

厚生労働科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業[EBM 分野]

Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の
治療ガイドライン策定に関する研究

(H14-医療-062)

平成 14 年度 総括研究報告書

主任研究者 福内 靖男

平成 15 (2003) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術評価総合研究事業[EBM 分野]

Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の
治療ガイドライン策定に関する研究
(H14-医療-062)

平成 14 年度 総括研究報告書

<主任研究者>

福内 靖男 慶應義塾大学医学部 神経内科

<分担研究者>

小川 彰 岩手医科大学医学部 脳神経外科
小林 祥泰 島根医科大学医学部 第3内科
篠原 幸人 東海大学医学部 神経内科
東儀 英夫 岩手医科大学医学部 神経内科
橋本 信夫 京都大学医学部 脳神経外科
眞野 行生 北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学
山口 武典 国立循環器病センター

目 次

I. 研究組織	-----	1
II. 総括研究報告		
Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の 治療ガイドライン策定に関する研究	-----	3
福内 靖男		
III. 資料		
一般向け解説書 “脳梗塞とはどんな病気？”	-----	2 1

I. 研究組織

<主任研究者>

福内 靖男 慶應義塾大学医学部 神経内科

<分担研究者>

小川 彰 岩手医科大学医学部 脳神経外科
小林 祥泰 島根医科大学医学部 第3内科
篠原 幸人 東海大学医学部 神経内科
東儀 英夫 岩手医科大学医学部 神経内科
橋本 信夫 京都大学医学部 脳神経外科
眞野 行生 北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学
山口 武典 国立循環器病センター

<研究協力者>

棚橋 紀夫 慶應義塾大学医学部 神経内科
井上 敬 岩手医科大学医学部 脳神経外科
卜蔵 浩和 島根医科大学医学部 第3内科
永山 正雄 東海大学医学部 神経内科
紺野 衆 岩手医科大学医学部 神経内科
宮本 享 京都大学医学部 脳神経外科
松尾 雄一郎 北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学
大坪 亮一 国立循環器病センター 内科脳血管部門

II. 総括研究報告書

Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の
治療ガイドライン策定に関する研究

福内 靖男

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究

主任研究者 福内 靖男（慶應義塾大学医学部神経内科）

研究要旨

日本人脳梗塞の治療ガイドラインを、脳梗塞治療に関する科学的情報（Evidence）に基づき、急性期治療、慢性期治療、リハビリテーションに大別し作成した。さらに急性期の治療は、一般的治療として、呼吸管理、循環管理、対症療法、安静と早期離床、輸液・栄養補給、合併症対策、特殊治療として抗脳浮腫療法、血栓溶解療法（経静脈的投与）、局所線溶療法、抗凝固療法、抗血小板療法、血液希釈療法、フィブリノーゲン低下薬、ステロイド療法、脳保護薬、低体温療法、高圧酸素療法、開頭外減圧術、緊急頸動脈内膜剥離術（CEA）、angioplasty と stenting、慢性期の治療は、危険因子の発見と予防、抗血小板療法、抗凝固療法、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン病薬、CEA、angioplasty と stenting、外頸動脈-内頸動脈バイパス術（EC-IC bypass）などに細分化した。本年度は、このガイドラインを UMIN「大学病院医療情報ネットワークセンター」のホームページに掲載した。さらに一般向けに“脳梗塞とはどんな病気？”と題する解説書を作成した。

分担研究者

小川彰（岩手医科大学医学部脳神経外科教授）、小林祥泰（島根医科大学医学部第3内科教授）、篠原幸人（東海大学医学部神経内科教授）、東儀英夫（岩手医科大学医学部神経内科教授）、橋本信夫（京都大学医学部脳神経外科教授）、眞野行生（北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学教授）、山口武典（国立循環器病センター総長）

研究協力者

棚橋紀夫（慶應義塾大学医学部神経内科）、井上敬（岩手医科大学医学部脳神経外科）、

卜蔵浩和（島根医科大学医学部第3内科）、永山正雄（東海大学医学部神経内科）、紺野衆（岩手医科大学医学部神経内科）、宮本享（京都大学医学部脳神経外科）、松尾雄一郎（北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学）、大坪亮一（国立循環器病センター内科脳血管部門）

