

脳梗塞の治療ガイドライン

出口健太郎^{a*}, 阿部康二^b

^a岡山大学病院 神経内科, ^b岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 神経内科学

Guidelines for treatment of ischemic stroke

Kentaro Deguchi^{a*}, Koji Abe^b

^aDepartment of Neurology, Okayama University Hospital, ^bDepartment of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

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、その約60%が脳梗塞による。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、超高齢化が進行するわが国において、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。日本脳卒中学会の「脳卒中治療ガイドライン2009」を中心に脳梗塞について解説し¹⁾、いくつか最近のトピックスを追記したい。

一過性脳虚血発作 (TIA ; transient ischemic attack)

1. TIA の重要性

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。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%となるといった報告から、TIA を正しく診断し、迅速に治療することが重要視されるようになった。

2. TIA の診断・治療

TIA 後の脳梗塞発症の危険度予測には、ABCD² score [A=age, B=

blood pressure, C=clinical features (weakness/speech disturbance/other symptoms), D=duration of symptoms and diabetes mellitus]が頻用されている(表1)²⁾。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, 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。

TIA の急性期再発防止のみの治

療のエビデンスは現在確立しておらず、実際に脳梗塞になった症例と混合しているスタディがほとんどで、TIA はその原因、病型にあわせた脳梗塞に準じて治療を行うことが推奨される。

脳梗塞急性期

1. 脳梗塞急性期の呼吸・循環・代謝・合併症管理

脳梗塞急性期の基本的な管理については表2に示す。血圧の管理は従来、収縮期血圧>220mmHg, または拡張期血圧>120mmHgの場合は降圧療法が推奨されているが、経静脈的血栓溶解療法を予定している場合には

表1 ABCD² score (文献2より改変引用)

	point
Age ≥60years	1
Blood pressure ≥140/90	1
Clinical feature unilateral weakness speech impairment without weakness	2 1
Duration ≥60min 10~59min	2 1
Diabetes	1
合計	7

TIA の入院の適応 (AHA/ASA Stroke council) 発症72時間以内の TIA で以下のいずれかに該当するとき

- ABCD²スコアが3点以上
- ABCD²スコアが2点以下で、外来での精査が2日以内に可能かどうか不明である
- ABCD²スコアが2点以下で、発作の原因が局在性の虚血であるという証拠がある

平成25年5月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7365
FAX: 086-235-7368
E-mail: degu@cc.okayama-u.ac.jp

収縮期血圧185mmHg以下ならびに拡張期血圧110mmHg以下にしておく必要がある。脳卒中専門病棟であるstroke care unit (SCU)における治療と脳卒中の予後との関係では、脳卒中急性期の症例は、専門医療スタッフがモニター監視下で、濃厚な治

療と早期からのリハビリテーションを計画的かつ組織的に行うことにより、死亡率の低下、在院期間の短縮、自宅退院率の増加、長期的なADLとquality of life (QOL)の改善を図ることでき、その有用性が示されている。

2. 脳梗塞急性期の薬物治療

脳梗塞急性期の薬物治療については、表3に示す。

トピックス1

発症から3時間以内の脳梗塞患者における遺伝子組み換え組織プラス

表2 脳梗塞急性期の管理

呼吸	低酸素血症のない患者への酸素投与 (グレードC2) 意識障害患者への気道確保, 人工呼吸管理 (グレードC1)
血圧	収縮期220mmHg以上, 拡張期120mmHg以上では降圧療法 (グレードC1) 血栓溶解療法予定患者では, 収縮期185mmHg以上, 拡張期110mmHg以上では降圧療法 (グレードB) 血圧高値では降圧薬使用前に, 痛み, 嘔気, 膀胱の充満の有無の確認, 著しい低血圧では輸液, 昇圧薬で速やかに是正 (グレードC1)
栄養	高血糖または低血糖では直ちに是正, 低栄養では十分なカロリーや蛋白質の補給 (グレードB)
抗脳浮腫療法	頭蓋内圧亢進を伴う重篤な脳梗塞の急性期に高張グリセロール静脈内投与 (グレードB)
感染症	積極的な感染症の予防と治療, 理学療法や呼吸リハビリテーションの積極的な施行による肺炎予防 (グレードB)
消化管出血	抗潰瘍薬 (H2受容体拮抗薬)の予防的静脈内投与 (グレードC1)
発熱	体温上昇時は解熱剤投与による体温下降 (グレードC1)
痙攣	14日以上経ってから痙攣が起こった例では繰り返すことが多いため, 継続的な治療 (グレードC1)
嚥下障害	嚥下造影検査 (VF検査) もしくは簡易スクリーニングとして水飲みテストの施行 (グレードB) 検査により誤嚥のリスクが高ければ, 適切な栄養摂取方法および予防の施行 (グレードB)
Stroke Care Unit (SCU)	脳卒中専門病棟 (SCU)での治療により, 死亡率低下, 在院期間短縮, 自宅退院率増加, 長期的なADLとQOLの改善 (グレードA)

