

脳動脈解離による急性期脳梗塞症例における 発症 30 日以内の神経症候増悪因子の検討

森 真由美¹⁾ 湧川 佳幸¹⁾ 矢坂 正弘^{1)*}
安森弘太郎²⁾ 詠田 眞治³⁾ 岡田 靖¹⁾

要旨：脳動脈解離にともなう急性期脳梗塞における神経症候急性増悪例の特徴を検討した。急性期脳梗塞連続 1,112 例のうち、脳動脈解離にともなう脳梗塞は 18 例（1.6%）だった。平均年齢 52 歳，男性 83%で，後方循環系解離が 72%を占めた。発症 30 日以内の神経症候増悪例は 4 例（22%）で，すべて発症 3 日以内にみられ，入院時血圧が高値であり，優位側椎骨動脈や脳底動脈の解離をきたしていた。瘤形成症例を除いて積極的な抗凝固療法をおこなったが出血性合併症はみられなかった。増悪例の転帰は有意に不良であった。優位側椎骨動脈または脳底動脈解離による脳梗塞で，入院時血圧が高値である症例は，発症 3 日間はとくに注意深く観察する必要がある。

（臨床神経 2014;54:1-9）

Key words：脳動脈解離，急性期脳梗塞，神経症候増悪，優位側椎骨脳底動脈，入院時血圧高値

はじめに

脳動脈解離は画像診断技術の発展にともなって 1990 年代より注目され始めた疾患である。Schievink らは，内頸動脈解離は年間発症率が 2.5～3.0/10 万人¹⁾とまれであるが，脳梗塞全体の 2%²⁾，若年性脳梗塞の 10～25%³⁾を占め，臨床的に重要な疾患であると報告した。また，動脈解離発症後早期に脳梗塞またはくも膜下出血をきたす可能性があり，早期診断の重要性が指摘されている。本邦でも脳動脈解離の実態調査が進められ，1998 年，山浦らの報告した非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査では，虚血発症例の虚血再発率は約 4.2%，出血再発率は約 3.4%であった⁴⁾。一方，2003 年の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，予防戦略に関する全国多施設共同研究 (SASSY-Japan)」の報告では，虚血発症例の急性期再発は約 5%であった⁵⁾。さらに，2009 年の循環器病研究委託費 18 公 -5「脳血管解離の病態と治療法の開発 (SCADS-Japan)」では，虚血発症例における虚血症状増悪は発症 7 日以内に 9.6%，8～30 日に 3.8%，30 日以降に 1.3%と，ほぼ急性期にみられたこと，また虚血発症例の 1.7%にくも膜下出血を併発し，すべて発症

7 日以内であったことが報告された⁶⁾。しかし，症状増悪の詳細について十分に検討された報告は少ない。そこで，われわれは，当施設で経験した脳動脈解離にともなう急性期脳梗塞症例における神経症候増悪例の特徴を検討した。

対象と方法

2002 年 9 月～2006 年 12 月までに当科に入院した発症 7 日以内の急性期脳梗塞連続 1,112 例のうち，高木らの画像診断基準⁷⁾ (Table 1) を満たした急性動脈解離にともなう脳梗塞 18 例（全体の 1.6%，年齢 52 ± 16 歳，男性 15 例，女性 3 例）を対象とした。発症 7 日以内でも他院にて初期治療されて当院へ転院した例や，症状が頭痛のみで画像上明らかな虚血巣をみとめなかった例は除外した。

18 例について，受診記録から後方視的に患者背景や臨床経過，転帰について情報を収集し，JMP 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC) をもちいて統計解析をおこなった。解離血管分布の内訳，治療内容，発症 30 日以内の神経症候の増悪 (National Institute of Health Stroke Scale Score; NIHSS score 2 点以上) の有無，急性期神経症候増悪例の特徴と転帰について検討した。本研究は当院倫理委員会の承認をえている。

*Corresponding author: 国立病院機構九州医療センター脳血管センター・臨床研究センター脳血管神経内科
〔〒 810-8563 福岡市中央区地行浜 1 丁目 8 番 1 号〕

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター脳血管センター・臨床研究センター脳血管神経内科

²⁾ 国立病院機構九州医療センター神経放射線科

³⁾ 国立病院機構九州医療センター脳神経外科

（受付日：2013 年 4 月 9 日）

Table 1 Radiological diagnosis of cerebral arterial dissection.

Definite (if one of the following findings is observed)	
① Cerebral angiography	Presence of 'intimal flap' or one of the following findings; such as 'double lumen', 'pearl and string sign' or 'string sign'
② MRI, MR angiography (axial images)	Presence of 'intimal flap' or 'double lumen' (3D-CT angiography or duplex ultrasonography is also available if the intimal flap or double lumen is apparently present.)
③ One of the following findings (④ , ⑤ or ⑥) revealed apparent change over time.	
Possible (if one of the following findings is observed)	
④ Cerebral angiography	Presence of 'pearl sign' or 'tapered occlusion'
⑤ MR angiography	Presence of 'pearl and string sign', 'string sign', 'pearl sign' or 'tapered occlusion'
⑥ MRI T ₁ WI (fat-saturation technique)	Crescent sign (intramural hematoma)

We translated and modified the table 3 of reference 7 by Takagi M. Courtesy of Prof. Makoto Takagi, Saiseikai Central Hospital.

