

「原因不明」で終わらせない！

若年性脳卒中の 診かた

編者

太田剛史

京都大学大学院医学研究科・医学部
脳神経外科学 特定准教授

原因検索から再発予防まで



動画付

日本医事新報社

1 若天性脳卒中の急性期診療

早川幹人

はじめに

一般に高齢者の疾患と考えられている脳卒中だが，若年者に生じた場合（若天性脳卒中），高齢者とは脳卒中の病型や発症リスク（発症要因）に大きな差異があるため，特別な対応を要することがある。本項では，若年成人における脳卒中の疫学，危険因子，発症要因，ならびに急性期診療の特徴について概説する。なお，脳卒中の病型・発症要因等は国・地域で大きく異なることから，主にわが国のデータをもとに論を進める。

若年者脳卒中の疫学

2018年までの急性期脳卒中169,991例を解析した日本脳卒中データバンクでは，若年者（44歳以下）の全脳卒中に占める割合は3.4%であった¹⁾。1995～1999年の症例を後ろ向きに登録した多施設共同調査SASSY-Japanでは，40歳以下は2.2%，45歳以下は4.2%，50歳以下は8.9%であった²⁾。日本脳卒中データバンクでは，脳梗塞の2.3%，脳出血の5.2%，くも膜下出血の10.3%が若年（44歳以下）であり¹⁾，出血性脳卒中において若年者の割合が高いことがわかる。

性別でみると，脳卒中全体，脳梗塞，脳出血では男性が優位（44歳以下の若年での男性：女性は脳卒中全体 63.2% vs. 36.8%，脳梗塞 66.9% vs. 33.1%，脳出血 67.6% vs. 32.4%）であるが，くも膜下出血は女性優位（同47.2% vs. 52.8%）となっていた¹⁾。15カ国19研究のメタ解析では，若年者（45歳以下）の脳卒中発症率に明らかな性差はない〔女性が男性の1.07倍（95%信頼区間 0.96-1.18）〕が，35歳未満の脳梗塞発症率に限ると女性で有意に高率〔1.44倍（95%信頼区間 1.18-1.76）〕であり³⁾，若年女性における妊娠・産褥期関連脳卒中，経口避妊薬等の特有なリスク因子の関与が想定されている。

若天性脳卒中発症率の変遷に関して，海外から様々な報告がなされている。英国のOxford Vascular Study (OXVASC) では，55歳未満の脳卒中発症率は2002～

2010年に比して、2010～2018年で発症率比1.67倍(95%信頼区間 1.31-2.14)の上昇を示していた⁴⁾。1990～2021年にかけての204カ国・地域を対象にしたGlobal Burden of Disease Study 2021の大規模解析からは、若年(15～49歳)性脳卒中の発症率の動向は疾患により異なることが示されている。年齢調整罹患率は脳卒中全体では長期的に低下傾向を示したものの、脳梗塞およびくも膜下出血は2015年以降に反転して増加に転じ、同期間の平均年間変化率はそれぞれ0.65および0.58であった⁵⁾。一方で、脳出血の年齢調整罹患率は一貫して低下(平均年間変化率 1.05)していた^{5, 6)}。高血圧治療の普及・血圧管理の向上に比して、肥満、高血糖、脂質異常症などの危険因子の有病率の上昇が病型別の年齢調整罹患率の乖離に関与している可能性が指摘されており、また、脳梗塞については画像診断の進歩による正診率の向上等の関連も想定されている⁷⁾。

若年性脳卒中の危険因子

一般的な危険因子

福岡県下7施設の観察研究であるFukuoka Stroke Registryでは、若年性脳梗塞における危険因子の保有率が検討されている。若年者(50歳以下)は51歳以上に比して高血圧(58.0% vs. 81.8%)、糖尿病(23.6% vs. 32.0%)、脂質異常症(47.9% vs. 52.6%)は有意に低率な一方、喫煙(64.2% vs. 49.9%)、飲酒(42.0% vs. 31.9%)、body mass index (BMI) ≥ 25 の肥満(44.3% vs. 23.6%)は有意に高率であった⁸⁾。

