

Ⅱ．脑梗塞・TIA

概 説

国内死因の第3位を占める脳卒中の死亡者数は年約13万人であり、その60%が脳梗塞による¹⁾。脳梗塞の正確な発症率は不明であるが、大まかに人口10万対100～200、40歳以上では10万対600前後と推定されている。人口の急激な超高齢化が進行するわが国において、脳梗塞の発症数、脳梗塞総患者数、脳梗塞による死亡者数、要介護者数は、今後ますます増加すると予想される。

脳梗塞は、脳内小動脈病変が原因の「ラクナ梗塞」、頸部～頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化が原因の「アテローム血栓性脳梗塞」、心疾患による「心原性脳塞栓症」および「その他」に大別される²⁾。従来は、脳梗塞の約半数をラクナ梗塞が占めるとされてきた。1999～2000年に実施された大規模国内登録調査Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration(J-MUSIC)では、ラクナ梗塞38.8%、アテローム血栓性脳梗塞33.3%、心原性脳塞栓症21.8%、その他6.1%と、ラクナ梗塞の減少とアテローム血栓性脳梗塞の増加が示唆され、関東や近畿などの大都市圏ではアテローム血栓性脳梗塞の方が多数派を占めていた。入院時重症度や転帰も、脳梗塞タイプにより大きな違いがある。入院時NIH Stroke Scale(NIHSS)スコアの中央値は、ラクナ梗塞4、アテローム血栓性脳梗塞6、心原性脳塞栓症14、その他5で、退院時のmodified Rankin Scale(mRS)3～5の転帰不良(及び死亡)の割合は、それぞれ22.6%(死亡率1.1%)、41.4%(6.9%)、44.8%(18.6%)、29.8%(10.3%)であった³⁾。心原性脳塞栓症が最も重症で、次いでアテローム血栓性脳梗塞の順で、これらに比べラクナ梗塞は軽症である。最近発表された、脳卒中データバンク2009によると、ラクナ梗塞31.9%、アテローム血栓性脳梗塞33.9%、心原性脳塞栓症27%、その他の脳梗塞7.2%と、ラクナ梗塞の減少とアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の増加がさらに顕著となっている⁴⁾。

わが国初の脳卒中ガイドラインである「脳卒中治療ガイドライン2004」でグレードAに位置づけられた治療法は少なく、脳梗塞急性期治療に限れば「血栓溶解療法(静脈内投与)」のt-PA、「抗血小板療法」の経口アスピリンのみであった⁵⁾。しかるに、発表当時のt-PAは未承認であり、経口アスピリンの処方頻度もあまり高くなかったようである。

「脳卒中治療ガイドライン2004」発表から5年以上が経過し、この間に脳梗塞診療を大きく変える事態が相次いだ。その最大のもは、2005年10月のt-PA(アルテプラゼ)静注療法の国内承認であろう。日本脳卒中学会は、承認直後に、「適正治療指針」を発表し⁶⁾、全国各地で適正使用講習会を実施した。承認根拠となった治験Japan Alteplase Clinical Trial(J-ACT)の結果も英文専門誌に発表された⁷⁾。2004年版ガイドラインの註に紹介されていた「発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対する局所血栓溶解療法」に関する医師主導型国内臨床試験MELT-Japanの成績も英文専門誌に発表された⁸⁾。

再発予防に関しても、海外で普及していた抗血小板薬クロピドグレルや、頸動脈内膜剥離術との非劣性が確認された高リスク頸動脈狭窄症患者に対するステント留置術がやっと国内承認されるなど、海外との格差は徐々に改善しつつあるようである。なお、高

コレステロール血症治療薬アトルバスタチンや糖尿病治療薬ピオグリタゾンなどによる脳梗塞再発予防を示唆する海外データも報告されたが、国内治療現場での評価は今後の課題であろう。

一方で、非弁膜症性心房細動患者を対象とした経口直接トロンビン阻害薬キシメラガトラン、発症後6時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対するラジカル消去薬NXY-059、発症後9時間以内を治療域とする新規血栓溶解薬desmoteplaseなど、国際的に注目されながらも、期待通りの成果を上げられなかった大規模臨床試験も少なくない。これらの成績も、ある意味で重要なエビデンスとして、本ガイドラインに生かされている。

あらゆる医学分野の中で、脳梗塞は今もっとも治療法、予防法の進歩の著しい領域の一つに違いない。本ガイドラインも、発表の瞬間から瞬く間に陳腐なものとなり、次のガイドライン策定に向けた新たな歩みを始めなければならないのであろう。

引用文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成18年 人口動態統計の年間推計. 報道発表資料2007. [internet] 東京: 厚生労働省 [cited 2009 Jan 30]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikiei06/index.html>
- 2) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990 ; 21 : 637-676
- 3) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis 2004 ; 13 : 1-11
- 4) 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰, 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較, 小林祥泰(編). 脳卒中データバンク2009. 東京: 中山書店; 2004. p.22-23
- 5) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2004. 東京: 協和企画; 2004
- 6) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針 2005年10月. 脳卒中 2005 ; 27 : 327-354
- 7) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 2006 ; 37 : 1810-1815
- 8) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke 2007 ; 38 : 2633-2639

1. 脳梗塞急性期

1-1. 血栓溶解療法(静脈内投与)

推 奨

1. 遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA、アルテプラゼ)の静脈内投与は発症から3時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して強く推奨される(グレードA)。わが国ではアルテプラゼ0.6mg/kgの静注療法が保険適応されており、治療決定のための除外項目、慎重投与項目が定められている。また、日本脳卒中学会によりrt-PA静注療法実施施設要件が提案、推奨されている^{注1、2)}。
2. 現時点において、アルテプラゼ以外のt-PA、desmoteplase(本邦未承認)の静脈内投与は十分な科学的根拠がなく、推奨されない(グレードC2)。
3. 低用量(60,000単位/日)ウロキナーゼの点滴静脈内投与は、急性期(5日以内)の脳血栓患者の治療法として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

注1：rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針の概要(文献1より引用、一部改変)

1. 対象症例：発症3時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害
2. 除外項目
 - ①既往歴：頭蓋内出血、3か月以内の脳梗塞(TIAは含まない)、3か月以内の重篤な頭部脊髄外傷あるいは手術、21日以内の消化管あるいは尿路出血、14日以内の大手手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
 - ②臨床所見：痙攣、クモ膜下出血(疑)、出血の合併(頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、喀血)、頭蓋内腫瘍・脳動脈瘤・脳動静脈奇形・もやもや病、収縮期血圧 ≥ 185 mmHg、拡張期血圧 ≥ 110 mmHg
 - ③血液所見：血糖異常(< 50 mg/dL、または > 400 mg/dL)、血小板 10 万/ mm^3 以下、ワーファリン内服中でPT-INR > 1.7 、ヘパリン投与中でAPTTの延長、重篤な肝障害、急性膵炎
 - ④画像所見：CTで広汎な早期虚血性変化、CT/MRI上の圧排所見(正中構造偏位)
3. 適応を慎重に考慮すべき項目：年齢75歳以上、NIHSSスコア23以上、JCS100以上、10日以内の生検・外傷・分娩・流産、3か月以上経過した脳梗塞、蛋白製剤アレルギー、消化管潰瘍・憩室炎・大腸炎、活動性結核、糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症、血栓溶解薬、抗血栓薬投与中、月経期間中、重篤な腎障害、コントロール不良の糖尿病、感染性心内膜炎
4. 治療の実際
 - a. 診療体制の整備：24時間画像診断、ストロークチーム、集中治療が可能な設備
 - b. インフォームドコンセント：治療開始前に、予想される効果と危険性を本人、

家族に十分説明する。

c. 投与方法：アルテプラゼ0.6mg/kg(34.8万国際単位/kg)の10%をボラス投与し(1～2分かけて)、残りを1時間で点滴静注。

d. 治療後の管理：

- ①SCUあるいはそれに準じた病棟での厳密な管理(治療後36時間以上)。
- ②収縮期血圧>180mmHg、拡張期血圧>105mmHg時には積極的降圧療法の開始。
- ③治療後24時間以内の抗血栓療法の禁止。
- ④経鼻胃管、膀胱カテーテル、動脈圧モニタカテーテルの挿入は遅らせる。
- ⑤症状増悪時には迅速な診断(CT、MRI)を行い、必要があれば可及的速やかに脳外科的処置(開頭血腫除去など)を実施する。

e. 治療開始後の神経学的評価

- ①投与開始～1時間(アルテプラゼ投与中)：15分毎
- ②1～7時間：30分毎
- ③7～24時間：1時間毎

f. 治療開始後の血圧モニタリング

- ①投与開始～2時間：15分毎
- ②2～8時間：30分毎
- ③8～24時間：1時間毎

収縮期血圧が180mmHgまたは拡張期血圧が105mmHgを超えた場合、測定回数を増やし、これ以下の血圧値を維持するため降圧療法を開始する。降圧薬の選択については、米国ではラベタロールが推奨されているが、国内では未承認のため、日本高圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会による『高血圧治療ガイドライン』の高血圧緊急症の項を参照すること。

g. 頭蓋内出血への対応

- ①血圧管理：出血の増大を防ぐために正常範囲まで下降させる。
- ②呼吸管理：呼吸・換気障害があれば、気道確保し補助呼吸を行う。
- ③脳浮腫・頭蓋内圧管理：抗脳浮腫薬を投与する。
- ④消化性潰瘍の予防：抗潰瘍薬を投与する。
- ⑤神経症候の進行性増悪がある場合には外科的処置を考慮する。

注2：rt-PA静注療法の施設基準(文献1より引用、一部改変)

- 1. CTまたはMRI検査が24時間実施可能であること
- 2. 集中治療のため、十分な人員(日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とするストローク・チーム)および設備(SCUもしくはそれに準ずる設備)を有すること
- 3. 脳外科的処置が迅速に行える体制が設備されていること
- 4. 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること

●エビデンス

発症3時間以内の脳梗塞患者に対するrt-PA(アルテプラゼ)0.9mg/kgの静脈内全身

投与法(1時間投与)の臨床治験では、症候性頭蓋内出血の頻度を有意に増加させたものの、3か月後の死亡数に有意差はなく、転帰良好群を有意に増加させた²⁾(Ib)。1年後の有効性も同様に良好であった。また、適応至適時間拡大を目的とした、発症後3～5時間、発症6時間以内の患者を対象とした臨床治験では、アルテプラゼの有効性を証明するには至らなかった^{3,6)}(Ib)。The Cochrane stroke groupのメタアナリシスによると、発症3時間以内のrt-PA静脈内投与に比べ、3～6時間での投与では、症候性頭蓋内出血の頻度が約3倍増加した⁷⁾(Ia)。海外におけるアルテプラゼ静脈内投与の市販後臨床試験では、これまでの臨床治験と同等の有効性と安全性が確認されている⁸⁻¹⁰⁾が、プロトコール違反が多いと症候性頭蓋内出血を含めた合併症の頻度が増加するという報告もある¹¹⁾(IIa)。海外での治験のメタアナリシスでは、rt-PA静注療法が、発症4.5時間まで延長できる可能性が示唆され¹²⁾、2008年9月ヨーロッパより、発症3～4.5時間の脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の有効性と安全性を証明した臨床試験(ECASS III)が発表された¹³⁾(Ib)。

わが国では、2002年より2003年にかけて、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ静注療法のオープン試験(第Ⅲ相治験、J-ACT)が行われ、海外での臨床治験と同等の有効性と安全性が得られたこともあり¹⁴⁾、2005年10月に厚生労働省の適応拡大承認を得た。J-ACTにおいては海外で承認されている0.9mg/kgよりも少ない0.6mg/kgでの臨床試験であったため、わが国での承認投与量は0.6mg/kgとなっている。

低用量(60,000単位/日)ウロキナーゼの7日間点滴投与は、急性期(5日以内)脳血栓症患者の臨床症候(全般改善度)の改善に有効であった¹⁵⁾(Ib)。しかし、客観的評価尺度を用いた多数例での検討はなされていない。

ストレプトキナーゼの静脈内全身投与の臨床治験は、治療群で転帰不良例や死亡例が有意に多かったため、中断された¹⁶⁻¹⁹⁾。急性期脳梗塞に対するストレプトキナーゼ静脈内投与はむしろ有害である(Ia)。

海外では、新たな血栓溶解薬の臨床治験が実施されているが、現段階でアルテプラゼに優る有効性は証明されていない。rt-PA静脈内投与と他の治療(他の抗血栓薬、超音波血栓溶解、脳保護療法、局所動脈内投与)の併用による臨床治験も実施されているが、その有効性については更なる検討が必要とされる。

引用文献

- 1) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針 2005年10月. 脳卒中 2005; 27: 327-354
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587
- 3) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 1017-1025
- 4) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352: 1245-1251
- 5) Clark WM, Albers GW, for the ATLANTIS Stroke Study Investigators. The ATLANTIS rt-PA (Alteplase) Acute Stroke Trial: final results. Stroke 1999; 30: 234

- 6) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study : a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999 ; 282 : 2019-2026
- 7) Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003(3) : CD000213
- 8) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000 ; 283 : 1145-1150
- 9) Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke : results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. CMAJ 2005 ; 172 : 1307-1312
- 10) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) : an observational study. Lancet 2007 ; 369 : 275-282
- 11) Glenn GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice : a meta-analysis of safety data. Stroke 2003 ; 34 : 2847-2850
- 12) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004 ; 363 : 768-774
- 13) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1317-1329
- 14) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 2006 ; 37 : 1810-1815
- 15) 大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一, 他. 脳血栓症におけるウロキナーゼの臨床的有用性について-Placeboを対照とした多施設群間二重盲検法による試験-. 臨床評価 1985 ; 13 : 711-751
- 16) Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Lancet 1995 ; 346 : 1509-1514
- 17) Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group. Lancet 1995 ; 345 : 57
- 18) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration : Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. JAMA 1996 ; 276 : 961-966
- 19) The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996 ; 335 : 145-150

1. 脳梗塞急性期

1-2. 血栓溶解療法(動脈内投与)

推 奨

1. 神経脱落症候を有する中大脳動脈塞栓性閉塞においては、来院時の症候が中等症以下で、CT上梗塞巣を認めないか軽微な梗塞にとどまり、発症から6時間以内に治療開始が可能な症例に対しては、経動脈的な選択的局所血栓溶解療法が推奨される(グレードB)。ただし、発症後3時間以内に薬剤投与が可能な患者に対しては、rt-PA静注療法が第一選択となっていることに留意する。
2. その他の部位の塞栓性閉塞やその他の条件で急性期局所血栓溶解療法(経動脈性)を行うことには、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

米国で行われた遺伝子組換え型prourokinase(r-proUK)を用いた経動脈的局所血栓溶解療法についての臨床試験の結果、来院時のNIH stroke scaleが4～29で、CT上梗塞巣がなく、発症6時間以内に治療開始が可能な中大脳動脈塞栓性閉塞において有効であると報告^{1, 2)}(Ib)がされた。さらに脳梗塞の画像診断の標準化や局所血栓溶解療法の治療手技の標準化を経て、わが国で行われたウロキナーゼを用いた経動脈的局所血栓溶解療法でも、来院時のNIH stroke scaleが4～22と中等症以下で、CT上梗塞巣がないまたは軽微な所見に留まり、発症6時間以内に治療開始が可能な中大脳動脈塞栓性閉塞において社会復帰率に優れると報告³⁾(Ib)された。

その他の部位(内頸動脈、椎骨脳底動脈)、条件における、多くの局所急性血栓溶解療法の報告は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており、勧告を行うための十分な資料がない(IIb-III)。

引用文献

- 1) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT : a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke 1998 ; 29 : 4-11
- 2) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999 ; 282 : 2003-2011
- 3) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke : the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke 2007 ; 38 : 2633-2639

1. 脳梗塞急性期

1-3. 急性期抗凝固療法

推 奨

1. 発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを越すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)には、選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが推奨される(グレードB)。
2. 発症48時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用することを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
3. 脳梗塞急性期に低分子ヘパリン(保険適応外)、ヘパリノイド(保険適応外)は使用することを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

未分画ヘパリンに関する大規模な試験International Stroke Trial (IST)¹⁾では、中等量ヘパリン投与群(12,500単位皮下注、1日2回、2週間投与)、少量のヘパリン投与群(5,000単位)、ヘパリン非投与群で、2週後と6か月後の死亡、脳卒中の再発、機能予後、出血合併症を調査したが、ヘパリンの有効性は証明されなかった(Ib)。米国Cerebral Embolism Task Force^{2, 3)}は、非細菌性心原性脳塞栓症で発症後24時間以後のCT上、出血性脳梗塞がなくても、大梗塞または中等症以上の高血圧(180/100mmHg以上)合併例は、大出血を生じる危険性があるので早期抗凝固療方は避けるべきであり、発症後少なくとも7日間経過後に開始すべきとしている。しかし、IST研究¹⁾では心原性脳塞栓症の原因の大部分を占める非弁膜症性心房細動例(非ヘパリン投与群)の急性期14日以内の再発率は4.9%と低かった。心原性脳塞栓症患者を対象とした7試験、4,624例のメタアナリシスでは、早期抗凝固療方は虚血性脳卒中の再発、死亡、重症患者を有意には減少させず、頭蓋内出血を有意に増加させるとする結果であった⁴⁾(Ia)。

発症3時間以内の非ラクナ性半球梗塞に通常のヘパリンを投与(APTT 2～2.5倍に調整)した結果、自立できる患者が有意に増加したが、症候性脳出血が増加したとする報告がなされた⁵⁾(IIb)。

低分子ヘパリンについては、fraxiparineで発症後48時間以内の脳梗塞患者に有効であるとする報告⁶⁾がなされたが、大規模試験では有効性が確認されなかった(Ia)⁷⁾。米国で行われた発症24時間以内の脳梗塞を対象としたヘパリノイドORG 10172(danaparoid) 7日間静注の臨床試験(TOAST)^{8, 9)}では、全体としては否定的な結果が示されたが、層別解析ではアテローム血栓性脳梗塞で3か月後の転帰良好またはきわめて良好の症例が有意に増加し、この病型での有効性が示唆された(Ib)。低分子ヘパリン、ヘパリノイドのメタアナリシスでは、これらの有効性は確認されなかった⁷⁾(Ia)。