結 果

解離血管分布の内訳と臨床経過の特徴

内頸動脈系の平均年齢 50 ± 21 歳, 男性 5 人 (100%), 女性 0 人 (0%), 合計 5 人 (28%), 椎骨動脈系の平均年齢 53 ± 14 歳, 男性 10 人 (77%), 女性 3 人 (23%), 合計 13 人 (72%) であった.

全 18 症例について, 誘因となりうる発症時の状況, 疼痛の有無, 臨床症状発症から来院までの時間, 解離部位詳細, 画像診断根拠と確度, 瘤形成と手術内容について評価した. 内頸動脈系 (anterior circulation) 解離 5 例と椎骨脳底動脈系 (posterior circulation) 解離 13 例の詳細をそれぞれ Table 2 と Table 3 に示す.

治療内容

動脈解離における抗血栓療法に対する EBM は確立したものがなく, 当院では Schievink が 2001 年に提唱したプロトコルに沿った治療をおこなっている. 脳動脈解離にともなう脳梗塞の 90% 以上は hemodynamic な機序よりも thromboembolic な機序が考えられるという報告⁸⁾を受けて, Schievink は, 臨床症状のタイプによらず, 大梗塞, 出血性梗塞, 頭蓋内脳動脈瘤, 解離の頭蓋内への進展といった禁忌がなければ, ヘパリンに引き続きワルファリンによる抗凝固療法が推奨されるとした³⁾. 本邦における脳動脈解離は欧米とことなり頭蓋内椎骨動脈系が多いため, 当科では出血性梗塞, 頭蓋内脳動脈瘤の合併例以外は全例で積極的な抗凝固療法をおこなっており, 急性期にはヘパリン 10,000 単位/日もしくは activated partial thromboplastin time (APTT) が前値の 1.5 倍程度になるように使用したのちにワルファリンに切りかえて目標 prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) 2.0 ~ 3.0 として 3 ヶ月間継続して投与し, 以後も対象血管の閉塞もしくは狭窄が残存したばあいには抗血小板薬を継続して投与している⁹⁾.

対象 18 例のうち, 入院時より瘤形成をみとめた 2 例を除

く 16 例でヘパリンによる抗凝固療法をおこない, 新たに瘤形成がみとめられた 1 例は, その時点で抗凝固療法を中止し, 動脈瘤クリッピング術をおこなった (下記症例 3). また入院時より瘤形成をみとめた 2 例のうち, 1 例は全身状態が不良であったため外科治療をおこなわなかった (下記症例 4) が, 1 例は入院 43 日目に動脈瘤クリッピング術を施行した. 急性期の血圧コントロールとしては, 脳卒中治療ガイドラインに準じ, 収縮期血圧 220 mmHg 以上もしくは拡張期血圧 120 mmHg 以上のときに降圧療法をおこなったが, 瘤形成をみとめた症例では SBP100~120 台を保つようにコントロールした.

発症 30 日以内の神経症候増悪 (NIHSS score 2 点以上)

発症 30 日以内の増悪は椎骨脳底動脈系解離 4 例 (22.2%) のみ, 第 2 もしくは第 3 病日にみとめられ, 2 例が死亡した (Table 3).

各々の臨床経過の概略を示す (Fig. 1~4).

症例 1 は右椎骨動脈解離の症例. 左椎骨動脈は元より起始部から閉塞しており, 優位側である右椎骨動脈の解離により右延髄外側, 右小脳半球梗塞をきたした. 脳血管造影検査にて右椎骨動脈は tapered occlusion をみとめ, 脳底動脈は筋肉枝から淡く描出されるのみであった. 第 3 病日に徐々に意識レベルが低下し, 両側錐体路障害と呼吸停止をきたし, 蘇生をおこなったが死亡した. 死後の頭部 computed tomography (CT) 上で出血はみとめられなかった. 剖検結果では右椎骨動脈上部に解離性変化をみとめ, 脳底動脈は動脈硬化性高度狭窄と, フィブリン血栓による閉塞所見をみとめた.

症例 2 は右椎骨動脈から脳底動脈にかけての解離例. 右延髄外側梗塞をみとめ, 頭部 magnetic resonance angiography (MRA) で脳底動脈の double lumen をみとめた. 第 3 病日に呼吸停止状態で発見された. 頸動脈触知は可能で, 直ちに蘇生をおこなったが自発呼吸は戻らず死亡した. 死後の頭部 CT で出血はみとめなかった.

症例 3 は右椎骨動脈解離症例. 頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で小脳扁桃, 両側小脳半球の大梗塞をみとめ,

Table 2 Summary of 5 patients with dissection of anterior circulation.

