抗凝固薬が症状の進行抑制に有用と考えられた アテローム血栓性脳梗塞の1例

樋口 瑛子¹⁾ 内山由美子¹⁾ 飯嶋 睦¹⁾ 北川 一夫¹⁾

要旨：症例は81歳男性。構音障害、左定方向性眼振、右上肢協調運動障害を呈し、右小脳半球、左後頭葉に急性期アテローム血栓性脳梗塞を認めた。頭部MRAで、頭蓋内血管はびまん性に壁不正、狭窄があり、特に椎骨脳底動脈で高度であった。アルガトロバン点滴に加えクロピドグレル、アスピリンを内服投与したが、アルガトロバン投与終了後、意識障害、右片麻痺、左下肢麻痺が出現、症状は急激に進行した。このためヘパリン持続投与を開始し、その後神経症状は安定した。本例のようにアテローム血栓性脳梗塞では、神経症状の増悪を抑止するため、急性期に、抗血小板療法に加え、抗凝固薬併用をすべき症例が存在すると考えられた。

Key words: progressive stroke, atherothrombotic brain infarction, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy

はじめに

アテローム血栓性脳梗塞の二次予防としては抗血小板薬が一般的であるが、一部の例では抗血小板薬投与下にもかかわらず進行を示すことがある。このような症例に対し、現在内科的治療、外科的治療を含めた有効なエビデンスのある治療法は確立されていない。今回、抗血小板薬2剤投与下で症状が増悪し、抗凝固薬の併用が症状進行の抑制に必要と考えられた症例を経験したので、文献的考察をふまえて報告する。

症 例

患者：82歳、男性

主訴：嘔気

既往歴：慢性気管支炎、前立腺癌全摘後、糖尿病、不安定狭心症

生活社会歴：飲酒なし、喫煙なし、牛乳アレルギーあり

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：某年より不安定狭心症に対し、アスピリン100 mg/日の内服を開始された。糖尿病で食事療法中で

あったが、高血圧、脂質代謝異常症の既往はなかった。

翌年5月中旬左顔面神経麻痺が出現したため、翌日当院耳鼻咽喉科を受診した。聴力は両側正常であり電気味覚検査では左鼓索神経領域で低下を認め、末梢性顔面神経麻痺の診断で、明らかな皮診・疼痛はなく積極的なウイルス感染を示唆する所見はなかったがウイルス感染の可能性も否定できず、プレドニゾロン30 mg/日、バラシクロビル2000 mg/日の内服を開始された。6日後に左耳下腺炎を発症したため、プレドニゾロンを中止しレボフロキサシン400 mg/日が投与された。その2日後に頭蓋内病変否定目的に施行された頭部MRI(Fig. 1A)では、急性期脳梗塞を含め、頭蓋内に明らかな急性期病変は確認されなかった。また、MRA画像(Fig. 2A)では右椎骨動脈(VA)、左VA、脳底動脈(BA)に高度狭窄を認めた。MRA、MRA元画像では左右後下小脳動脈、上小脳動脈は確認できたが、その他両側中大脳動脈、後大脳動脈をはじめ、頭蓋内血管にびまん性の動脈硬化変化を認めた。MRI撮影3日後、起床後より頭位変換時に出現する回転性めまいが出現したため当院耳鼻咽喉科を受診し、良性発作性頭位変換性めまいの診断で同科に入院した。

入院後症状は徐々に改善した。入院3日後には体動時のめまいも消失し、近々退院予定となっていた。しかし、入院4日後、朝10時頃より気分不快が出現し増悪、11時頃嘔吐もあり、夕方当科にコンサルトがあっ

¹⁾東京女子医科大学神経内科
(2015年2月22日受付、2015年3月30日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10328

Fig. 1 Profiles of MRI diffusion-weighted images.

