

＜シンポジウム 11—4＞脳梗塞臨床の第一線における問題点：
Branch atheromatous disease (BAD) をどう考え、どう対処するか

BAD をどう治療するか

武田 英孝¹⁾ 高木 誠²⁾ 山本 康正³⁾ J-BAD Investigators⁴⁾

要旨：分枝粥腫病 BAD はわが国では欧米にくらべ頻度が高く、多くが治療抵抗性で進行性増悪の経過を辿ることが特徴である。BAD における危険因子・背景因子と進行性増悪に関連する因子は多岐にわたり、病態の解明を困難としている。アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞に準じた画一的な抗血小板療法では進行性増悪を予防できず、機能予後も改善しない。現状では白質傷害の進行抑制を考慮した多剤カクテル療法により機能予後の改善が期待できる。BAD に関して今後さらなるエビデンスの蓄積が重要である。

(臨床神経 2010;50:921-924)

Key words：分枝粥腫病, 微小アテローム, 多剤カクテル療法, 白質傷害

はじめに

1989年にCaplan¹⁾は、脳血管穿通枝入口部の微小アテロームによる閉塞から穿通枝領域全体が梗塞に陥る分枝粥腫病 branch atheromatous disease (以下 BAD) と呼ばれる病態の存在を提唱した。現在 BAD の診断基準は、①画像検査上の梗塞巣の形状、②病側主幹動脈高度狭窄や心房細動のないこと、の2条件(高木²⁾, 2006)から成る。本邦では欧米にくらべその頻度は高いと考えられ、治療抵抗性を示す進行性増悪の経過をとる場合が多い。現状では進行性増悪を抑制する有効な治療法は確立されておらず、また生命予後は良好だが機能予後は必ずしも良好でない²⁾³⁾。本項では進行性脳卒中としての BAD、および現時点での BAD に対する治療について薬剤の作用機序の面を含め概説する。

BAD と進行性脳卒中

BAD の臨床的に最も重要な問題点は、急性期に進行性脳卒中の経過をとることが多いことである。とくに片麻痺の増悪がもっとも多く、われわれの J-BAD Registry の研究⁴⁾でもレンズ核線条体動脈(以下 LSA)領域梗塞例の 30.1%、傍正中橋動脈(以下 PPA)領域梗塞例の 43.6% に運動麻痺の進行性増悪を認めた。しかし、BAD に限ってその進行性の経過について検討した結果は山本³⁾、高木ら²⁾⁵⁾の報告を含めまだ多くない。症状の増悪を示した症例は、進行後に画像検査上必ず梗塞巣が拡大していることが特徴である。尾原ら⁶⁾は発症早期の DWI を用いた検討で、レンズ核線条体動脈領域では傍側脳室中央部より後方に梗塞を認める例で進行性の経過を辿る例が

多かったと報告している。これは錐体路が傍側脳室レベルでは放線冠中央やや後方に存在するためと考えられる⁷⁾。

BAD における急性期に梗塞巣が拡大する理由については様々な病態機序が提唱されているが、もっとも可能性が高いと考えられるのは穿通枝入口部から近位部にかけての血栓の進展による進行性の分枝閉塞である²⁾⁸⁾⁹⁾。入口部プラークに形成された血栓が破綻、遠位部に進展する可能性、あるいは分枝の微小アテロームに形成された血栓が近位へ進展し隣接した分枝を閉塞する可能性などが考えられている。また虚血による白質病変が緩徐に進行してくることも梗塞拡大の一因と考えられている。

一方、Yamamoto ら¹⁰⁾は BAD の進行危険因子などについて、運動麻痺を呈した穿通枝梗塞例を対象とし LSA 領域梗塞および PPA 領域梗塞とを個別に検討している。多変量解析で独立して運動麻痺の進行危険因子となったものは、LSA 群において「女性」「入院時 NIHSS スコア高値」「ラクナ TIA の前駆」の3つであり、無症候性多発ラクナ梗塞を合併する例では運動麻痺の進行危険度が比較的低いという結果であった。PPA 群では「糖尿病」「入院時 NIHSS スコア高値」が運動麻痺進行の有意な危険因子であった。

また、成富ら¹¹⁾は、循環器病研究委託費「STOP BAD」(Study for Treatment, Overt Signs and Pathology of Branch Atheromatous Disease)において、発症 48 時間以内に入院した運動麻痺を有する穿通枝領域の小梗塞例を対象とし検討したが、入院後 1 週間以内に運動麻痺の進行を認めたのは 27.5% であり、その 83% は入院第 1~2 病日に進行、17% が入院第 3~5 病日に進行が始まっていた。発症 3 カ月後の機能予後不良例(mRS 3~5)は非進行群 4%、進行群 62% を占め、進行群の過半数は有意に転帰不良(p<0.001)であっ