No	1	2	3	4	5
Age	48	17	56	58	73
Sex	M	M	M	M	M
Environmental risk factors	shout	performance of tsuki in Kendo (Japanese swordsmanship)	hyperextension of the neck	—	—
Pain	+	+	—	—	+
Onset-to-Hospital time	4 hours	24 hours	15 min	4 hours	96 hours
Initial NIHSS score	12	5	13	2	0
Dissecting artery	rt.ICA	rt.ICA	bil.ICA	lt.MCA	rt.ICA
Radiological diagnosis	Angiography; tapered occlusion, MRI T ₁ WI; crescent sign	Ultrasonography; intimal flap, Angiography; occlusion, MRI T ₁ WI; crescent sign	Angiography; string sign, Ultrasonography; double lumen, MRI T ₁ WI; crescent sign, and changes temporally	Angiography, MRA; string sign, and changes temporally	Angiography; pearl and string sign, tapered occlusion
definite/possible	possible	definite	definite	definite	definite
Discharge NIHSS score	6	1	0	0	0
Neurological deterioraion	—	—	—	—	—
Outcome	doing well	doing well	doing well	doing well	doing well

rt.; right, lt.; left, bil.; bilateral, ICA; internal carotid artery, MCA; middle cerebral artery, T₁WI; T₁ weighted image, MRI; magnetic resonance imaging, MRA; magnetic resonance angiography.

頭部 MRA で右椎骨動脈の double lumen と MRI T₁ 強調画像での crescent sign をみとめた。入院翌日の脳血管造影検査で右椎骨動脈後下小脳動脈分岐部の瘤形成をうたがわれたため抗凝固療法を中止。第 3 病日に脳浮腫による水頭症にて昏睡となり、ドレナージ術を施行された。2 日後には意識レベル改善し、NIHSS score 0 点となったが、十分な降圧にもかかわらず瘤の拡大をみとめた。脳血管造影検査上、左椎骨動脈は低形成であり左後下小脳動脈の描出も不良だったが、右椎骨動脈の balloon Matas test で脳虚血症状の増悪はみられなかったため、第 26 病日に右後頭動脈-後下小脳動脈バイパス術および右椎骨動脈近位部クリッピング術を施行した。

症例 4 は急性脳幹梗塞での入院時 MRA と脳血管造影検査で前下小脳動脈分岐直後の脳底動脈閉塞をみとめ、頭部 CT や MR 画像で脳底動脈遠位部の瘤形成を確認し、脳底動脈解離による瘤形成と脳底動脈閉塞と判断した。入院時 NIHSS score は 2 点であったが、瘤形成のため抗凝固療法非施行下の第 2 病日から四肢麻痺を呈し、階段状に神経徴候が NIHSS score 30 点まで増悪し、画像上も梗塞巣が中脳から橋まで拡大した。神経症候の改善はみられず、第 59 病日にリハビリ病院へ転院となった。

急性期神経症候増悪例と非増悪例の背景因子、転帰の比較 (Table 4)

全 18 例を増悪例と非増悪例に分け、背景因子と転帰の比

較をおこなった。年齢、性別、入院時 NIHSS score、動脈硬化リスク因子、入院時血液検査データ、脳梗塞巣の特徴 (片側大脳半球 1/3 以上もしくは片側小脳半球を超えるような広範梗塞であるか否か、延髄外側梗塞であるか否か)、急性期抗凝固療法の有無については明らかな有意差をみとめなかった。急性期増悪例では入院時の収縮期血圧が有意に高値だった (191 ± 37 mmHg vs 152 ± 30 mmHg, $p = 0.04$) が、経過中の血圧 (増悪例では増悪日まで、非増悪例では入院 3 日目まで) に差異をみとめなかった。頭頸部痛の有無、頭蓋内外の別、瘤形成の有無、椎骨動脈系か否か、解離血管閉塞の有無に差異はなかった。しかし、増悪は椎骨動脈系の解離でのみみられ、解離部位は頭蓋内にまで達しており、半数に瘤形成をみとめていた。さらに、増悪は解離血管が優位側の椎骨動脈であるばあいが多く (4 例中 4 例, 100%, vs 非増悪例 14 例中 3 例, 21.4%, $p = 0.01$)、病変が脳底動脈まで達しているばあいが多かった (4 例中 3 例, 75%, vs 非増悪例 14 例中 1 例, 7.1%, $p = 0.02$) (Table 4)。

椎骨脳底動脈系解離 13 例にかぎって解析すると、増悪例では入院時収縮期血圧 (191 ± 37 mmHg vs 157 ± 30 mmHg, $p = 0.08$) や拡張期血圧 (109 ± 17 mmHg vs 89 ± 15 mmHg, $p = 0.05$) が高く、優位側の椎骨動脈解離 (100%, vs 非増悪例 9 例中 3 例, 33.3%, $p = 0.07$) や脳底動脈に達する解離病変 (100%, vs 非増悪例 9 例中 1 例, 11.1%, $p = 0.05$) が多い傾向であった。

Table 3 Summary of 13 patients with dissection of posterior circulation.

