaard AR, McNair A, Hilden T, Nielsen PE. Reversibility of cerebral symptoms in severe hypertension in relation to acute antihypertensive therapy. Danish Multicenter Study. Acta Med Scand 1986 ; 220 : 25-31
- 4) McNair A, Krogsgaard AR, Hilden T, Nielsen PE. Severe hypertension with cerebral symptoms treated with furosemide, fractionated diazoxide or dihydralazine. Danish Multicenter Study. Acta Med Scand 1986 ; 220 : 15-23
- 5) McNair A, Krogsgaard AR, Hilden T, Nielsen PE. Reversibility of cerebral symptoms in severe hypertension in relation to acute antihypertensive therapy. Danish Multicenter study. Acta Med Scand Suppl 1985 ; 693 : 107-110

6. その他の脳血管障害

6-4. 血管性認知症、血管性認知障害

推奨

1. 血管性認知症および血管性認知障害の予防には、脳卒中危険因子の管理が重要で、とくに中年期の血圧管理が老年期の認知機能に影響する。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、Ca拮抗薬などの降圧薬が推奨される(グレードB)。
2. 血管性認知症の中核症状の治療には、ドネペジル(附記参照)(グレードB)、galantamine(グレードB)、rivastigmine(グレードC1)のコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)、およびNMDA受容体阻害薬であるmemantine(グレードB)が推奨される(ただし本邦未承認)。脳梗塞後の意欲低下に対してはニセルゴリンが推奨される(グレードB)。血管性認知症を含めた認知症の治療に対するイチョウ葉エキス効果に関しては十分なエビデンスはない(グレードC1)。

(附記)

いずれの降圧薬にも「血管性認知症の予防」という保険適応はない。ドネペジルは、アルツハイマー病の治療に対して承認されているが、血管性認知症に対しては本邦未承認。Galantamine、rivastigmine、memantineも本邦未承認で、現在アルツハイマー病に対して臨床治験中。ニセルゴリンは、「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対してのみ保険上承認されている。イチョウ葉エキスは、わが国では健康食品として扱われている。

●エビデンス

血管性認知症(vascular dementia: VaD)は、認知症の原因疾患としては、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)に次いで多く、脳血管障害(cerebrovascular disease: CVD)に起因する認知症で、脳血管障害と認知症の間に因果関係が存在するものと定義される。血管性認知症の原因には、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血に加えて脳循環不全、低灌流、白質病変などの病型も含まれる。かつては、無症候性脳血管障害も含めて、脳血管障害を有する認知症のほとんどが血管性認知症に分類されていたが、現在の考え方では、脳血管障害はアルツハイマー病の増悪因子と見做されており、「脳血管障害を有するアルツハイマー病(AD with CVD)」という概念も広く受け容れられている。したがって、脳血管障害を有する認知症が全て血管性認知症という訳ではない。さらに最近では認知症に至らない比較的軽症の認知機能障害までも包含した血管性認知障害(vascular cognitive impairment: VCI)という概念が提唱され、軽症の認知機能障害を含めて幅広く捉えて病早期から治療を開始すべきとされている。

しかしながら、血管性認知障害の定義にも2通りあり、①脳血管障害に起因する軽症の認知機能障害から血管性認知症までを包含する広義の考え方と、②認知症には至らない軽症の認知機能障害のみを指す狭義の考え方があり、研究者の立場によって用語の使い方が

異なる。血管性認知症とアルツハイマー病には、危険因子や病理学的所見など共通する点も指摘されていることから、両者を厳密に区別せずに混合型認知症(mixed dementia)と見做す考え方も受け容れられつつある。

血管性認知症および血管性認知障害の予防には、脳卒中危険因子の管理が有効とされている。

①中年期の血圧管理が老年期の認知機能に影響を及ぼすことは数多くの疫学研究から示唆されている。高齢者収縮期高血圧患者を対象に行われた大規模臨床試験(Syst-Eur)¹⁾では、CCB(ニトレンジピン)投与群では、血管性認知症を含めた認知症発症率が対照群よりも55%低減し、さらに対照群では観察期間中に認知機能の低下がみられたが、実薬群で軽度ながら改善した(Ia)。70歳以上の高血圧患者を対象にARB(カンデサルタン)の降圧治療の有用性を検証した大規模臨床試験(SCOPE)²⁾では、MMSEが24~28点の症例において認知機能の低下と脳卒中発症のリスクを低減させた(Ib)。日本も参加した脳卒中の二次予防を目的とした大規模臨床試験(PROGRESS)³⁾において、ACE阻害薬(ペリンドプリル)および利尿薬(インダパミド)を投与した患者群では、脳卒中の再発が有意に抑制され、さらに血管性認知症およびアルツハイマー病の発症が有意に低く、認知機能低下を示した症例も有意に少なかった(Ia)。