脳出血の危険因子については、Yangらが韓国の2施設の後ろ向き観察研究において、若年者(50歳以下)では高血圧(34.8% vs. 60.7%)、糖尿病(1.5% vs. 21.9%)、肝疾患(0% vs. 8.4%)、心疾患(1.5% vs. 21.9%)が有意に少ない一方で、喫煙(30.4% vs. 19.1%)、飲酒(53.6% vs. 26.4%)、肥満(47.8% vs. 23.7%)が有意に多かったことを報告している⁹⁾。Chenらの中国の単施設研究では、若年者(50歳以下)で高血圧(62.7% vs. 73.5%)、糖尿病(13.1% vs. 19.8%)が少なく、BMIは有意に高値(中央値24.5 vs. 24.1)であったが、脂質異常症、肝疾患等に有意差は認めなかった¹⁰⁾。

危険因子の保有率は、近年増加傾向が指摘されている。米国National Inpatient Sampleの解析では、18～64歳の急性期脳梗塞入院例における危険因子保有率は、2003～2004年に比して、2011～2012年で高血圧(絶対リスク増加の範囲 4～11%)、脂質異常症(同12～21%)、糖尿病(同4～7%)、喫煙(同5～16%)、肥満(同4～9%)はいずれも増加し、複数(3～5)危険因子保有率はおおよそ2倍となっていた¹¹⁾。わが国の若年性脳卒中における危険因子保有率の変遷は明らかと

RNF213 vasculopathy

RNF213 p.R4810K 多型はもやもや病の感受性遺伝子とされ、わが国のもやもや病患者の80～90%が保因、さらに健常者でも1～2%が有しているとされている。この多型はもやもや病だけでなく、頭蓋内動脈狭窄にも関与することがわかっており、RNF213 p.R4810K 多型を有する血管症に対して、RNF213 vasculopathyという疾患概念が提唱されている⁷⁾。わが国の頭蓋内狭窄を認める若年性脳梗塞患者(20～60歳)においては、この多型が24%で陽性で、特に前方循環の血管狭窄に関連したと報告されている⁸⁾。RNF213 p.R4810K 多型を有する患者の頭蓋内狭窄は、動脈硬化性狭窄とは異にする可能性が高く、狭窄の進行が早く、もやもや病への進展のリスクもある⁹⁾。特に前方循環系の主幹動脈狭窄、閉塞を有する若年症例においては、急速に進行する可能性もあるため、RNF213 vasculopathyを念頭に経過を追う必要がある。

症例③ 49歳女性、前方循環系の進行性頭蓋内動脈狭窄を認めたRNF213 vasculopathy (図5)

左上肢麻痺で他院をX日に受診。血管危険因子として脂質異常症と喫煙歴あり。頭部MRIで右MCA領域に散在性脳梗塞(図5A)を認め、頭部MRAにて右MCA起始部の狭窄を認めたため(図5B)、アテローム血栓性脳梗塞と診断された。その後脳梗塞再発はなかったが、半年後(X日+0.5年)の頭部MRAにて右MCA起始部の狭窄が進行し、左ACA、MCA起始部にも軽度の狭窄が出現した(図5C)。さらに1年後(X日+1.5年後)には両側MCA、左ACA(A1部)の狭窄が進行し(図5D)、当科に紹介となった。

検査の結果、RNF213 p.R4810K 多型を認め、RNF213 vasculopathyと診断した。

carotid web

carotid webは、内頸動脈起始部後壁に形成される棚状の内膜構造物であり、fibromuscular dysplasiaの垂型と考えられている。webの上流側で血流うっ滞を生じ、局所に血栓が形成され、これが塞栓源となって脳塞栓症を発症すると考えられている。

原因不明の脳塞栓症患者の10～30%にcarotid webを認めたとする報告もあるが、有病率には人種差が存在し、特にアフリカ系集団で高いとされている¹⁰⁾。一方で、わが国でもcarotid webが原因と考えられる症例は少なからず認められる。したがって、原因不明の脳塞栓症、特に一側の前方循環領域に脳梗塞を認める場合には、carotid webの存在を念頭に置いた検索が必要である。

