

序文

正確な診断は、患者さんの不適切な治療を避けるための最良の方法であり、医師の第1の責務と言えます。しかし多岐にわたる疾患を診療し、かつ近年、複雑化した診断基準を使用する脳神経疾患領域において、適切な診断は必ずしも容易なこととは言えません。さらに脳神経疾患領域は「病態修飾療法の時代」に突入しました。抗体医薬や核酸医薬・遺伝子治療などの新しい治療が実臨床で使用可能になり、さらに今後、多数の臨床試験が行われるものと思います。このため従来にも増して「臨床診断は正しいのか?」「早期診断は可能なのか?」「病型や重症度、治療効果の判定は適切になされているか?」等、診断と評価が重要になります。しかし、対象となる疾患が広範な脳神経疾患領域では、最新の診断基準や病型分類の知識を正しくアップデートし把握することは難しいと実感しています。

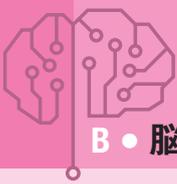
このため脳神経疾患の全領域にわたるこれらの情報を網羅するテキスト「脳神経内科診断ハンドブック」を企画いたしました。本書は基本的に脳神経内科専門医を対象としておりますが、専門医以外もご利用いただけるよう、できるだけわかりやすい構成と記載を心掛けました。構成はまず各疾患の全体像がわかるようにミニマム・エッセンスを示し、続いて診断基準（国際的、および国内指定難病申請の両方を含む）、病型分類、重症度分類、そして可能な場合は臨床試験における主要評価項目を提示しています。とくに診断基準では、基本的事項、診断基準使用のコツ、臨床亜型、そして今後の課題を考えるうえで役に立つ診断基準の問題点についても提示してあります。

脳神経疾患で苦しむ患者さんの適切な診断と治療、そして日本発の新たな治療法の確立を目指す臨床試験において、本書が必ずお役に立つものと確信しております。

最後にこのよう従来にない書籍でありながら、編集方針にご賛同をいただき、熱意あふれるご原稿をご執筆くださった著者の皆様にこの場を借りて、厚く御礼を申し上げます。

2021年10月

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 下畑享良



1. 虚血性脳卒中 (Trousseau 症候群, 遺伝性を含む)

1 ミニマム・エッセンス

▶ 重要な診断基準

NINDS III分類¹⁾ [診断基準▶①]

TOAST 分類²⁾ [診断基準▶②③]

▶ 重要な重症度評価

NIHSS³⁾ [重症度評価▶①]

JSS⁴⁾ [重症度評価▶②]

▶ 解説

NINDS による脳血管障害分類第Ⅲ版の序文に記載された脳血管障害の定義は、「虚血または出血により脳局所が一時的または永続的に障害された状態。もしくは脳血管の病的変化」である¹⁾。このうち、急性の神経症状を呈するものが脳卒中である。虚血性脳卒中とは脳梗塞のことを意味するが、一過性脳虚血発作を含むこともある。一過性脳虚血発作の定義は「局所脳または網膜の虚血に起因する神経機能障害の一過性のエピソードであり、急性梗塞の所見がないもの。神経機能障害のエピソードは、長くとも24時間以内に消失すること」である⁵⁾。これらの定義を満たせば虚血性脳卒中と診断する。脳梗塞の原因は多様であり、原因により臨床経過や最適な治療方針は大きく異なる。このため虚血性脳卒中と診断した場合には、さらに原因別の臨床病型に分類する必要がある。そのための分類法としてはNINDS III分類¹⁾とTOAST 分類²⁾が代表的なものである。

2 診断基準

▶ 基本的事項

脳梗塞を診断するには原因や発症機序を特定し、病型診断を行うことが必要である。NINDS III分類では脳梗塞を発症機序、臨床カテゴリー、病巣部位や灌流域によって分類する [診断基準▶①]¹⁾。脳梗塞の再発予防治療は、その原因に対する治療であるため、何が治療標的かを明確にするための分類といえる。TOAST 分類は臨床研究を行うために開発された分類法であり、診断者間で診断の食い違いを防ぐために、各病型の診断基準が明確に定められている [診断基準▶②③]²⁾。TOAST 分類はその後、修正が加えられている⁶⁻⁸⁾。

