

心原性脳卒中の病態と予防

矢野 捷 介*

はじめに

近年、我が国における食生活や身体活動などの生活習慣が変化するに伴って、脳卒中の発症率や死亡率も変わってきた。図1は、我が国の死亡統計における年齢調整死亡率の年次推移を示したものである¹⁾。脳血管疾患(脳卒中)は1950年代に死因の第1位になり、1965年まで増え続けたのち、1970年をピークとして下降し始めている。その後、1981年には悪性新生物に、1985年には心疾患に抜

かれて、最近では第3位になっている。このような状況下で近年脳卒中に対する国民の関心が薄れる傾向がある。しかし、脳卒中は寝た切りや痴呆などの原因となる重篤な病態であり、その発症によってADLやQOLを著しく損なって、本人はもとより家族や身内の身体的、精神的負担も大きく、医療経済的にも社会的な大きな問題であることに変わりはない。脳卒中にはいくつかの病型がある。高血圧性細小動脈病変に起因するいわゆる日本人型の脳卒中として脳出血やラクナ梗塞があ

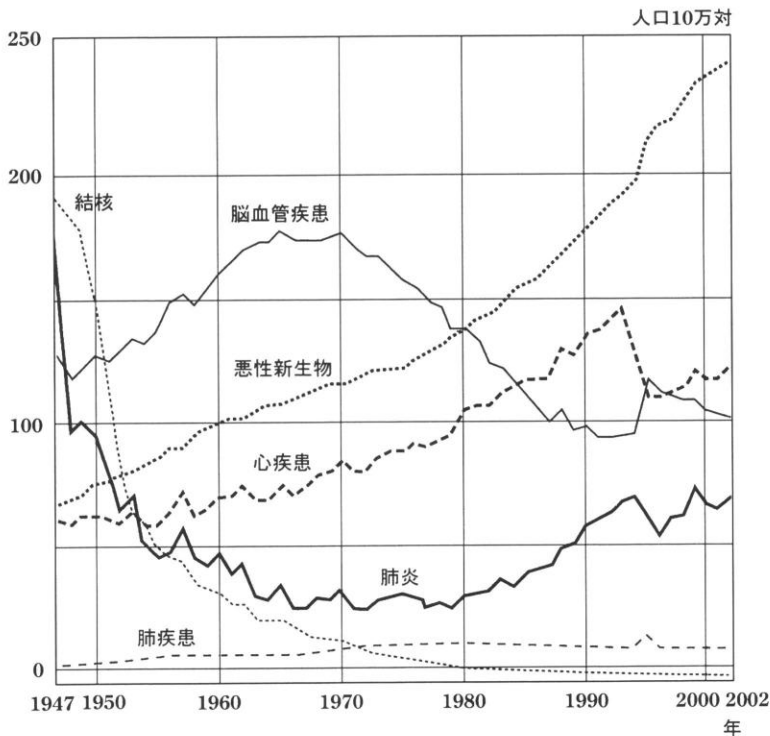


図1 我が国の主要死因別死亡率の年次推移(文献1より改変)

*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環病態制御内科学

り、欧米人型の脳卒中といわれ、粥状動脈硬化を基盤として発症してくるアテローム血栓性脳梗塞や心房細動を最も重要な原因として発症してくる心原性脳卒中(脳梗塞)などがある。本稿では、人口の高齢化が急速に進むなかで今後もさらに増えることが予想される心原性脳卒中中の病態および予防の概略を心房細動との関連で述べる。

心原性脳卒中中の頻度

脳卒中中の病型と発症頻度は時代とともに変化している。日本人型の脳卒中といわれて以前には最も多かった脳出血やラクナ梗塞は高血圧のコントロールによって近年その発症が減少し、欧米人型の脳卒中といわれるアテローム血栓性脳梗塞や心原性脳卒中が食生活の欧米化や人口の高齢化によって増えている。図2は厚生労働省「人口動態統計」からの抜粋で、脳血管疾患(脳卒中)全体、脳出血および脳梗塞それぞれにおける年齢調整死亡率の年次推移を示している²⁾。脳出血と脳梗塞を比較すると、以前には脳出血が脳梗塞よりも高い死亡率を示していたが、1970~1975年頃を境にして両者は逆転して今日に至っている。脳梗塞における心原性脳卒中中の比率については、我が国における最近の調査(J-MUSIC study)によると、脳梗塞16,922例における病型比率はラクナ梗塞36.3%、アテローム血栓性脳梗塞31.1%で、心原性脳卒中(脳梗塞)