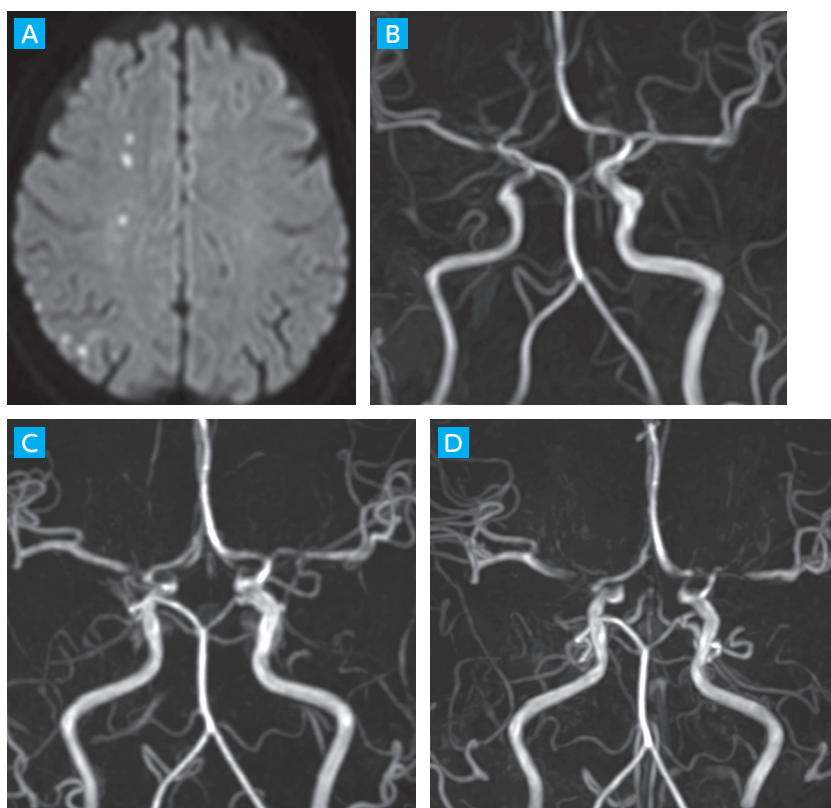


図5 RNF213 vasculopathy

診断上の注意点として、carotid webは頸動脈エコーや通常のMRAでは描出が困難で、見落とされる可能性がある。そのため、carotid webの診断には頸部CTA (特にthin-slice reconstruction) が有用なスクリーニング検査となる。carotid webによる脳梗塞は、抗血栓療法抵抗性に再発を繰り返すことがあり、頸動脈ステント留置術や頸動脈内膜剥離術を要する例も報告されている。したがって、まず本疾患を見落とさないことが重要である。

症例④ 42歳女性、carotid webによる脳塞栓症 (図6)

左不全麻痺，左半側無視で発症。喫煙者でその他の血管危険因子はなし。頭部MRIにて右MCA領域の梗塞を認めた (図6A)。頭部MRA (図6B)，頸部MRA (図6C)，頸動脈エコーでは明らかな病変なし。右左シャントや凝固異常症もなし。頸部CTA MIP画像にて右内頸動脈起始部後壁に切り込みを認め (図6D)，carotid webと診断し，塞栓源と判断した。

1 脳動脈解離(出血性)

後藤正憲

疾患概要

動脈解離は何らかの原因で動脈血管壁の損傷により壁の層構造が破綻し、壁内部に血液が流入した状態で、脳動脈解離は動脈硬化のリスク因子が比較的少ない若年者や小児の脳卒中の原因となる病態のひとつである。