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age	63	66	42	41	55	71	25	33	65	52	51	55	70
Sex	M	F	M	M	F	M	M	M	M	M	M	M	F
Environmental risk factors	—	hyperextension of the neck	—	—	—	—	fall from the stairs	—	—	play catch	—	play golf	—
Pain	+	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+	—
Onset-to-Hospital time	9 hours	4 hours	2.5 hours	10 hours	21 hours	38 hours	26 hours	46 hours	23 hours	96 hours	4 hours	72 hours	6 hours
Initial NIHSS score	4	0	9	0	2	3	1	0	1	1	6	1	2
Dissecting artery	rt.VA	rt.VA	rt.VA ~ BA	rt.VA	lt.VA	lt.VA	rt.VA	rt.VA	lt.VA	lt.PICA	rt.VA	rt.PICA	BA
Dissection part in detail	VA occlusion after branching into the PICA, V3~V4, poor flow of BA	VA occlusion before branching into the PICA, V3	V3~V4~BA	V4~PICA	VA occlusion before branching into the PICA, V3	VA occlusion before branching into the PICA, V3	VA occlusion before branching into the PICA, V2	VA occlusion after branching into the PICA, V3~V4	VA occlusion before branching into the PICA, V3	PICA	VA occlusion after branching into the PICA, occlusion of BA after SCA	PICA	BA occlusion after branching into the AICA
Radiological diagnosis	Angiography; string sign, tapered occlusion	Angiography; tapered occlusion, T ₁ WI; crescent sign	MRA; double lumen	Angiography; double lumen, pearl sign, T ₁ WI; crescent sign, and changes temporally	Angiography; tapered occlusion	Angiography; tapered occlusion, T ₁ WI; crescent sign	Angiography; tapered occlusion, T ₁ WI; crescent sign	Angiography; double lumen, tapered occlusion, T ₁ WI; crescent sign, and changes temporally	Angiography; tapered occlusion	Angiography; pearl and string sign, T ₁ WI; crescent sign	Angiography; intimal flap, double lumen, tapered occlusion, and changes temporally	Angiography; pearl and string sign	Angiography; MRA; tapered occlusion, CT/MRI; aneurysm
definite/possible	definite	possible	definite	definite	possible	possible	possible	definite	possible	definite	definite	definite	possible
Aneurysm	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	+
Operation	—	—	—	V-P shunt, rt. OA-PICA bypass, aneurysm clipping	—	—	—	—	—	lt.OA-PICA bypass, aneurysm clipping	—	—	—
Discharge NHSS score	40	0	40	0	1	1	1	0	0	0	1	0	30
Neurological deterioration	+ (Case 1)	—	+ (Case 2)	+ (Case 3)	—	—	—	—	—	—	—	—	+ (Case 4)
Deterioration date	day 3	—	day 3	day 3	—	—	—	—	—	—	—	—	day 2
Outcome	CPA	doing well	CPA	operation	doing well	doing well	doing well	doing well	doing well	operation	doing well	doing well	hospital transfer

rt; right, lt; left, bil; bilateral, VA; vertebral artery, BA; basilar artery, PICA; posterior inferior cerebellar artery, T₁WI; T₁ weighted image, CT; computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, MRA; magnetic resonance angiography, SCA; superior cerebellar artery, AICA; anterior inferior cerebellar artery, OA; occipital artery, CPA; cardiopulmonary arrest.

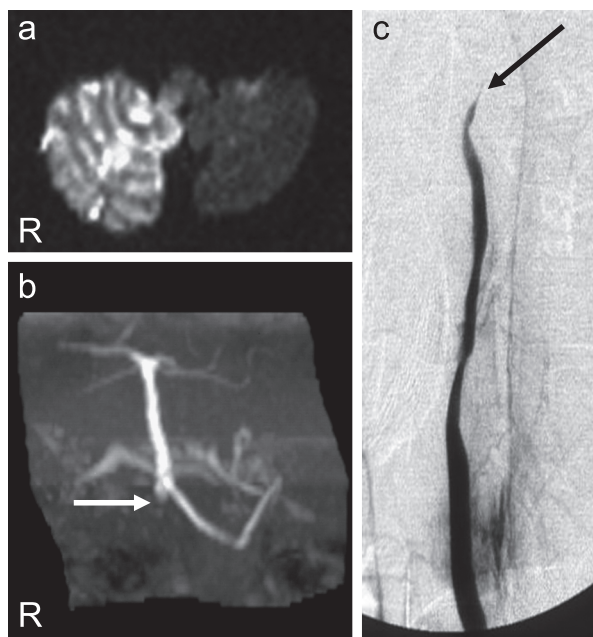


Fig. 1 Case 1: Dissection of the right vertebral artery (VA). Diffusion-weighted MR image on day 1 showed a high-intensity area in the right lateral medullary and cerebellar hemisphere (a). MR angiography on day 1 did not show both VA and right posterior inferior cerebellar artery (PICA) (b). Brain angiography on day 2 showed string sign and tapered occlusion on the right VA (c).