A: Before the cerebral infarction onset. No significant lesion was found. (1.5T; TR 3,000 ms, TE 84 ms, b value 1,000 sec/mm².)
B: At day 1, cerebral infarctions were detected in the right hemisphere of cerebellum and the left occipital lobe. (1.5T; TR 4,500 ms, TE 84 ms, b value 1,000 sec/mm².)
C: At day 5, new infarctions appeared in the left hemisphere of cerebellum (arrow), midbrain and pons (arrow) when symptoms got worse after discontinuation of argatroban. (3T; TR 4,100 ms, TE 82 ms, b value 1,000 sec/mm².)
D: At day 15, no new ischemic lesions were observed (1.5T; TR 3,500 ms, TE 87 ms, b value 1,000 sec/mm²).

A	B	C	D
---	---	---	---

Fig. 2 Profiles of MRA.

A: Before the cerebral infarction onset (1.5T; TR 26 ms, TE 7.2 ms), B: Day 1 (1.5T; TR 30 ms, TE 6.8 ms), C: Day 5 (3T; TR 21 ms, TE 3.4 ms), D: Day 15 (1.5T; TR 25 ms, TE 7.2 ms). At day 1, severe stenosis of both left vertebral and basilar artery was observed. No filling was found in the right vertebral artery. Findings in the major cerebral arteries at day 5 and day 15 were similar with that at day 1.

A	B
C	D

た。頭痛の自覚はなかった。神経学的所見上、耳鼻咽喉科入院時に見られていた末梢性顔面神経麻痺以外に、新たに構音障害、左定方向性眼振、右上肢協調運動障害があり、同日 18 時に施行した頭部 MRI 上、右小脳半球、左後頭葉に急性期脳梗塞が認められた。絶食、補液管理とともにアルガトロバン 60 mg/日、エタラボン 60 mg/日の投与を開始し、翌第 2 病日当科に転科となった。

転科時所見：身長 163 cm、体重 75 kg、BMI 28、入院前よりある睡眠時無呼吸を認めた。高血圧(166/63 mmHg)の他、一般身体所見に異常を認めなかった。神経学的所見上、JCSI-1 の軽度の意識障害、脳神経系：対光反射両側迅速左右差なし、眼球運動制限なし、複視なし、全方向注視時左方向水平性眼振あり、左顔面運動麻痺あり(末梢性)、顔面感覚正常、聴力に明らかな左右差なし、構音障害あり、嚥下障害あり、舌偏倚なし、運動系：上肢 Barrre 両側陰性、Mingazzini 両側陰性、反射：四肢腱反射減弱左右差なし、病的反射なし、感覚系：触覚異常なし、協調運動：指鼻指試験右で拙劣、回外回内試験左右差なし、膝踵試験左右差なし、起立歩行；めまい・嘔気強く施行困難であり、NIHSS 4 点であった。この時点で眼球運動障害、舌偏倚、上下肢運動麻痺はなかった。

検査所見：CRP 0.03 mg/dl であり炎症反応はなく、LDL コレステロール 124 mg/dl、尿素窒素 10.4 mg/dl、クレアチニン 0.84 mg/dl、HbA1c 6.8 %、D ダイマー 1.0 µg/ml であった。brachial-ankle Pulse Wave Velocity では両側ともに動脈硬化が強かったが、Ankle Binary Interface は正常範囲内であり、頸動脈エコー上両側総頸動脈に最大厚 2.5 mm のプラーク、軽度の石灰化を認める以外、有意狭窄はみられず、左椎骨動脈は収縮期 25.0 cm/sec、拡張期 0.7 cm/sec で遠位閉塞パターンを示した。右椎骨動脈に該当する血流信号を検出できなかった。頸部 MRA においても左椎骨動脈の描出はあったが、右椎骨動脈は起始部より確認できなかった。経胸壁心エコーでは壁運動異常や心腔内血栓はなく、経過を通じて心房細動は確認できなかった。