▶ 診断基準使用のコツ

日常診療における治療方針決定にはNINDS III分類が使用しやすい。しかし各病型の診断基準が必ず

診断基準▶① NINDS III分類における脳梗塞分類

- a) 発症機序による分類 (mechanisms)
 - (1) 血栓性 (thrombotic)
 - (2) 塞栓性 (embolic)
 - (3) 血行力学性 (hemodynamic)
- b) 臨床カテゴリー (clinical categories)
 - (1) アテローム血栓性脳梗塞 (atherothrombotic)
 - (2) 心原性脳塞栓症 (cardioembolic)
 - (3) ラクナ梗塞 (lacunar)
 - (4) その他の脳梗塞 (other)
- c) 部位や血管支配領域による症候・徴候 (symptoms and signs by site (distribution))
 - (1) 内頸動脈 (internal carotid artery)
 - (2) 中大脳動脈 (middle cerebral artery)
 - (3) 前大脳動脈 (anterior cerebral artery)
 - (4) 椎骨脳底動脈 (vertebrobasilar system)
 - (a) 椎骨動脈 (vertebral artery)
 - (b) 脳底動脈 (basilar artery)
 - (c) 後大脳動脈 (posterior cerebral artery)

(Stroke. 1990; 21: 637-76)¹⁾

しも明確ではなく、診断者の考え方により診断の食い違いが生じうる。このため臨床試験では、TOAST 分類が用いられることが多い。脳梗塞は動脈硬化や心疾患、細動脈障害など原因が多様であるため、これらを区別せずに治療効果の検討などを行うと誤った結論を出してしまう危険性がある。TOAST 分類は各病型の診断基準が明確であるため、特定の病型を対象にした臨床研究に有用である。

▶ 臨床亜型

NINDS III分類では脳梗塞はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症に分類される。TOAST 分類では各々、small-artery occlusion, large-artery atherosclerosis, cardioembolism に相当する。そしてこれらの主要3病型に該当しないものは、その他の脳梗塞に分類される。その他の脳梗塞には様々な脳梗塞発症原因が含まれる(特殊な原因による脳卒中の項参照)。TOAST 分類では原因が特定できないものは原因不明に分類される。「原因不明」はさらに、1) 複数の原因があり特定できない、2) 検査が不十分なため原因不明、3) 十分な検査でも原因不明の3つに分類される。

悪性腫瘍に関連した血栓症を Trousseau 症候群という場合があるが、最初に報告されたときの定義は「担がん患者にみられる凝固亢進状態と遊走性血栓性静脈炎」である⁹⁾。しかしがんに関連した凝固亢進状態、汎発性血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thromboendocarditis: NBTE) や、それらにより脳梗塞をきたした病態を意味する用語として用いられるようになってきた^{10,11)}。NBTE が関連した塞栓症は心原性脳塞栓症に分類され、凝固亢進状態や DIC が関連したものはその他脳梗塞に分類される。がんが未診断であり、その他の原因が特定できない場合は原因不明に分類される可能性が高い。

単一遺伝子異常による脳梗塞は細動脈、毛細血管といった脳小血管を主座とするものが代表的である (B-2. 脳小血管病の項参照)。またもやもや病の発症に *RNF213* 遺伝子変異が関与することも明らかになっている (B-5. もやもや病の項参照)。*RNF213* 遺伝子変異は動脈硬化性の狭窄進行にも関与している可能性があり、アテローム血栓性脳梗塞と診断された例では *RNF213* 遺伝子変異を有する率が高いことが報告されている¹²⁾。心筋症は遺伝子異常が関与するものが多く、このうち拡張型心筋症様の

診断基準▶② TOAST 分類

① Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)

- 診断基準：以下のすべてを満たすもの
- ・ 大脳皮質梗塞あるいは小脳梗塞の臨床的証拠
 - ・ CT または MRI で大脳皮質、小脳、脳幹、皮質下の梗塞
梗塞サイズは 1.5~2.0cm より大きい
 - ・ 梗塞の原因となりうる頭蓋内外動脈の狭窄あるいは閉塞
狭窄 >50%
閉塞側に潰瘍や血栓がある
 - ・ 高リスク塞栓源心疾患がない

② Small-vessel occlusion: lacune

- 診断基準：以下のすべてを満たすもの
- ・ 1 つの古典的ラクナ症候群の臨床的証拠
 - ・ CT または MRI で皮質下あるいは脳幹の梗塞
梗塞サイズは 1.5~2.0cm 未満
 - ・ 同側にアテローム血栓性病変がない
 - ・ 高リスク塞栓源心疾患がない