A. 研究目的

脳血管障害は人口の高齢化が急速に進みつつある日本の厚生・福祉・医療面のみならず社会全般に大きな影響を与えつつ

ある疾患の一つである。抗生物質の普及により感染症による死亡が減少した昭和 30 年代以降、日本人の死因の第 1 位はしばらく脳血管障害であった。その後、高血圧症対策などの普及により、脳血管障害による死亡は減少し、死因の第 1 位の座は悪性新生物に譲ったものの、現在も心疾患による死亡数とほぼ並び 2 位あるいは 3 位に留まっている。このように死亡数は減少したが、脳血管障害の発症は決して減少していない。脳卒中死亡数の減少は高血圧症を基盤とした重症脳出血患者の減少によるものであり、生活習慣の欧米化に関連の深い脳梗塞、軽症脳出血の発症は減少していない。とくに高齢者の増加に伴い脳梗塞患者は増加傾向にあり、脳梗塞後遺症により介護を要する患者も急増している。この状況は緊急に対策を講じなければならない大きな社会問題である。脳梗塞を主体とした脳血管障害により医療を受けている患者数は高血圧症などに続いて第 5 位、これに費やされる医療費は第 1 位、さらに寝たきり老人の原因の 40% を占め、第 1 位である。脳梗塞の診療は、発症予防、急性期および慢性期診療、リハビリテーション医学、さらに CT スキャン、MRI などの画像技術の進歩にともなって変化しつつあるが、前述のごとくその成果はまだ十分とは云えない。又、後遺症に悩む患者、家族、介護人に関しても未解決の医療経済的、社会的問題も多く残されている。脳梗塞診療においては、これらのすべての要因を改善しより良い診療を可能にする必要がある。その目的実現手段の中核ともいえるものは、不幸にして発症した患者に対する診療の向上である。

本研究の目的は、現時点で我々が収集しうる限りの治療に関する科学的情報 (Evidence) に基づいて、脳梗塞の治療ガイドラインを策定し、患者数が多く、社会的にも極めて関心度の高い脳梗塞の診療に従事するすべての人々を支援することである。本研究による成果は、脳梗塞治療における質のばらつきを減少させすべての患者の治療成績を向上させるのみではなく、医療資源の効率的配分、医療費、高齢者対策など国民の医療・保健・福祉の向上に極めて大きく貢献するものと期待される。

本ガイドラインは evidence based medicine (EBM) の理念に基づいて作成されたが、脳梗塞患者の病態や背景にはバリエーションが大きく、個々の患者における治療方針のすべてが本ガイドラインのみにより正しく決定できるとは限らない。実際の診療においては、個々の患者の病態と背景を正確に把握した担当医の的確な判断が極めて重要である。

また、本ガイドラインの内容を安易に普遍化し、この内容のみにより診療内容を評価することは本来の趣旨に反するものである。

脳梗塞の治療においては現在のところエビデンスに乏しい治療法や未解決の問題も多く、今後とも診療技術は継続的に変化し、その向上にともない治療ガイドラインの内容も逐次改訂される必要があると考えられる。

B. 研究方法

EBM の理念に基づいたガイドライン策定のため国内外の脳梗塞の治療に関する

あらゆるデータを収集し、その根拠のレベルの分類（表1）を試みた。

表1

Evidence のレベル

レベル I: システマティックレビュー/メタアナリシス、

レベル II: 1 つ以上のランダム化比較試験による

レベル III: 非ランダム化比較試験による

レベル IV: 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究による）

レベル V: 記述研究（症例報告たケースシリーズ）。

レベル VI: 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

個々のデータについてはアブストラクトテーブルとしてデータベース化した。脳梗塞に関する治療は、急性期の治療、慢性期の治療、リハビリテーションに分類した。さらに急性期の治療は一般的治療として、呼吸管理、循環管理、対症療法、安静と早期離床、輸液・栄養補給、合併症対策、特殊治療として抗脳浮腫療法、血栓溶解療法（経静脈的投与）、局所線溶療法、抗凝固療法、抗血小板療法、血液希釈療法、フィブリノーゲン低下薬、ステロイド療法、脳保護薬、低体温療法、高圧酸素療法、開頭外減圧術、緊急頸動脈内膜剥離術（CEA）、angioplasty と stenting、慢性期の治療は、危険因子の発見と予防、抗血小板療法、抗凝固療法、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン病薬、CEA、angioplasty と stenting、

外頸動脈-内頸動脈バイパス術（EC-IC bypass）などに 細分化しアブストラクトテーブルを作成した。アブストラクトテーブルの作成は、分担研究者に項目別に割り当て行った。