は20.5%となっており、全脳梗塞の5分の1を心原性脳梗塞が占めている³⁾。

心原性脳卒中中の原因

心原性脳卒中とは、塞栓源が心臓にあり、主として心内血栓が栓子となって脳血管を閉塞して梗塞を起こしてくるものである。その主要な原因は、心房細動、拡張型心筋症、心筋梗塞、人工弁置換術後、奇異性脳塞栓などである。心房細動は、心臓弁膜症を含む各種心疾患に伴うもののほかに、いわゆる非弁膜症性といわれるものや原因を特定できない心房細動があり、今日では後者による脳梗塞(脳卒中)の発症頻度が高くなっており、その発症率は洞調律例の5~6倍に達するといわれている。拡張型心筋症や心筋梗塞では左室機能の高度低下例や左室瘤形成例などでそのリスクが高く、その他実数は多くないが人工弁置換術後も発症のリスクが高い。奇異性脳塞栓は、右左短絡性心疾患例で深部静脈血栓などの静脈系栓子が心内の右左短絡を介して動脈系に入って起こってくるものであり、原因不明の脳梗塞例では考慮に入れておくべき病態である。なお、心房細動例では高血圧や糖尿病の存在、脳塞栓症や心不全の既往、高齢者であることなどが脳梗塞発症の危険因子として挙げられており、これらの因子は予防を考えるうえで極めて重要な意義を有する。ここで、慢性心

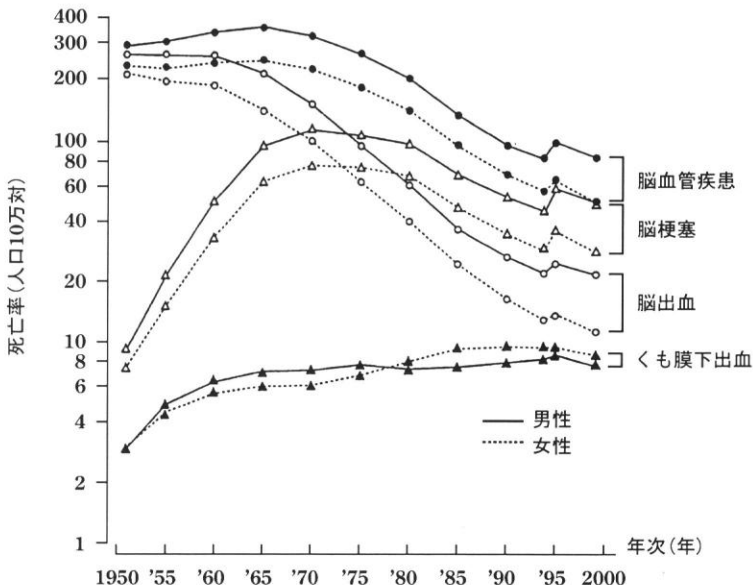


図2 我が国の年齢調整脳卒中死亡率の年次推移(文献2より改変)

房細動そのものが脳梗塞の発症危険因子に対してどのような影響を及ぼすかについて第63回日本循環器学会学術集会で報告した我々の研究成績を紹介する。長崎放射線影響研究所における長期追跡調査対象集団(1958年より1992年の間に2年毎の検診を受けた19,961名)について心電図を記録し、当初の洞調律より心房細動の発症が確認され、その後も心房細動が持続していた206例(男118名, 女88名, 確認時年齢: 男; 68 ± 10 歳, 女; 68 ± 12 歳)を対象として、心房細動確認の6年前より確認4年後まで脳梗塞発症危険因子のうちヘモグロビン, 収縮期血圧, 総コレステロール, 肥満度の4項目の経過を観察した。その結果, 心房細動発症後に総コレステロールと肥満度は変化を認めなかったが, ヘモグロビンは有意に増加し(発症前: 平均13.0g/dl, 後: 13.5g/dl, $p < 0.05$), 収縮期血圧が有意ではないが, 平均144mmHgから138mmHgへ低下した。心房細動発症後に脳血管障害を発症したのは190例で, 脳血管障害発症に対する相対危険率をヘモグロビン, 収縮期血圧, 男性, 加齢について検討してみると, ヘモグロビンが1g/dl増加した場合の危険率は1.43倍と有意な増加を認め, 収縮期血圧が10mmHg低下した場合の相対危険率は0.98倍とやや低下していたが, 有意ではなかった。男女差を比較すると男性の危険率が女性の1.8倍で, 心房細動発症年齢が10歳高くなると危険率が1.28倍と軽度の増加を認めている。以上より本研究からは, とくに心房細動発症後のヘモグロビン増加がその後の脳血管障害の発症に影響していることが考えられた。慢性心房細動と発作性心房細動との間に脳梗塞発症のリスクに差を認めるかどうかについては, Hartらの成績によれば両者間に差を認めないとしている⁴⁾。