選択的な抗トロンビン薬であるアルガトロバンは、発症48時間以内の脳血栓症(特に皮質梗塞)に有用であり、出血性合併症が少ないとの報告がある^{10, 11)}(Ib)。発症後48時間以

内の脳血栓症急性期(ラクナ梗塞を除く)におけるアルガトロバンの有効性および安全性を、抗血小板薬オザグレルナトリウムを対照とした無作為割付けによる群間比較試験では、アルガトロバンはオザグレルナトリウムと同等の臨床的效果を示した¹²⁾。

Cochrane Reviewでは、急性期脳梗塞症例に対する抗凝固療法の有用性を21試験、23,427例を対象にメタアナリシス¹³⁾を施行しているが、抗凝固療法の有用性は確認されなかった(Ia)。

引用文献

- 1) The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997 ; 349 : 1569-1581
- 2) Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke : a randomized trial. Stroke 1983 ; 14 : 668-676
- 3) Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol 1986 ; 43 : 71-84
- 4) Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2007 ; 38 : 423-430
- 5) Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. Stroke 2005 ; 36 : 2415-2420
- 6) Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1588-1593
- 7) Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2000 ; 31 : 1770-1778
- 8) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. JAMA 1998 ; 279 : 1265-1272
- 9) Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery : A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999 ; 53 : 122-125
- 10) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他. 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805の臨床的有用性 プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992 ; 161 : 887-907
- 11) Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. Semin Thromb Hemost 1997 ; 23 : 531-534
- 12) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 他. 脳血栓症急性期におけるargatrobanの効果 sodium ozagrelとの比較臨床試験. 神経治療学 2001 ; 18 : 273-282
- 13) Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004(3) : CD000024

1. 脳梗塞急性期

1-4. 急性期抗血小板療法

推 奨

1. オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として推奨される(グレードB)。
2. アスピリン160～300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA)。

●エビデンス

オザグレルナトリウム160mg/日の点滴は、発症5日以内の脳血栓症患者の転帰改善に有効である¹⁾(Ib)。プロスタサイクリン(保険適応外)は、脳梗塞急性期の治療法としての有効性が十分に検討されていない²⁾(Ia)。アスピリン160～300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の転帰改善に有効である³⁻⁶⁾(Ia)。発症24時間以内のTIAもしくは軽症脳卒中例を対象として、アスピリンに加えてスタチンあるいはクロピドグレルの併用が発症後90日以内の脳卒中再発に有効であるかを検討したランダム化研究は、残念ながら登録症例が不十分であり中断された⁷⁾。アスピリンの重篤な血管事故再発予防効果のnumber needed to treat(NNT^{注1)})は平均約3週間の投与で111(文献6より計算)であり、また、症候性頭蓋内出血の頻度をわずかながら増加させる。しかし、これらの試験の対象症例の多くは欧米人であり、日本人における有効性、安全性に関する十分な数値データベースがないことに注意を要する。

注1：1人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の患者に、どの位の期間、行う必要があるかを表した治療効果の指標。

引用文献

- 1) 大友英一, 杳沢尚之, 小暮久也. 脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性 プラセボを対照とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬 1991 ; 7 : 353-388
- 2) Bath PM. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004(3) : CD000177
- 3) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke 2000 ; 31 : 1240-1249
- 4) Pereira AC, Brown MM. Aspirin or heparin in acute stroke. Br Med Bull 2000 ; 56 : 413-421
- 5) Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003(2) : CD000029
- 6) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of

antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002 ; 324 : 71-86

- 7) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomised controlled pilot trial. Lancet Neurol 2007 ; 6 : 961-969

1. 脳梗塞急性期

1-5. 脳保護薬

推 奨

脳保護作用が期待されるエダラボンは脳梗塞(血栓症・塞栓症)患者の治療法として推奨される(グレードB)。

●エビデンス

脳保護作用が期待される薬剤について、脳梗塞急性期の治療として用いることを正当化するに足る臨床的根拠は、現在のところエダラボンに関するわが国からの報告^{1, 2)}のみである。

エダラボン(抗酸化薬)の静脈内投与は、国内第Ⅲ相試験において、脳梗塞急性期(発症72時間以内)患者の予後改善に有効性が示され、層別解析でより有効性が高かった発症24時間以内の脳梗塞患者の治療法として、本邦での使用が認可された¹⁾(Ib)。市販後調査にて、感染症の合併、高度な意識障害(Japan Coma Scale 100以上)の存在、脱水状態では、致命的な転帰を辿ったり、腎機能障害や肝機能障害・血液障害など複数の臓器障害が同時に発現したりする症例が報告されており、投与中の腎機能、肝機能、血液検査の頻回な実施が必要とされている。

(附記)

そのほか、これまでに検討がなされた、あるいは検討中の代表的な薬剤(全て本邦未承認)に、以下のものがある。

抗酸化薬では、NXY-059が第Ⅲ相国際多施設共同試験で有効性が報告され期待されたが³⁾、症例数を増やして実施された再試験で有効性が確認されず⁴⁾、開発中止となった(Ib)。Tirilazad(本邦未承認)は、脳梗塞急性期患者の転帰を悪化させた⁵⁾(Ia)。Nicaravenは、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が十分に証明されず、申請が取り下げられた^{6, 7)}(Ib)。Ebselenは、発症48時間以内の症例で施行された第Ⅲ相試験で、発症24時間以内の症例での副解析でのみ有用である可能性が示されたため⁸⁾、24時間以内の症例を対象に再度第Ⅲ相試験が施行されたが、有用性は示されなかった。

カルシウム拮抗薬(主としてnimodipineによる検討)⁹⁻¹¹⁾、monosialoganglioside GM1(本邦未承認)¹²⁾、ピラセタム¹³⁾は、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が証明されていない(Ia)。

グルタミン酸受容体拮抗薬のうち、selfotel¹⁴⁾、gavestinel^{15, 16)}ともに、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が証明されていない(selfotelでは死亡の増加)(Ib)。マグネシウムは、発症から12時間以内の脳梗塞患者では有効性が示されず¹⁷⁾(Ib)、発症から2時間以内の患者を対象に第Ⅲ相試験が施行されている。その他、GABA作動薬であるclomethiozole^{18, 19)}、ナトリウムチャンネル拮抗薬であるlubeluzole²⁰⁻²²⁾(Ib)、オピオイド拮抗薬であるnalmefene²³⁾(Ib)は、全て脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が証明されていない。細胞膜保護薬であるシチコリンは無効とする報告が多いが^{24, 25)}(Ib)、評価法によっては有効とするものもあり²⁶⁾、pooled analysisでは有効である傾向が見られたことから、現在第Ⅲ相試験が行われている。アルブミンは多様な機序で急性期脳梗塞の脳保護効果があるとされ^{27, 28)}、現在第Ⅲ相試験が計画されている。アストロサイトの活性を抑制するarundic acid (ONO-2506)は、現在第Ⅲ相試験が行われている。

引用文献

- 1) Edaravone Acute Infarction Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15 : 222-229
- 2) Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, Uchiyama S. Edaravone (Radical Scavenger) versus Sodium Ozagrel (Antiplatelet Agent) in Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke (EDO Trial). *Cerebrovasc Dis* 2009 27 : 485-492
- 3) Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 588-600
- 4) Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 562-571
- 5) Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke : A systematic review. *Stroke* 2000 ; 31 : 2257-2265
- 6) 後藤文男, 高倉公朋, 篠原幸人. 脳血管障害急性期に対するAVS(nicaraven)の有用性 多施設二重盲検法による検討. *臨床と研究* 1989 ; 66 : 3577-3596
- 7) 坂井文彦, 後藤文男, 高倉公朋. 急性期脳出血・脳梗塞患者に対するnicaravenの至適容量の検討 後期第Ⅱ層二重盲検試験. *医学のあゆみ* 1995 ; 175 : 767-798
- 8) Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, et al. Ebselen in acute ischemic stroke : a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998 ; 29 : 12-17
- 9) Gelmers HJ, Hennerici M. Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 1990 ; 21 (12 Suppl) : IV81-84
- 10) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke : a systematic review. *Stroke* 2001 ; 32 : 570-576
- 11) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999 : CD001928
- 12) Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999 : CD000094
- 13) Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999 : CD000419
- 14) Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, et al. Selfotel in acute ischemic stroke : possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000 ; 31 : 347-354
- 15) Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke : a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000 ; 355 : 1949-1954
- 16) Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, Levin B, Ordonneau P, Phillips SJ, et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke : GAIN Americas : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 1719-1728
- 17) Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial) : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 439-45
- 18) Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, Franke CL, van Erven PM, Ashwood T, et al. Clomethiazole acute stroke study (CLASS) : results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients.. *Cephalalgia* 1999 ; 30 : 21-28
- 19) Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, et al. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I) : final results. *Stroke* 2002 ; 33 : 122-128
- 20) Diener HC. Multinational randomised controlled trial of lubeluzole in acute ischaemic stroke. European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stroke Study Group. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 : 172-181

- 21) Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997 ; 28 : 2338-2346
- 22) Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M, et al. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment. A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke* 2000 ; 31 : 2543-2551
- 23) Clark WM, Raps EC, Tong DC, Kelly RE. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke : final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. *Stroke* 2000 ; 31 : 1234-1239
- 24) Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999 ; 30 : 2592-2597
- 25) Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 1988 ; 19 : 211-216
- 26) Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001 ; 57 : 1595-1602
- 27) Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial : a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--I : Physiological responses and safety results. *Stroke* 2006 ; 37 : 2100-2106
- 28) Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial : a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--II : neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke* 2006 ; 37 : 2107-2114.

1. 脳梗塞急性期

1-6. 脳浮腫管理

推 奨

1. 高張グリセロール(10%)静脈内投与は、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期に推奨される(グレードB)(投与量は年齢、重症度によるが10~12mL/kgを数回に分けて与える)。
2. マンニトール(20%)は脳梗塞の急性期に使用することを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

グリセロールの静脈内投与は脳浮腫を改善し、脳血流量を増加させ、脳代謝を改善させる。グリセロールは頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞での救命に有効である¹⁻⁵⁾(Ia-III)。6試験、454例でのメタアナリシス¹⁾ではグリセロールは発症後14日以内の死亡を有意に減少させた(Ia)。しかし、発症1年後の死亡は有意に減少させなかった。機能予後に關する効果は明らかでなかった。マンニトールの有効性については十分な検討がなされていない⁶⁾(Ib)。

引用文献

- 1) Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004(2) : CD000096
- 2) Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, et al. Treatment of acute cortical infarct with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 1993 ; 24 : 1119-1124
- 3) Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R. Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. Lancet 1987 ; 1 : 405-408
- 4) 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 他. 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療-I. 10%(W/V)グリセロール加生理食塩液(CG-A2P)の臨床効果について. 臨牀と研究 1978 ; 55 : 929-937
- 5) 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男, 他. 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療-II. 10%(W/V)グリセロール, 5%(W/V)フラクトース加生理食塩水(CG-A30)の臨床効果について. 臨牀と研究 1978 ; 55 : 2327-2335
- 6) Bereczki D, Liu M, Prado GF, Fekete I. Cochrane report : A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. Stroke 2000 ; 31 : 2719-2722

1. 脳梗塞急性期

1-7. 血液希釈療法

推 奨

1. 血漿増量薬を用いた血液希釈療法は、脳梗塞急性期の治療として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 体外循環を用いた血液希釈療法は、脳梗塞急性期の治療として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

血漿増量薬 [デキストラン40、ヒドロキシエチルデンプン(保険適応外)、アルブミン(保険適応外)、pentastarch(本邦未承認)] を用いた血液希釈療法は、脳梗塞急性期の治療法としての有効性が証明されていない¹⁾ (Ia)。体外循環(heparin-induced extracorporeal LDL precipitation、rheopheresis)を用いた血液希釈療法は、脳梗塞急性期の治療法としての有効性が、十分に検討されていない^{2, 3)} (Ib)。

引用文献

- 1) Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002 (4) : CD000103
- 2) Berrouschot J, Barthel H, Koster J, Hesse S, Rossler A, Knapp WH, et al. Extracorporeal rheopheresis in the treatment of acute ischemic stroke : A randomized pilot study. Stroke 1999 ; 30 : 787-792
- 3) Lechner H, Walzl M, Walzl B, Kleinert G. First experience in application of heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) in acute thromboembolic stroke. Ital J Neurol Sci 1993 ; 14 : 251-255

1. 脳梗塞急性期

1-8. フィブリノゲン低下療法

推奨

Ancrod(本邦未承認)の検討が行われているが、臨床に応用できる段階ではない(グレードD)。

●エビデンス

代表的なフィブリノゲン低下薬としては、ancrod(バトロキシビン、本邦未承認)と defibrase(本邦未承認)がある。急性期脳梗塞を対象とした脱フィブリノゲン療法は、欧米でancrodを用いて検討されており、現在までに4つのrandomized controlled trial(RCT)¹⁻⁴⁾が報告されている。Stroke Treatment with Ancrod Trial⁴⁾では、発症3時間以内の虚血性脳卒中500例を対象にRCTが行われ、発症90日後の予後良好例(Barthel indexが95以上)がancrod群で有意($p=0.04$)に高かった(Ib)。症候性脳出血はancrod群5.2%、プラセボ群2.0%とancrod群で多い傾向($p=0.06$)があった。Cochrane Reviewでも、ancrodは有望であるが、現在までのデータからは信頼できる結論は出せないとしている⁵⁾(Ia)。

引用文献

- 1) Hossmann V, Heiss WD, Bewermeyer H, Wiedemann G. Controlled trial of ancrod in ischemic stroke. Arch Neurol 1983 ; 40 : 803-808
- 2) Olinger CP, Brott TG, Barsan WG, Hedges JR, Glas-Greenwalt P, Pollak VE, et al. Use of ancrod in acute or progressing ischemic cerebral infarction. Ann Emerg Med 1988 ; 17 : 1208-1209
- 3) Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. The Ancrod Stroke Study Investigators. Stroke 1994 ; 25 : 1755-1759
- 4) Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, Levin KA, Ng K, Futrell N, et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke : the STAT study : a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Ancrod Trial. JAMA 2000 ; 283 : 2395-2403
- 5) Liu M, Counsell C, Zhao XL, Wardlaw J. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003(3) : CD000091

1. 脳梗塞急性期

1-9. ステロイド療法

推奨

副腎皮質ホルモンは、脳梗塞急性期に有効とする明確な科学的根拠がなく勧められない(グレードC2)。

●エビデンス

脳浮腫の改善を目的に、副腎皮質ホルモンを脳梗塞急性期に投与する試み¹⁻³⁾がされたが、7 試験、453例のメタアナリシスの結果⁴⁾からは、副腎皮質ホルモンの静脈内投与、筋肉内注射は、脳梗塞による1年以内の死亡を有意に減少させなかった(Ia)。また生存者の機能予後の改善効果も明らかではなかった。

引用文献

- 1) Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 2. A controlled study in acute cerebral infarction. Stroke 1973 ; 4 : 547-555
- 2) McQueen EG. Betamethasone in stroke. N Z Med J 1978 ; 87 : 103-104
- 3) Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. Br Med J (Clin Res Ed) 1986 ; 292 : 21-23
- 4) Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002(2) : CD000064

1. 脳梗塞急性期

1-10. 低体温療法

推 奨

1. 低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 解熱薬を用いた平温療法は、脳梗塞急性期の治療法として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、有効性の検討が十分になされていない¹⁻⁵⁾(Ia-III)。解熱薬を用いた平温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、有効性の検討が十分になされていない⁶⁾(Ib)。

引用文献

- 1) Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000(2) : CD001247
- 2) Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid) : an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. Stroke 2001 ; 32 : 1847-1854
- 3) Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 1998 ; 29 : 2461-2466
- 4) Kammergaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling : A case-control study : the Copenhagen Stroke Study. Stroke 2000 ; 31 : 2251-2256
- 5) Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C, Escuret E. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction : clinical experience. J Neurosurg Anesthesiol 2005 ; 17 : 49-53
- 6) Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke : a double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke 2001 ; 32 : 1607-1612

1. 脳梗塞急性期

1-11. 高圧酸素療法

推 奨

脳梗塞急性期患者に対する高圧酸素療法の効果には、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

脳梗塞急性期患者に対して高圧酸素療法の有効性を検討したrandomized controlled trial(RCT)はきわめて少なく、本療法に関しては十分な検討がなされていない¹⁻³⁾(Ib)。

引用文献

- 1) Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. Stroke 1991 ; 22 : 1137-1142
- 2) Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. Stroke 1995 ; 26 : 1369-1372
- 3) Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2005(3) : CD004954

1. 脳梗塞急性期

1-12. 深部静脈血栓症および肺塞栓症への対策

推 奨

1. 下肢の麻痺がある急性期虚血性脳血管障害患者では、深部静脈血栓症および肺塞栓症の予防にヘパリン、または低分子ヘパリンの皮下注療法が推奨される。しかし、頭蓋内外の出血のリスクがあるため、急性期虚血性脳卒中患者に対してルーチンに投与することは推奨できない(グレードC1)。
2. アスピリンは、急性期虚血性脳卒中患者における肺塞栓症予防に推奨できない。またデキストランは深部静脈血栓症の予防効果は証明されていない(グレードC2)。段階的弾性ストッキングおよび間歇的空気圧迫法が深部静脈血栓症予防に有効との十分な科学的根拠はまだない(グレードC1)。