これをもとにして個々の治療法について推奨の強さを付記した。

国内文献は、医学中央雑誌(1987-2001)、海外文献は The Cochrane Library 2001, Issue 3, Medline(1966年-2001年)より脳梗塞関連の文献を抽出し、約17000件を収集した。さらに“Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke – A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association – Stroke 25(9):1901-14, 1994”の参考文献179件および The Cochrane Library の The Cochrane Data Base of Systematic Reviews (CDSR) の中から共同レビューグループの1つである Stroke Group が作成したシステマティックレビュー70件（Complete 44件、Protocol 26件）をも対象とした。以上の国内外の検索結果から各領域毎にエビデンスが高いと思われる日本語及び英語文献を選択した。、さらになお、これらの情報源のみでは不十分と思われる領域においては、必要に応じて各分担研究者の指示により文献を補充した。RCTの論文（Level I, II）は、アブストラクトテーブルに採用するのを原則としたが、RCTの論文の少ない項目に関しては Level III 以下の症例も採用した。

推奨の強さ

本ガイドラインの個々の治療法の推奨の強さは、主にエビデンスレベルの高さを最も重要視したが、決定に際してはいくつかの要素を勘案して総合的に判断した（表2）。勧告の強さは4つのグレードに分類して表示した（表3）

表2. 「推奨の強さ」の決定の際に勘案した要素

1. エビデンスのレベル
2. エビデンスの数と結論のばらつき（同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつきが小さければ小さいほど勧告は強いものとした）
3. 臨床的有効性の大きさ
4. 臨床上的適応性
5. 害やコストに関するエビデンス

表3 「推奨の強さ」の分類と表示

グレード A 行うよう強く勧められる
グレード B 行うよう勧められる
グレード C 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない
グレード D 行わないよう勧められる

一般向け脳梗塞解説書は、1. 脳梗塞とはどんな病気か 2. 脳梗塞はどんな人がなりやすいか 3. 脳梗塞は若い人に起こるか 4. 日本人の脳梗塞の変遷 5. 脳梗塞の症状 6. 脳梗塞はどのように診断されるか 7. 脳梗塞はどのように対応するか 8. 脳梗塞発作後の早期の治療 9. 脳梗塞慢性期の管理 10. 脳梗塞慢性期の外科的治療 11. 脳梗塞の後の痴呆を防ぐには 12. 脳梗塞の予後 13. 脳梗塞のリハビリテー

ション 14. 脳梗塞後遺症患者の在宅・社会システム、に分類し記載した。

C. 研究結果

アブストラクトテーブルに採用した論文は、全部で 659 件であった。以下に、各項目別に推奨の結果を示す。

01. 急性期－呼吸管理（小林）

推奨（ガイドライン）

- a 脳卒中急性期で意識障害が進んでいる患者に対しては、気道確保や人工呼吸管理を考慮する（グレードB）。
- b 低酸素症の患者に対しては酸素の投与が必要である（グレードB）。
- c 軽症から中等症の脳卒中の患者に対して、ルーチンに酸素投与をすることが有効であるとする根拠はない（グレードC）。

02. 急性期－循環管理（小林）

推奨（ガイドライン）

- a 脳梗塞急性期は、解離性大動脈瘤、急性心筋梗塞、高血圧性脳症などを合併していない限り原則的に降圧療法は推奨できない（グレードC）。
- b 収縮期血圧 220mmHg 以上、または拡張期血圧 121mmHg 以上、または平均血圧 130mmHg 以上の過度の高血圧では点滴による降圧療法を考慮する（グレードC）。
- c 血栓溶解療法を予定する患者では、一定のレベルまで降圧することが推奨される（グレードB）。

03. 急性期－対症療法（小林）

推奨（ガイドライン）

- a 脳梗塞に伴う頭痛は非ステロイド系消炎鎮痛薬の経口投与を行うことで対応できる。中等度以上の頭痛ではジクロフェナク坐薬やペンタゾシンなどを用いてもよい（グレードC）。