心原性脳卒中の発症機序と病態の特徴

心房細動による脳卒中は, そのほとんどが心房内の血流停滞によって血栓が形成され, それが栓子となって発症してくるといわれている。心房細動によって心房内血流停滞が起これると, 左房, とりわけ左心耳に血栓が生じやすく, 経食道心エコー法によれば2.5~25%の症例で心房内血栓が発見され, 心房内モヤモヤエコーも高率に認められる⁵⁾。心房内血流停滞以外の因子も血栓形成に重要な役

割を演じているといわれている。心房細動の不規則な脈拍が血流の乱れを生じて血管内皮細胞に影響を及ぼし, 強力な抗血栓作用を有するNOの産生が低下して血栓形成に関与することを示唆する成績の報告もある⁶⁾。また, 近年, 大動脈弓部の動脈硬化性プラークが心房細動における血栓塞栓症の独立した予測因子であることがStroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF III)試験で示されている⁷⁾。その他, 心房細動における血液成分の異常として血小板の活性化があり, 血栓形成に重要な役割を演じる血小板接着分子P-セレクチンの発現が心房細動例で認められたとする報告がある⁸⁾。心房細動例では血液凝固系が活性化されており, それを示唆する所見として血液凝固能亢進の指標であるD-ダイマーが心房細動例で高値を示したとする成績がある⁹⁾。発作性心房細動例では, 発症より12時間後には血小板活性化や凝固能亢進が起これ始めているという成績があり¹⁰⁾, 発症から比較的早い時期に血液凝固能亢進を認めることは血栓塞栓症の予防を考えるうえで重要な所見である。以上のように心房細動における血栓形成には複数の要因が関与しており, さらなる検討による機序の解明が待たれる。

心原性脳卒中の病態として, 症候学的には, 発症は突発完成型が多い, 意識障害の程度が強い, 失語, 失行, 失認などの大脳皮質症候や同名半盲, 共同偏視などの大脳半球症候を伴いやすい, などの特徴が挙げられる。閉塞しやすい血管は, 中大脳動脈の起始部, 水平部, 終末枝, 後大脳動脈, 脳底動脈遠位部, 上小脳動脈などである。頭部CT像を見ると境界が鮮明で, 梗塞サイズが大きく(図3), 皮質部梗塞を生じやすい(図4)。また血栓の融解によって急激な再疎通が生じやすいので, 出血性梗塞になりやすいことも特徴の一つである(図3, 4)。その他, 再発しやすく, 予後も他の脳血管障害に比較して良くないといわれている。以下に, 我々の関連病院における非弁膜症性心房細動例に発症した脳梗塞の臨床的特徴や予後などを検討した成績を紹介する¹¹⁾。図5は心房細動群37例(男: 19例, 女: 18例), 非心房細動群104例(男: 58例, 女: 46例)の梗塞部位と梗塞サイズを示しているが, 梗塞部位については心房細動群では中大脳動脈皮質枝領域が多く, 非心房細動群では中大