したがって、血圧の厳格な管理は脳卒中の再発を抑制するのみならず、認知機能の低下や認知症の発症を予防すると考えられている。同様にその他の降圧薬を用いた大規模臨床試験においても、実薬群において血管性認知症を含めた認知症の発症が抑制されるという結果が報告されている⁴⁶⁾。しかしながら、こうした大規模臨床試験のメタアナリシスの結果は、脳卒中の既往のない症例に降圧薬を投与したときの短期間の観察では、認知症発症のリスク軽減効果は確定的ではないと指摘している⁷⁾。

②認知症に対するアスピリンを含めた非ステロイド性消炎鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)の予防効果については、厳密な意味でのRCTは行われていないが、複数の臨床試験の結果からアルツハイマー病に対してリスクを低減する可能性が報告されている(IIa)⁸⁾。一方、血管性認知症に対するRCTの結果は未だ報告されていない。オーストラリアの70歳以上の15,000人を対象とした血管性認知症の一次予防に対する低用量アスピリンの効果を検証する大規模臨床試験(ASPREE)が現在進行中である⁹⁾。

③スタチンによる認知症の発症抑制を示す報告¹⁰⁾もあるが、否定的な報告が相次ぎ、アルツハイマー病に対する抑制効果は証明されていない¹¹⁾。血管性認知症に対しては発症抑制効果を示す報告¹²⁾もある(Ib)。

血管性認知症の中核症状の治療について概説する。

④コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルはNINDS-AIRENの診断基準に沿って診断された血管性認知症において、二重盲検無作為割付臨床試験^{13, 14)}で、プラセボ群に対して認知機能の有意の改善が認められた(Ia)。galantamineも同様に、二重盲検無作為割付臨床試験^{15, 16)}で、血管性認知症および脳血管障害を有するアルツハイマー病においてプラセボ群と比較して有意の改善が得られた(Ia)。rivastigmineはオープン試験¹⁷⁾においてプラセボ群に比べて有効性が示された(Ib)。血管性認知症にコリンエステラーゼ阻害薬が奏効する理由として、皮質下の虚血性病変によりコリン作動神経回路が損傷されていることや、アルツハイマー病の病理が共存することなどがあげられている。

⑤NMDA受容体阻害薬のmemantineも、galantamineと同様に、二重盲検無作為割付臨

床試験¹⁸⁻²⁰⁾で、血管性認知症および脳血管障害を有するアルツハイマー病においてプラセボ群と比較して有意の改善が得られた(Ia)。

⑥複数の臨床試験の結果²¹⁾から、ニセルゴリンは、血管性認知障害の認知機能の改善に有用性が示され、わが国では「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対して保険適応を有する(Ia)。nimodipine(本邦未承認)も複数の臨床試験の結果²²⁾から、血管性認知症と混合型認知症の治療に有用性が示された(Ib)。イチョウ葉エキス(Gingko biloba)は複数の臨床試験結果²³⁾から血管性認知症を含む認知症の治療に有効性あり(Ib)。抑肝散は小数例の臨床試験²⁴⁾で周辺症状の改善に有効であった(IIb)。

引用文献

- 1) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347-1351
- 2) Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes : Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 1052-1059
- 3) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1069-1075
- 4) Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ; 59 : 863-868
- 5) Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1999 ; 12 : 1130-1134
- 6) Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006 ; 20 : 177-185
- 7) McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2) : CD004034
- 8) Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, Kurland LT, Kokman E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease : a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 951-955
- 9) Nelson M, Reid C, Beilin L, Donnan G, Johnston C, Krum H, et al. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly : Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). *Drugs Aging* 2003 ; 20 : 897-903
- 10) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1439-1443
- 11) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al. Statin use and the risk of incident dementia : the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1047-1051

- 12) Suribhatla S, Dennis MS, Potter JF. A study of statin use in the prevention of cognitive impairment of vascular origin in the UK. *J Neurol Sci* 2005 ; 229-230 : 147-150
- 13) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia : a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 ; 61 : 479-486
- 14) Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia : combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005 ; 20 : 338-344
- 15) Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease : a randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1283-1290
- 16) Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia : a randomized trial. *Neurology* 2007 ; 69 : 448-458
- 17) Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia : a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003 ; 18 : 265-272
- 18) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia : a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002 ; 33 : 1834-1839
- 19) Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002 ; 17 : 297-305
- 20) Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 782-792
- 21) Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol* 1999 ; 6 : 313-322
- 22) Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial : a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 2000 ; 175 : 116-123
- 23) Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996 ; 29 : 47-56
- 24) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 248-252