●エビデンス

ヘパリン皮下注療法は、急性期虚血性脳卒中の患者における肺塞栓症^{1, 2)}や深部静脈血栓症¹⁾のリスクを減少させた(Ⅱa)。8時間毎に5,000単位を皮下注する2週間のヘパリン療法は、深部静脈血栓症および肺塞栓症を有意に減少させ、3か月後の死亡率も低下させた¹⁾(Ⅱa)。1回12,500単位(1日2回)のヘパリン皮下注療法は、アスピリン療法よりも14日以内に記録された肺塞栓症を減少させたが、1回5,000単位(1日2回)の皮下注療法では肺塞栓症の予防効果はアスピリン療法と差はなかった²⁾(Ⅱa)。しかしヘパリン静注療法による、急性期虚血性脳卒中の患者における肺塞栓症や深部静脈血栓症の予防効果について検討した無作為化臨床試験はない³⁾。

低分子ヘパリンは、虚血性脳卒中急性期の深部静脈血栓症の頻度を減少させ⁴⁾(Ⅱa)、ヘパリンとの比較でも、有意に深部静脈血栓症発症のリスクを低下させたが、肺塞栓症の頻度は変わらなかった⁵⁾(Ⅱb)。低分子ヘパリンとヘパリンの頭蓋内出血の頻度は同等である⁶⁾(Ⅱa)。頭蓋外大出血については、ヘパリンに比して、より高率だとする報告⁵⁾(Ⅱb)とほぼ同等とする報告⁷⁾(Ⅱb)がある。低分子ヘパリンは、ヘパリンに比して脳梗塞の出血性変化が少ないとする報告がある⁸⁾(Ⅱb)。また低分子ヘパリンは、アスピリンと比較して、深部静脈血栓症の発症を抑制したが、肺塞栓については有意差はなく、症候性頭蓋内出血の頻度が有意に高かった⁹⁾(Ⅱb)。一方、低分子ヘパリンも急性期の虚血性脳卒中患者において深部静脈血栓症の頻度を有意に減少させたが、肺塞栓症の頻度は有意に減少させなかった¹⁰⁾(Ⅱa)。低分子ヘパリンは通常のヘパリンより、深部静脈血栓症の予防に有用であった¹¹⁾(Ⅱa)。

まとめると低分子ヘパリンおよびヘパリンは急性期の虚血性脳卒中患者における静脈血栓症を減少させ、頭蓋外出血のリスクを増加させる。有意ではないが死亡や後遺障害を減少させ、症候性の頭蓋内出血を増加させる。これらの結果より、虚血性脳卒中患者に対してルーチンに低分子ヘパリンを投与すべきでない¹²⁾(Ⅱa)。

一方、アスピリン療法は、急性期虚血性脳卒中患者における肺塞栓症の頻度を有意に減

少させない^{2, 13)}(Ⅱa)が、IST²⁾とCAST¹³⁾の両研究に参加した40,090症例をメタアナリシスすると、肺塞栓症に対するアスピリン療法の予防効果が認められた¹⁴⁾(Ⅲ)。

デキストランにも深部静脈血栓症予防効果は認められていない¹⁵⁾(Ⅱa)。

段階的弾性ストッキングの静脈血栓症予防効果は十分には証明されていない¹⁶⁾(Ⅰb)。一方、脳出血患者については、弾性ストッキングと間歇的空気圧迫法との併用によって、弾性ストッキングの単独使用と比較して、無症候性深部静脈血栓症の発症を有意に減少させた¹⁷⁾(Ⅰb)。

引用文献

- 1) McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986 ; 15 : 84-88
- 2) The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 1569-1581
- 3) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke : report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002 ; 33 : 1934-1942
- 4) Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989 ; 19 : 245-250
- 5) Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study) : an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007 ; 369 : 1347-1355
- 6) Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke : a metaanalysis. *Chest* 2008 ; 133 : 149-155
- 7) Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin : results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006 ; 37 : 139-144
- 8) Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke : a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002 ; 106 : 84-92
- 9) Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST) : a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 702-710
- 10) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998 ; 279 : 1265-1272
- 11) Turpie AG. Orgaran in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients. *Haemostasis* 1992 ; 22 : 92-98
- 12) Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1770-1778

- 13) CAST : randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997 ; 349 : 1641-1649
- 14) Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke : a systematic review of published articles. Eur J Neurol 2007 ; 14 : 21-32
- 15) Mellbring G, Strand T, Eriksson S. Venous thromboembolism after cerebral infarction and the prophylactic effect of dextran 40. Acta Med Scand 1986 ; 220 : 425-429
- 16) Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM 2000 ; 93 : 359-364
- 17) Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology 2005 ; 65 : 865-869

1. 脳梗塞急性期

1-13. 開頭外減圧療法

推 奨

1. 中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞において、下記^{注1)}の適応を満たせば、発症48時間以内に硬膜形成を伴う外減圧術を推奨される(グレードA)。
2. 小脳梗塞においては、意識が清明でかつ、CT所見でも水頭症や脳幹部への圧迫所見がない症例では保存的治療が推奨される(グレードC1)。これに対しCT所見上、水頭症を認め、水頭症による昏迷など中等度の意識障害がある症例に対しては脳室ドレナージが推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。またCT所見上、脳幹部圧迫を認め、これにより昏睡など重度の意識障害をきたしている症例に対しては減圧開頭術が推奨されるが、これもその効果に対する十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

注1：

- ①年齢が18～60歳までの症例
- ②NIHSS scoreが15より高い症例
- ③NIHSS scoreの1aが、1以上の症例
- ④CTにて、前大脳動脈もしくは後大脳動脈領域の脳梗塞の有無は問わないが、中大脳動脈領域の脳梗塞が、少なくとも50%以上あるか、拡散強調MRI画像(DWI)にて、脳梗塞の範囲が145cm³以上ある症例
- ⑤症状発現後48時間以内の症例

●エビデンス

中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞のうち、進行する脳浮腫によって死の転帰をきたす悪性中大脳動脈梗塞(malignant MCA infarction)に対する開頭外減圧術に関して、3つの大規模ランダム化比較試験、French DECIMAL¹⁾、German DESTINY²⁾、Dutch trial HAMLET³⁾のプール解析より、上記^{注1)}の条件を満たす症例での硬膜形成を伴う外減圧術の有効性が報告された。発症48時間以内の外減圧術は、患者の一年後の生存率とmodified Rankin Scale(mRS)を改善した⁴⁾(I a)。

小脳梗塞に関してはCT上、水頭症も脳幹部圧迫もなく意識が清明な小脳梗塞は保存療法が勧められている^{5, 6)}(III)。CT上、水頭症があり、これにより昏迷を示す小脳梗塞は脳室ドレナージが勧められる⁵⁾(III)。CT上、脳幹部圧迫があり、これによる昏睡を示す小脳梗塞は減圧開頭術が勧められている⁵⁻⁷⁾(III)。

引用文献

- 1) Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant

- middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007 ; 38 : 2506-2517
- 2) Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY) : a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007 ; 38 : 2518-2525
 - 3) Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, et al. Hemispherectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening Edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006 ; 7 : 29
 - 4) Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery : a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 215-222
 - 5) Rieke K, Krieger D, Adams HP, Aschoff A, Meyding-Lamade U, Hacke W. Therapeutic strategies in space-occupying cerebellar infarction based on clinical, neuroradiological and neurophysiological data. *Cerebrovasc Dis* 1993 ; 3 : 45-55
 - 6) 小笠原邦昭, 甲州啓二, 長嶺義秀, 他. 重症小脳梗塞に対する外科的減圧術. *Neurological Surgery* 1995 ; 23 : 43-48
 - 7) Jauss M, Krieger D, Hornig C, Schramm J, Busse O. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions : results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. *J Neurol* 1999 ; 246 : 257-264

1. 脳梗塞急性期

1-14. 緊急頸動脈内膜剥離術

推 奨

脳梗塞急性期に頸動脈内膜剥離術を行うことには、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

急性期の頸動脈内膜剥離術についての報告は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており、勧告を行うための十分な資料がない¹⁻⁵⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Meyer FB, Sundt TM Jr, Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg* 1986 ; 203 : 82-89
- 2) Walters BB, Ojemann RG, Heros RC. Emergency carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1987 ; 66 : 817-823
- 3) Sbarigia E, Toni D, Speziale F, Acconcia MC, Fiorani P. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke : the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006 ; 32 : 229-235
- 4) Aleksic M, Rueger MA, Lehnhardt FG, Sobesky J, Matoussevitch V, Neveling M, et al. Primary stroke unit treatment followed by very early carotid endarterectomy for carotid artery stenosis after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 276-281
- 5) Gay JL, Curtil A, Buffiere S, Favre JP, Barral X. Urgent carotid artery repair : retrospective study of 21 cases. *Ann Vasc Surg* 2002 ; 16 : 401-406

1. 脳梗塞急性期

1-15. 急性期頸部頸動脈血行再建術
(血管形成術/ステント留置術)

推 奨

脳梗塞急性期に頸部頸動脈血行再建術(血管形成術/ステント留置術)を行うことには、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

急性期の頸部頸動脈血管形成術やステント留置術についての報告は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており¹⁻³⁾、勧告を行うための十分な資料がない(III)。

引用文献

- 1) Jovin TG, Gupta R, Uchino K, Jungreis CA, Wechsler LR, Hammer MD, et al. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. Stroke 2005 ; 36 : 2426-2430
- 2) Geisler BS, Rother J, Kucinski T, Zeumer H, Eckert B. Emergency carotid artery stenting in persistent hemodynamic deficit associated with severe carotid stenosis. AJNR Am J Neuroradiol 2005 ; 26 : 549-552
- 3) Zaidat OO, Alexander MJ, Suarez JL, Tarr RW, Selman WR, Enterline DS, et al. Early carotid artery stenting and angioplasty in patients with acute ischemic stroke. Neurosurgery 2004 ; 55 : 1237-1243

1. 脳梗塞急性期

1-16. その他の急性期再開通療法
(経動脈的局所血栓溶解療法を除く)

推 奨

急性期局所血栓溶解療法以外の血管形成術などその他の手技による局所再開通療法を行うことには、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

急性期の経皮的血管形成術/ステント留置術やその他の手技を用いた再開通療法についての報告は、患者対照研究、症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており¹⁻⁶⁾、勧告を行うための十分な資料がない(IIb-III)。

引用文献

- 1) Kao HL, Lin MS, Wang CS, Lin YH, Lin LC, Chao CL, et al. Feasibility of endovascular recanalization for symptomatic cervical internal carotid artery occlusion. J Am Coll Cardiol 2007 ; 49 : 765-771
- 2) Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion : pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. Stroke 2007 ; 38 : 1274-1280
- 3) Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, Gupta R, Hanel RA, Sauvageau E, et al. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke : early results. Neurosurgery 2006 ; 58 : 458-463
- 4) Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion : a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. Stroke 2006 ; 37 : 922-928
- 5) Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion : an alternative option to intra-arterial thrombolysis. Stroke 2002 ; 33 : 2872-2876
- 6) Suh DC, Sung KB, Cho YS, Choi CG, Lee HK, Lee JH, et al. Transluminal angioplasty for middle cerebral artery stenosis in patients with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol 1999 ; 20 : 553-558

2. 特殊な病態による脳梗塞の治療

2-1. 脳動脈解離

推奨

脳動脈解離による脳梗塞では、血管狭窄の程度や動脈瘤形成など個々の症例に応じて治療法を選択する(グレードC1)。

注1：本項と関連する「VI. その他の脳血管障害 1-1. 頭蓋内・外動脈解離の内科的治療(抗血栓療法)」p244を参照。

●エビデンス

頭痛・頸部痛を伴い、脳神経麻痺・脳幹症候などの局所症候を合併した脳梗塞では、脳動脈解離を疑う¹⁾。

虚血発症例の急性期は、血栓塞栓症の予防のために抗凝固療法が選択されることが多い。頭蓋外動脈解離で、複数の脳血管領域におよぶ大梗塞、頭蓋内動脈瘤や出血性病変を合併した例では、抗血小板療法の適応を症例毎に検討する。頭蓋内動脈解離では、解離腔の拡張性変化やクモ膜下出血のないことを確認した症例にのみ、抗凝固療法を選択する。その後、血管病変の経過に応じて抗凝固療法・抗血小板療法を継続する²⁾(IV)。高血圧は解離の進展をきたす危険性がある反面、過度の降圧は脳血流低下の可能性もあり、症例毎に適切に管理する。脳動脈解離例に対するアルテプラゼ静注療法の是非については、十分なエビデンスがない³⁻⁶⁾。

引用文献

- 1) Zweifler RM, Silverboard G. Arterial dissections. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds. Stroke ; Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 4th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2004. p.549-573
- 2) Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med 2001 ; 344 : 898-906
- 3) Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Stenzel C, Heiss WD. Stroke following internal carotid artery occlusion - a contra-indication for intravenous thrombolysis? Eur J Neurol 1999 ; 6 : 51-55
- 4) Derex L, Nighoghossian N, Turjman F, Hermier M, Honnorat J, Neuschwander P, et al. Intravenous tPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery dissection. Neurology 2000 ; 54 : 2159-2161
- 5) Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth G, Loher TJ, Stepper F, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection : analysis of 9 patients and review of the literature. Arch Neurol 2002 ; 59 : 549-553
- 6) Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter S, Sztajzel R, Arnold M, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. Neurology 2005 ; 64 : 1612-1614

2. 特殊な病態による脳梗塞の治療

2-2. 大動脈解離

推奨

大動脈解離を合併する脳梗塞ではアルテプラゼ静注療法は禁忌である(グレードD)。

●エビデンス

急性大動脈解離の約6%に脳梗塞が合併し、胸痛や背部痛のない大動脈解離も10～55%におよぶ^{1, 2)}。大動脈解離による脳梗塞は、解離腔の頸動脈への波及や、壁在血栓の脳動脈への塞栓が原因とされる^{3, 4)}。アルテプラゼ静注療法の適応を検討⁵⁾する際は、四肢の脈拍触知を確認⁶⁾し、胸部X線写真の撮影⁷⁾を施行することが望ましい(Ⅳ)。

引用文献

- 1) Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch J, Erbguth FJ. Neurological symptoms in type A aortic dissections. Stroke 2007 ; 38 : 292-297
- 2) Fessler AJ, Alberts MJ. Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. Neurology 2000 ; 54 : 1010
- 3) Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection : experience with 236 cases (1980 through 1990). Mayo Clin Proc 1993 ; 68 : 642-651
- 4) Chase TN, Rosman NP, Price DL. The cerebral syndromes associated with dissecting aneurysm of the aorta. A clinicopathological study. Brain 1968 ; 91 : 173-190
- 5) 篠原幸人, 峰松一夫. アルテプラゼ適正使用のための注意事項 胸部大動脈解離について. 脳卒中 2008 ; 30 : 443-444
- 6) Wright V, Horvath R, Baird AE. Aortic dissection presenting as acute ischemic stroke. Neurology 2003 ; 61 : 581-582
- 7) Flemming KD, Brown RD Jr. Acute cerebral infarction caused by aortic dissection : caution in the thrombolytic era. Stroke 1999 ; 30 : 477-478

2. 特殊な病態による脳梗塞の治療

2-3. 脳静脈・静脈洞閉塞症

推 奨

1. 血栓症による脳静脈閉塞症で脳梗塞を生じた場合では積極的な抗凝固療法〔活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)値が約2倍程度になるようヘパリン量を調節し、約2週間のヘパリン持続静注後、経口投与に切り替える〕が推奨される(グレードB)。
2. 脳静脈閉塞症急性期に出血性梗塞をきたしても、発症数日以内に明らかな出血の拡大傾向がなければ、抗凝固療法を考慮して良い。しかしその投与は慎重を要する(グレードC1)。

注1：本項と関連する「VI. その他の脳血管障害 4. 脳静脈・静脈洞閉塞症」p259を参照。

●エビデンス

脳静脈血栓による閉塞症では、ヘパリンが第一選択薬となる¹⁻⁴⁾(Ib)。ヘパリンは約2週間持続静注後、ワルファリンの経口投与に切り替える。トロンボプラスチン時間(APTT)値が2倍となるように調節する⁵⁾(III)。

出血性梗塞を伴った脳静脈血栓症では、たとえ出血性梗塞を合併していても、発症数日以内、側頭葉出血のない例、急性期に出血の拡大がない例では、抗凝固療法を行うと出血性合併症も少なく予後が良い⁶⁾という(III)。

脳静脈閉塞症は特異的な臨床症候に乏しく、痙攣、頭蓋内圧亢進などに対して迅速な対症療法を行う⁷⁾(IV)。あわせて、脳静脈閉塞の原因となる基礎疾患を検索し、個々の症例に応じた治療法を選択する⁸⁾(IV)。

引用文献

- 1) Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet 1991 ; 338 : 597-600
- 2) de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke 1999 ; 30 : 484-488
- 3) Nagaraja D, Rao BS, Taly AB, Subhash MN. Randomized controlled trial of heparin in puerperal cerebral venous/sinus thrombosis. Nimbans J 1995 ; 13 : 111-115
- 4) Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2002 (4) : CD002005
- 5) Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, Stieglbauer K, Felber S, Trenkler J, et al. Heparin treatment in acute cerebral sinus venous thrombosis : a retrospective clinical and MR analysis of 42 cases. Cerebrovasc Dis 1998 ; 8 : 331-337
- 6) Wingerchuk DM, Wijdicks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction : factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. Cerebrovasc Dis 1998 ; 8 : 25-30

- 7) Einhaupl K, Boussier MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 553-559
- 8) de Freitas GR, Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. Front Neurol Neurosci 2008 ; 23 : 23-54

3. TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

推 奨

1. 一過性脳虚血発作(TIA)を疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない(グレードA)。
2. TIAの急性期(発症48時間以内)の再発防止には、アスピリン160～300mg/日の投与が推奨される(グレードA)。
3. 非心原性TIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン75～150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。必要に応じて降圧薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)、スタチンの投与も推奨される(グレードA)。
4. 非弁膜症性心房細動(NVAF)を中心とする心原性TIAの再発防止には、第一選択薬はワルファリンによる抗凝固療法(目標INR：70歳未満では2.0～3.0、70歳以上では1.6～2.6)である(前者グレードA、後者グレードB)。
5. 狭窄率70%以上の頸動脈病変によるTIAに対しては、頸動脈内膜剥離術(CEA)が推奨される(グレードA)。狭窄率50～69%の場合は年齢、性、症候などを勘案しCEAを考慮する(グレードB)。狭窄率50%未満の場合は、積極的にCEAを勧める科学的根拠に乏しい(グレードC1)。CEA適応症例ではあるが、心臓疾患合併、高齢などCEAハイリスクの場合は、適切な術者による頸動脈ステント留置術(CAS)を行っても良い(グレードB)。
6. TIAおよび脳卒中発症予防に、禁煙(グレードA)、適切な体重維持と運動の励行が推奨される(グレードC1)。飲酒は適量であれば良い(グレードC1)。

●エビデンス

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^{1, 2)}。メタアナリシスによると、TIA発症後90日以内に脳卒中を発症する危険度は15～20%であった³⁾。TIA発症平均1日後に治療を受けた場合、90日以内の大きな脳卒中発症率が2.1%となり、平均20日後に治療を受けた場合に比べて90日以内の大きな脳卒中発症率が80%軽減され、入院期間の短縮や入院経費、さらに6か月後の後遺症が軽減した(The Early use of eXisting PREventive Strategies for Stroke study：EXPRESS)^{4, 5)}。また1日24時間対応型TIA専門病院において、発症24時間以内にTIAあるいは軽症脳卒中と診断され直ちに治療が開始された場合、90日以内の大きな脳卒中発症率が1.24%となり、治療しなかった場合の予測値に比べて79.2%軽減した(SOS-TIA)⁶⁾。

TIA後の脳梗塞発症の危険度予測には、ABCD score[A=age、B=blood pressure、C=clinical features(weakness/speech disturbance/other symptoms)、D=duration of symptoms]⁷⁾、ABCD² score(ABCD scoreに糖尿病を追加)⁸⁾、diffusion-weighted MRIが有用⁹⁾という報告がある。脳梗塞発症予防には、TIAの発症機序を明らかにする必要がある。このためには、塞栓源となる心疾患の検索(長時間モニター心電図、検出などが重要である経胸壁心エコー図検査、経食道心エコー図検査)や頸動脈エコー図検査、経頭蓋超音波ドップラー法(transcranial doppler：TCD)による微小塞栓信号(microembolic signal：MES)検出などが重要である¹⁰⁻¹⁶⁾。

脳梗塞もしくはTIAの急性期再発防止には、アスピリン160～300mg/日、慢性期再発防止にはアスピリン75～150mg/日¹⁷⁾あるいは75～325mg/日¹⁸⁾が有効であった(Ia)。TIA後の脳梗塞発症予防に関しては、アスピリンよりもチクロピジンがやや優っている(Ia)^{19、20)}。但し、チクロピジンはクロピドグレルと同等の脳梗塞発症予防効果があったが安全性では劣っていた(Ia)^{21、22)}。日本人を対象として脳梗塞例にシロスタゾールとプラセボのランダム化比較試験を行った結果、プラセボに比較してシロスタゾールは脳梗塞再発を41.7%抑制した²³⁾(Ib)。3か月以内のTIAまたは脳梗塞例で、他の危険因子を合併したハイリスク例を対象としたクロピドグレル75mg単独もしくはクロピドグレル75mgとアスピリン75mgの併用療法との比較試験では、両群間で脳梗塞再発に有意差はなかった〔Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with recent TIA or ischemic Stroke (MATCH) trial]²⁴⁾(Ib)。本試験では、クロピドグレルとアスピリンの併用療法群では単独群に比べて、生命に関わる重篤な出血性合併症発症のリスクが2倍あった。

本邦で行われた脳および心血管疾患例に対する抗血栓療法に関する大規模観察研究においても、抗血栓薬の2剤併用は出血性合併症の発症が多いことが明らかにされた²⁵⁾(IIa)。TIAを含む(10%)明らかな心血管疾患もしくは複数の危険因子を有するハイリスク患者を対象とした、低用量アスピリン(75～162mg/日)単独投与群もしくは低用量アスピリンとクロピドグレル75mgとの併用群の比較試験によると、心血管疾患発症率に有意な群間差はなかった〔Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial]²⁶⁾(Ib)。脳卒中もしくはTIAの患者のみを対象とした本研究のサブ解析でも、低用量アスピリンとクロピドグレルとの併用療法は、これを発症後30日以内に開始すれば、低用量アスピリン単独療法に比較して再発抑制効果傾向が見られたが、30日以降に開始した場合は、両群間に有意差はなかった^{27、28)}(IIa)。

塞栓性心疾患、侵襲的治療を要する頸動脈高度狭窄性病変例を除外した、発症6か月以内のTIAもしくは軽症虚血性脳卒中を対象としたアスピリン単独とアスピリンおよびジピリダモール併用とのランダム化比較試験において(the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial：ESPRIT)、併用群は、一次エンドポイント(非致死性脳卒中・心筋梗塞血管死、重症出血性合併症)の発生率を有意に低減した(ハザード比0.80、95%CI 0.66～0.98)²⁹⁾(Ib)。日本を含む35か国の2万例を超える虚血性脳卒中患者を対象として、アスピリン・ジピリダモール併用群とクロピドグレル服用群に分け、さらに降圧薬テルミサルタン服用の有無を掛け合わせて脳卒中再発抑制効果を比べた、Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes(PRoFESS) Trialの結果、脳卒中

再発防止に対して、アスピリン・ジピリダモール併用群のクロピドグレル服用群に対する非劣性は証明されず、テルミサルタン服用の有無でも脳卒中を含めた血管事故に差がなかった³⁰⁾。

降圧療法に関しては、5年以内のTIA含む脳卒中例を対象とした、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるペリンドプリル投与(単独もしくはこれに利尿薬であるインダパミドを併用)と偽薬群(他の降圧薬を随時使用可)との二重盲検比較試験の結果、高血圧の有無に関わりなく、実薬群で脳卒中再発が有意に低かった(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: PROGRESS)³¹⁾ (Ib)。スタチン療法に関しては、過去6か月以内に脳卒中もしくはTIAを発症した、冠動脈疾患歴のない患者を対象として、極めて高用量(80mg/日)のアトルバスタチン群とプラセボ群とを比較した結果、アトルバスタチンは脳卒中再発リスクを有意に抑制した³²⁾ (Ib)。

心房細動を中心とする塞栓源となりうる心疾患合併例や脳外科的手術を要する頸動脈高度狭窄例を除外したTIAを含む虚血性脳卒中例に対して、ワルファリン治療群(INR 1.4～2.8)とアスピリン治療群(325mg/日)とを比較した結果、両者で虚血性脳卒中、死亡に有意差はなかった³³⁾ (Ib)。非弁膜性心房細動(NVAF)を合併した脳梗塞、TIA例に対する再発防止には、ワルファリンによる抗凝固療法(INR:2.0～3.0目標)が第一選択であり³⁴⁻³⁷⁾ (Ia)、アスピリンの再発防止効果は有意ではなかった³⁵⁾ (Ia)。

狭窄率70%以上の頸動脈狭窄病変を合併したTIA、軽症脳梗塞に対しては、内科的治療単独よりも内科的治療と頸動脈内膜剥離術(CEA)併用のほうが脳卒中再発防止効果に優れていた³⁸⁻⁴²⁾ (Ia-Ib)。狭窄率50～69%では、狭窄率70%以上に比べて内科的治療単独と内科治療にCEA併用の再発防止効果の差が減じるため、年齢(<75歳)、性(男)、症候(半球症状)などを考慮に入れてCEAを実施の可否を検討する³⁸⁾ (Ib)、⁴³⁾ (IIa)。ECST³⁹⁾とNASCET⁴²⁾のデータを合わせて解析した結果、CEAの施行は発症後2週間以内に行うのが望ましいことが判明した⁴⁴⁾ (IIa)。狭窄率50%未満の頸動脈狭窄病変を合併したTIA、軽症脳梗塞に対して、頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかでない³⁸⁻⁴²⁾ (Ia-Ib)。一方、CEA適応例であっても、CEAの治療成績を不良にするハイリスク因子(心臓疾患、重篤な呼吸器疾患、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、頸部直達手術または頸部放射線治療の既往、CEA再狭窄例、80歳以上)の合併例に対して、遠位塞栓症を予防する装置つきのカテーテルを使用した頸動脈ステント留置術(CAS)が、適切な術者により行われた場合、CEAに劣らない治療効果および安全性が認められた⁴⁵⁾ (Ib)。

喫煙は、受動喫煙を含め⁴⁶⁾、年齢、人種、性別に関わりなく、脳卒中再発に悪影響を及ぼすが^{47、48)} (IIa)、禁煙後5年間で危険度が消えた⁴⁸⁾ (IIa)。しかし、非喫煙群と同じになるには10～15年かかるとの報告もある。過量な飲酒は、脳卒中再発の危険度を上げたが(I)、適量の飲酒はむしろ脳卒中の危険度を下げた^{49、50)} (IIb)。肥満⁵¹⁾や活動性の低下⁵²⁾は脳卒中リスクを上げた(IIb)。しかしこれらの喫煙、飲酒などの検討はいずれも脳梗塞に関するものであり、TIAに限ったものではない。

引用文献

- 1) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000 ; 284 : 2901-2906
- 2) Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, Brown DL, Smith MA, Garcia NM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. Stroke 2004 ; 35 : 1842-1846

- 3) Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 2417-2422
- 4) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007 ; 370 : 1432-1442
- 5) Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 235-243
- 6) Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA) : feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 953-960
- 7) Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005 ; 366 : 29-36
- 8) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007 ; 369 : 283-292
- 9) Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Higher risk offurther vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004 ; 35 : 2313-2319
- 10) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke : co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 ; 37 : 577-617
- 11) Telman G, Yalonetsky S, Kouperberg E, Sprecher E, Lorber A, Yarnitsky D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol* 2008 ; 15 : 969-972
- 12) Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, Ringelstein EB, Nabavi DG. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol* 2008 ; 255 : 953-961
- 13) Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, Yarnitsky D. Countable and non-countable microembolic signals by TCD in first-ever stroke or TIA patients with PFO. *J Neurol Sci* 2008 ; 268 : 83-86
- 14) Gao S, Wong KS, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Ringelstein EB. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004 ; 35 : 2832-2836
- 15) Mayor I, Comelli M, Vassileva E, Burkhard P, Sztajzel R. Microembolic signals and carotid plaque morphology : a study of 71 patients with moderate or high grade carotid stenosis. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 108 : 114-117
- 16) Serena J, Segura T, Castellanos M, Davalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke : a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 2000 ; 10 : 278-282
- 17) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86
- 18) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories

- of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106
- 19) Tohgi H, Murakami M. [Pathophysiology and treatment of thrombosis. (2) The effect of ticlopidine on TIA compared with aspirin. A double-blind, 12-month and open 24-month follow-up study]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1987 ; 76 : 49-52
 - 20) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784
 - 21) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, et al. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008 ; 25 : 40-49
 - 22) Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients : combined results of two Phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009 ; 256(6) : 888-897
 - 23) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al : Cilostazol stroke prevention study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000 ; 9 : 147-157
 - 24) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
 - 25) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1740-1745
 - 26) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1706-1717
 - 27) The CHARISMA Investigators. The main result of the CHARISMA trial. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 21(suppl 4) : 1. abstract 2
 - 28) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 961-969
 - 29) Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1665-1673
 - 30) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1238-1251
 - 31) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041
 - 32) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 549-559
 - 33) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke : report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002 ; 33 : 1934-1942

- 34) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 ; 342 : 1255-1262
- 35) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 492-501
- 36) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821
- 37) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-1188
- 38) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1415-1425
- 39) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998 ; 351 : 1379-1387
- 40) Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 221-227
- 41) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991 ; 266 : 3289-3294
- 42) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 445-453
- 43) Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, et al. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 246-249
- 44) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004 ; 363 : 915-924
- 45) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1493-1501
- 46) You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health* 1999 ; 89 : 572-575
- 47) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989 ; 298 : 789-794
- 48) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995 ; 274 : 155-160
- 49) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men : the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004 ; 35 : 1124-1129
- 50) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588

- 51) Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 2557-2562
- 52) Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk : a meta-analysis. Stroke 2003 ; 34 : 2475-2481

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (1) 高血圧症

推奨

脳梗塞の再発予防では、降圧療法が推奨される。目標とする血圧レベルは少なくとも140/90mmHg未満とする(グレードA)。

●エビデンス

高血圧は、脳梗塞の発症に対し最大の危険因子であることはよく知られている。欧米の研究では、収縮期血圧160mmHg以上が脳卒中の発症に最も関与している¹⁾(Ⅱb)。本邦の研究では、収縮期血圧160mmHg以上の患者の脳梗塞の発症リスクは3.46倍、拡張期血圧95mmHg以上では3.18倍であった²⁾(Ⅱb)。

一方、脳卒中の再発予防に対する降圧療法の有効性に関しては、肯定的な報告では約30%の相対危険度の減少がみられたとしている³⁾(Ⅰa)。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬単独またはACE阻害薬と利尿薬併用群の効果を検討したPROGRESS試験では、プラセボ群に比べて(他の降圧薬の併用は両群とも可)収縮期血圧で9 mmHg、拡張期血圧は平均4 mmHg低下し、脳卒中の再発が28%減少した⁴⁾(Ⅰb)。他の報告でも利尿薬投与群では、収縮期血圧で5 mmHg、拡張期血圧は2 mmHg低下して脳卒中の再発が29%減少した⁵⁾(Ⅰb)。それに対し、利尿薬、β遮断薬で再発予防効果に否定的な古い報告もある⁶⁾(Ⅰb)。

脳梗塞慢性期における降圧目標値は『日本高血圧学会ガイドライン(JSH2009)』をはじめ、多くのガイドラインで少なくとも140/90mmHg未満にすべきであるとされている(Ⅰa)。しかし、Jカーブ現象、すなわち過度の降圧に伴い再発率が上昇するか否かは、報告により一定しない⁷⁾(Ⅰb)。一過性脳虚血発作(TIA)あるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧130mmHgおよび拡張期血圧80mmHgまでは血圧が低いほど再発のリスクは低下し、Jカーブ現象はないとする報告がある⁸⁾(Ⅱb)。上述したPROGRESS試験のサブ解析でも明らかなJカーブ現象はみられなかった⁹⁾(Ⅱa)。一方、Jカーブ現象があるとする報告では、最も再発率が低い拡張期血圧はラクナ梗塞80～84mmHg、アテローム血栓性脳梗塞85～89 mmHgであったとしている¹⁰⁾(降圧薬の種類別の解析なし)(Ⅱb)。また、頭蓋内主幹動脈に50%以上の狭窄性病変があるTIAまたは脳梗塞例におけるワルファリンとアスピリンの再発予防効果を検討したWASID研究のpost hoc解析では、狭窄性病変の灌流域の再発率は収縮期血圧、拡張期血圧ともに血圧の高い群において高率であり、主幹動脈に狭窄性病変がある場合は降圧をすべきではないという従来の考え方に疑問を投げかける結果であった¹¹⁾(Ⅱb)。

Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention(MOSES)研究¹¹⁾は、発症2年以内の脳卒中既往のあるハイリスク患者1,405名をアンジオテンシンタイプⅡ受容体阻害薬〔ARB、eprosartan(本邦未承認)〕とCa拮抗薬(ニトレンジピン)の2群に分けて平均2.5年間の観察期間で検討したRCTであり、ARB投与群において複合エンドポイント(脳卒中、心筋梗塞、その他の死亡)の優位

な抑制を示した(Ib)。また、脳卒中を含むハイリスクの血管病患者25,620名におけるACE阻害薬(ラミプリル)投与群とARB(テルミサルタン)投与群、両者併用群において観察期間の中央値56か月で、脳卒中を含む血管事故による死亡および心不全による入院を検討したONTARGET研究¹²⁾では、ACE阻害薬に対するARBの非劣性が示され、さらに両者の併用によるデメリット(血管浮腫)はメリットを上回らなかったことが示された(Ib)。一方、脳卒中患者20,322名による、脳卒中発症直後よりのARB(テルミサルタン)投与群とプラセボ投与群による平均観察期間2.5年のPrevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke(ProFESS)研究¹³⁾では、ARB投与群における有意な脳卒中再発抑制を認めなかった(Ib)。従って、脳卒中再発予防における特定のクラスの降圧薬の優位を示すエビデンスは十分ではない現状である。

(附記)

日本高血圧学会のガイドライン(JSH2009)では、脳血管障害慢性期の降圧目標は、両側頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、140/90mmHg未満で、治療開始後1～3か月かけて徐々に降圧することが重要であり、ラクナ梗塞や脳出血では140/90mmHgよりもさらに低い降圧目標が推奨されている。

引用文献

- 1) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981 ; 245 : 1225-1229
- 2) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke 1982 ; 13 : 62-73
- 3) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Stroke 1997 ; 28 : 2557-2562
- 4) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001 ; 358 : 1033-1041
- 5) Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl) 1995 ; 108 : 710-717
- 6) Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. JAMA 1974 ; 229 : 409-418
- 7) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998 ; 351 : 1755-1762
- 8) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. BMJ 1996 ; 313 : 147
- 9) Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke : the PROGRESS trial. J Hypertens 2006 ; 24 : 1201-1208
- 10) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993 ; 24 : 1844-1849

- 11) Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007 ; 115 : 2969-2975
- 12) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention : principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005 ; 36 : 1218-1226
- 13) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559
- 14) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1225-1237

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (2) 糖尿病

推奨

1. 脳梗塞の再発予防に血糖のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンによる糖尿病の治療は、脳梗塞の再発予防に有効である(グレードB)^{注1)}。