¹⁾ 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 [〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1]

²⁾ 東京都済生会中央病院神経内科

³⁾ 京都第二赤十字病院

⁴⁾ J-BAD Registry

(受付日：2010年5月22日)

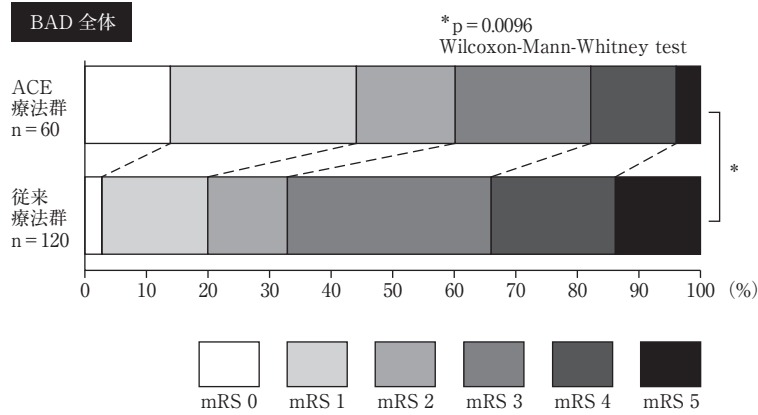


Fig. 1 急性期 ACE 療法群と従来治療群における 1 ヶ月後 mRS の比較 (文献 12 より改変).

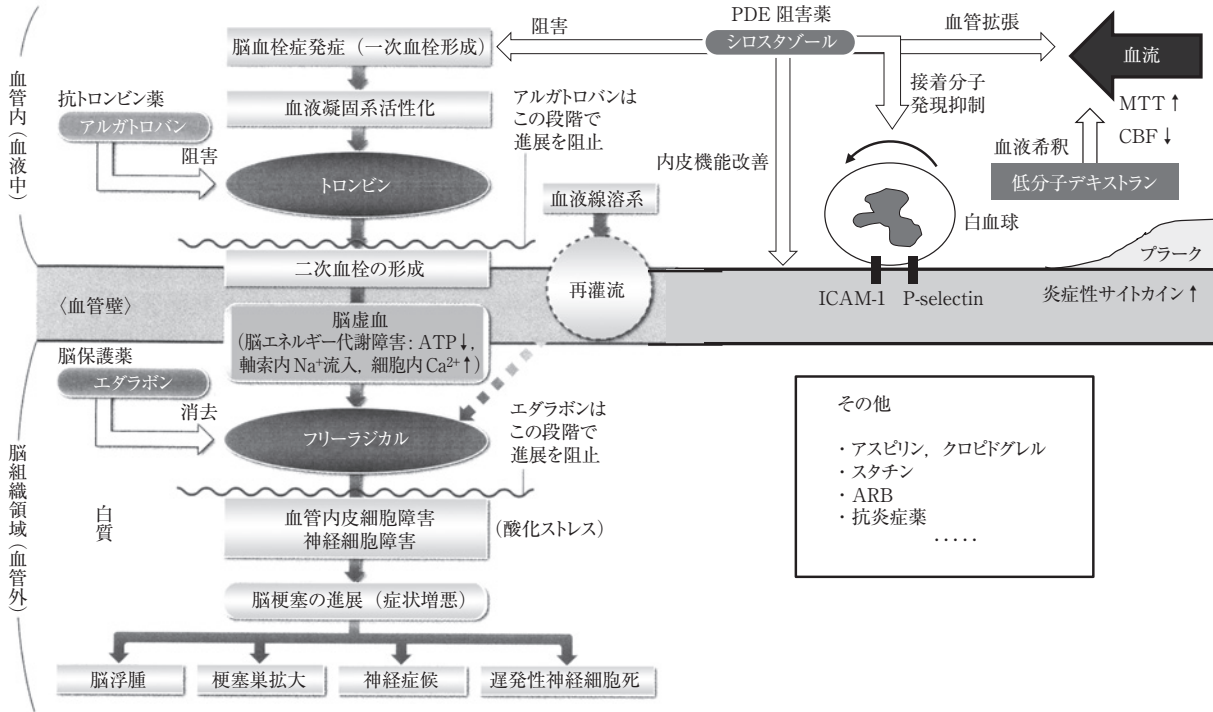


Fig. 2 BAD における治療薬剤の作用機序.