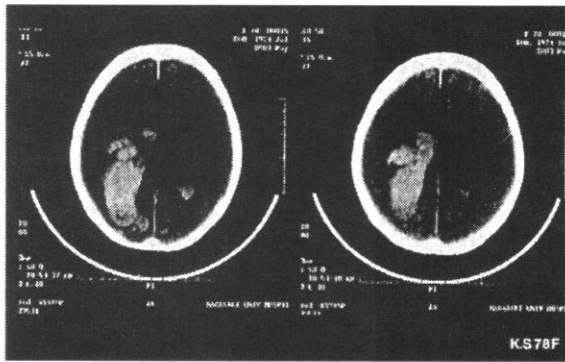


図3 心房細動例における脳梗塞のCT像
梗塞サイズが大きく、出血性梗塞となっている。

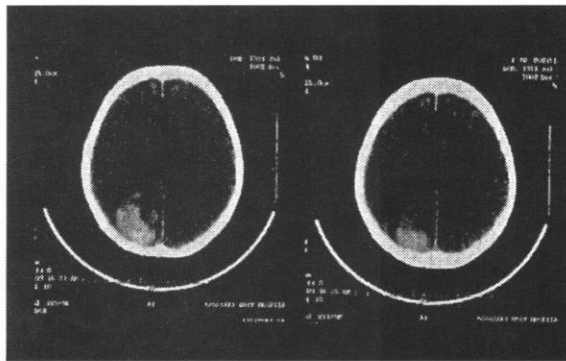


図4 心房細動例における脳梗塞のCT像
皮質部梗塞を起こしている。

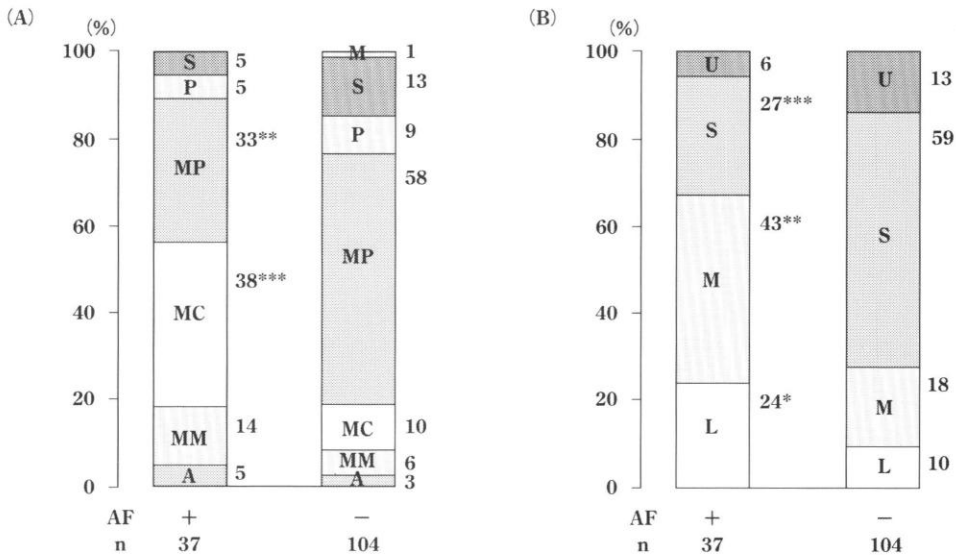


図5 非弁膜症性心房細動における脳梗塞の部位(A)とサイズ(B) (文献 11 より引用)

AF : 心房細動, 梗塞部位について, A : 前大脳動脈領域, MM : 中大脳動脈主幹部領域, MC : 中大脳動脈皮質枝領域, MP : 中大脳動脈穿通枝領域, P : 後大脳動脈領域, S : 小梗塞, M : 多発梗塞
梗塞サイズについて L : 大梗塞(径5cm以上), M : 中梗塞(径3~5cm), S : 小梗塞(径1~3cm), U : 非確認(径0~1cm) * p<0.05 vs AF(-) ** p<0.01 vs AF(-) *** p<0.001 vs AF(-)