注1：糖尿病を伴う脳梗塞患者の抗血小板療法に関してはp103を参照。

●エビデンス

糖尿病は、脳梗塞発症のリスクを2～3倍高くする独立した危険因子であり、欧米の研究では、糖尿病における脳卒中の相対危険度は男性1.8倍～2.2倍、女性2.2倍である^{1,2)}(Ⅱb)。一方、本邦の久山町研究では、耐糖能異常における脳梗塞発症の相対危険度は男性1.6倍、女性3.0倍と女性で有意に高い³⁾(Ⅱb)。

一方、糖尿病では脳梗塞の再発率も高いと考えられるが、実際に本邦でもそれが確認された⁴⁾。糖尿病への治療的介入による脳梗塞の再発予防の効果はPROactive(PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events)研究によりはじめて明らかにされた。血管疾患を有する高リスクの2型糖尿病患者5,238症例を対象に、インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン治療のRCTが行われ、全死亡および脳卒中を含む血管イベントの発生を有意に抑制することが証明された⁵⁾(Ⅱb)。PROactiveのサブ解析(PROactive 04)では、脳卒中既往のハイリスク群では、HbA1cを指標とした血糖コントロールが比較的良好な群で、脳梗塞再発率が低いことも明らかにされた⁶⁾(Ⅱb)。

引用文献

- 1) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979 ; 241 : 2035-2038
- 2) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 1987 ; 257 : 949-952
- 3) 大村隆夫, 上田一雄, 清原裕, 他. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連 久山町研究. 糖尿病 1993 ; 36 : 17-24
- 4) Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. Cerebrovasc Dis 2008 ; 26 : 63-70
- 5) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. Lancet 2005 ; 366 : 1279-1289
- 6) Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007 ; 38 : 865-873

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (3) 脂質異常症

推奨

1. 脳梗塞の再発予防に脂質異常症のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. 高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効である(グレードB)。
3. 低用量スタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である(グレードB)。

●エビデンス

欧米の一部の研究では、脂質異常症は脳梗塞発症の危険因子であり、総コレステロール値240mg/dL以上で脳卒中の死亡、および総コレステロール値310mg/dL以上で脳梗塞の発症リスクが高くなることが報告されている¹⁻³⁾(IIb)。高脂血症治療薬であるスタチンが脳卒中の発症予防に重要であることは確立している^{4, 5)}(Ia)が、再発予防についての研究成績は比較的少ない。

Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL)研究は、冠動脈疾患のない発症後6か月以内の脳卒中またはTIA患者の中で、LDL-C 100~190 mg/dLの患者4,731症例を対象としたスタチン(アトルバスタチン80mg/日投与)治療のRCTで、5年間の観察期間で非致死のおよび致死の脳卒中はスタチン投与群で有意な低下(約16%)を認め、更に脳卒中およびTIAや心血管事故の有意な低下を認めた^{6, 7)}(Ib)。ただし、本研究のアトルバスタチン投与量は、国内承認上限20mg/日を大幅に上回っている点は注意が必要である。また、スタチンを用いた脳卒中の二次予防試験のメタアナリシスでは、スタチン投与群で脳出血発症のリスクが高くなることが指摘されている⁸⁾(Ib)。

スタチン投与中に発症した脳梗塞の予後が良好であること⁹⁾や、スタチンの中断による脳梗塞発症リスクの増加¹⁰⁾を示唆する報告も集積されつつある。

Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)のサブ解析¹¹⁾では、脳卒中再発予防におけるスタチン製剤単独投与群とスタチン製剤+EPA (Eicosapentaenoic acid)投与群を、約5年間比較した。観察期間中の脳卒中発症は、両群で差はなかったが、脳卒中既往歴のある者の再発率は、スタチン単独投与群で457例中48例(10.5%)、スタチン+EPA投与群で485例中33例(6.8%)であり、スタチン+EPA群において脳卒中再発が20%抑制され(ハザード比0.80、95%CI 0.64~0.997)、低用量スタチン製剤治療を受けている日本人の脂質異常症患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発リスクを低下させることを示された(Ib)。

(附記)

日本動脈硬化学会による『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版』では、脳梗塞既往者はハイリスク群(カテゴリーⅢ)に相当すると考えられ、その脂質管理目標値としてLDL-C 120mg/dL未満、HDL-C 40mg/dL以上、中性脂肪(TG)150mg/dL未満が推奨されている。

引用文献

- 1) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 904-910
- 2) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988 ; 19 : 1345-1353
- 3) Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease : the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994 ; 309 : 11-15
- 4) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158
- 5) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004 ; 363 : 757-767
- 6) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 549-559
- 7) Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleisen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack : the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007 ; 38 : 3198-3204
- 8) Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008 ; 39 : 497-502
- 9) Marti-Fabregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004 ; 35 : 1117-1121
- 10) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007 ; 38 : 2652-2657
- 11) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients : subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008 ; 39 : 2052-2058

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (4) 飲酒・喫煙

推 奨

1. 適量を超える飲酒は脳梗塞の発症を増加させるが、少量飲酒は脳梗塞の発症率を低下させる(グレードA)。しかし少量飲酒が再発率を低下させるか否かは十分な科学的根拠がない(グレードC1)。
2. 禁煙は脳梗塞発症率を低下させるが(グレードA)、再発率を低下させるか否かに関しては十分なデータは存在しない(グレードC1)。

●エビデンス

欧米の研究では、脳梗塞の発症率は少量から適量のアルコールで低下し、大量では発症率が増大するJカーブ現象がみられるとされる^{1, 2)}(Ⅱb)。一方、脳出血ではアルコール量と直線的に比例して発症率が増加する^{1, 2)}(Ⅱb)。少量飲酒が脳梗塞の発症率を低下させる機序は、プロスタサイクリンの増加、HDLの増加、フィブリノゲンの低下、血小板凝集能の抑制などが報告されている³⁾(Ⅱb)。本邦の研究では、少量飲酒で脳梗塞の発症率は低下しないが、大量飲酒で増加する^{2, 4)}と報告されている(Ⅱb)。しかし、高血圧合併群では脳梗塞の発症率がJカーブ現象を示す傾向がみられる⁴⁾(Ⅱb)。1日3合(エタノール70g)以上の飲酒の相対危険度は、非出血性脳卒中1.7倍、出血性脳卒中3.4倍、全脳卒中1.9倍である⁵⁾(Ⅱb)。

急激な大量飲酒では、大量のアルコールによる不整脈の誘発、心筋障害、睡眠時無呼吸の増悪などが原因で心原性塞栓症および動脈原性塞栓症を誘発することが報告されている⁶⁾(Ⅱb)。また、尿中の2,3-dinor-thromboxane B₂は上昇して血小板機能が活性化し、血中plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)活性が上昇して線溶系機能は低下する⁷⁾(Ⅱb)。大量飲酒時の24時間血圧の測定では、飲酒前に比べて大量飲酒時の血圧、脈拍数は有意に上昇し、アルコール濃度の低下とともに血圧は下がり、大きな血圧変動がみられる。この変動が、危険因子の一つと考えられている。頸部エコー検査の報告では、少量のアルコールは頸動脈病変を抑制する傾向がある⁸⁾(Ⅱb)。

最近のメタアナリシスによれば、少量の飲酒で脳梗塞のリスクが下がり(1日12g未満で0.80倍、1日12~24gで0.72倍)、多量飲酒で脳梗塞のリスクが上がる(1日60g以上で1.69倍)⁹⁾(Ⅰa)。

引用文献

- 1) Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. Stroke 1989 ; 20 : 1611-1626
- 2) Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA 1999 ; 281 : 53-60
- 3) Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate

- consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996 ; 50 : 209-213
- 4) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995 ; 26 : 368-372
 - 5) Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 1995 ; 26 : 767-773
 - 6) Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999 ; 30 : 2307-2312
 - 7) Numminen H, Syrjala M, Benthin G, Kaste M, Hillbom M. The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke* 2000 ; 31 : 1269-1273
 - 8) Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis : what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 1998 ; 29 : 900-907
 - 9) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (5) メタボリックシンドローム・肥満

推奨

内臓肥満を背景としたメタボリックシンドロームは脳梗塞の危険因子であるが、その管理が再発予防においても有効か否かは十分な科学的根拠がない(グレードC1)。

●エビデンス

肥満は、脳卒中発症の危険因子であるとする肯定的な報告¹⁻⁴⁾(Ⅱb)が多いが、否定的な報告もある^{5, 6)}(Ⅱb)。肯定的な報告では、高血圧、糖尿病などの明らかな脳卒中の危険因子をもたない非喫煙者の男性の脳梗塞の発症率は全身肥満(body mass index : BMI高値)と関連がみられる⁷⁾(Ⅱb)。また、女性の脳卒中の独立した危険因子であるとする報告がある⁴⁾(Ⅱb)。本邦の研究では、肥満は脳梗塞の危険因子ではないとする否定的な報告が多い^{8, 9)}(Ⅱb)。腹部型肥満(waist to hip-circumference ratio : WHR高値)は、脳卒中発症の危険因子であるとする肯定的な報告^{10, 11)}(Ⅱb)があるが、否定的な報告もある¹²⁾(Ⅱb)。しかし発症予防のデータと比較し、再発予防に関してはエビデンスに乏しい。

参考文献

- 1) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983 ; 67 : 968-977
- 2) Herman B, Schmitz PI, Leyten AC, Van Luijk JH, Frenken CW, Op De Coul AA, et al. Multivariate logistic analysis of risk factors for stroke in Tilburg, The Netherlands. *Am J Epidemiol* 1983 ; 118 : 514-525
- 3) Shinton R. Lifelong exposures and the potential for stroke prevention : the contribution of cigarette smoking, exercise, and body fat. *J Epidemiol Community Health* 1997 ; 51 : 138-143
- 4) Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997 ; 277 : 1539-1545
- 5) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988 ; 19 : 1345-1353
- 6) Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke* 1997 ; 28 : 26-30
- 7) Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross GW, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994 ; 25 : 2370-2376
- 8) Tanaka H, Hayashi M, Date C, Imai K, Asada M, Shoji H, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city : preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke* 1985 ; 16 : 773-780
- 9) 上田一雄, 藤島正敏, 尾前照雄. 久山町研究からみた動脈硬化性疾患の変遷とその要因. 代謝異常治療研究基金研究業績集 1993 ; 20 : 127-136

- 10) Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 521-526
- 11) Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144 : 1143-1150
- 12) Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990 ; 21 : 701-706

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (6) 心房細動

推 奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)を持つ脳梗塞患者の再発予防にワルファリンが有効であり、一般にINR 2.0～3.0の範囲でコントロールすることが推奨される(グレードA)。
2. 70歳以上のNVAFのある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)患者では、やや低用量(INR 1.6～2.6)が推奨され(グレードB)、出血性合併症を防ぐためINR 2.6 を超えないことが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

心房細動は、脳梗塞発症のリスクを2～7倍高くする確立した危険因子である。欧米の研究では、心房細動の頻度は60歳以下では1%以下であるが80歳以上では6%以上と、加齢とともに増加し、心房細動による脳梗塞の発症頻度は2.3～6.9倍、リウマチ性弁膜症が合併した場合17.6倍と高い¹⁻³⁾(IIb)。本邦の剖検例の検討では、大梗塞および予後不良例にNVAFを高頻度に認める⁴⁾(IIb)。

本邦の研究では、NVAFのある脳梗塞およびTIA患者において低用量ワルファリン群(INR 1.5～2.1、目標1.9)と常用量群(INR 2.2～3.5、目標2.5)では脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めた。そのため、高齢者においてはINR 1.5～2.1の低用量群のほうが常用量群より安全であると報告されたが⁵⁾(Ib)、その後の検討で重篤な脳塞栓症および出血性合併症の予防のためには高齢者ではワルファリンの至適治療域はINR 1.6～2.6であると再報告された⁶⁾(IIb)。

除細動治療で脳塞栓症の再発予防を検討した報告はないが、NVAFのある脳梗塞またはTIAではワルファリンの再発予防効果が示されており^{7, 8)}(Ia)、INR 2.0～3.0を目標にする⁹⁾(Ib)。ワルファリン群とアスピリン群の比較試験では、NVAF患者の脳卒中発症のリスク低下率は対照群に比べてアスピリン群22%、ワルファリン群62%、年間脳卒中再発のリスク低下率はアスピリン群2.5%、ワルファリン群8.4%であり、ワルファリンの有効性が示されている¹⁰⁾(Ia)。メタアナリシスによれば、INRの目標値は、初発予防ではINR 2.0～2.6であるが、再発予防ではINR 2.9であるという報告がある¹⁰⁾(Ia)。

引用文献

- 1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke : the Framingham study. Neurology 1978 ; 28 : 973-977
- 2) Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet 1987 ; 1 : 526-529
- 3) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. Stroke 1991 ; 22 : 983-988
- 4) Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K, Toyokura Y.

Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. Stroke 1989 ; 20 : 1653-1656

- 5) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke 2000 ; 31 : 817-821
- 6) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 2001 ; 40 : 1183-1188
- 7) Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev 1995 : CD000185
- 8) Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev 1996(1) : CD000187
- 9) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996 ; 348 : 633-638
- 10) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 492-501

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (7) ヘマトクリット高値

推奨

ヘマトクリット高値に対して治療を行うことを考慮しても良いが、再発予防を目的としてヘマトクリット低下療法を勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレードC1)。

●エビデンス

ヘマトクリット高値は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。欧米の研究では、ヘマトクリット値51%未満に比べて、51%以上のものからの脳梗塞発症頻度は2.5倍であるという報告がある¹⁾(IIb)。一方、否定的な報告もある²⁾(IIb)。本邦の研究では、ヘマトクリット値46%以上で脳梗塞の出現頻度が増加する³⁾(IIb)。

慢性期のヘマトクリット高値に対する治療による再発予防を検討した報告はないが、脳梗塞再発とヘマトクリット値の間に関連はないとする報告がある⁴⁾(IIb)。

引用文献

- 1) Wannamethee G, Perry IJ, Shaper AG. Haematocrit, hypertension and risk of stroke. J Intern Med 1994 ; 235 : 163-168
- 2) Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, Kagan A. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California : incidence of stroke in Japan and Hawaii. Stroke 1984 ; 15 : 15-23
- 3) Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. Stroke 1978 ; 9 : 369-374
- 4) Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence : predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. Neurology 1997 ; 48 : 891-895

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (8) フィブリノゲン高値

推奨

フィブリノゲン高値に対して治療を行うことを考慮しても良いが、再発予防を目的として本療法を勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレードC1)。

●エビデンス

フィブリノゲン高値は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。男性の血漿フィブリノゲン値は、非脳卒中群330mg/dLに比べて、脳卒中群370mg/dLと有意に高い¹⁾(IIb)。フィブリノゲンを126～264mg/dL、265～310mg/dL、311～696mg/dLの3群に分類した検討では、男性の脳卒中発症と正の相関がみられるが、女性では認めない²⁾(IIb)。フィブリノゲン360mg/dL以上では、脳卒中発症のリスクは1.78倍である³⁾(IIb)。

フィブリノゲンを低下させる代表的薬剤は、ancrod(パトロキソビン、本邦未承認)とdefibrase(本邦未承認)であるが、フィブリノゲン値を低下させることにより脳卒中の再発を予防するか否かを検討した報告はない。

引用文献

- 1) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med 1984 ; 311 : 501-505
- 2) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987 ; 258 : 1183-1186
- 3) Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. BMJ 1991 ; 303 : 605-609

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (9) 抗リン脂質抗体症候群

推 奨

1. 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防に、第一選択としてワルファリンが使用されるが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防において全身性エリテマトーデス(SLE)合併例では副腎皮質ステロイドが推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

抗リン脂質抗体は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。脳卒中患者のIgG抗カルジオリピン抗体の陽性率は、8.2～9.7%と高い^{1, 2)}(Ⅱb)。高血圧、糖尿病、脂質異常症などの危険因子を認めない症例では、抗体陰性群15.4%に比べて、抗体陽性群36.4%と有意に高い³⁾(Ⅱb)。抗体陽性者は、脳梗塞の発症率が陰性者の2.31～4倍である^{2, 4, 5)}(Ⅱb)。抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞再発率は、1.4年間の経過観察で9.4%⁶⁾(Ⅱb)、1.1年間の経過観察で35%⁷⁾(Ⅱb)と高い。

抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防の検討では、抗凝固療法、抗血小板療法、副腎皮質ステロイド、血漿交換療法などがあるが、抗凝固療法が行われることが多く、高用量ワルファリン(international normalized ratio: INR 3.0以上)が低用量ワルファリン(INR 3.0未満)およびアスピリンに比べて、より有効である^{8, 9)}(Ⅱb)。一方、ワルファリン(INR 1.4～2.8、平均2.0)とアスピリン(325mg/日)の効果に差がなく、ワルファリンを第一選択とする根拠はないとする報告がある¹⁰⁾。副腎皮質ステロイドは、一時的に抗体価を低下させるが、脳梗塞の再発予防効果は明らかではない。ただし、SLE合併例では使用される^{11, 12)}(Ⅲ)。

(附記)

Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome(Br J Haematol 2000;109:704-715)では、抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防にINR 2.0～3.0(2.5を目標)、再発した症例においてはより高用量のワルファリンが推奨されている。

引用文献

- 1) Hess DC, Krauss J, Adams RJ, Nichols FT, Zhang D, Rountree HA. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. Neurology 1991; 41: 525-528
- 2) Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Neurology 1993; 43: 2069-2073
- 3) 北川泰久, 岡安裕之, 松岡康夫, 他. 脳梗塞における抗カルジオリピン抗体に関する検討. 臨床神経学 1991; 31: 391-395
- 4) Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). Neurology 1997;

48 : 91-94

- 5) Tuhim S, Rand JH, Wu XX, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman ME, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999 ; 30 : 1561-1565
- 6) Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1990 ; 21 : 1268-1273
- 7) Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1992 ; 23(2 Suppl) : I29-I32
- 8) Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis : clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 303-308
- 9) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 993-997
- 10) Brey RL. Preliminary concordance between antiphospholipid (aPL) assays in a subset of ischemic stroke patients enrolled in WARSS/APASS collaboration. 27th Int Stroke Conf Am Stroke Assoc 2002 ; (153)
- 11) Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983 ; 1 : 1361-1363
- 12) Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershegold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1322-1326