た. 入院時の初回 MRI 拡散強調画像では, 進行群の病巣が非進行群にくらべ統計学的に有意に大きかったが, 個々の症例の病巣の大きさから進行を予測できるほどの差はみられなかった. しかし進行群の体温は入院第 1 病日から常に非進行群より有意に高く, 入院後第 1~2 病日の最高体温が 37.0℃ を超す場合は症状の進行する危険性が大きく, 36.5℃ 未満の場合は進行の危険性はほとんどないと報告している.

以上, いずれのデータも進行に関与する因子について一定した見解は得られておらず, 今後さらにデータの蓄積と検討が必要である.

BAD をどう治療するか

BAD の治療法として現在まで確立したものはなく, 多数例を扱った prospective な大規模 randomized controlled trials (RCTs) もない. BAD は発症時ラクナ症候群を呈しオザグレルで治療開始されることが多いが, オザグレル投与中にもかかわらず症状が進行する例が多い. また BAD では凝固・線溶系活性の亢進を伴うと報告されているが, 症状の進行後に抗凝固療法を開始, または抗血小板療法から抗凝固療法へ変更しても無効のことが多い. 単剤での治療では進行性増悪の

抑制および機能予後の改善には限界があり、現在では抗血小板療法(アスピリン、オザグレルなど)と抗凝固療法(アルガトロバン、ヘパリン)およびフリーラジカスカベンジャー(エダラボン)の併用や、さらにホスホジエステラーゼ阻害薬(シロスタゾール)を併用するカクテル治療法が広くおこなわれつつある。山本¹²⁾は、選択的抗トロンビン薬アルガトロバン、抗血小板・血管拡張薬シロスタゾールおよびフリーラジカスカベンジャーエダラボンの3剤カクテル療法(ACE療法)をおこなったところ急性期進行性増悪の抑制効果はないが1~3カ月後の機能予後の改善には有意に効果がみられ、機能予後重症例(mRS 5)も減少したと報告している(Fig. 1)。また前記STOP BAD¹¹⁾において成富は、入院後1週間以内に使用された薬剤の中で進行性増悪を抑制するものはみられなかったが、進行群の3カ月後の機能予後良好(mRS 0~2)例を検討したところシロスタゾールとエダラボンが転帰良好例に有意に高頻度で使用されていたことを報告した。とくに発症2日目までに使用開始することで有意な有効性が認められたとしている。

今回われわれJ-BAD Registryの8施設で2008年の1年間に入院したBAD症例をretrospectiveに治療内容について解析した結果¹³⁾では、急性期治療薬としてオザグレル(48.7%)、アルガトロバン(44.1%)、エダラボン(59.0%)、低分子デキストラン(33.8%)が多く使用されており、アスピリンなど内服薬の併用は少数であった。エダラボン/低分子デキストランは、オザグレル/アルガトロバンとの併用が多くみられた。オザグレル投与群・アルガトロバン投与群と比較すると、アルガトロバン投与群での症状進行例が少ない(39.1% vs. 27.7%)傾向にあったが有意差はみられず、退院時機能予後良好例(mRS 0~1)はアルガトロバン投与群で有意に良好(23.7% vs. 47.0% : $p < 0.01$)であった。

一方BADに対してt-PAを投与する機会もありえるが、多くは発症時ラクナ症候群のため軽症であり発症当初t-PAの適応とならず、またBADは進行性・動揺性の経過をとるため発症時刻の同定が困難で適応とならない場合も少なくない。さらにt-PA療法では投与後24時間は他の後療法を行えないため、一度症状が改善しても再増悪する可能性もある。J-BAD Registryでのt-PA投与は2%の症例に使用されており、機能予後に有意な改善はみられなかった。

以上、BADの治療については課題が多く未だ一定の見解が得られていないが、現状では多剤併用カクテル療法が進行性増悪を抑制できないが機能予後改善は期待できると考えられている。多剤カクテル療法で有効と思われる薬剤の作用機序を検討すると(Fig. 2)、脳梗塞急性期では一次血栓形成に際し抗血小板・血管拡張作用を有するシロスタゾールが有効と考えられ、ひき続いておこるトロンビンを介したフィブリン血栓形成には選択的抗トロンビン薬アルガトロバンが血栓拡大阻止効果を発揮すると考えられる。さらに脳虚血に起因するフリーラジカル産生による神経細胞や血管内皮細胞の障害を阻止するためにフリーラジカスカベンジャーのエダラボンが有効と考えられる。BADでは白質を含む梗塞巣の進展・拡