表3 脳梗塞の主な治療 (超急性期~急性期~慢性期)

臨床病型	発症経過日数				
	4.5時間以内	4.5時間~2病日	2病日~7病日	8~14病日	15病日以降~外来
全病型 脳保護療法 エダラボン 30mg×2回/日 (グレードB)	急性期リハビリテーション (グレードA)				回復期リハビリテーション (グレードB) 維持期リハビリテーション (グレードA)
	ラクナ梗塞	rt-PA 静注 0.6mg/kg (グレードA)		オザグレナトリウム点滴静注 (800mg/回×2) (グレードB) 経口抗血小板薬 (アスピリン 160~300mg/日) (グレードA)	抗血小板療法 アスピリン 75~150mg/日 (グレードA) クロピドグレル 75mg/日 (グレードA) シロスタゾール 200mg/日 (グレードB)
アテローム血栓性脳梗塞	rt-PA 静注 0.6mg/kg (グレードA)		アルガトロバン静注 (発症48時間以内) (60mg/日×2日間+10mg/回×5日間) (グレードB)	オザグレナトリウム点滴静注 (発症48時間以降) (800mg/回×2) (グレードB)	脳循環代謝薬 イブジラスト, ニセルゴリン, イフェンプロジル (グレードB)
	8時間以内 血管内治療 (Merci, Penumbra) (グレードC1)		アルガトロバンもしくはオザグレナトリウム点滴 ヘパリンナトリウム点滴, 経口抗凝固薬		頸動脈内膜剥離術 (CEA) (グレードA) 頸動脈ステント留置術 (CAS) (グレードB)
心原性脳塞栓症	rt-PA 静注 0.6mg/kg (グレードA)	ヘパリンナトリウム持続点滴静注 (APTT 2~2.5倍) (グレードC1)		~7日以内に経口抗凝固薬	抗凝固薬 ワルファリン (PT-INRで調整) (グレードA) ダビガトラン 300mg/日 リバロキサバン 15mg/日 アピキサバン 10mg/日

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 NINDS rt-PA stroke study の成績に基づいて, 1996年に米国で認可され, 2005年から本邦でも開始された。また, 同じく発症後 3~4.5時間の治療開始可能例を登録した欧州での介入試験 ECASS III でもその有効性が示され, その他の試験の結果も併せて検討され³⁾, 本邦でも 2012年 8月 31日から rt-PA 投与は脳梗塞発症 4.5時間以内に変更された (rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版)。また, 本治療の同意を得る代諾者が不在で実施できないケースが問題であったが, 施設ごとで代諾者不在時の対応指針を確立していれば, 同意が得られなくても本治療を考慮してよいことになった。

トピックス 2

現在, 臨床で使用されている世界唯一の脳保護薬のエダラボンは, その強力なフリーラジカルスカベンジャー作用により, 脳梗塞に対して様々な作用を有している。ラット脳梗塞モデルでの研究では, rt-PA 投与

前にエダラボンを投与することにより, 血液脳関門を保護し, 出血性梗塞の発症を予防する可能性が示されている⁴⁾。現在, 臨床の現場においても, エダラボンの先行投与の効果について検討が進められている。

トピックス 3

脳梗塞超急性期の血管内治療のデバイスとして, 機械的血栓回収療法の Merci retrieval system と, 血栓吸引療法の Penumbra system が脳梗塞発症 8時間以内に行われるようになった。現在多くの施設で, rt-PA 静注療法が無効であった場合に, 血管内治療を併用するようになっていく。しかし, rt-PA 単独治療群と, rt-PA 治療と血管内治療の併用群で, 90日後の modified Rankin scale に差がないことが示され⁵⁾, 今後のさらなる検討が必要とされている。