第 1 病日の頭部 MRI 画像(Fig. 1B)では拡散強調像で右小脳半球、左後頭葉に急性期脳梗塞を認めた。FLAIR では左右被殻、視床、内包に陳旧性ラクナ梗塞、T2* では右前頭葉皮質直下に 3 mm 大の微小出血を認め、MRA 画像(Fig. 2B)では右椎骨動脈(VA)は描出されず左 VA、脳底動脈(BA)に高度狭窄を認めた。解離を示唆する T1 高信号、T2 および MRA 元画像で double lumen sign, intimal flap は認めなかった。

転科後の経過：入院後の検査よりアテローム血栓性脳梗塞と診断した。アルガトロバン、エタラボンを継続し

たが、第 3 病日には運動麻痺の出現は認めないものの右バビンスキー徴候が新たに出現した。このため、以前より服用していたアスピリン 100 mg/日に加えクロピドグレル 75 mg/日を加えた dual antiplatelet therapy を行い、アトルバスタチン 10 mg/日を追加した。第 5 病日までアルガトロバン持続投与を行い、翌日よりアスピリンとクロピドグレルの 2 剤内服のみとする予定だったが、アルガトロバン中止 5 時間後、あらたに意識レベルの低下(JCSII-10)、右片麻痺、左下肢麻痺が出現し NIHSS 16 点となった。瞳孔不同なく、眼振は変わらなかった。同日頭部 MRI を施行したところ左 VA、BA の高度狭窄病変に変化は認めないものの(Fig. 1C, 2C)、左小脳半球、中脳、橋に新たに急性期脳梗塞巣を認めた。意識障害・麻痺の責任病巣は橋～中脳に散在した多発性新規病巣によるものと考えられ、中脳の左大脳脚の病変により右片麻痺が出現、橋では錐体路が比較的分散している皮質脊髄路に小さな病変が散在していたため錐体路を侵したことにより左下肢麻痺が出現したと考えられた。そのため、ヘパリン 10000 単位/日、低分子デキストラン 250 ml/日の持続投与を開始し、APTT をヘパリン投与前の 2 倍になるようにコントロールを行いながら経過観察を行った。一連の経過中、収縮期血圧は 140～160 mmHg 程度で推移し、大きな変動はなかった。経過中、血尿、皮下出血、下血、鼻出血、ヘモグロビンなどの出血傾向を示す所見・症状を認めなかった。

ヘパリン、低分子デキストラン開始後は症状進行せず経過したため、第 13 病日ヘパリン、低分子デキストランを中止し、クロピドグレルは継続、アスピリンをシロスタゾールに変更し 100 mg/日を 9 日間継続した後 200 mg/日の維持量にした。第 15 病日に施行した頭部 MRI では梗塞巣がより鮮明化したが、新規脳梗塞の出現は認められなかった(Fig. 1D)。また同日施行した MRA でも明らかな変化は認められなかった(Fig. 2D)。最終的に構音障害、右片麻痺、左下肢麻痺(NIHSS 16 点)が残存したため第 31 病日にリハビリテーション病院に転院した(Fig. 3)。

考 察

椎骨脳底動脈(VBA)系の進行性脳梗塞を生じた症例で、高度の症候性頭蓋内血管狭窄があり、抗血小板薬を 2 剤併用したにもかかわらず進行が抑制されなかった。本症例では元々椎骨動脈、脳底動脈に狭窄があり、耳下腺炎の影響により炎症反応が促進されアテロームプラークの不安定性を高め、プラーク破綻、血栓形成により脳梗塞発症の誘因となったと考えられる。

Fig. 3 Clinical courses and therapeutic profiles.

Dysarthria, nystagmus to left side, and limb ataxia of the right arm appeared on the first day. His NIHSS score was 4 points. He was treated with argatroban by dual antiplatelet therapy immediately. On the fifth day, after argatroban was discontinued, clinical symptoms turned worse and NIHSS score ran 16 points. We gave heparin and low molecule dextran from the fifth to the thirteenth day of illness. The progression of symptoms was stopped and NIHSS score did not change thereafter.