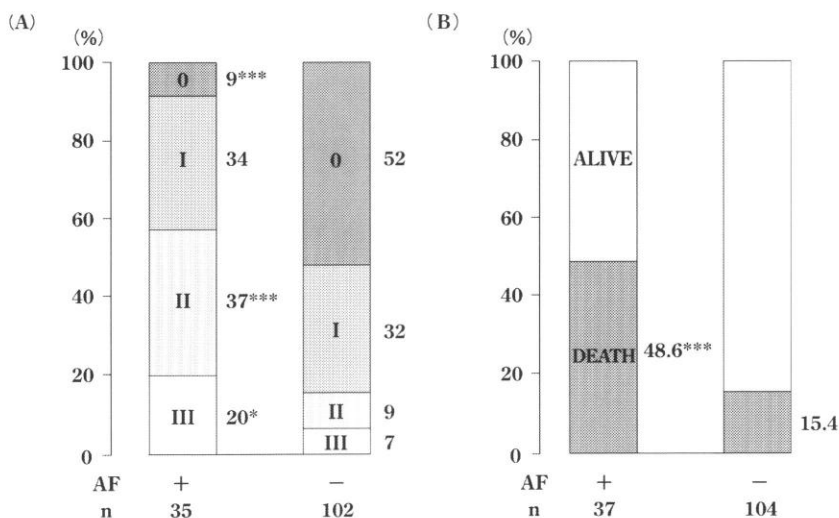


図6 非弁膜症性心房細動における意識レベル(A)と死亡率(B) (文献 11 より引用)
 AF : 心房細動, 意識レベル (Japan Coma Scale); 0(意識清明)~III(いかなる刺激でも覚醒しない)
 * p<0.05 vs AF(-) *** p<0.001 vs AF(-)

脳動脈穿通枝領域に多く認められている。また、梗塞サイズは非心房細動群では小梗塞が多く、径3cm未満が72.1%であったのに対して心房細動群では全体の67%が径3cm以上の中～大梗塞であった。図6は脳梗塞急性期の意識レベルと死亡率であるが、意識レベルはJapan Coma Scaleで判定すると、非心房細動群では意識障害のない例が多く、3-3-9度方式の1桁を含めると84%を占めたのに対して、心房細動群では2桁が37%、3桁が20%と意識レベル低下例が有意に多く認められている。一方、死亡率については、非心房細動群の15.4%に対して、心房細動群では48.6%と有意に高値を示している。図には示していないが、死亡例のなかで急変例は心房細動群に多く、死亡原因も心房細動群では再梗塞の割合が高く、非心房細動群では肺炎などによる全身衰弱の割合が多く認められた。全梗塞例141例における、脳梗塞再発例は心房細動群で38%、非心房細動群で16%と心房細動群に再発例が多かった。以上の成績を見ると、非弁膜症性心房細動例に生じた脳梗塞の臨床所見は先に述べた心原性脳卒中の臨床的特徴を概ね示していた。

心原性脳卒中の予防

心原性脳卒中の予防は一次予防と二次予防に分けられるが、両者における実際の対策は基本的に

はそれほど変わらないので、まとめて概略を述べる。心原性脳卒中の予防に関して、抗凝血薬(ワルファリン)や抗血小板薬(アスピリンなど)が有効であることはこれまでの大規模臨床試験で確認されている。図7は非弁膜症性心房細動例における脳卒中予防の目的で行われた抗血栓療法の大規模臨床試験をメタアナリシスによって解析したもので、脳卒中発症相対リスク減少率を示したものである¹²⁾。ワルファリン、アスピリンともにプラセボに比較してそれぞれ62%、22%の脳卒中発症相対リスク減少率を示しているが、ワルファリンとアスピリンの比較では、アスピリンが36%と劣っていた。心房細動患者の抗血栓療法に関するガイドラインについては内外における関連の学会が単独あるいは合同で作成しているが^{13,14)}、それらの内容については基本的に大きな相違はないようである。ここでは、日本循環器学会学術委員会合同研究班が作成した「心房細動治療(薬物)ガイドライン(JCS 2001)」のなかの「心房細動に対する抗凝血療法と抗血小板療法」を紹介する¹⁴⁾。

図8は心房細動の基礎疾患別、リスク別の抗凝血療法と抗血小板療法をフローチャートで示している。このフローチャートは欧米からの報告に本邦からのデータを加味して作成し、チクロピジンの使用量に関しては日本での標準的な使用量で表示している。リウマチ性弁膜症、僧帽弁逸脱症、僧帽