04. 急性期—安静と早期離床（小林）

推奨（ガイドライン）

- a 脳卒中急性期の治療とリハビリテーションなどを専門的に一体となつて行う脳卒中ケアユニットは、急性期の治療に推奨される（グレードB）。

05. 急性期—輸液、栄養補給（小林）

推奨（ガイドライン）

- a 高血糖または低血糖は是正すべきである（グレードB）。
- b 低栄養が認められる例では、十分なカロリーや蛋白質を補給することが推奨される（グレードB）。

06. 急性期—合併症対策（小林）

推奨（ガイドライン）

- a 脳卒中急性期のけいれん発作には抗てんかん薬を使用するが、長期投与の必要はない（グレードC）。脳卒中発症後14日以上経ってから初回のけいれんがおこった例では抗てんかん薬の継続投与が推奨される（グレードB）。
- b 下肢の麻痺がある症例では深部静脈血栓症、肺塞栓症の予防に低用量ヘパリン療法、または低分子ヘパリン療法が推奨される（グレードB）。
- c デキストランは深部静脈血栓症予防に推奨できない（グレードD）。
- d 段階的弾性ストッキングを静脈血栓症予防に行うことの有効性は証明されていない（グレードC）。
- e 嚥下障害による誤嚥性肺炎の予防には、レボドパ、アマンタジン、ACE

阻害薬（いずれも保険適応外）が有用である（グレードC）。

- f 急性期から理学療法や深呼吸などを積極的に行うことは、肺炎の発症を少なくするために推奨される（グレードB）。
- g 麻痺側の偽痛風を含めた無菌性関節炎の治療には非ステロイド系消炎鎮痛薬、またはステロイドの関節内投与や筋注が用いられるが、後者の方がより有用である（グレードB）。
- h 重症例では特に消化管出血の合併に注意をし、抗潰瘍剤の投与が推奨される（グレードB）。
- i 脳卒中急性期中枢性高熱は治療すべきである（グレードB）。
- j 感染症を合併した場合は、適切な抗生物質等で治療すべきである（グレードB）。
- k 麻痺側の肩の痛みに対しては今のところ推奨される治療法に乏しい（グレードC）。
- l 脳卒中によっておこる痛みやうつ病、不安などは残存する事が多く、長期的な治療が必要である（グレードB）。

07. 急性期—抗浮腫療法（福内）

推奨（ガイドライン）

- a 高張グリセロール静脈内投与は、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）。
- b マンニトールは脳梗塞の急性期に有効とする明確な根拠はない（グレードC）。

08. 急性期—血栓溶解療法（i. v.）（山口）

推奨（ガイドライン）

- a 組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA、保険適用外）の静脈内投与

は、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応基準（脳梗塞発症 3 時間以内、CT で早期虚血所見がない、など）を十分に遵守して行う場合、脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される（グレード A）。ただし、上記の条件を満たさない場合、予後を悪化させる可能性があるため、その使用は専門的施設で行われるべきである。

- b 低用量（60,000 単位/日）ウロキナーゼの点滴投与は、急性期（5 日以内）の脳血栓症患者の治療法として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレード C）。
- c ストレプトキナーゼ（保険適用外）の静脈内投与は、脳梗塞の急性期に行わないよう勧められる（グレード D）。

09. 急性期－血栓溶解療法（i. a.）（小川）

推奨（ガイドライン）

- a 神経脱落症状を有する中大脳動脈塞栓性閉塞においては、来院時の症状が軽症から中等症で、CT 上梗塞巣を認めず、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遺伝子組み換え型プロウロキナーゼ（r-proUK: 未承認薬）による経動脈的な選択的局所線溶療法が推奨される（グレード B）。
- b しかし、上記の条件下であっても総頸動脈あるいは内頸動脈などの脳主幹動脈からの線溶剤の動注は考慮しても良いが十分な科学的な根拠がない（グレード C）。また、SPECT 等での

脳血流量を測定した場合、相対的残存血流量が 35%未満の症例においては再開通後に脳内出血を形成する可能性があるため、線溶療法は推奨されない（グレード D）。

10. 急性期－抗凝固療法（福内）

推奨（ガイドライン）

- a 発症 48 時間以内の虚血性脳卒中ではヘパリンが有用であるとする科学的根拠がない（グレード C）。
- b 虚血性脳卒中急性期に低分子ヘパリン（保険適応外）、ヘパリノイド（未承認）は有用とする明確な科学的根拠はない（グレード C）。
- c 発症 48 時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に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）。

11. 急性期－抗血小板療法（山口）

推奨（ガイドライン）

- a 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）。
- b オザグレレル 160mg/日の点滴投与は、急性期（発症 5 日以内）の脳血栓症患者の治療法として推奨される（グレード B）。

12. 急性期－血液希釈療法（山口）

推奨（ガイドライン）

- a 血漿増量剤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よう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。
- b 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よう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

13. 急性期－フィブリノーゲン低下薬(福内)

推奨(ガイドライン)