American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)ガイドライン 2014 では、症候性頭蓋内血管狭窄の脳卒中再発予防について高度の症候性頭蓋内血管狭窄 (70~99%) を有する患者においては 90 日間のクロピドグレル (75 mg/ 日) とアスピリンの併用が望ましい (ClassIIb), 症候性頭蓋内血管狭窄 (50~99%) を有する患者ではクロピドグレル単剤, アスピリンとジピリダモールの併用, シロスタゾール単剤の有用性は証明されていない (ClassIIb) としている^{1, 2)}。二次予防としてはこのほか血管内治療の選択肢があるが、脳梗塞急性期において有用性は示唆されているものの、未だ確立されていない。Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial における Chimowitz ら、Derdey らの報告では、症候性頭蓋内血管狭窄を有する患者において最善の内科的治療群の成績はステント治療併用群より優れていた^{3, 4)}。以上より VBA 系に高度の症候性頭蓋内血管狭窄をもつ本例では、血管内治療を積極的には考慮せず、アルガトロバン点滴加療に加え、クロピドグレルとアスピリンの併用である dual antiplatelet therapy を行った。しかしアルガトロバン中止後、症状は進行し、新たに脳幹部に梗塞を認めた。

一般的にアテローム血栓症の発生機序には、プラーク破綻に伴う血栓形成が重要とされ、血管内狭窄箇所での

高いずり応力による血小板の活性化が血小板血栓の形成に関与している⁵⁾。このためアテローム血栓性脳梗塞の二次予防には、原則として血小板凝集を阻害する抗血小板薬や、血管炎症抑制の目的でスタチンが用いられる。しかし、血小板凝集の後にフィブリンが作用し凝固反応も示すことから、脳梗塞急性期の再発や進行性脳梗塞の場合、赤色血栓も関与していると考えられる。このため、画像上血管壁不整が高度で血管炎症が強いと予想される場合は抗凝固薬の併用が有効である可能性がある。

実際に Wang らは、主幹動脈の狭窄を認めた脳梗塞患者をアスピリン投与群と低分子ヘパリン投与群に分け比較したところ、出血の合併は有意差がなく、脳梗塞進行抑制効果は低分子ヘパリンが優れていたと報告している⁶⁻⁸⁾。

慢性期ではあるが、頭蓋内主幹動脈の 50~99% 狭窄病変が原因となって発症した一過性脳虚血発作、脳梗塞の治療としてバイアスピリンとワルファリンを比較した the Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) trial²⁾ ではワルファリンの有用性は示されず、むしろワルファリンで出血リスクが高かったため、AHA/ASA ガイドライン 2014 ではワルファリンの使用は推奨されていない。しかし、進行性に症状が増悪するときには、抗血小板薬だけでは前述した機序より進行を抑制できない可能性がある。実際本例では抗トロンビン薬であ

るアルガトロバン持続点滴終了後、神経症状は増悪し、ヘパリン開始後神経症状は安定したことから、抗凝固薬が脳梗塞の進行を抑制に関与する可能性が示唆された。また、菊井らによりアルガトロバンの持続点滴がアテローム血栓性脳梗塞の進行抑制に有効だったということが報告されている⁹⁾。

抗凝固薬併用の期間を明らかにしたものはない。脳梗塞の再発予測因子について Kasner らは症候性頭蓋内血管狭窄を有する場合、狭窄率 70% 以上、発症 17 日以内の登録が、Chaturvedi らは収縮期血圧 140 mmHg 以上、総コレステロール 200 mg/dl 以上が再発リスクとなることを示している¹¹⁻¹³⁾。また脳梗塞に対しアスピリンとヘパリンの併用について Wang らは 10 日間、Whiteley らは 14 日間併用を行い、非併用群と比較して出血イベント発生率に差がなかったことを報告^{6,7)}しており、LaMonte らは急性期脳梗塞に対する 5 日間のアルガトロバンの使用について出血イベントの発生率がプラセボ群と有意差がなかったとしている¹⁴⁾。Johnston ら、Lisabeth らの報告では、TIA 発症後 90 日以内の脳梗塞発症例のうち約半数は、TIA 発症後 48 時間以内に発症したことを報告している^{15,16)}。このことから、進行性の脳梗塞に対しては、抗凝固薬を数日から 2 週間ほどであれば比較的安全に併用できる可能性がある。