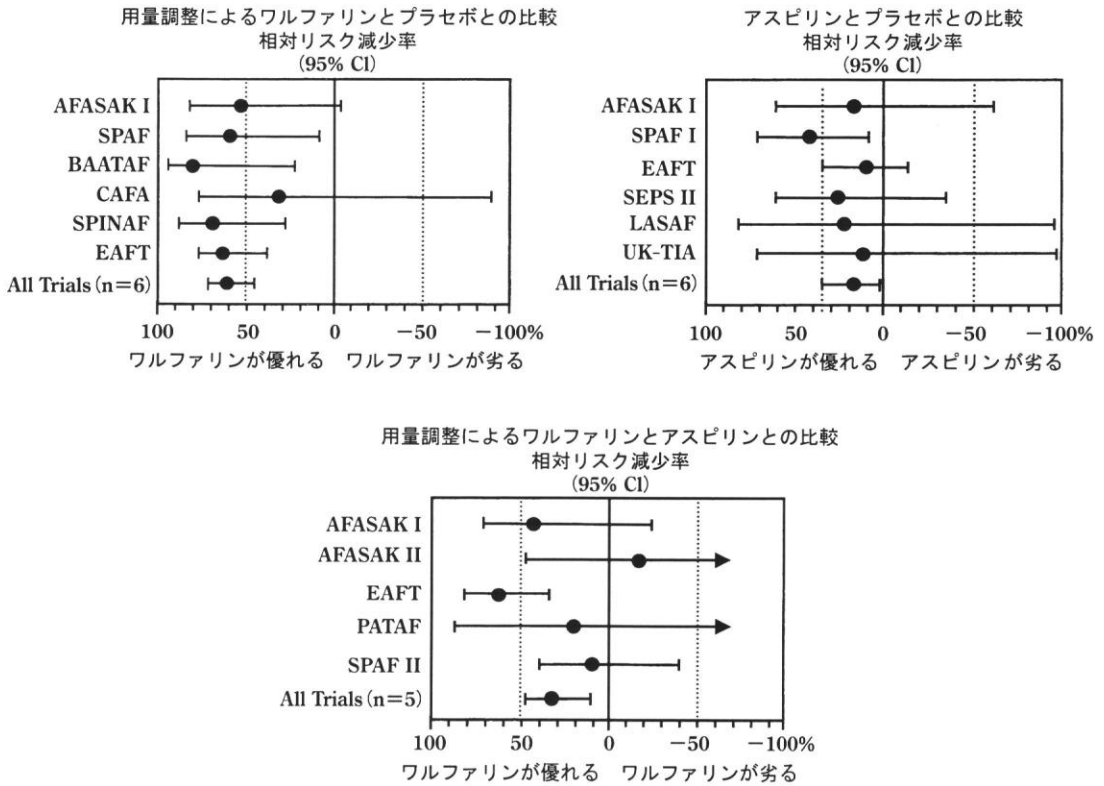


図7 非弁膜症性心房細動例における脳卒中発症リスク減少率(文献12より引用)

弁輪石灰化,さらには生体弁による弁置換術後の心房細動例ではワルファリンによるコントロールをINR 2.0~3.0に調整することが望ましく,そのコントロールで塞栓症を発症した場合にはアスピリンかチクロピジンを加えてコントロールする.機械弁の弁置換術後の心房細動例ではINR 2.5~3.5を目標としてワルファリン量を調整することが勧められる.Caged ball弁やcaged disk弁では必ず抗血小板薬を併用する.Tilting disk弁やbileaflet mechanical弁における抗血小板薬の併用については意見が分かれるが,十分なワルファリン療法にも拘らず塞栓症を発症した例では必ず併用する.非弁膜症性心房細動例では,まず塞栓症の危険因子の有無を調べて,そのいずれかの危険因子があれば抗凝血療法を考慮する.70歳未満ではINR 2.0~3.0を目標とする.70歳以上では,INR 2.2を越えると重篤な出血性合併症がみられはじめ,INRが2.6を越えると急激に出血性合併症が増加する.さらにINR 1.6未満では大梗塞を予防できないので,INR 1.6~2.6を目標とする低用量ワルファリン療法を行う.危険因子のない非弁膜症性