③ Cardioembolism

- 診断基準：以下のすべてを満たすもの
- ・ 大脳皮質梗塞あるいは小脳梗塞の臨床的証拠
 - ・ CT または MRI で大脳皮質、小脳、脳幹、皮質下の梗塞
梗塞サイズは 1.5~2.0cm より大きい
 - ・ 塞栓源心疾患が存在する（高リスク、中リスク） [診断基準▶③]
 - ・ 同側にアテローム血栓性病変がない

④ Stroke of other determined etiology

- 診断基準：以下のすべてを満たすもの
- ・ 検査で脳梗塞の他の原因が示されている
 - ・ 適切な脳血管に特異的な血管病の存在
 - ・ 脳梗塞の他の原因が除外されている

⑤ Stroke of undetermined etiology

- 以下のいずれかの場合に相当する
- ・ 2 つ以上の原因が存在し、最もありそうな原因が明白でない
 - ・ 検査で異常がみつからない
 - ・ 不完全な検査

オリジナルの TOAST 分類²⁾に、その後に加えられた修正⁶⁾、6.1)、6.2) を追記している。
(Adams HP Jr, et al. Stroke. 1993; 24: 35-41²⁾, Ay H, et al. Ann Neurol. 2005; 58: 688-97⁶⁾, Adams HP Jr. In: Stroke, pathophysiology, diagnosis, and management. 6th ed. 2016; 308-25⁷⁾)

変化をきたす疾患では心原性脳塞栓症発症リスクがある。凝固異常症のうち、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの欠損症は先天性血栓性素因の代表的なものであり、いずれも常染色体優性遺伝である。このように脳梗塞発症と関連する遺伝性疾患は多数あり、各々の診断基準に従って診断を進めていく。

▶ 診断基準の問題点

NINDS III分類は臨床の場面で使いやすく、実践的であるが、診断基準にあいまいな点がある。また十分な検査でも原因が特定できない例も日常臨床では少なからず存在するが、「原因不明」の診断カテゴリーがなく、いずれかの病型に分類される点も問題となる場合がある。逆に TOAST 分類では原因不明と分類される例が多くなり、そのように分類されることで多くの情報が失われることが問題であ

3 重症度分類

脳卒中により生じた神経症状の重症度分類には、NIHSS³⁾、JSS⁴⁾ などがある。NIHSS は何度か修正されており、rt-PA 静注療法の適応決定やその後の経過を評価する指標として用いられている 1994 年版を [重症度評価▶①]³⁾ に示す。JSS は評価項目に重みづけを行い、重症度の定量評価に用いる目的で作成された [重症度評価▶②]⁴⁾。日常生活動作レベルの評価尺度である mRS [重症度評価▶③]¹⁵⁻¹⁷⁾ は、脳卒中後遺症による日常生活自立度を評価するときに用いられる。

重症度評価▶① NIHSS

番号	項目	スコア	
1A	意識レベル	0=覚醒 1=簡単な刺激で覚醒	2=反射刺激や強い刺激で覚醒 3=(反射的肢位以外は)無反応
1B	意識レベル 質問	0=2問とも正答 1=1問に正答	2=2問とも誤答
1C	意識レベル 従命	0=両方の指示動作が正確に行える 1=片方の指示動作のみ正確に行える	2=いずれの指示動作も行えない
2	注視	0=正常 1=部分的注視麻痺	2=完全注視麻痺
3	視野	0=視野欠損なし 1=部分的半盲(四分盲を含む)	2=完全半盲(同名半盲を含む) 3=両側性半盲(皮質盲を含む全盲)
4	顔面麻痺	0=正常 1=軽度の麻痺	2=部分的麻痺 3=完全麻痺
5a	左腕	0=下垂なし(10秒間保持可能) 1=10秒以内に下垂 2=重力に抗するが10秒以内に落下	3=重力に抗する動きがみられない 4=全く動きがみられない
5b	右腕	0=下垂なし(10秒間保持可能) 1=10秒以内に下垂 2=重力に抗するが10秒以内に落下	3=重力に抗する動きがみられない 4=全く動きがみられない
6a	左脚	0=下垂なし(5秒間保持可能) 1=5秒以内に下垂 2=重力に抗するが5秒以内に落下	3=重力に抗する動きがみられない 4=全く動きがみられない
6b	右脚	0=下垂なし(5秒間保持可能) 1=5秒以内に下垂 2=重力に抗するが5秒以内に落下	3=重力に抗する動きがみられない 4=全く動きがみられない
7	運動失調	0=なし 1=1肢にあり	2=2肢にあり
8	感覚	0=正常 1=軽度~中等度の障害	2=高度の障害
9	言語	0=正常 1=軽度の失語	2=高度の失語 3=無言または全失語
10	構音障害	0=正常 1=軽度~中等度の障害	2=高度の障害
11	消去/無視	0=正常 1=軽度~中等度の障害	2=高度の障害