脳動脈解離の発症形式は「虚血発症」「出血発症」と「その他の発症」がある。虚血発症は血管壁への血液流入により形成された偽腔が真腔を圧迫することによって、解離した血管そのものや、その分枝血管が狭窄・閉塞することにより生じる。出血発症は血管外膜まで動脈解離が及ぶことにより血管が破綻することで生じる。その他の発症形式では解離そのものによる頭痛や頸部痛、解離部分の血管拡張により局所の圧迫が生じ交感神経線維が障害されて起こるHorner症候群などがある。

脳動脈解離は頭蓋内外ともに生じるが、頭蓋内脳動脈解離は頭蓋外動脈解離に比してその頻度が少なく、これまでの報告はアジア諸国からが多い。そのような背景もあり、頭蓋内動脈解離について、定まった治療指針がないのが現状である¹⁾。

本項では、出血発症の頭蓋内脳動脈解離を中心に疫学、病態、症状、画像所見と治療についてまとめ、最後に血管内手術を施行した症例を中心に治療の詳細について記載している。

疫学

頻度

症候性頭蓋外頸部動脈解離は1年間人口10万人あたり2.97人²⁾とするフランスからの報告があり、頭蓋内脳動脈解離はこれよりも低いことが想定されているが、正確な頻度は不明である。この背景には、人種や地域間により大きな差が想定されること、発症形式によって脳動脈解離を扱う担当科が異なり、報告に多寡があることが挙げられる。アジア以外の脳神経内科からの虚血発症の椎骨動脈解離の報告では、そのうち頭蓋内脳動脈解離を伴っていたものは11%³⁾、27%⁴⁾であった。

一方、韓国からの報告では頭頸部脳動脈解離のうち、69%が頭蓋内脳動脈解離を伴っており⁵⁾、大きな違いがある。

年齢/性別

一般的な嚢状動脈瘤破裂によるくも膜下出血は50～70歳代、女性が多いのに対して、出血発症の頭蓋内脳動脈解離は30～50歳代、男性に多いのが特徴であるが、人種や地域により差がある。成人例において、アジア諸国からの報告では男性に多いとされるが、その他の国からの報告では性差は示されていない。脳卒中データバンク2021⁶⁾では50歳代がピークで平均年齢は54.8歳、男性54.8%と性差はほぼないとされている。

頭蓋内脳動脈解離のレビューでの脳動脈解離の発症は中央値50.4歳(47～61歳)であり、出血発症は非出血発症よりも年齢が高い傾向と報告されている¹⁾。頭蓋内脳動脈解離のうち、21.2%が18歳以下であったという単施設からの報告⁷⁾や治療を受けた小児動脈瘤のうち頭蓋内脳動脈解離が50%であったとの報告⁸⁾もあるが、小児脳卒中そのものが稀少であり、若年が多く含まれる報告は多くなく、若年例の頻度の詳細は不明である。小児例では男児に多く、出血発症が多いと報告されている⁹⁾。

部位

脳卒中データバンク2021で出血発症では椎骨動脈、後大脳動脈に続いて、中大脳動脈と前大脳動脈が同数、ついで内頸動脈の順となっている⁶⁾。また、虚血発症ではあるが、わが国から報告された18～50歳の虚血性脳卒中の登録研究では、脳動脈解離のうち頭蓋内脳動脈解離は81%で、椎骨動脈34%、中大脳動脈13%、前大脳動脈10%、後下小脳動脈7%、内頸動脈6%などと報告されている¹⁰⁾。

アジア諸国からの報告が中心であるが、脳動脈解離は嚢状動脈瘤や頸部動脈解離が前方循環に多いのとは異なり、後方循環により多い(76～93%)と報告¹⁾され、報告による差異はあるが、椎骨動脈V4 segmentが最も多い。出血発症の頭蓋内脳動脈解離のうち、両側性解離は10%と報告されている¹¹⁾。小児例ではアジア以外からの報告であるが、前方循環に多いと報告があり⁸⁾、後方循環では脳底動脈が関与することが多いとされている⁹⁾。