心房細動例では,年齢別に分けて治療方針を決める.60歳未満では抗血栓療法は不要で,60~75歳では抗血小板療法や低用量のワルファリン療法を,75歳より高齢ではINR 1.6~2.6の低用量ワルファリン療法を考慮する.なお,高齢者の非弁膜症性心房細動例におけるINRは1.6~2.6が至適強度のように思われるが,SPAF IIIの成績をみるとINR 1.6~1.9では2.0以上の場合に比較してそれほど差のない低い血栓塞栓発症率であり,高齢者の場合にはこの程度のINRが許容できるのではないかと思われる.最近,抗血栓療法に用いる薬物としてトロンビン阻害薬やXa阻害薬などの有用性が検討され始めている.その一つとして,脳卒中の危険因子を有する非弁膜症性心房細動例を対象として経口トロンビン阻害薬のキシメラガトランとワルファリンの血栓塞栓予防効果を比較する大規模臨床試験(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation III; SPORTIF-III)が行われた¹⁵⁾.その結果,有意差はないが,キシメラガトラン群の方がワルファリン群よりも脳卒中・全身塞栓発症率が少ない傾向を認め(図9),大出血の

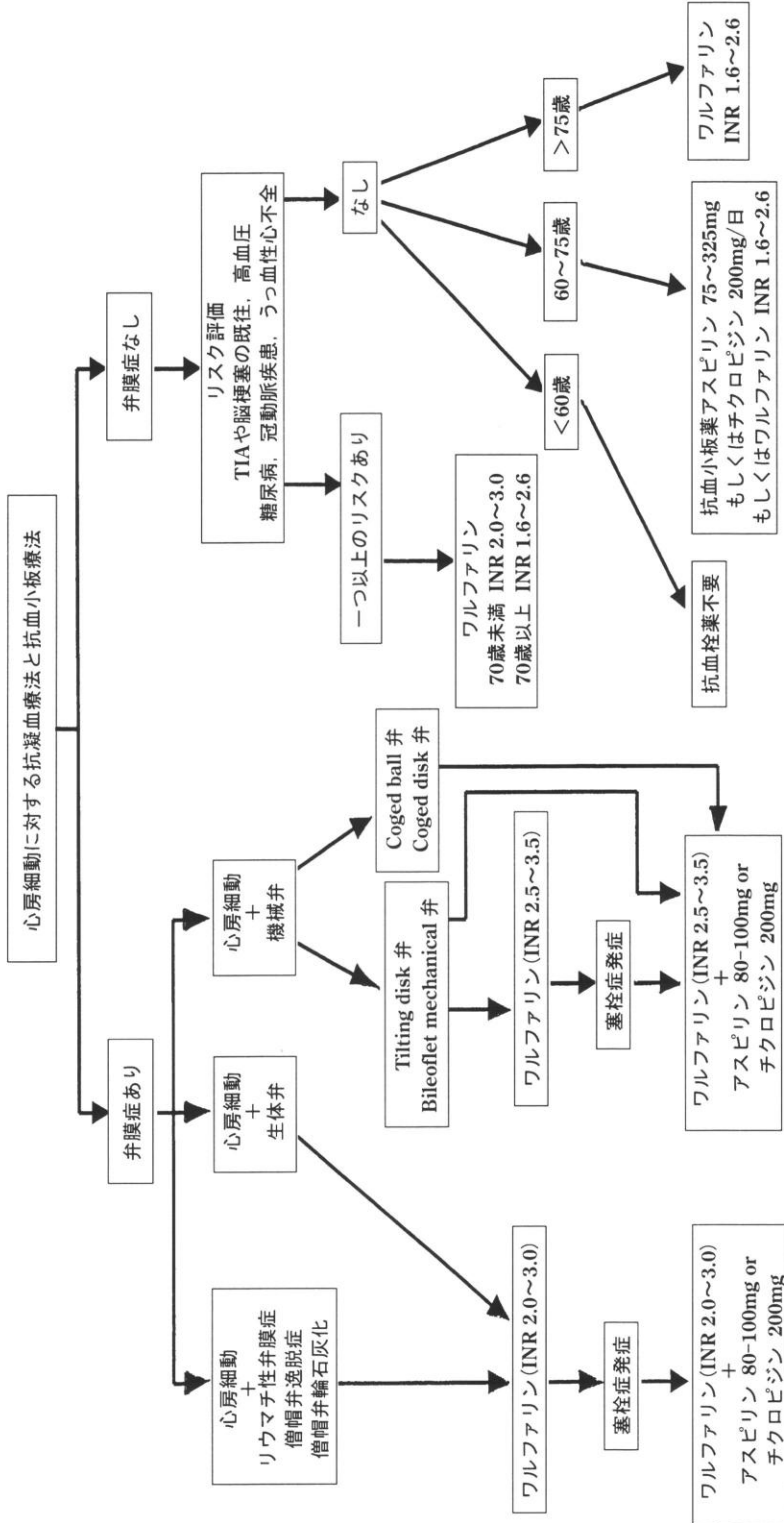


図8 心房細動に対する抗凝血療法と抗血小板療法(文献14より引用)

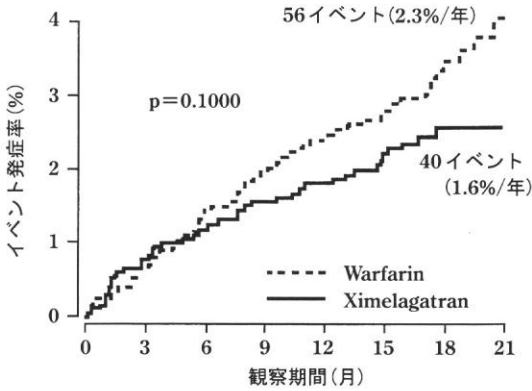


図9 脳卒中の危険因子を有する非弁膜症性心房細動例を対象としたキシメラガトラン(経口トロンピン阻害薬)とワルファリンの血栓塞栓予防効果の比較(SPORTIF III)(文献15より引用)

発症率もキシメラガトラン群が1.3%、ワルファリン群が1.9%とキシメラガトラン群の方が少ない傾向を認めたので、画期的な治療薬として期待されたが、肝機能障害の問題が残った。この種の薬物についてはさらなる検討が必要であろう。

発作性心房細動における塞栓症発症率は持続性心房細動のそれと差がないことから、発作性心房細動でも持続性心房細動と同様の方法で抗血栓療法を考慮すべきである。

おわりに

近年、生活様式、とくに食生活の欧米化や人口の高齢化に伴ってアテローム血栓性脳梗塞とともに増加傾向にあるのが心原性脳卒中である。その原因には色々あるが、臨床的には心房細動が重要で、最近高齢者に多い非弁膜症性心房細動が注目されている。心原性脳卒中は、突発完成型で意識障害が強い、大脳皮質症候を伴いやすい、梗塞サイズが大きく出血性梗塞になりやすい、再発しやすい、などの特徴を有しており、生命予後やQOLに大きく影響する。その予防薬として抗凝薬(ワルファリン)や抗血小板薬(アスピリンなど)の有効性が確立されている。最近では、トロンピン阻害薬やXa阻害薬の開発も進められている。

本稿の要旨は、第26回日本循環制御医学会総会における特別講演(平成17年5月13日、演者:矢野捷介)におけるものである。

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編: 人口動態統計. 2003年
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部編: 人口動態統計. 1999年
- 3) 山口武典: わが国の脳卒中の現状と21世紀の展望. 脳卒中 2001; 23: 261-8.
- 4) Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al: Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 183-7.
- 5) Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al: Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event; a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 452-9.
- 6) Kamiyama N, Koyama Y, Saito Y, et al: Pulse dispersion due to atrial fibrillation causes arterial thrombosis in a rabbit experimental model. Jpn Circ J 2000; 64: 516-9.
- 7) Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1622-6.
- 8) Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, et al: Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. Circulation 1998; 98: 1721-7.
- 9) Kumagai K, Fukunami M, Kitabatake A, et al: Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 377-80.
- 10) Sohara H, Amitani S, Kurose M, et al: Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 106-12.
- 11) Akagaki T: Nonvalvular atrial fibrillation as a prognostic factor in cerebral infarction. Act Med Nagasaki 1993; 38: 28-34.
- 12) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492-501.
- 13) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1231-66.
- 14) 心房細動治療(薬物)ガイドライン: Jpn Circ J 2001; 65(suppl V): 931-98.
- 15) The SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III); randomized controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.