(Lyden P, et al. Stroke. 1994; 25: 2220-26)³⁾

のプラークは有意な塞栓源とみなされるようになった⁴⁾。

2 診断基準

▶ 基本的事項

表1 に脳卒中再発に関連する弓部動脈硬化性病変の性状についての報告を示す。最大厚4mm以上のみならず、弓部プラークの性状を加味した研究が散見される。塞栓性機序が疑われる脳梗塞患者を対象とした我々の検討では、最大厚4mm以上かつ弓部3分枝入口部に及ぶ複合粥腫病変を有する患者では、有さない患者に比べ脳卒中再発のリスクは2.4倍高かった⁵⁾。その傾向は塞栓源となる心疾患の有無にかかわらず認められた。同じくDi Tullioら⁶⁾の報告では、cryptogenic stroke患者における脳卒中の再発や死亡のリスクは4mm以上のプラークがある群でない群の6.4倍、4mm以上かつ潰瘍や可動性病変を伴う群で伴わない群の9.5倍高かった。また、弓部の可動性プラークが多発性脳梗塞に関連するとの報告や⁷⁾、弓部動脈硬化の進展が心血管イベントの発症に影響するとの報告もある⁸⁾。ESUSを対象とした日本の研究では、単純X線写真での大動脈の石灰化の程度、年齢、梗塞巣の分布で評価したCalcification in the Aortic Arch, Age, Multiple Infarction (CAM) scoreが脳梗塞再発と関連することが示された⁹⁾。

これらの結果を踏まえ、ESUSにおける大動脈弓部の複合粥腫病変は重要な再発関連因子といえる。弓部動脈硬化性病変の最大厚が4mmを超えるプラークはそれだけで有意な塞栓源とみなすが、弓部3分枝入口部への波及、潰瘍、可動性プラークを伴うものはよりハイリスクと考えられる。

▶ 診断基準使用のコツ

大動脈原性脳塞栓症の診断においては、大動脈弓部の動脈硬化性病変の詳細な評価が必要であり、評価にはTEEが最も優れている。ただし、上行大動脈の一部は死角となり評価が困難である。TEEでは、動脈硬化性病変の最大厚、潰瘍性病変 **図1A** の有無、可動性病変 **図1B** の有無、石灰化や低輝度プラークの有無、そして動脈硬化性病変の弓部3分枝への波及 **図1C** について評価する。

▶ 診断基準の問題点

塞栓性機序が疑われTEEを施行された脳梗塞患者270例を用いた著者らの検討では、127例(47%)に4mm以上の弓部動脈硬化性病変がみられたが、そのうち塞栓源が弓部病変のみであった症例は半数以下の55例(43%)で、過半数の症例で塞栓源となり得る心疾患や卵円孔開存を合併していた¹⁰⁾。特に高齢者では、複数の塞栓源を有し、真の塞栓源を絞り込めない症例が少なくない。

表1 脳卒中再発リスクが高い弓部プラークの性状

French Study Group ⁴⁾	1996	4mm以上
Fujimoto, et al ⁵⁾	2004	4mm以上かつ弓部分枝入口部への波及
Di Tullio, et al ⁶⁾	2009	4mm以上かつ潰瘍または可動性病変
Sen, et al ⁸⁾	2007	弓部プラークの進展