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (10) 高ホモシステイン血症

推奨

高ホモシステイン血症には、葉酸を使用することを考慮しても良いが、それが脳梗塞再発予防に有効か否かには十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

高ホモシステイン血症は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。欧米の研究では、血中ホモシステイン濃度は脳梗塞と有意な関連があるという報告がある¹⁾(Ⅱb)。一方、否定的な報告もある²⁾(Ⅱb)。本邦の研究では、血中ホモシステイン濃度は対照群7.3nmol/mLに比べて脳梗塞13.1nmol/mLと高い³⁾(Ⅱb)。

血中ホモシステイン濃度は、葉酸の摂取で下げることができる⁴⁾(Ⅱa)が、脳梗塞の再発予防につながるか否かは、今後の検討課題である。

引用文献

- 1) Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. Lancet 1995 ; 346 : 1395-1398
- 2) Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. Atherosclerosis 1994 ; 106 : 9-19
- 3) Araki A, Sako Y, Fukushima Y, Matsumoto M, Asada T, Kita T. Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. Atherosclerosis 1989 ; 79 : 139-146
- 4) Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1449-1454

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (11) 先天性血栓性素因

推奨

先天性血栓性素因に対する脳梗塞の再発予防では、INR 2.0～3.0のワルファリン療法などを行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

先天性血栓性素因は、まれではあるが若年性脳梗塞の原因となる。凝固蛋白異常のため主に脳静脈閉塞症が多いが、アンチトロンビン-Ⅲ、プロテインC、プロテインS、およびプラスミノーゲン異常症および欠乏症¹⁾(Ⅲ)などで動脈血栓がみられることがある。多くは症例報告であり、十分な資料はないが、本邦の研究では心血管障害患者26,800例のなかで43例がプロテインC欠乏症と診断されている²⁾(Ⅱb)。また45歳以下の若年性虚血性脳血管障害29例における先天性プラスミノーゲン異常症の頻度は3例(10.3%)で、非虚血性脳血管障害例(2.5%)と比べて有意に高いとの本邦からの報告がある³⁾(Ⅱb)。先天性血栓性素因では、さまざまな遺伝子変異が報告されており、将来遺伝子治療などの開発が進められるであろう。

引用文献

- 1) 猪原匡史, 田中晴夫, 西村洋. 虚血性脳血管障害で発症した先天性protein C欠乏症の2症例. 脳卒中 1996; 18: 338-342
- 2) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. Thromb Res 1999; 94: 69-78
- 3) 永山富子, 津田道雄, 清ゆかり, 他. 先天性プラスミノーゲン異常症の分子遺伝学的解析と臨床的意義に関する研究. 脳卒中 1992; 14: 395-401

4. 脳梗塞慢性期

4-2. 再発予防のための抗血小板療法

(1) 非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など)

推 奨

1. 非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
2. 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法(本邦で使用可能なもの)はアスピリン75～150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。
3. 非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の再発予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

(附記)

- 1) 出血性合併症の他に、アスピリンには胃腸障害など、クロピドグレルには発疹(大部分は軽度かつ一過性)、下痢、好中球減少、血小板減少などの副作用もある。また日本人に比較的特徴的なクロピドグレルとチクロピジンによる副作用に肝機能障害がある。
- 2) アスピリンとクロピドグレルの併用効果について一定の結論はないが、出血性副作用の増強を示唆する報告もあり、十分留意を要する。
- 3) シロスタゾールは、脳梗塞再発予防効果がアスピリンに優るとも劣らないとの大規模臨床試験もあり、また症候性頭蓋内主幹動脈狭窄性病変の進行抑制、糖尿病・高血圧合併例の再発予防に有効性を有することが示されている。しかし頭痛、頻脈の副作用がある。
- 4) 糖尿病その他高リスクを合併する脳梗塞症例の再発予防にはアスピリンよりもクロピドグレル、シロスタゾールが優れている可能性がある。
- 5) チクロピジンは、脳梗塞再発防止に関するエビデンスはグレードAに相当するが、クロピドグレルのほうが安全性に優れていた(チクロピジンでは、好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝障害などの副作用に十分な注意が必要)。但し、クロピドグレルその他の抗血小板薬で副作用がみられた例、あるいは従来より安全かつ有効にチクロピジンを使用していた症例にはチクロピジンの使用ないし併用も考慮する。
- 6) アスピリンは、50%以上の症候性頭蓋内主幹動脈狭窄を有する脳梗塞あるいはTIA例に対して、抗凝固薬に優る有益性が示されている。
- 7) アスピリン50mg/日とジピリダモール徐放薬(本邦未承認)400mg/日の併用療法は、特にハイリスク例の脳梗塞再発予防に有効であること、脳卒中再発予防効果はクロピドグレルとほぼ同様であることが示されている。
- 8) アスピリン30～325mg/日とジピリダモール徐放薬(本邦未承認)400mg/日の併用療法は、動脈病変に由来する脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作(TIA)の再発予防上、有効であることが示されている。
- 9) 出血時の対処が容易な小手術(抜歯など)の施行時は、抗血小板薬の内服は続行してよい。生検を含む消化管内視鏡検査などを行う場合、アスピリンは3日前に、クロピドグレルやチクロピジンは5日前、シロスタゾールは2日前を目安に中止する。出血時の対処が容易でない処置(ポリペクトミー、胃瘻造設など)、大手術(開腹手術など)の施行時は、アスピリンは手術の7日前に、クロピドグレルは手術の14日前に、チクロピジンは手術の10～14日前に、シロスタゾールは3日前を目安に中止する。休薬期間中の血栓症や塞栓症のリスクが高い例では、脱水回避、輸液、ヘパリン投与などを適宜考慮する。

●エビデンス

1. 抗血小板薬の有効性

抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減することが欧米人を中心とするデータベースにより示されている^{1, 2)} (Ia)。ただし、アスピリンおよびチクロピジンのnumber needed to treat (NNT: その治療をある期間続けることによって1人の患者が恩恵をこうむるために必要な投薬患者数)は約3年間の観察で26~28に過ぎない。またシロスタゾールも同じく3年の観察でNNTは18.7³⁾と降圧薬とほぼ同程度のNNTである。脳梗塞の再発予防には抗血小板薬の投与のみならず、高血圧症など他の危険因子の治療も重要である (Ib)。

2. アスピリン単独

アスピリンの脳梗塞再発予防効果は50~1,500mg/日いずれの用量であってもほぼ同等 (15%リスク低減)であるが⁴⁾ (Ia)、至適用量は75~325mg/日と考えられる²⁾ (Ia)。

一方、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)の報告では、アスピリンは脳卒中や一過性脳虚血発作 (TIA) 例における血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、あるいは致死性血管障害)の発生を22%低減するとしているが、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象がみられ1日75~150mgに最も大きな効果 (32%リスク低減)があり、75mg未満では有意な効果はないとされた¹⁾ (Ia)。

アスピリン (平均273mg/日)により、虚血性脳卒中再発の絶対リスクは1万人あたり39イベントまで低減し、再発は有意に減少する。同時に出血性脳卒中の絶対リスクは1万人あたり12イベントとなり有意に増加する。しかし、ほとんどの例でアスピリンの有用性 (再発予防効果)は、出血性脳卒中のリスクを上回るものと考えられている⁵⁾ (Ia)。なお欧米では一次予防症例ではリスク/ベネフィットが同等、二次予防ではベネフィット>リスクと理解され、二次予防症例における使用が推奨されている⁵⁾。リスクについての十分なインフォームドコンセントのもとに適応が決定されることが望ましい。

これらアスピリンに関するデータの大部分は欧米人を中心としたものであったが、日本人においてもアスピリンが脳梗塞再発を予防することが近年確認された^{6, 7)}。

3. チエノピリジン (クロピドグレル、チクロピジン)

ATTの報告では、チクロピジンとクロピドグレルはアスピリンと比べて血管イベント低減効果がそれぞれ12%、10%優っているが、ともに有意な差ではなかった²⁾ (Ia)。ただしチクロピジンとクロピドグレルを一括して解析すると、アスピリンとの差は有意となりアスピリンよりも優れた結果となる⁸⁾ (Ia)。

一方、脳梗塞 (発症後1週間以上、6か月以内)、心筋梗塞、動脈硬化性末梢血管疾患を有する19,185例を対象としたRCTであるCAPRIE試験において、脳梗塞、心筋梗塞、血管死の年間発症率は、クロピドグレル単独投与群 (75mg/日、1分服)で5.32%、アスピリン単独投与群 (325mg/日、1分服)で5.83%であり、クロピドグレル群の相対リスク低下率は8.7% (95%CI 0.3~16.5%) ($p=0.043$)であった⁹⁾ (Ib)。On-treatment解析による相対リスク低下率は9.4%、NNTは196人/年であった [実際の臨床例では絶対リスクがより高いことなどexternal validityを勘案すると、NNTは70人/年となる (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis Study Group)]。脳梗塞既往例のみについてみると、クロピドグレル群の虚血性脳卒中、心筋梗塞または血管死の発生の相対リスク低下率は7.3% ($p=0.26$)、脳卒中発生の相対リスク低下率は8% ($p=0.28$)であった⁹⁾。

ハイリスク例を対象としたサブ解析では、CAPRIE試験対象例のうち、さらに脂質異常

症合併、糖尿病合併、冠状動脈バイパス術既往、虚血性疾患既往、または複数血管床の障害を有する例における虚血性脳卒中、心筋梗塞、血管死、または虚血性イベントや出血による再入院の発生率は、いずれの群でもクロピドグレルの効果はアスピリンよりも優れており、さらにCAPRIE試験対象例における効果をも上回った¹⁰⁾。また症候性動脈硬化性疾患(虚血性脳卒中あるいは心筋梗塞)の既往を有するハイリスク例における虚血性脳卒中、心筋梗塞または血管死の発生率(3年間)は、クロピドグレル群20.4%、アスピリン群23.8%。クロピドグレル群の相対リスク低下率は14.9%であった(95%CI 0.2~7.0%)($p=0.045$)(NNTは3年の観察で29)¹¹⁾。但しこの研究の対象には日本人は含まれていない。

非心原性脳梗塞例を対象としたわが国からの報告では、クロピドグレル(75mg/日)はチクロピジン群(200mg/日)よりも有意に安全性が高く($p<0.001$)、一方、効果に有意な差異は認めなかった^{12, 13)}(**Ib**)。なお本試験において日本人に好発したイベントは欧米人ではほとんど観察されていない肝障害であった²⁾。

CAPRIE試験での安全性に関しては、クロピドグレル群ではアスピリン群よりも消化管出血が有意に少なく、逆に発疹と下痢は多少多いものの、両群の間に大きな差はなかった；[発疹：クロピドグレル群6.0% vs. アスピリン群4.6%($p<0.001$)]、[下痢：4.46% vs. 3.36%($p<0.001$)]、[消化管出血：0.49% vs. 0.71%($p=0.05$)]^{9, 14)}(**Ib**)。CAPRIE試験には日本人症例が含まれていないこと、日本人を対象とした無作為二重盲検試験では欧米人にはほとんど見られなかった肝機能障害が多かったこと、など欧米データの本邦への持ち込みにあたっては人種差を十分に考慮する必要がある²⁾。

4. シロスタゾール

Cilostazol Stroke Prevention Study(CSPS)では、シロスタゾール(200mg/日、2分服)はプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有し(プラセボ群に比し41.7%低減)、層別解析ではラクナ梗塞の再発予防に有効であった^{3, 15)}(**Ib**)。計算されたNNTは約3年で18.7であった。最近中国から報告されたCilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention(CASISP)試験では、シロスタゾール(200mg/日、2分服)の脳卒中再発低減効果はアスピリン群(100mg/日、1分服)と同等であり(ハザード比 0.62)、脳出血合併率はアスピリン群よりも有意に少なかったという¹⁶⁾(**Ib**)。

5. 抗血小板薬相互の併用

ATTの報告では、ジピリダモールとアスピリンの血管イベント低減効果はほぼ同様であった。さらにアスピリン単独とアスピリン・ジピリダモールの併用、あるいはアスピリン・チクロピジンの併用との間に有意な差はなかった¹⁾(**Ia**)。

低用量のアスピリン(50mg/日、2分服)およびジピリダモール徐放薬(400mg/日、2分服。保険適応外。本邦ではジピリダモールは150mg錠しかなく、400mg/日の投与は非現実的である)は、それぞれ単独でもプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を示したが(それぞれ18%、16%)、両者の併用により脳卒中の低減効果は37%まで高まった(ESPS-2)^{17, 18)}(**Ib**)。この併用により脳卒中再発の時期は遅くなるが、その重症度の軽減効果はなかった^{19, 20)}(**Ib**)。またサブ解析では、両者併用による脳卒中低減効果は、ハイリスク例で有意に高まった²¹⁾(**Ib**)。なおジピリダモールによる頭痛は、初期投与量を減量することで軽減することが示されている²²⁾(**Ib**)。

アスピリン(990~1,500mg/日)は単独でもプラセボ群に比し脳卒中再発低減効果(15%、非有意)を示したが、アスピリン(800~990mg/日)とスルフィンピラゾン(800mg/日)また

はジピリダモール(225mg/日)の併用により、プラセボ群に比し有意な脳卒中再発低減効果(39%)を示したという報告がある²³⁾(Ia)。しかし併用群でのみ消化管出血または消化性潰瘍が350%増加した。

The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes(ProFESS)試験は、脳梗塞例(52%はラクナ梗塞、32%はアジア人種)を対象に、併用群[アスピリン50mg/日とジピリダモール徐放剤(本邦未承認)400mg/日]とクロピドグレル75mg/日単独投与群の脳卒中再発予防効果を比較したRCTである²⁴⁾(Ib)。併用群のクロピドグレル単独投与群に対する非劣性は証明されなかったが、その効果は両群で同様であった。また頭蓋内出血の発現頻度は、クロピドグレル単独投与群よりもアスピリンとジピリダモール徐放剤の併用群の方が多かった(ハザード比1.42)。

アスピリンとクロピドグレルの併用に関しては欧米で行われたMATCH(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent TIA or ischemic stroke)試験がある²⁵⁾(Ib)。MATCH試験は、3か月以内にTIAまたは脳梗塞を発症した高リスク例[脳梗塞・心筋梗塞既往、狭心症症状ある末梢血管疾患または糖尿病(脳梗塞既往例の約半数はラクナ梗塞に相当)]を対象に、併用群(クロピドグレル75mg/日+アスピリン75mg/日、3,800例)とクロピドグレル単独投与群(クロピドグレル75mg/日+プラセボ、3,800例)の効果を比較したRCTである。18か月間の経過観察で、一次エンドポイント(血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中初発、急性虚血性イベントによる再入院)に関して、両群に有意な差異は認められなかった。さらに出血性合併症については、軽微な出血のみならず生命を脅かす出血も併用群で有意に多くみられた。

やはり欧米人を中心にアスピリンとクロピドグレルの併用の効果について検討したCHARISMA(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance)試験は、アテローム血栓症ハイリスク例(冠動脈疾患、過去5年以内の虚血性脳卒中・TIA、末梢動脈疾患、アテローム血栓症のリスクを複数併せ持つが虚血性イベント未発症の例)を対象に、併用群(クロピドグレル75mg/日+アスピリン75~162mg/日)とアスピリン単独投与群(プラセボ+アスピリン75~162mg/日)の効果を比較したRCTである²⁶⁾(Ib)。一次有効性エンドポイント(心筋梗塞+脳卒中+血管死)の発生率に関して両群で有意な差異は認められなかったが、有症候例のみについてみると併用群6.9%、アスピリン単独投与群7.9%。併用群の相対リスク低下率12.5%($p=0.046$)であったことが報告されている。

一方、最近わが国から報告されたBAT(Bleeding with Antithrombotic Therapy) studyの結果では、アスピリンとチクロピジンの併用により重大な出血性合併症がアスピリン単独に比べて40%以上有意に増加することが示された(Ia)²⁷⁾。

6. アスピリンとワルファリンの比較

心原性脳塞栓症を除く脳梗塞例を対象とした研究では、アスピリン群(325mg/日)とワルファリン群(INR 1.4~2.8)でエンドポイント(非心原性脳梗塞再発またはあらゆる原因による死亡)に関して有意差はなかった(それぞれ16%、17.8%)²⁸⁾(Ib)。重篤な出血性合併症の頻度は100 patient-years(人・年)についてアスピリン群では1.49、ワルファリン群では2.22であった。エンドポイントまたは重篤な出血性合併症発現の頻度またはそれに至るまでの期間に関して両群で差はなく、ワルファリンは非心原性脳梗塞に対してもアスピリンの代用となり得ると結論されている。

7. その他の抗血小板薬

Sarpogrelateにも抗血小板作用があるが、通常の脳梗塞患者の再発予防効果はアスピリンが優れていることが、日本人を対象とした研究で示されている^{6, 7)}(Ib)。また軽微な抗血小板作用を有する脳循環代謝改善薬(イブジラスト、ニセルゴリン、イフェンプロジルなど)にも、脳梗塞再発予防効果がある可能性が示されている³⁾(Ib)。

8. 動脈病変に起因する脳梗塞

ESPRIT(the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)試験は、動脈病変に起因する軽症脳梗塞またはTIA(発症後6か月以内)に対するアスピリンおよびジピリダモール徐放薬併用の効果を検討したRCTである²⁹⁾(Ib)。平均3.5年間の観察期間で、アスピリン単独投与群(30~325mg/日)よりもアスピリン・ジピリダモール徐放薬(400mg/日、保険適応外)併用群は、一次エンドポイント(非致死性脳卒中・心筋梗塞血管死、重症出血性合併症)、虚血性イベントの発生率を有意に低減した(それぞれ、ハザード比0.80、95%CI 0.66~0.98、ハザード比0.81、95%CI 0.65~1.01)。しかし脱落率はアスピリン単独投与群で13%、併用群で34%におよび、主に頭痛によるものと考えられた。