転帰について、全例とも入院中の出血性合併症はみとめなかった。急性期増悪例では半数が死亡し、退院時 NIHSS score も不良だったが、非増悪例では退院時 NIHSS score は 0 点か 1 点ときわめて良好だった。また、非増悪例では 3 ヶ月以内の脳虚血再発やくも膜下出血の発症はみられなかった。

考 察

今回われわれは、脳動脈解離にともなう急性期脳梗塞例の急性期神経症候増悪因子について検討した。その結果、有意に関連していたのは、優位側椎骨動脈解離もしくは脳底動脈解離と、入院時血圧高値であった。また、急性期増悪はすべて発症 3 日以内にみられた。

脳動脈解離の病態や自然経過については不明な点が多いが、今までのいくつかの大規模研究では、比較的若年の男性に多く、また本邦では椎骨脳底動脈系の解離が多いことが報告されている。前述の SASSY-Japan では、発症 7 日以内の急性期脳梗塞症例 7,245 例中のうち 84 例 (1.2%) に脳動脈解離による脳梗塞がみられ、その 75% が椎骨動脈系であることが示された⁵⁾。これは、今回のわれわれの検討でもほぼ同等の結果であり、本邦での脳動脈解離の現状をよく反映しているものと思われる。

脳動脈解離の治療方針について未だ定まったものがない。出血発症例、虚血発症例がありその治療法と予後もことなる

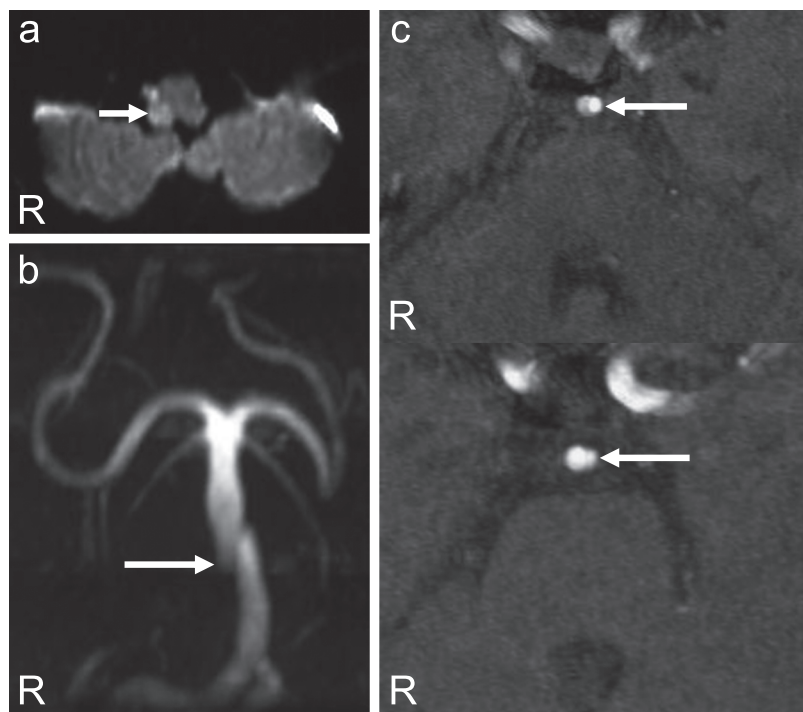


Fig. 2 Case 2: Dissection of the right VA and basilar artery (BA). Diffusion-weighted MR image (Axial, 1.5 T; TR 3,900 ms, TE 108 ms) on day 1 showed a high-intensity area in the right lateral medulla (a). MR angiography (1.5 T; TR 29 ms, TE 7 ms) on day 1 showed double lumen of the BA. MR time-of-flight angiography (Axial, 1.5 T; TR 25 ms, TE 6.90 ms) on day 2 showed double lumen of the BA (c).

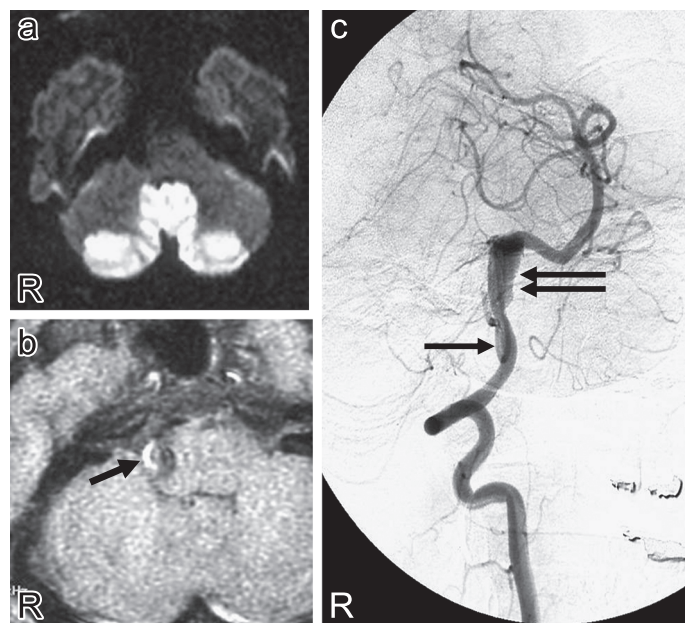


Fig. 3 Case 3: Dissection of the right VA.

Diffusion-weighted MR image (Axial, 1.5 T; TR 5,200 ms, TE 176 ms) on day 1 showed a high-intensity area in both cerebellar hemisphere and vermis (a). MR T₁-weighted fat suppressed image (Axial, 1.5 T; TR 500 ms, TE 15 ms) on day 5 showed crescent sign on the right VA (b). Brain angiography on day 2 showed double lumen (arrow) and pearl sign (double arrow) on the right VA (c).