- a ancrod(未承認)の検討が進んでいるが、臨床に応用できる段階ではない。

14. 急性期－ステロイド療法(福内)

推奨(ガイドライン)

- a 副腎皮質ホルモンは虚血性脳卒中急性期に有効とする明確な科学的根拠はない(グレードC)。

15. 急性期－脳保護薬(山口)

推奨(ガイドライン)

- a 脳保護作用が期待される薬剤の投与は、脳梗塞急性期の治療法として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

付記：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ている(社内資料、論文投稿中)。

16. 急性期－低体温療法(山口)

推奨(ガイドライン)

- a 低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。
- b 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よう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。

17. 急性期－高圧酸素療法(福内)

推奨(ガイドライン)

- a 虚血性脳卒中急性期患者に対して高圧酸素療法を勧めるだけの根拠がない(グレードC)。

18. 急性期－開頭外減圧術(小川)

推奨(ガイドライン)

◆小脳梗塞

- a 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B)。これに対しCT所見上、水頭症を認め、水頭症による混迷など中等度の意識障害を来している症例に対しては脳室ドレナージが推奨される(グレードB)。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

を来している症例に対しては減圧開頭術が推奨される（グレード B）。

◆中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞

- a 中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞においては 70 歳未満でかつ、抗浸透圧利尿剤および降圧剤など保存的治療を施行しても進行性の意識障害を有し、CT 所見で明かな脳幹部への圧迫所見を認める症例に対しては、救命を目的とした時、発症 24 時間以内に硬膜形成をとまなう外減圧術が推奨される（グレード C）。

19. 急性期—緊急頸動脈内膜剥離術 (CEA) (橋本)

推奨（ガイドライン）

- a 急性期頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかではなく、その適応は症例の特殊事情に応じて検討すべきである（グレード C）。

20. 急性期—angioplasty と stenting (橋本)

推奨（ガイドライン）

- a transluminal angioplasty / stenting を推奨する根拠は明らかではなく、その適応は症例の特殊事情に応じて検討すべきである（グレード C）。

21. 慢性期—危険因子の発見と予防(東儀)

(1) 高血圧

推奨（ガイドライン）

- a 脳梗塞の二次予防では、降圧療法が推奨される（グレード A）。

(2) 糖尿病

推奨（ガイドライン）

- a 脳卒中の一次予防では血糖値のコントロールよりも高血圧のコントロールが有効であるが、二次予防では報告はないが糖尿病のコントロールが推奨される（グレード C）。

(3) 高脂血症

推奨（ガイドライン）

- a 脳卒中の一次予防ではプラバスタチン、シンバスタチン、ゲムフィブロジルが有効であるが、二次予防では報告はないが高脂血症のコントロールが推奨される（グレード C）。

(4) 喫煙

推奨（ガイドライン）

- a 禁煙は、脳卒中の罹患率および死亡率の低下に有効である（グレード C）。

(5) 心房細動

推奨（ガイドライン）

- a NVAF のある脳梗塞の二次予防では、ワルファリンが有効であり、INR 2.0-3.0 が推奨される（グレード A）。
- b わが国の 70 歳以上の NVAF のある脳梗塞または TIA では、INR 1.5-2.1 が推奨されるが（グレード A）、出血性合併症を防ぐため INR 2.6 を越えないことが推奨される（グレード B）。

(6) 卵円孔開存

推奨（ガイドライン）

- a 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症には、ワルファリンを第一選択とする根拠はない（グレード B）。
- b 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症には、卵円孔開存の外科的閉鎖術が推奨される（グレード C）。

(7) 高ヘマトクリット血症

推奨（ガイドライン）

- a 高ヘマトクリット血症の治療を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な再発予防の科学的根拠がない（グレード C）。

(8) 高フィブリノゲン血症

推奨（ガイドライン）

- a 高フィブリノゲン血症の治療を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な再発予防の科学的根拠がない（グレード C）。

(9) 抗リン脂質抗体症候群

推奨（ガイドライン）

- a 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の二次予防に、ワルファリンを第一選択とする根拠はない（グレード B）。
- b 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の二次予防において 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 C）。

(10) 高ホモシステイン血症

推奨（ガイドライン）

- a 高ホモシステイン血症には、葉酸の使

用が有用である（グレード C）。

(11) 無症候性脳梗塞

推奨（ガイドライン）

- a 脳梗塞の二次予防では、降圧療法が推奨される（グレード C）。

(12) 動脈解離

推奨（ガイドライン）

- a 動脈解離に対する治療を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な再発予防の科学的根拠がない（グレード C）。