- 血栓回収術直後から麻痺症状は改善傾向を示し、第4病日に神経症候はほぼ消失した。第9病日にフォローアップの脳血管造影検査を施行、血栓再発がないことを確認し、ワルファリン内服を開始した。第19病日に後遺症なく自宅退院した。

脳静脈洞血栓症の診断・治療ポイント

疫学	• 脳卒中の0.5～1%と稀である • 若年層、女性に多い
症候	• 頭蓋内圧亢進による症状として頭痛が多くみられる • 局所神経症状として片麻痺や失語などもみられる場合がある • 痙攣を併発することもある
検査・画像所見	• 頭部MRI T2*強調画像や磁化率強調画像(SWI)、MRVが診断に有用である • 頭部単純CTにおいて、出血を伴う、動脈支配領域で説明困難な浮腫性病変を認めた場合は、本症例を想起すべきである
治療	• 第一選択は、抗凝固療法(ヘパリン持続点滴)である • 内科的治療抵抗性や禁忌例に対して、血管内治療が考慮される

文 献

- 1) Canhão P, et al: Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke. 2005; 36(8): 1720-5. PMID: 16002765
- 2) Ferro JM, et al: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004; 35(3): 664-70. PMID: 14976332
- 3) Amoozegar F, et al: Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2015; 6: 7. PMID: 25699010
- 4) Lindgren E, et al: Dural arteriovenous fistulas in cerebral venous thrombosis: Data from the international cerebral venous thrombosis consortium: Data from the international cerebral venous thrombosis consortium. Eur J Neurol. 2022; 29(3): 761-70. PMID: 34811840
- 5) Alet M, et al: Cerebral venous thrombosis in argentina: Clinical presentation, predisposing factors, outcomes and literature review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020; 29(10): 105145. PMID: 32912503
- 6) Martinelli I, et al: Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. Circulation. 2010; 121(25): 2740-6. PMID: 20547928
- 7) Saposnik G, et al: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A scientific statement from the american heart association. Stroke. 2024; 55(3): e77-e90.
- 8) Altinkaya N, et al: Diagnostic value of T2*-weighted gradient-echo MRI for segmental evaluation in cerebral venous sinus thrombosis. Clin Imaging. 2015; 39(1): 15-9. PMID: 25148696

1 若年性脳卒中治療の費用対効果

江頭柊平

はじめに

脳卒中は一般に高齢者の疾患と考えられるが、初回脳卒中の25%が65歳未満で発生するとの報告もあり、若年性脳卒中は決して稀な疾患ではない¹⁾。若年で発症すると、その後の余命が長いこと障害が長期に残存しやすく、労働機会の損失や介護負担の長期化など、高齢者と比べてより深刻な社会負担が生じる可能性がある。

本項では、再開通療法、リハビリテーション、標準的な二次予防薬といった一般的な脳卒中診療に着目して、費用対効果評価や経済的負担の観点から若年性脳卒中をレビューした。さらに、この年齢層で重要と考えられる特殊な原因による脳卒中や、労働力復帰への障壁にも焦点を当てた。わが国からのエビデンスは限られているため、海外の研究結果も参照して議論を展開した。

なお、費用対効果評価は採用する立場（医療経済評価ではパースペクティブと呼ぶ）に大きく左右され、ある医療制度・社会状況で費用対効果に優れる治療が、別の環境では劣ることもありうる。したがって、海外の費用対効果の結論をわが国の医療制度にそのまま外挿することはできず、定性的な参考にとどめる必要があることに注意が必要である。

費用対効果分析の一般論

ある医療技術の費用対効果は、その技術に要する費用が得られるメリットに見合うかで判断される。もちろん、既存の治療Aと比べて新規治療Bがcost-effectiveである（費用対効果に優れる）といえるためには、少なくともBはAよりeffective（有効）である必要がある。したがって、基本的にはバイアスのリスクが低いランダム化比較試験や、そのメタアナリシスで有効性が示されたものが、費用対効果分析の主な対象となる。

介入によって得られるメリットは医療経済評価では効用（utility）と呼び、薬剤と手術のように性質の異なる治療を公平に比較するため、生活の質（quality of