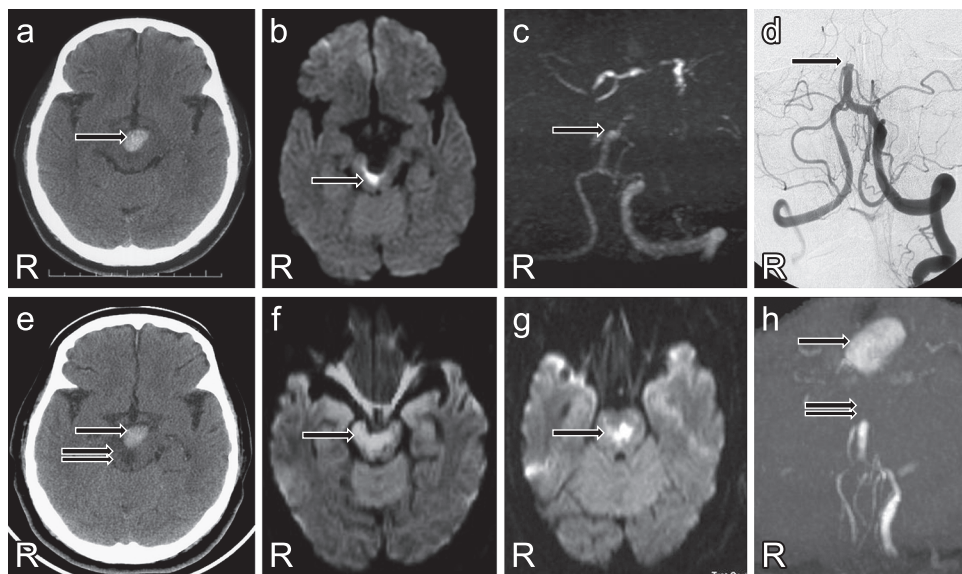


Fig. 4 Case 4: Dissection of the BA.

Brain CT on day 1 showed high density area in the midbrain (a). Diffusion-weighted MR image (Axial, 1.5 T; TR 7,000 ms, TE 95.2 ms) on day 1 showed a high intensity area in the midbrain (b). MR angiography (1.5 T; TR 25 ms, TE 6.90 ms) on day 1 showed tapered occlusion of the BA (c). Brain angiography on day 1 showed tapered occlusion of the BA (d). Brain CT on day 6 showed low density area (double arrow) behind the high density area (single arrow) in the midbrain. The size of the high density area was not change (e). Diffusion-weighted MR image (Axial, 1.5 T; TR 3,900 ms, TE 108 ms) on day 16 showed wider high intensity area in the midbrain (f) and new high intensity area in the pons (g). MR angiography (1.5 T; TR 27.0 ms, TE 7.2 ms) on day 16 showed occlusion of the BA (below, double arrow), and high intensity mass (above, single arrow) thought to be aneurysm above the occlusive BA (below, double arrow) (h).

Table 4 Clinical characters.

	Deterioration (n = 4)	No deterioration (n = 14)	p value
Females, n [†]	1 (25.0)	2 (14.3)	1.00
Age, years*	54 ± 15	52 ± 17	0.81
Initial NIHSS score [‡]	3 (0.5–7.75)	1.5 (0.75–5.25)	0.71
Characteristics of dissecting artery and			
Stroke Pain, n [†]	3 (75.0)	8 (57.1)	1.00
Intracranial artery dissection, n [†]	4 (100)	7 (50.0)	0.12
Aneurysm, n [†]	2 (50.0)	1 (7.1)	0.11
Dissecting artery occlusion, n [†]	2 (50.0)	10 (71.4)	0.57
Vertebrovascular artery dissection, n [†]	4 (100)	9 (64.3)	0.28
Dominant vertebral artery dissection, n [†]	4 (100)	3 (21.4)	0.01
Basilar artery dissection or poor flow, n [†]	3 (75.0)	1 (7.1)	0.02
Large size stroke, n [†]	3 (75.0)	3 (21.4)	0.08
Medullary stroke, n [†]	2 (50.0)	2 (14.3)	0.20
Risk factors and comorbidities			
Hypertension, n [†]	3 (75.0)	9 (64.3)	1.00
Diabetes Mellitus, n [†]	0 (0)	4 (21.4)	0.52
Dyslipidemia, n [†]	1 (25.0)	7 (50.0)	0.59
Physiological and laboratory data on admission			
Systolic BP, mmHg*	191 ± 37	152 ± 30	0.04
Diastolic BP, mmHg*	109 ± 17	89 ± 18	0.06
Blood glucose, mg/dl*	135 ± 22	129 ± 54	0.83
Hemoglobin A1c, %*	5.2 ± 0.1	6.1 ± 1.9	0.35
Total cholesterol, mg/dl*	212 ± 26	192 ± 14	0.52
HDL-cholesterol, mg/dl*	46 ± 6	45 ± 3	0.82
LDL-cholesterol, mg/dl*	139 ± 22	120 ± 12	0.46
Triglyceride, mg/dl*	156 ± 48	136 ± 25	0.71
Creatinine, mg/dl*	0.80 ± 0.10	0.71 ± 0.05	0.45
D dimer, µg/ml*	0.55 ± 0.26	0.75 ± 0.14	0.51
Acute antithrombotic therapy [†]	3 (75.0)	13 (92.9)	0.41
Discharge NIHSS score [‡]	36 (7.5–42)	0 (0–1)	0.03
Physiological data in the first two or three days on admission			
Systolic BP, mmHg*	157.8 ± 14.9	139.9 ± 21.2	0.13
Diastolic BP, mmHg*	90.0 ± 3.4	81.9 ± 15.3	0.32

VA; vertebral artery, BA; basilar artery, BP; blood pressure. * t test, [†] Fisher's exact test, [‡] Mann-Whitney U test.