動脈病変に起因する脳梗塞に対する抗凝固薬と抗血小板薬の再発予防効果のメタアナリシスでは、明確な結論は得られなかった³⁰⁾(Ia)。

9. 症候性頭蓋内主幹動脈狭窄性病変

発症後2週間以内の虚血性脳卒中例において、シロスタゾール200mg/日とアスピリン100mg/日併用群ではアスピリン単独投与群よりも、中大脳動脈あるいは脳底動脈の症候性狭窄性病変の進行が有意に抑制された³¹⁾(Ib)。

50~99%の頭蓋内主幹動脈狭窄を有する569例のTIA例または脳卒中例の検討では、ワルファリン投与群(INR 2.0~3.0)はアスピリン投与群(1,300mg/日)よりも有意に副作用発現率が高く、これらの例にはアスピリンが投与されるべきと結論された³²⁾(Ib)。

10. 抗血小板薬の中止・休業

長期アスピリン服用中の虚血性脳卒中例あるいはTIA例を対象とした症例対照研究では、アスピリン中止・休業に伴う虚血性脳卒中またはTIA発症のオッズ比は3.4(95%CI 1.08~10.63、 $p<0.005$)であり、特に冠動脈疾患を有する例におけるアスピリン中止・休業のリスクが示された³³⁾(III)。

抗血小板薬中止・休業に関連した脳卒中例は、対象としたすべての脳卒中例の4.49%を占めたに過ぎなかったが、これらの例は中止・休業後6~10日以内に発症していた³⁴⁾(III)。

11. 抗血小板薬投薬と発症・再発時重症度

1,643例の急性期虚血性脳卒中例あるいはTIA例を対象とした横断調査では、発症前のいずれかの抗血小板薬服用と、入院時あるいは入院1週間後の重症度(NIHSS)、入院後回復度との間に、何ら有意な関係は認められなかった³⁵⁾(III)。

引用文献

- 1) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002 ; 324 : 71-86
- 2) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. [published erratum appears in

- BMJ 1994 Jun 11, 308 : 1540]. BMJ 1994 ; 308 : 81-106
- 3) Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis* 2008 ; 26 : 63-70
 - 4) Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1248-1253
 - 5) He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998 ; 280 : 1930-1935
 - 6) Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS) : A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008 ; 39 : 1827-1833
 - 7) Shinohara Y, Nishimaru K, for the S-ACCESS study group. Sarpogrelate versus aspirin in secondary prevention of cerebral infarction : differential efficacy in diabetes? Subgroup analysis from S-ACCESS. *Stroke* 2009 ; 40 : 2862-2865
 - 8) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784
 - 9) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-1339
 - 10) Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations : lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2106-2110
 - 11) Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004 ; 35 : 528-532
 - 12) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, et al. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008 ; 25 : 40-49
 - 13) Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients : combined results of two Phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009 ; 256(6) : 888-897
 - 14) Creager MA. Results of the CAPRIE trial : efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998 ; 3 : 257-260
 - 15) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000 ; 9 : 147-157
 - 16) Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke : a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 494-499
 - 17) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996 ; 143 : 1-13
 - 18) Forbes CD. European stroke prevention study 2 : dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997 ; 51 : 205-208
 - 19) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Second European Stroke Prevention Study : antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 1999 ; 99 : 54-60
 - 20) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Antiplatelet

treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. European Stroke Prevention Study 2 Working Group. *Neurology* 1999 ; 53 : 825-829

- 21) Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 403-408
- 22) Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 258-262
- 23) Sze PC, Reitman D, Pincus MM, Sacks HS, Chalmers TC. Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke : meta-analysis of the randomized control trials. *Stroke* 1988 ; 19 : 436-442
- 24) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1238-1251
- 25) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
- 26) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1706-1717
- 27) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1740-1745
- 28) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1444-1451
- 29) Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1665-1673
- 30) Algra A, De Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3) : CD001342
- 31) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis : the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005 ; 36 : 782-786
- 32) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1305-1316
- 33) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1217-1220
- 34) Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004 ; 62 : 1187-1189
- 35) Greisenegger S, Tentschert S, Weber M, Ferrari J, Lang W, Lalouschek W. Prior therapy with antiplatelet agents is not associated with outcome in patients with acute ischemic stroke/TIA. *J Neurol* 2006 ; 253 : 648-652

4. 脳梗塞慢性期

4-2. 再発予防のための抗血小板療法 (2) 心原性脳塞栓症

推奨

心原性脳塞栓症の再発予防は通常抗血小板薬ではなく抗凝固薬ワルファリンが第一選択薬である(グレードA)、ワルファリン禁忌の例にのみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する(グレードB)。

●エビデンス

心原性脳塞栓症の再発は、ワルファリン(INR 2.5~4.0)により有意に低減する(プラセボ群に比し66%低減)¹⁾(Ib)。アスピリン(300mg/日)も心原性脳塞栓症の再発を15%低減するが、この効果は有意ではない¹⁾(Ib)、²⁾(Ia)。

Cochrane Database Syst Revのメタアナリシスでは、非リウマチ性心房細動に伴った軽症脳梗塞例やTIA例の再発予防効果は、抗凝固薬が抗血小板薬に勝っていた³⁾(Ia)。

引用文献

- 1) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet 1993 ; 342 : 1255-1262
- 2) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 1998 ; 51 : 674-681
- 3) Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. Cochrane Database Syst Rev 2004(4) : CD000187

4. 脳梗塞慢性期

4-3. 再発予防のための抗凝固療法

推 奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)患者の再発予防では、ワルファリンが第一選択であり、INRを2.0～3.0に維持することが推奨される(グレードA)。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR 1.6～2.6が推奨される(グレードB)。出血性合併症はINR 2.6を超えると急増する(グレードB)。
2. リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例にはINR 2.0～3.0が推奨される(グレードA)。
3. 機械人工弁を持つ患者では、INR 2.0～3.0以下にならないようコントロールすることが推奨される(グレードA)。
4. ワルファリン治療開始の時期に関しては、脳梗塞発症後2週間以内が一つの目安となる。しかし大梗塞例や血圧コントロール不良例、出血傾向例など、投与開始を遅らせざるを得ない場合もある(グレードC1)。
5. ワルファリン禁忌例にはアスピリンが適応となるが、ワルファリンと比べてその効果は明らかに劣る(グレードB)。
6. 出血時の対処が容易な処置・小手術(抜歯など)の施行時は、ワルファリンの内服続行が望ましい。消化管内視鏡検査・治療施行時は、ワルファリンを3～4日間休薬する。血栓・塞栓のリスクが低い症例における4～5日以内のワルファリン休薬では、ヘパリン投与などの橋渡し治療は通常行わない。血栓症や塞栓症のリスクが高い例では、脱水回避のための輸液、ヘパリン投与(橋渡し)などを症例に応じて考慮する(以上、グレードC1)。

(附記)

- 1) ワルファリン投与中は、薬剤アドヒアランスの評価と対応、食生活や服薬指導、INRモニタリングを十分に行う。頭部MRI T2*強調像(特にflip角の小さいgradient echo法)は脳微小出血(microbleeds)の検出に有効で、潜在的な出血性病変合併の評価に有用である。
- 2) ワルファリンの服薬により、頭蓋内出血、輸血を必要とする出血などの重篤な出血性合併症が増加することに注意を要する。ワルファリンの服薬開始にあたって出血リスクと比較して血栓イベントの予防を重視する方針に関する十分な説明をする必要がある。
- 3) 大手術時の周術期ワルファリン休薬に関しては、日本循環器学会ほかによる『循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン』(Circ J 2004; 68[Suppl IV]: 1195-1196)を参照(以下、要旨抜粋)。
手術の3～5日前までにワルファリンを中止し、ヘパリンに変更して活性化部分トロンボプ

ラスチン時間 (APTT) を正常対照値の1.5~2.5倍に調整する。手術の4~6時間前からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリン効果を中和する。いずれの場合にも手術直前に必ずAPTTを確認する。術後は可及的速やかにヘパリンを再開する。病態が安定したらワルファリンを再開し、INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する。

- 4) 内視鏡検査・治療時の周術期ワルファリン休業に関しては、日本消化器内視鏡学会による「内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針」(Gastroenterol Endosc 2005; 47: 2691-2695)を参照(以下、要旨抜粋)。

高危険手技の場合、INR 1.5以下であることを確認(低危険手技では望ましい)。抗凝固療法の再開は後出血を含め出血の危険性がなくなった時点。血栓塞栓の危険性が高い症例にはヘパリン置換も考慮。内視鏡治療はヘパリン点滴中止後4~6時間経過してから開始し、内視鏡治療終了後2~6時間経過してからヘパリンを再開する。ワルファリン治療は一般的には内視鏡治療を行った当日夜に再開し、INRが治療域に達するまでヘパリンの併用を4~5日行う。

●エビデンス

European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)試験では、NVAFを伴う脳梗塞またはTIA例について検討した結果、年間脳梗塞発症率は対照群12%に比べてワルファリン群(INR 2.5~4.0) 4%と有意に少なく、ワルファリンの再発予防効果が示されている¹⁾(**Ib**)、^{2,3)}(**Ia**)。出血性合併症は、対照群に比べてワルファリン群で有意に多い¹⁾(**Ib**)。ワルファリン群とアスピリン群の比較試験では、NVAF患者の脳卒中発症のリスク低下率はアスピリン群22%に比べてワルファリン群62%、年間脳梗塞再発のリスク低下率はアスピリン群2.5%に比べてワルファリン群8.4%であり、ワルファリンの有効性が示されている⁴⁾(**Ia**)。

非塞栓性の脳梗塞またはTIAでは、抗凝固療法の有効性は明らかではない⁵⁾(**Ia**)。

低用量ワルファリン群(INR 1.4~2.0)の検討では、NVAFのある脳梗塞の再発は3.9%であるが、常用量群(INR 2.0~3.0)では再発がなかったとされる⁶⁾(**Ib**)。Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (VA-SPINAF)試験では、脳梗塞年間再発率は低用量ワルファリン群(INR 1.2~1.5)で0.9%、プラセボ群で4.3%、脳出血合併は低用量ワルファリン群の1例のみ、他の重大な出血性合併症の年間発生率は低用量ワルファリン群で1.3%、プラセボ群で0.9%であり、低用量ワルファリンの有効性が示された⁷⁾(**Ib**)。

一方、Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III)試験では、NVAFのある脳梗塞の再発は固定ワルファリン群(INR 1.2~1.5に調整後、投与量を固定し、アスピリン325mg/日を併用)では11.9%であるが、常用量群(INR 2.0~3.0)は3.4%と有意に低く、重篤な出血性合併症では差がなかった⁸⁾(**Ib**)。NVAFのある脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群と非再発群のINRを比較した場合、INR 2.0未満では脳梗塞の再発率が有意に高く、INR 4.0~5.0では出血性イベントが多いので、脳梗塞再発予防のINRは2.0~3.0を目標にするべきとされた⁹⁾(**Ia**)、^{6, 8)}(**Ib**)。

脳梗塞再発時の重症度軽減効果に関して、ATRIA (AnTicoagulation and risk factors in Atrial Fibrillation)試験のサブ解析では、ワルファリン服用中の脳梗塞発症・再発例の62%がINR<2.0であり、死亡または重症脳梗塞例の割合は高用量ワルファリン群(入院時INR≥2.0)で5%、低用量ワルファリン群(INR<2.0)で15%(INR<1.5の例とINR 1.5-1.9の例に有意差なし)、アスピリン群(用量の記載なし)で13%であった¹⁰⁾(**Ia**)。したがってNVAF例にワルファリンを投与する場合、脳梗塞発症・再発予防および重症化軽減のため

に、 $\text{INR} \geq 2.0$ が望まれ、 $\text{INR} < 2.0$ の場合、その効果はアスピリンと同等に留まると結論された。

厳密なinclusion criteria、exclusion criteriaの下に症例が登録されるランダム化比較試験では非弁膜症心房細動症例の血栓イベント発症予防におけるワルファリンの優位性が示されている。一方、実臨床の条件では冠動脈疾患を併発した心房細動症例など既に抗血小板薬による治療をベースラインとして使用されている症例におけるワルファリンの適否の判断が必要となる場合が多い。世界44か国から日本人5,000例以上を含む6万8千例以上の症例が登録されたREduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registryでは心房細動を合併した6,814例の53.1%が経口抗凝固薬の治療介入を受けていた¹¹⁾。53.1%の症例が抗凝固介入を受けていた心房細動合併症例では1年間の観察期間内に6.7%の症例が心血管死亡/心筋梗塞/脳梗塞を発症し、1.5%の症例が輸血、入院を要する重篤な出血性合併症を発症した。心房細動非合併症例の心血管死亡/心筋梗塞/脳梗塞の発症率3.9%、輸血、入院を要する出血性合併症も0.8%と心房細動症例よりも高率であった¹¹⁾。血栓リスクの高い心房細動症例において重篤な出血性合併症のリスクも高くなるためワルファリン開始時に十分に説明をすることが極めて重要となる。脳血管あるいは心血管疾患のために経口抗血小板薬またはワルファリンの投与を受けている外来患者4,009例の日本人症例を対象とし、重篤な出血イベントの発症リスクを検討したBleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) studyにおいても、一次エンドポイントである命に関わる出血または大出血の初発は抗血小板薬単独群の1.21%/年に対して、抗血小板薬併用群では2.00%/年、ワルファリン単独群では2.06%/年、ワルファリン+抗血小板薬併用群では3.56%/年とワルファリン使用による重篤な出血性合併症の発症リスクの増加が示されている¹²⁾。ワルファリンによる予防介入は出血リスクの増加を受け入れられる症例に十分なインフォームドコンセントのもとに施行すべきである。

本邦の研究では、NVAfのある脳梗塞およびTIA患者において低用量ワルファリン群($\text{INR} 1.5 \sim 2.1$ 、目標1.9)と常用量群($\text{INR} 2.2 \sim 3.5$ 、目標2.5)では脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めたため、高齢者においては $\text{INR} 1.5 \sim 2.1$ の低用量群のほうが常用量群より安全であるとされた¹³⁾ (Ib)。また重篤な脳塞栓症および出血性合併症の予防のためには高齢者ではワルファリンの至適治療域は $\text{INR} 1.6 \sim 2.6$ とし、2.6を超えないほうが良いと結論されている¹⁴⁾ (IIa)。機械人工弁のある患者は、 $\text{INR} 2.5 \sim 3.5$ を目標に抗凝固療法を実施する¹⁵⁻¹⁷⁾ (Ib)が、本邦では欧米に比べて $\text{INR} 1.6 \sim 2.8$ と緩和な治療域で行われている施設もある¹⁸⁾ (IIb)。

ワルファリン治療開始の時期に関しては、高度のエビデンスはまだない。代表的なRCTであるEAFIT試験では脳梗塞発症後2週間以内にワルファリン投与が開始されている¹⁾。

大腸内視鏡、歯科・眼科手術といった外来手技に際してワルファリンが休薬された1,293例(平均年齢72歳)の検討では、ワルファリン休薬が5日間以内の症例の血栓塞栓症発生率は0.4%であったが、7日間以上の休薬では2.2%であった。また大出血合併例は6例(0.6%)あり、このうち4例は低分子ヘパリンによる橋渡し治療を受けた例であった。また大規模ではないが重大な出血を合併した17例(1.7%)のうち、10例が橋渡し治療を受けていたとの報告もある¹⁹⁾ (IIb)。

引用文献

- 1) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 ; 342 : 1255-1262
- 2) Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 1995 : CD000185
- 3) Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 1996(1) : CD000187
- 4) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 492-501
- 5) Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 1997(4) : CD000248
- 6) Klein KL, Berdeaux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, et al. Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation : a pilot study. *South Med J* 1995 ; 88 : 1136-1139
- 7) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Jan 14 ; 328 : 148]. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1406-1412
- 8) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996 ; 348 : 633-638
- 9) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 540-546
- 10) Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1019-1026
- 11) Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008 ; 156 : 855-863, 863 e2
- 12) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1740-1745
- 13) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821
- 14) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-1188
- 15) Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988 ; 1 : 1242-1245
- 16) Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in

- patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1990 ; 322 : 428-432
- 17) Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1991 ; 101 : 427-431
 - 18) Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, Kitamura M, Endo M, Nagashima M, et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. Ann Thorac Surg 1994 ; 57 : 697-703
 - 19) Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 63-69

4. 脳梗塞慢性期

4-4. 脳代謝改善薬、脳循環改善薬

推 奨

従来、脳梗塞後遺症の軽減に頻用された脳循環代謝改善薬は、再評価により適応薬剤が大幅に減少し、また適応症も一部変更となった。したがって、患者の症候から適応を十分に考えて脳循環・代謝改善薬は使用する必要がある(グレードB)。

(附記)

再評価の結果、脳梗塞後遺症の諸症状に対して保険適応を有する狭義の脳循環代謝改善薬は、イブジラスト、ニセルゴリン、イフェンプロジルのみとなった。イブジラストおよびイフェンプロジルは、脳梗塞後の広義のめまいに対して有効である。ニセルゴリンは認知障害に有効とされるが¹⁾、脳血管障害後の認知障害に有効か否かは確証はない。

●エビデンス

本邦で(1996年当時)発売中ないし発売が予定されていた諸種の脳循環代謝薬に関する14のランダム化比較試験に対するメタアナリシスの結果、実薬群はプラセボ群に比し有意に脳梗塞後の全般改善度を改善した²⁾。また実薬群はプラセボ群に比し有意に脳梗塞・脳出血後の自覚症状・精神症候を改善したが、神経症候と日常生活動作(ADL)に対する有効性は相対的に低かった²⁾(Ia)。しかし、その後行われた再評価試験により多くの薬剤は個々の検討では有用性を証明し得なかった。