(13) 先天性血栓性素因

推奨（ガイドライン）

- a 先天性血栓性素因に対する脳梗塞の二次予防では、INR 2.0-3.0 のワルファリン療法などそれぞれの素因に応じた様々な治療法を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な科学的根拠がない（グレード C）。

22. 慢性期—抗血小板療法（篠原）

【アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞】

推奨（ガイドライン）

- a 非心原性脳梗塞の再発予防のため、抗血小板薬の投与が推奨される（グレード A）。
- b 現段階でアテローム血栓性脳梗塞の二次予防上最も有効かつ出血性合併症などの副作用が少ない抗血小板療法（本邦で使用可能なもの）は、1) アスピリン 75~150 mg/日、2) アス

ピリン 50 mg/日とジピリダモール徐放剤（保険適応外）400 mg/日の併用、3) チクロピジン（副作用として好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝機能障害など）、または4) クロピドグレル（本邦未承認）、である（グレードA）。

- c シロスタゾール（保険適応外）は、ラクナ梗塞の二次予防に対してevidenceを持つ初めての抗血小板薬である（グレードA）。

【心原性脳塞栓症】

推奨（ガイドライン）

- a 心原性脳塞栓症の再発予防は、特に禁忌が無い限り原則として抗凝固薬（ワーファリン）が第1選択となる（グレードA）。
- b 本邦の心臓弁膜症を伴わない心房細動を有する脳梗塞例、特に高齢者ではINR 1.5-2.1を目標としたワルファリン投与が推奨される。ただし特に高齢者では、INR 2.6を越えるべきではない（グレードA）。

23. 慢性期—抗凝固療法（東儀）

推奨（ガイドライン）

- a NVAFのある脳梗塞またはTIAの二次予防では、ワルファリンが有効であり、INR 2.0-3.0が推奨される（グレードA）。
- b わが国の70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIAでは、INR 1.5-2.1が推奨されるが（グレードA）、出血性合併症を防ぐためINR2.6を越えない

ことが推奨される（グレードB）。

- c 人工弁のある患者では、INR 2.5-3.5が推奨される（グレードA）。

24. 慢性期—脳代謝賦活薬、脳循環改善薬（篠原）

推奨（ガイドライン）

- a 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。従来薬剤でもmeta-analysisを行えば有効との結論は出ているが、今後は症例や薬剤を十分選択する必要がある。

付記：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脳循環代謝改善薬は、ニセルゴリン、イブジラスト、酒石酸イフェンプロジルのみとなった。

25. 慢性期—抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬（篠原）

推奨（ガイドライン）

- a Post-stroke depression 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B）。

26. 慢性期—頸動脈内膜剥離術（CEA）（橋本）

推奨（ガイドライン）

- a 症候性頸動脈高度狭窄では、抗血小板療法を含む optimal medical care に加えて、手術及び周術期管理に熟達した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）。
- b 症候性頸動脈中等度狭窄では、抗血小板療法を含む optimal medical care に加えて、手術及び周術期管理に熟達した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）。
- c 無症候性頸動脈高度狭窄では、抗血小板療法を含む optimal medical care に加えて、手術及び周術期管理に熟達した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）。
- d 症候性頸動脈軽度狭窄あるいは無症候性中等度乃至軽度狭窄における頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかではなく、その適応は症例の特殊な事情に応じて検討すべきである（グレード C）。

27. 慢性期—angioplasty と stenting（橋本）

推奨（ガイドライン）

- a transluminal angioplasty / stenting を推奨する根拠は明らかではなく、その適応は症例の特殊事情に応じて検討すべきである（グレード C）。

28. 慢性期—EC-IC bypass（小川）

推奨（ガイドライン）

- a EC-IC bypass 術に関しては脳虚血症状再発の面からは、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症など広い疾患範囲で検討すると EC-IC bypass 術を施行することを考慮してもよいが十分な科学的な根拠はない（グレード C）。
- b しかし、上記疾患でもアセタゾラミドに対する脳血流増加率が低下している症例や PET 上、脳酸素摂取率が亢進している症例では、脳虚血症状再発が有意に多く（グレード C）、今後、EC-IC bypass 術は上記疾患における脳循環代謝量を有意に改善する可能性が期待される（グレード C）。
- c 脳虚血症状再発の面からは、症候性椎骨脳底動脈閉塞性病変に対して EC-IC bypass 術（浅側頭動脈上小脳動脈吻合術）を施行することを考慮してもよいが十分な科学的な根拠はない（グレード C）。