ことが一因である。SASSY-Japan では虚血発症（69%）が出血発症（27%）より多いことが示されており⁵⁾、脳動脈解離にともなう脳卒中の死亡率について、虚血発症例は約 5%だが、出血発症例では約 20%であることが報告された⁵⁾。つまり、出血発症例のほうが数は少ないものの予後不良であることが考えられる。よって、虚血発症例の治療の主眼としては、出血性合併症を回避しながら虚血症状を再発させないこととなる。

脳動脈解離による脳梗塞の急性期神経学的増悪の原因として現在考えられているのは、①出血性梗塞もしくはも膜下出血の発症、②現在の梗塞巣に起因する中枢神経障害（延髄梗塞による呼吸障害や循環障害など）、③脳梗塞の再発（塞栓性機序もしくは血行力学的機序）、④解離の進展による梗塞巣の拡大、⑤大梗塞による脳ヘルニア、水頭症、などが挙

げられる。提示した増悪例について、症例 1 については②もしくは③の機序、症例 3 は⑤の機序、症例 4 は③のうち血行力学的機序による増悪例と考えられる。症例 2 については剖検がえられず推測の域を出ないが、②、③、④の機序が考えられる。

今回の検討で、虚血発症例の神経症候増悪例は、優位側椎骨動脈解離や脳底動脈解離に多く、脳幹の血流が解離側血管に依存している優位側解離かつ対側椎骨動脈低形成症例では虚血巣が拡大する可能性が考えられた。

なお、解離の性状としては、狭窄や閉塞のみならず、pearl sign のみ、つまり瘤形成のみであるばあいでも、解離部位が優位血管であるばあいには注意が必要と思われる。実際に、症例 3 の経過では、十分な降圧をおこなっていたにもかかわらず優位側椎骨動脈側に形成された動脈瘤が拡大したため、

外科転科してクリッピング術を施行されている。解離血管に灌流の大部分を依存しているばあいには、密な観察が必要と考えられる。

頭蓋内解離にともなう脳虚血の際には動脈瘤破裂によるくも膜下出血の懸念があることから、抗凝固療法の効果を疑問視されることがある¹⁰⁾。しかし今回われわれは、瘤形成のため抗凝固療法を施行できなかった症例で、虚血症状が増悪した例を経験した。また本検討においては瘤形成をきたした症例を除いて積極的な抗凝固療法をおこなったにもかかわらず、出血性合併症は1例もみられなかった。少数例であるため今後の検討が必要と考えられるが、2週間から1ヵ月程度の定期的な画像評価をおこなって瘤形成をみとめない症例であれば、虚血症状増悪の回避を目標とした積極的な抗凝固療法をおこなうことが望ましいと思われる。

また、本検討では発症3時間以内に搬送された症例が2例あった。1例は内頸動脈系解離で、入院時NIHSS score 13点だったがshrinking spectacular deficitの経過をたどったため、血栓溶解療法の適応外となった。1例は椎骨脳底動脈解離(前記症例2)で、発症2.5時間での搬送であったが、来院当初に激しい頭痛があり、くも膜下出血を懸念して髄液検査を優先したため、血栓溶解療法を見送った。

脳動脈解離による脳虚血に対する血栓溶解療法もしくは血行再建術の有用性は十分には検討されていない。頭蓋外内頸動脈解離に対する急性期rt-PA静注療法に関する50例以上の報告では有害事象はみられないことから¹¹⁾、頭蓋外脳動脈解離は急性大動脈解離の進展でないことを確認したうえで投与を検討してもよいかもしれない。血行再建術は、欧米から頭蓋外内頸動脈解離例で有用との報告¹²⁾があることから、少なくとも内科的治療抵抗性症例のばあいには外科的血行再建術の適応を検討してもよいと考えられる。最近では動脈解離に対する血管内治療の有用性も報告されており¹³⁾¹⁴⁾、臨床症状と画像変化を密に観察しながら検討する必要があると思われる。

増悪例で高血圧既往の有無にかかわらず、入院時収縮期血圧が高値であることが示唆された。入院時収縮期血圧が高値であることが、そもそもの解離の程度や梗塞巣の大きさなどの病状の重篤さを示しているのか、もしくは解離増悪の直接要因となるのかどうかは定かではない。ただ、頭蓋内解離について高血圧が血管への負荷を高めるという報告や¹⁵⁾、動脈解離にかかわらず脳梗塞の早期増悪因子の一つに入院時高血圧が考えられるという報告¹⁶⁾がある。血圧が高いばあいには、瘤拡大や破裂、解離の進展に悪影響を及ぼす可能性が考えられるため、画像診断上で血行力学的な神経症候増悪が懸念されるばあいを除けば、血圧はやや低めにコントロールするほうがよいかもしれない。