大および皮質脊髄路の障害が重要であり、白質傷害の抑制に注目すべきである。白質は灰白質と異なり酸化ストレスを受けやすい特徴があり¹⁴⁾、BADでのフリーラジカル除去が重要であることは前述の報告と矛盾しない。

おわりに

以上、BADの治療について現時点での状況を概説した。BADにおける危険因子・背景因子と進行性増悪に関連する因子は多岐にわたり、病態の解明を困難にしていることは事実である。従来からの画一的な抗血小板療法のみでは進行性増悪を予防できず機能予後も改善しないが、多剤カクテル療法により機能予後の改善が期待できる。今後大規模RCTの実施を通じての病態の解明とともに治療法の確立が急務と考えられる。

文 献

- 1) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246-1250.
- 2) 高木 誠. Branch atheromatous disease. 柳澤信夫ら, 編. *Annual Review 神経* 2006. 東京: 中外医学社; 2006. p. 119-128.
- 3) 山本康正. BADの概念とその臨床的意義. 峰松一夫, 編. *進行性脳卒中とBAD*. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2004. p. 22-41.
- 4) 星野晴彦, 高木 誠, 山本康正ら. Branch Atheromatous Diseaseにおける進行性脳梗塞の頻度と急性期転帰. *脳卒中* 2010;in press.
- 5) 足立智英, 高木 誠, 星野晴彦ら. Branch atheromatous diseaseとラクナ梗塞の進行, その関連因子について. *脳卒中* 2004;26:263.
- 6) 尾原知行, 山本康生, 大原 亮ら. レンズ核線条体動脈領域の急性期脳梗塞における進行の予測因子—発症早期の拡散強調画像による検討—. *脳卒中* 2008;30:399.
- 7) Ohara T, Yamamoto Y, Tamura A, et al. The infarct location predicts progressive motor deficits in patients with acute lacunar infarction in the lenticulostriate artery territory. *J Neurol Sci* 2010;293:87-91.
- 8) Terai S, Hori T, Mitake S, et al. Mechanism in progressive lacunar infarction. A case report with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2000;57:255-258.
- 9) 北川一夫. Branch Atheromatous Diseaseの病態と治療. *脳卒中* 2009;31:550-553.
- 10) Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories. *J Neurol Sci* 2010;288:170-174.
- 11) 成富博章. 循環器病研究委託費 18公2「粥状硬化機序による難治性脳梗塞の診断・治療・予防に関する研究—穿

- 通枝領域進行性脳梗塞の早期診断・病態・治療解明のための研究 (STOP BAD) J. 平成 20 年厚生労働省循環器病研究委託費による研究報告集. 2009. p. 35-48.
- 12) 山本康生. 高齢者における脳血管障害の問題点— 2. branch atheromatous disease とラクナ梗塞. *Geriatr Med* 2008;46:1217-1220.
- 13) 足立智英, 高木 誠, 山本康正ら. Branch atheromatous disease (BAD) の治療の実態—多施設共同研究 J-BAD Registry. 第 28 回日本神経治療学会総会. 横浜: 2010.
- 14) 田中耕太郎. 虚血性白質傷害のメカニズム. *分子脳血管病* 2009;8:159-168.

Abstract

Branch atheromatous disease: How do we analyze its pathophysiology and treat to prevent the progression of neurological symptoms for good prognosis?

Hidetaka Takeda, M.D.¹⁾, Makoto Takagi, M.D.²⁾, Yasumasa Yamamoto, M.D.³⁾ and J-BAD Investigators⁴⁾

¹⁾Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

²⁾Department of Neurology, Saiseikai Central Hospital

³⁾Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital

⁴⁾J-BAD Registry

Branch atheromatous disease (BAD) has been recognized as one of the types of stroke which is often associated with clinical deterioration. Coagulation and platelet activation should play an important role in early neurological progression of BAD, which include complicated aspects for understanding the pathophysiology and the treatment. It has been suggested that multidrug combination therapy involving antiplatelet and anticoagulation could not prevent worsening of symptoms in the acute stage of BAD: nevertheless it should be important to improve prognosis of patients in the chronic stage. Further investigation including randomized controlled study will be needed for the accumulation of various evidences.

(*Clin Neurol* 2010;50:921-924)

Key words: branch atheromatous disease (BAD), microatheroma, multidrug combination therapy, white matter lesion