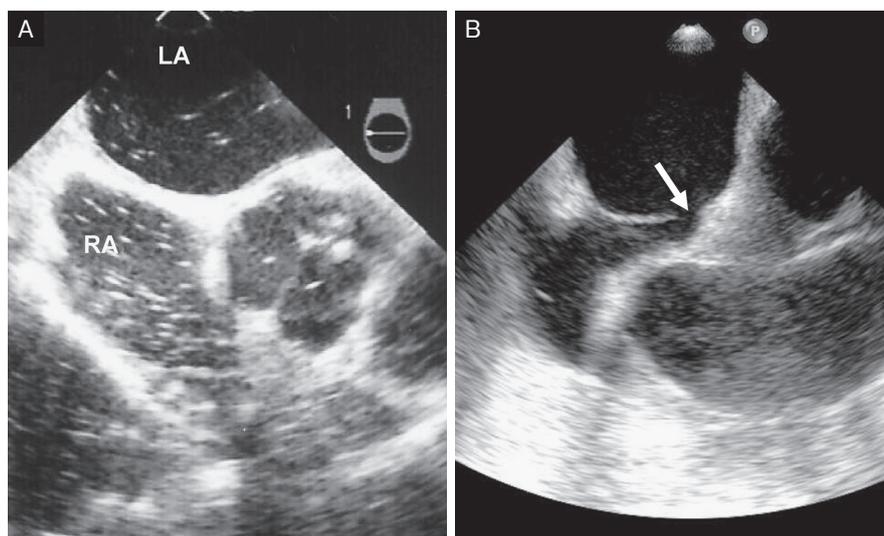


図1 経食道心エコー図検査による卵円孔開存の診断

生理食塩水 8mL と空気 1mL を攪拌したものを末梢静脈から注入し、まず右房内 (RA) に高輝度な粒状エコーがみられ、Valsalva 負荷をかけ、負荷を解除した直後に左心房 (LA) にも粒状エコーが出現している (A)。卵円孔開存 (矢印) が直接観察できることもある (B)。

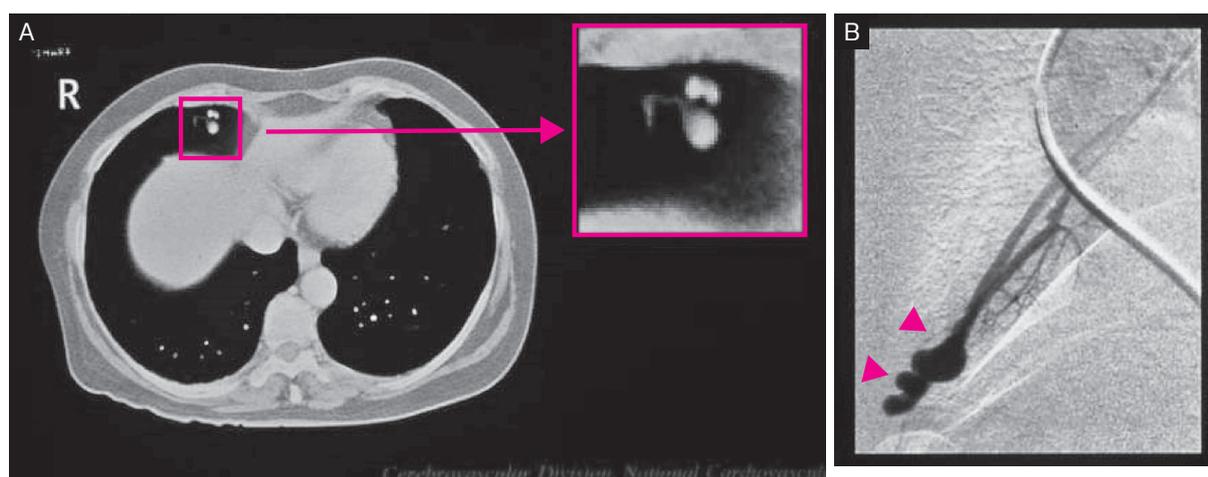


図2 肺動静脈瘻の診断

胸部 CT (A) および肺血管造影 (B) により肺動静脈瘻 (矢頭) を認める。

が可能である。側頭骨ウィンドウより中大脳動脈血流波形をとらえつつ、前述の Valsalva 負荷と造影剤としてエアバルブ含有生理食塩水を注入し、micro embolic signal (MES) 図3 が検出されるかどうかを観察する。検出された場合は右左シャントありと判断できる。診断には、卵円孔開存を偶発的に有する潜在性脳梗塞を除外するための十分な検討 [診断基準▶①] が必要である。

▶ 診断基準使用のコツ

右左シャントが証明され奇異性脳塞栓症が疑われた場合、血栓の発生源として下肢深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) の検索が必要となる。下肢静脈エコーが最も感度が高いとされるが、造影 CT や下肢静脈シンチが用いられることもある⁴⁾。また、直接 DVT が検出できなくても、肺血流シンチによる肺梗塞の証明も、診断の一助となる。

下肢静脈エコー検査では、骨盤内静脈、大腿静脈、膝窩静脈、下腿静脈を観察する。なかでもヒラメ