Limitationとして、以下のものが挙げられる。①外傷歴や疼痛の有無、複数の画像解析から動脈解離と診断したが、画像診断基準から一部possibleのものが存在する。②死亡1例について、剖検が施行できなかったため、死因は臨床所見からの推測にとどまる。③症例数が多くないので、今後も動脈

解離症例の集積と増悪因子のさらなる解析が必要である。

急性期神経徴候の増悪は退院時の神経徴候やADLの増悪と有意に相関があるため、急性期増悪の可能性のある症例を入院時に推定することは治療方針決定に有用であると考えられる。優位側椎骨動脈や脳底動脈の解離病変に基づく急性期脳虚血症例で、入院時血圧が高値であるばあいは、発症早期に神経症候が増悪する可能性があることを念頭において、経過を注意深く観察する必要があると考えられる。

謝辞：本研究の一部は厚生労働省循環器病委託研究18公-2「粥状硬化性機序による難治性脳梗塞の診断・治療・予防に関する研究」の助成を受けた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Schievink WI, Mokri B, Whinsnant JP. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 1993;24:1678-1680.
- 2) Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994;330:393-397.
- 3) Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898-906.
- 4) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫ら. 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 1998;26:79-86.
- 5) 矢坂正弘, 峰松一夫. 若年性脳卒中全国調査における脳動脈解離症例の検討. 若年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, 予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研究者 峰松一夫). 大阪: 国立循環器病センター; 2003. 91-95.
- 6) 松岡秀樹. 本邦の実態(アンケート調査, 後ろ向き登録研究から). 脳動脈解離診療の手引き. 循環器病研究委託費18公-5(SCADS-Japan)脳血管解離の病態と治療法の開発(主任研究者 峰松一夫). 大阪: 国立循環器病研究センター; 2009. 8-14.
- 7) 高木 誠. 脳動脈解離(Cerebral arterial dissection)の診断と治療の手引き. 若年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, 予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研究者 峰松一夫). 大阪: 国立循環器病センター; 2003. 85-90.
- 8) Lucas C, Moulin T, Deplanque D, et al. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke* 1998;29:2646-2648.
- 9) 高木 誠. 内科的治療. 脳動脈解離診療の手引き. 循環器病研究委託費18公-5(SCADS-Japan)脳血管解離の病態と治療法の開発(主任研究者 峰松一夫). 大阪: 国立循環器病研究センター; 2009. 32-35.
- 10) Dobbie S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009;8:668-678.
- 11) De Keyser J, Gdovinova Z, Uyttenboogaart M, et al. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-2618.
- 12) Schievink WI, Piepgras DG, McCaffrey TV, et al. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery dissecting

- aneurysms. *Neurosurg* 1994;35:809-816.
- 13) Cohen JE, Gomori JM, Moscovici S, et al. The use of flow diverter stents in the management of traumatic vertebral artery dissections. *J Clin Neurosci* 2013;20:731-734.
- 14) Donas KP, Mayer D, Guber I, et al. Endovascular repair of extracranial carotid artery dissection: current status and level of evidence. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1693-1698.
- 15) Li S, Yan B, Kaye A, et al. Prognosis of intracranial dissection relates to site and presenting features. *J Clin Neurosci* 2011; 18:789-793.
- 16) Geeganage C, Tracy M, England T, et al.; for TAIST Investigators. Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure, and variability) and early outcome after stroke: data from Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* 2011;42:491-493.

Abstract

Neurological deterioration within 30 days of ischemic stroke with spontaneous cervicocranial artery dissection

Mayumi Mori, M.D.¹⁾, Yoshiyuki Wakugawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Kotaro Yasumori, M.D., Ph.D.²⁾, Shinji Nagata, M.D., Ph.D.³⁾ and Yasushi Okada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Medicine, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

²⁾Department of Radiology, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

³⁾Department of Neurosurgery, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

The objective of this study was to identify the clinical features associated with neurological deterioration within 30 days of ischemic stroke patients with spontaneous cervicocranial dissection (SCCD) and clarify the effect on outcomes. We retrospectively identified 18 patients with SCCD (1.6%, 3 women, 52 ± 16 years old) among 1,112 patients with acute ischemic stroke within 7 days after onset. Of the 18 patients, 13 (72%) had vertebrobasilar arterial dissection. Neurological deterioration was present in 4 patients (22%), and 2 patients (11%) died. All of them became worse within 3 days after onset. Their initial blood pressures were high. All of them had dominant side vertebral artery or basilar artery dissection. Subarachnoid hemorrhage (SAH) were not seen although the aggressive anticoagulant therapy were performed except for a case who had aneurysmal change. The patients with neurological deterioration had poor outcome, but the patients without neurological deterioration had good outcome. Recurrent ischemic event or SAH did not occurred in 3 months if they had not neurological deterioration. When we see acute stroke patients with dissection at the dominant side vertebral artery or the basilar artery, we should observe carefully for neurological deterioration especially within three days of onset.

(*Clin Neurol* 2014;54:1-9)

Key words: cervicocranial artery dissection, brain infarction, neurological deterioration, posterior vertebrobasilar artery, high initial blood pressure