29. 急性期リハビリテーション（眞野）

推奨（ガイドライン）

- a 臨床的に安定している場合で重度から中等度の機能障害を認める患者では早期から集中的なリハビリテーションプログラムを順次離床から自立へ進めることが推奨される（グレード A）。

付記：脳卒中患者のリハビリテーション開始時には脳卒中の病型や病態、合併症を含めた全身状態とともに機能障害、能力障害、社会的不利を評価

する必要がある。臨床的に不安定な場合はリハビリテーションの開始時期を検討したり、心肺機能などをモニターする必要がある。発症直後からベッドサイドで開始することがあるが、廃用症候群の予防とセルフケアの早期自立が目標である。急性期リハビリテーションには早期座位・立位、装具を用いた早期歩行訓練、摂食・嚥下訓練、セルフケア訓練などがある。リハビリテーション開始後には深部静脈血栓症、血圧の変動、不整脈、心不全、誤嚥、褥瘡、転倒、てんかん、高血糖、低栄養、尿路感染症などに注意する。患者や家族には機能予後や合併症とともに現在の治療について説明し、健康増進や再発予防、今後のライフスタイル、介護方法やホームプログラム、利用可能で必要となる福祉資源などを教育・指導する。

30. 慢性期リハビリテーション（眞野）

(1) 運動障害

推奨（ガイドライン）

a 歩行訓練

慢性期において歩行能力を改善させるための下肢筋力強化と歩行訓練は推奨される（グレードA）。

b バイオフィードバック

筋収縮や関節アライメントの再教育に筋電図バイオフィードバックあるいは角度バイオフィードバックを用いた訓練は推奨される（グレードA）。

c 機能的電気刺激

重度の運動障害に対して通常の訓練

に追加して機能的電気刺激を行うことは上下肢の筋力を増強し歩行能力や上肢運動機能を改善させるので推奨される（グレードA）。

d 痙縮

痙縮に対して dantrolene sodium は推奨される（グレードA）。また高頻度の経皮的電気刺激（TENS）を痙縮の抑制のために行うことは推奨される（グレードB）。局所神経ブロック療法としてフェノールブロックやアルコールブロックは推奨されるが十分な科学的根拠はない（グレードC）。さらにボツリヌス毒素（保険適応外）によるブロックは推奨される（グレードB）。顕著な痙縮に対して baclofen の髄注（保険適応外）は推奨される（グレードB）。

e 上肢機能訓練

日常的に麻痺側上肢の使用を促すことや課題を含む積極的な訓練プログラムを繰り返すことは推奨される（グレードA）。

付記：慢性期のリハビリテーションにおいてまず最初に脳卒中による機能障害や能力障害を評価しその予後予測を行う。そして本人や家族と面接し合意を得て、居住環境の調整を含めた将来計画を立てる。

運動障害は筋力低下、運動失調、筋緊張異常、持久力低下の程度により日常生活動作（ADL）において様々な能力障害をもたらす。その運動障害に対する訓練には筋力増強訓練、持久力訓練（エルゴメーターやトレッドミルな

ど)、関節可動域訓練、巧緻性訓練、歩行訓練、バランス訓練、ADL訓練などがある。必要に応じて装具療法により機能障害を代償することを考慮する。

活動性が上昇すれば転倒する危険性が増加する。覚醒度を低下させる薬剤の処方に注意し居住環境の改善で転倒を減少させる。大腿骨頸部骨折の予防にプロテクターを装着することがある。

不活動性に起因する廃用症候群は筋力低下、関節可動域制限、異所性骨化などを引き起こす。廃用症候群は麻痺側だけでなく非麻痺側にも生じる。廃用症候群を予防するために活動性を維持向上させる目的意識を持たせ、関節可動域訓練や自動運動などの訓練を行う。

(2) 脳高次機能障害

推奨（ガイドライン）

- a 失語
脳卒中後の失語でのコミュニケーション障害に対してコミュニケーション能力を改善する目的の訓練は推奨される（グレードB）。
- b 認知障害
半側空間無視に対して視覚的 cue を与えて訓練することや健側視野を遮蔽することあるいはフレスネルプリズムを使用することは推奨される（グレードB）。