脳梗塞慢性期

1. 脳梗塞慢性期の治療

脳梗塞慢性期の再発予防治療については, 抗血小板・抗凝固療法については, 表 3 に示す。また, 抗血小板・

抗凝固療法以外の再発予防治療については表 4 に示す。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) や慢性腎臓病 (CKD) への配慮も重要とされている。また, 回復期, 維持期のリハビリテーションも重要である (表 3)。

トピックス 4

シロスタゾールについては, ラクナ梗塞において有用であることが cilostazol stroke prevention study (CSPS) で示されていたが, さらに CSPS II において, 非心原性脳梗塞患者の脳卒中再発率がアスピリンと比較して有意に低下し, 出血イベントも 54%低下したことが示された⁶⁾。

トピックス 5

近年, 新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant drug : NOAC) が相次いで臨床の現場に登場している。非弁膜症性心房細動 (NVAF) に対して, 第 IIa 因子阻害薬のダビガトラン, 第 Xa 因子阻害薬のリバロキサバン, アピキサバンがその代表である。いずれもワルファリンで必要な PT-INR のモニターは不要

表 4 脳梗塞慢性期の再発予防 (抗血小板療法を除く) (文献 1 より改変引用)

高血圧症	血圧 140/90mmHg 未満を目標に降圧 (グレード A)
糖尿病	脳梗塞の再発予防に血糖のコントロールを推奨 (グレード C1) ビオグリタゾンによる糖尿病の治療は, 脳梗塞再発予防に有効 (グレード B)
脂質異常症	高用量スタチン系薬剤は再発予防に有効 (グレード B) 低用量スタチン系薬剤で治療中に, EPA 製剤併用は再発予防に有効 (グレード B)
飲酒, 喫煙	少量飲酒 (エタノール 1 日 24 g 未満) では脳梗塞の発症率を低下させ, 適量を超える (1 日 60 g 以上) と発症率増加 (グレード A) 禁煙は脳梗塞発症率を低下させる (グレード A)
メタボリックシンドローム・肥満	メタボリックシンドロームは脳梗塞の危険因子だが, その管理が再発予防に有効かどうかは不明 (グレード C1)
心房細動	非弁膜症性心房細動 (NVAF) を有する脳梗塞患者の再発予防にワルファリンが有効 (グレード A) 70 歳以上の NVAF のある脳梗塞もしくは TIA 患者では, やや低用量 (INR 1.6~2.6) が推奨 (グレード B)
ヘマトクリット高値	ヘマトクリット (Ht) 高値の治療を考慮してもよいが, Ht 低下療法の根拠はない (グレード C1)
睡眠時無呼吸症候群 (SAS)	SAS は脳卒中発症リスクを高めている可能性がある。SAS の治療による予防効果のエビデンスは不十分 (グレード C1)
慢性腎臓病 (CKD)	CKD は脳卒中の予知因子の一つで, 生活習慣改善と血圧管理が推奨 (グレード A)

で、納豆などのビタミンKを多く含有する食事摂取の制限を要さず、さらに塞栓症だけでなく出血イベントもワルファリンより抑制できることが示され、コストの問題はあるが、今後さらに使用症例が増えると思われる⁷⁾。

おわりに

脳梗塞の治療の進歩は目覚ましく、脳卒中治療ガイドライン2009が発表されてからも多くのエビデンスが報告され、つい最近、ガイドライン2015の作成が開始されたところである。日進月歩する脳梗塞診断・治療の開発、臨床応用にこれからも期待したい。

文 献

- 1) 脳卒中治療ガイドライン2009, 脳卒中合同ガイドライン委員会. <http://www.jsts.gr.jp/jss08.html> (2013年5月閲覧)
- 2) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* (2007) 369, 283-292.
- 3) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, et al.: Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ecass, atlantis, ninds, and epithet trials. *Lancet* (2010) 375, 1695-1703.
- 4) Yamashita T, Kamiya T, Deguchi K, Inaba T, Zhang H, Shang J, Miyazaki K, Ohtsuka A, Katayama Y, Abe K: Dissociation and protection of the neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* (2009) 29, 715-725.
- 5) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, et al.: Endovascular therapy after intravenous t-pa versus t-pa alone for stroke. *N Engl J Med* (2013) 368, 893-903.
- 6) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, et al.: Cilostazol for prevention of secondary stroke (csps 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* (2010) 9, 959-968.
- 7) 矢坂正弘, 岡田 靖: 新規経口抗凝固薬に関する諸問題. *脳卒中* (2013) 35, 7.