AHA/ASA ガイドライン 2014 では、アテローム血栓性脳梗塞に対する抗凝固薬の使用に関するコメントはない。本例は 1 例のみの報告であり、ヘパリン開始の時期である発症 6 日目に症状のピークに達した、もしくはクロピドグレルの抗血小板作用が十分に発揮される時期と重なった可能性は否定できない。しかし本例のように高度の症候性頭蓋内血管狭窄を持ち、アテローム血栓性脳梗塞の再発・進行リスクが高い症例に対しては、出血に留意しながら抗凝固薬を併用することが、症状の進行を抑制し、脳梗塞再発予防に有用である可能性が考えられ、今後多数例においての検討が望まれる。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.

- Stroke 45: 2160–2236, 2014
- 2) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 352: 1305–1316, 2005
- 3) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365: 993–1003, 2011
- 4) Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al: Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 383: 333–341, 2014
- 5) Kaplan ZS, Jackson SP: The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 51–61, 2011
- 6) Wang Q, Chen C, Chen XY, et al: Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease. *Arch Neurol* 69: 1454–1460, 2012
- 7) Marshall AL, Connors JM: Anticoagulation for noncardiac indications in neurologic patients: comparative use of non-vitamin K oral anticoagulants, low-molecular-weight heparins, and warfarin. *Curr Treat Options Neurol* 16: 309, 2014
- 8) Whiteley WN, Adams HP, Bath PM, et al: Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 12: 539–545, 2013
- 9) 菊井祥二, 澤 信宏, 西脇知永. 左内頸動脈起始部狭窄に伴う進行性脳梗塞の症状がアルガトロバンの 7 日間持続点滴静注で著明に改善した 1 例. *脳卒中* 32: 482–485, 2010
- 10) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383: 955–962, 2014
- 11) Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113: 555–563, 2006
- 12) Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, et al: Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 69: 2063–2068, 2007
- 13) Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al: Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167: 2417–2422, 2007
- 14) LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al: Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* 35: 1677–1682, 2004
- 15) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al: Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 284: 2901–2906, 2000
- 16) Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al: Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke* 35: 1842–1846, 2004

Abstract

A case of the atherothrombotic cerebral infarction showed progressing stroke after discontinuation of the direct thrombin inhibitor

Eiko Higuchi, M.D.,¹⁾ Yumiko Uchiyama, M.D., Ph.D.,¹⁾
Mutsumi Iizima, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Kazuo Kitagawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

We report the case of an 81-year-old man with a progressive atherothrombotic cerebral infarction at posterior circulation. He suddenly complained of nausea, vertigo, and vomiting. His neurological findings showed dysarthria, nystagmus to left side, and limb ataxia of the right arm. Brain MRI and MRA showed cerebral infarctions on the right hemisphere of the cerebellum and the left occipital lobe with severe stenosis in the vertebral and basilar arteries. He was treated with argatroban by dual antiplatelet therapy. After argatroban was discontinued at day 5, clinical symptoms became worse and new infarctions appeared in the brainstem and at the left side of cerebellar hemisphere. Therefore, heparinization was started and the clinical symptoms became stable. Based on the sudden neurological worsening after discontinuation of argatroban, we speculate that anticoagulation would be necessary to prevent worsening and recurrence in the acute stage of atherothrombotic brain infarction.

Key words: progressive stroke, atherothrombotic brain infarction, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy

(Jpn J Stroke 37: 446–451, 2015)