その中で脳梗塞後遺症にみられる“めまい”に対してイブジラストが有効であることが、プラセボ対照二重盲検比較試験による再評価試験で示されている³⁾(Ib)。

メタアナリシスの結果では、一般の認知障害に対してニセルゴリンが有効である可能性が示された¹⁾(Ia)。

また少なくともイブジラスト、イフェンプロジル、ニセルゴリンなどの薬剤は多少なりとも抗血小板薬作用をもつためか、単独で脳梗塞再発防止の可能性が示されている⁴⁾。

引用文献

- 1) Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2001 (4) : CD003159
- 2) 篠原幸人, 折笠秀樹. メタアナリシスを用いた脳循環代謝改善薬臨床効果の再検討. 脳卒中 1997 ; 19 : 308-317
- 3) 篠原幸人, 楠正, 中島光好. 脳梗塞後遺症としての“めまい”に対するibudilastの有用性に関する研究 run-in period法を用いたplacebo対照二重盲検比較試験. 神経治療学 2002 ; 19 : 177-187
- 4) Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. Cerebrovasc Dis 2008 ; 26 : 63-70

4. 脳梗塞慢性期

4-5. 抗うつ薬

推 奨

脳卒中後うつ状態に対して、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を含む抗うつ薬の投与が推奨される(グレードA)。

●エビデンス

脳卒中後うつ状態は、三環系抗うつ薬ノルトリプチリン¹⁾(Ⅱa)あるいは塩酸トラゾドン²⁾(Ⅱb)により有意に改善される。脳卒中後うつ状態が治療(主にノルトリプチリン)により改善した例では、改善しなかった例(主にプラセボ群)に比べて、併存する認知機能の改善が有意に大きかった³⁾(Ⅱa)。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)fluoxetine(本邦未承認)は、脳卒中発症後3か月未満の例にみられるpost-stroke depression(PSD)を明らかな副作用なく有意に改善し⁴⁾(Ⅱb)、さらに脳卒中発症後2週以内の早期投与で、18か月後のうつ症状を有意に改善した⁵⁾(Ⅱb)。ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(NRI)reboxetine(本邦未承認)は、retarded depressionに分類される患者を明らかな副作用なく有意に改善した⁶⁾(Ⅱb)。またSSRI citalopram(本邦未承認)に光療法を併用することで治療開始4週後のPSDを有意に改善した⁷⁾(Ⅱb)。1984年から2006年までに発表された16件のRCTのメタアナリシスでは、抗うつ薬治療によりPSDは有意に改善されるが、神経脱落症状やADLの改善には寄与しないという結果が得られている⁸⁾(Ⅱa)。

引用文献

- 1) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression : a double-blind study. Lancet 1984 ; 1 : 297-300
- 2) Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. Arch Neurol 1986 ; 43 : 763-765
- 3) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression : a double-blind treatment trial. Stroke 2000 ; 31 : 1482-1486
- 4) Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression : a double-blind placebo-controlled study. Stroke 2000 ; 31 : 1829-1832
- 5) Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. J Neurol 2003 ; 250 : 347-351
- 6) Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by “retarded” post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. Arch Gerontol Geriatr 2005 ; 40 : 275-285
- 7) Sondergaard MP, Jarden JO, Martiny K, Andersen G, Bech P. Dose response to adjunctive light therapy in citalopram-treated patients with post-stroke depression. A randomised, double-blind pilot study. Psychother Psychosom 2006 ; 75 : 244-248
- 8) Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression : a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006 ; 40 : 2115-2122

4. 脳梗塞慢性期

4-6. 嚥下性肺炎の予防

推 奨

嚥下造影検査(VF検査)あるいは水飲みテストで誤嚥の危険が高いと判断された場合、適切な食物摂取法および予防法を考慮することが推奨される(グレードB)。嚥下障害による誤嚥性肺炎の予防にACE阻害薬(保険適応外)、シロスタゾール(保険適応外)の投与を考慮しても良い(以上、グレードC1)。

●エビデンス

脳卒中に感染症を合併することはまれではなく、呼吸器感染症(22%)は尿路感染症(24%)について多い¹⁾。嚥下障害を有する脳卒中患者では誤嚥性肺炎の危険があるため、食事を開始するにあたっては適切な評価が重要である。嚥下障害の評価方法としては、X線透視下で行う嚥下造影検査(VF検査: videofluoroscopic swallow examination)^{2,3)}(Ⅱa)、ベッドサイドで簡便にできる水飲みテストが有用であり⁴⁾(Ⅱb)、それらの検査で誤嚥の危険が高いと判断されれば、適切な食物摂取法および予防法を考慮する必要がある⁵⁾。嚥下障害を有する脳卒中患者に対する早期(入院7日以内)の経鼻胃管栄養は6か月後の死亡率を低下させる可能性があるが、早期の経鼻胃管栄養に対するPEG造設の有用性は認められない⁶⁾。嚥下障害を有する脳卒中患者における発症7日以内の嚥下と食事に対する介入は6か月後の予後を改善し、肺感染症を減らす⁷⁾。また脳卒中患者における肺炎は、ACE阻害薬⁸⁻¹⁰⁾(Ⅱb)、抗血小板薬シロスタゾール¹¹⁾(Ⅱb)、アマンタジン¹²⁾(Ⅲ)により減少することが報告されているが、日本人あるいはアジア人種のための報告である。

引用文献

- 1) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, et al. Medical complications after stroke : a multicenter study. Stroke 2000 ; 31 : 1223-1229
- 2) Horner J, Massey EW. Silent aspiration following stroke. Neurology 1988 ; 38 : 317-319
- 3) Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. Postgrad Med J 2006 ; 82 : 383-391
- 4) DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. Arch Neurol 1992 ; 49 : 1259-1261
- 5) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007 ; 38 : 1655-1711
- 6) Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005 ; 365 : 764-772
- 7) Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke : a

- randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 31-37
- 8) Arai T, Sekizawa K, Ohrai T, Fujiwara H, Yoshimi N, Matsuoka H, et al. ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. *Neurology* 2005 ; 64 : 573-574
 - 9) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, et al. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J* 2007 ; 29 : 218-220
 - 10) Ohkubo T, Chapman N, Neal B, Woodward M, Omai T, Chalmers J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 1041-1045
 - 11) Shinohara Y. Antiplatelet cilostazol is effective in the prevention of pneumonia in ischemic stroke patients in the chronic stage. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 57-60
 - 12) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H. Amantadine and pneumonia. *Lancet* 1999 ; 353 : 1157

4. 脳梗塞慢性期

4-7. 頸動脈内膜剥離術
(CEA: carotid endarterectomy)

推 奨

1. 症候性頸動脈高度狭窄(>70%、NASCET法)では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剥離術を行うことが推奨される(グレードA)。
2. 症候性頸動脈中等度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剥離術を行うことが推奨される(グレードB)。
3. 無症候性頸動脈高度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剥離術を行うことが推奨される(グレードB)。
4. 症候性頸動脈軽度狭窄あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄において、頸動脈プラークの不安定化や潰瘍形成が認められる場合は、頸動脈内膜剥離術を行うことは考慮しても良いが、それを行うことに十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

注1: 本項と関連する「V. 無症候性脳血管障害 3-2. 無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞」p227を参照。

●エビデンス

狭窄率50%以上すなわち中等度ないし高度の症候性頸動脈狭窄病変に対しては、内科的治療(抗血小板薬と脂質異常症改善薬を含む最良の内科的治療)+頸動脈内膜剥離術のほうが、最良の内科的治療よりも脳卒中再発予防効果が優れている¹⁻⁸⁾(Ia-Ib)。とりわけ70%以上の症候性頸動脈狭窄病変では、双方の治療効果に関する差はより明らかである^{1-3, 6-8)}(Ia-Ib)。

狭窄率50%未満の症候性頸動脈軽度狭窄病変あるいは無症候性の中等度ないし軽度狭窄病変に対して、頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかではない^{1-3, 7, 8)}。

狭窄率60%以上の無症候性頸動脈狭窄病変に対しては、内科的治療(抗血小板療法を含む最良の内科的治療)+頸動脈内膜剥離術と内科的治療単独とを比較すると前者のほうが脳卒中再発予防効果が優れている^{2, 9, 10)}(Ib)。ただし無症候性狭窄に対する頸動脈内膜剥離術の施行には3%以下の低い合併症発生率で治療できるという高い水準を持つ術者と施設が要求される^{2, 9, 10)}。不安定プラークや潰瘍性病変が脳卒中発症のリスクとなるとの報告があるが^{8, 11, 12)}、手術適応に反映させる十分なエビデンスはない。

米国のCEA治療ガイドラインによると手術の適応として^{13, 14)}

- ①症候性頸動脈狭窄: 手術リスクが6%以下の場合

- 1) Proven indications(最適応)
 - ・過去 6 か月以内のTIAまたは軽症の卒中発作で70%以上の狭窄
- 2) Acceptable but not proven indications(適応)
 - ・過去 6 か月以内のTIA、または軽症あるいは中等症の卒中発作で50～60%の狭窄
 - ・進行性脳卒中で70%以上の狭窄
 - ・冠動脈バイパスが必要な例で、TIAを起こした70%以上の狭窄
- ②無症候性頸動脈狭窄：手術合併症が3%以下の場合
 - 1) Proven indications(最適応)
 - ・60%以上の狭窄
 - 2) Acceptable but not proven indications(適応)
 - ・冠動脈バイパスが必要な例で60%以上の狭窄
 を挙げている。

引用文献

- 1) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1415-1425
- 2) Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Lancet 1995 ; 345 : 209-212
- 3) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998 ; 351 : 1379-1387
- 4) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995 ; 273 : 1421-1428
- 5) Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med 1993 ; 328 : 221-227
- 6) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. JAMA 1991 ; 266 : 3289-3294
- 7) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1991 ; 325 : 445-453
- 8) Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Warlow CP. Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke 1994 ; 25 : 2440-2444
- 9) Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Stroke 1989 ; 20 : 844-849
- 10) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms : randomised controlled trial. Lancet 2004 ; 363 : 1491-1502
- 11) Aburahma AF, Thiele SP, Wulu JT Jr. Prospective controlled study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. J Vasc Surg 2002 ; 36 : 437-442
- 12) Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of

fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation* 2002 ; 105 : 181-185

- 13) Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy : a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998 ; 97 : 501-509
- 14) Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998 ; 29 : 554-562

4. 脳梗塞慢性期

4-8. 頸動脈ステント留置術
(CAS: carotid artery stenting)

推 奨

1. 内頸動脈狭窄症において、頸動脈内膜剥離術の危険因子(表)を持つ症例に対して、頸動脈ステント留置術を行うことが奨められる(グレードB)。
2. 内頸動脈狭窄症において、頸動脈内膜剥離術の危険因子を持たない症例においては、頸動脈ステント留置術を行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

内頸動脈狭窄症で、頸動脈内膜剥離術(CEA)の治療成績を不良にする因子(表)を持つ症例に対して、遠位塞栓を予防するprotection deviceを使用した頸動脈ステント留置術(CAS)は、CEAに劣らない短期および長期治療効果および安全性が証明された^{1, 2)} (Ib)

一方、CEAの危険因子を有する群に限定しないCASは、推奨するための十分なエビデンスがまだ集積されていない³⁻⁷⁾ (III)。米国と欧州で、CASとCEAを比較するprospective randomized controlled trialが現在進行中である^{8, 9)}。

表 SAPHIRE研究で規定されたCEA危険因子(少なくとも1つが該当)¹⁾

- 心臓疾患(うっ血性心不全、冠動脈疾患、開胸手術が必要、など)
- 重篤な呼吸器疾患
- 対側頸動脈閉塞
- 対側喉頭神経麻痺
- 頸部直達手術、または頸部放射線治療の既往
- CEA再狭窄例
- 80歳以上

(参考)¹⁾

SAPHIRE研究における適格基準は以下の通りであった
選択基準

1. 18歳以上
2. 片側または両側の動脈硬化性または再発頸動脈狭窄症
3. 血管撮影または頸部超音波検査で確認された、症候性50%以上、無症候性80%以上の狭窄病変

除外基準

1. 48時間以内の虚血性脳卒中
2. 血管内血栓
3. 完全閉塞

4. カテーテル治療非適応
5. 9 mmを越える脳動脈瘤
6. 2 本以上ステントを必要とする病変
7. 出血性疾患の既往
8. 30日以内の外科治療の予定
9. 期待余命 1 年未満
10. 総頸動脈または腕頭動脈の起始部病変

(Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1493-1501)

Copyright©2004 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated and adapted with permission.

引用文献

- 1) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1493-1501
- 2) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1572-1579
- 3) Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006 ; 368 : 1239-1247
- 4) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1660-1671
- 5) Mehta RH, Zahn R, Hochadel M, Ischinger T, Jung J, Hauptmann KE, et al. Comparison of in-hospital outcomes of patients with versus without previous carotid endarterectomy undergoing carotid stenting (from the German ALKK CAS Registry). Am J Cardiol 2007 ; 99 : 1288-1293
- 6) Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, et al. The CAPTURE registry : results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. Catheter Cardiovasc Interv 2007 ; 69 : 341-348
- 7) Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices : a systematic review of the literature. Stroke 2003 ; 34 : 813-819
- 8) Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS, Ferguson RD, Brott TG, Howard G, et al. Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting : experience from the lead-in phase of CREST. J Vasc Surg 2004 ; 40 : 952-957
- 9) Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ. International carotid stenting study : protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. Cerebrovasc Dis 2004 ; 18 : 69-74

4. 脳梗塞慢性期

4-9. 慢性期経皮的血管形成術/
ステント留置術(頸部頸動脈以外)

推 奨

頸部内頸動脈以外の頭蓋外および頭蓋内動脈狭窄症に対して、血管形成術/ステント留置術を行うには、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

頸部内頸動脈以外の頭蓋外および頭蓋内動脈狭窄症に対する血管形成術やステント留置術についての報告は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており、勧告を行うための十分な資料がない(III)。

引用文献

- 1) Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses : the Wingspan study. Stroke 2007 ; 38 : 1531-1537
- 2) Albuquerque FC, Fiorella D, Han P, Spetzler RF, McDougall CG. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. Neurosurgery 2003 ; 53 : 607-616
- 3) Yu W, Smith WS, Singh V, Ko NU, Cullen SP, Dowd CF, et al. Long-term outcome of endovascular stenting for symptomatic basilar artery stenosis. Neurology 2005 ; 64 : 1055-1057
- 4) Marks MP, Marcellus ML, Do HM, Schraedley-Desmond PK, Steinberg GK, Tong DC, et al. Intracranial angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis : long-term follow-up. AJNR Am J Neuroradiol 2005 ; 26 : 525-530
- 5) Chow MM, Masaryk TJ, Woo HH, Mayberg MR, Rasmussen PA. Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis : midterm analysis of clinical and radiologic predictors of neurological morbidity and mortality. AJNR Am J Neuroradiol 2005 ; 26 : 869-874
- 6) Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYL VIA) : study results. Stroke 2004 ; 35 : 1388-1392
- 7) Lee JH, Kwon SU, Lee JH, Suh DC, Kim JS. Percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic middle cerebral artery stenosis : long-term follow-up. Cerebrovasc Dis 2003 ; 15 : 90-97
- 8) Brountzos EN, Petersen B, Binkert C, Panagiotou I, Kaufman JA. Primary stenting of subclavian and innominate artery occlusive disease : a single center's experience. Cardiovasc Intervent Radiol 2004 ; 27 : 616-623

4. 脳梗塞慢性期

4-10. EC-ICバイパス

推 奨

脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)再発予防の面から、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞、狭窄症を対象とし、周術期合併症がない熟達した術者により施行される場合は、以下の適応を満たした症例に限り、extracranial-intracranial (EC-IC) bypass術を考慮して良い(グレードB)。

(適応)

- ①内頸動脈系の閉塞性血管病変によるTIAあるいはminor strokeを3か月以内に生じた73歳以下のmodified Rankin Scaleが1あるいは2の症例。
- ②CTあるいはMRI上一血管支配領域に亘る広範な脳梗塞巣を認めず、脳血管撮影上、内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例。
- ③最終発作から3週間以上経過した後に行ったPETもしくは、SPECT(^{133}Xe あるいは ^{123}IMP)、cold Xe CTを用いた定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時血流量が正常値の80%未満かつアセタゾラミド脳血管反応性が10%未満の脳循環予備力が障害された例。

●エビデンス

症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞もしくは狭窄症全体でみた場合、脳梗塞、TIA再発に関し、バイパス術が薬物療法単独と比べて有効であるというエビデンスはない¹⁻³⁾(Ib)。アセタゾラミド脳血管反応性が低下している例やPETでの酸素摂取率が亢進している例では、虚血性脳卒中の再発の危険性が高い^{4, 5)}(III)。アセタゾラミド脳血管反応性が低下している例を対象とした共同研究(JET Study)の結果、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症に対し、CTあるいはMRI上一血管支配領域に渡る広範な脳梗塞巣を認めず、脳血管撮影でも一血管支配領域に渡る広範な脳梗塞巣を認めない例、脳血管撮影上、内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例、最終発作から3週間以上経過後に行ったPETもしくは、SPECT(^{133}Xe あるいは ^{123}IMP)、cold Xe CTを用いた定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時血流量が正常値の80%未満かつアセタゾラミド脳血管反応性が10%未満の脳循環予備力が障害された例では、外科的治療群が薬物療法群に対して有意に同側の脳梗塞再発率を下げた⁶⁾(Ib)。

引用文献

- 1) The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study) : methodology and entry characteristics. The EC/IC Bypass Study group. Stroke 1985 ; 16 : 397-406
- 2) Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. N Engl J Med 1985 ; 313 : 1191-1200

- 3) Haynes RB, Mukherjee J, Sackett DL, Taylor DW, Barnett HJ, Peerless SJ. Functional status changes following medical or surgical treatment for cerebral ischemia. Results of the extracranial-intracranial bypass study. JAMA 1987 ; 257 : 2043-2046
- 4) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 61 : 18-25
- 5) Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. J Neurosurg 1993 ; 79 : 483-489
- 6) JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果 (第二報). 脳卒中の外科 2002 ; 30 : 434-437