付記：脳高次機能障害には言語障害や失行・失認・半側空間無視・注意力

障害・記憶障害などがある。言語障害は標準失語症検査などにより重症度の評価を行い、コミュニケーション手段を検討する。失語の場合にはコミュニケーション手段を確保する必要がある、構音障害の場合には運動療法的構音訓練がされる。その他の脳高次機能障害はまずスクリーニング検査を行い、必要に応じてさらに詳しい検査で評価する。この認知障害に対しては障害された機能を反復訓練したり、代償できる手段を検討する。

また脳卒中後のうつ状態は運動障害や認知障害に影響するので、リハビリテーション施行時にその病態の鑑別は重要である。脳卒中後のうつ状態に対して病態を鑑別した後で抗うつ薬や中枢神経刺激剤が投与されたり、精神的サポートや家族指導が行われる。

(3) 嚥下障害

推奨（ガイドライン）

- a 嚥下障害を認める場合、機能を評価し患者や家族に対して嚥下指導を行うことは推奨される（グレードA）。
- b 嚥下不能の場合、経皮内視鏡的胃瘻増設術（PEG）は経鼻胃管栄養より推奨される（グレードB）。

付記：嚥下障害では誤嚥の危険があり、ビデオ X 線透視検査などによる嚥下機能を評価する。嚥下障害に対しては食物を利用した直接訓練、食物を利用しない間接訓練、嚥下と呼吸の協調による呼吸訓練などがある。

(4) 疼痛・浮腫

推奨（ガイドライン）

- a 肩関節の疼痛に対して通常の経皮的電気刺激（TENS）の効果に関して十分な科学的根拠がない（グレードC）。
- b 肩関節の疼痛に対してテーピングによる固定は推奨できない（グレードD）。
- c 肩関節の疼痛に対してステロイドの関節注射の長期的効果に関しては十分な科学的根拠がない（グレードC）。
- d 上肢の浮腫に対して間欠的圧迫治療は推奨できない（グレードD）。

付記：脳卒中後の上肢に浮腫や肩関節の疼痛に対しては消炎鎮痛薬・低用量ステロイド・抗うつ薬（アミトリプテン）・メキシレチンの内服、局所麻酔薬やステロイドの注射、消炎鎮痛薬の貼布、温熱療法、三角巾装着などが試みられる。

(5) リハビリテーション病棟

推奨（ガイドライン）

- a 中等度以上の機能障害を認める患者に対して一般病棟や老人病棟で治療するよりも脳卒中を中心としたリハビリテーション病棟で治療することが推奨される（グレードA）。

(6) 退院直後の在宅指導

推奨（ガイドライン）

- a 在宅訓練指導は外来訓練あるいはデイホスピタルでの訓練と同様に考慮することが推奨される（グレードB）。
- b 介護者に脳卒中に関する情報を提供

することは推奨される（グレードB）。

本年度はこのガイドラインを UMIN「大学病院医療情報ネットワークセンター」のホームページに掲載した。

さらに、一般向け解説書“脳梗塞とはどんな病気？”（資料参照）を作成した。

D. 考察

現時点での脳梗塞治療に関するガイドライン、および一般向け脳梗塞解説書を作成することができた。

推奨に関しては、エビデンスレベルのみでなく臨床的有用性などの点も加味し記載した。このガイドラインは、複数の脳卒中治療・予防・リハビリテーションの専門家により推敲を重ねたものであるが、今後、さらに多くに臨床医により吟味・評価されより良いものに改訂される必要がある。本年度は、さらに一般向け脳梗塞解説書も作成した。一般の方の脳梗塞理解の一助になれば幸いである。

E. 結論

脳梗塞の治療ガイドラインを、科学的情報を現時点での我々が収集しうる限り収集し、急性期治療、慢性期治療、リハビリテーションに大別し作成した。さらに、一般向けに脳梗塞解説書をガイドラインの内容を含め作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi K, Hori S, Nogawa S, Tsunahashi N, Fukuuchi Y, Aikawa N: Thrombolysis candidates for the treatment of stroke at an emergency department in Japan. *Acad Emerg Med* 9 (7):754-758, 2002
- 2) Shibata M, Yamawaki T, Sasaki T, Hattori H, Hamada J, Fukuuchi Y, Okano H, Miura M: Upregulation of Akt phosphorylation at the early stage of middle cerebral artery occlusion in mice. *Brain Res* 942:1-10, 2002
- 3) Takao M, Kobari M, Tanahashi N, Tomita M, Yokoyama M, Tomita Y, Otomo M, Inoue K, Fukuuchi Y: Dilatation of cerebral parenchymal vessels mediated by angiotensin type receptor in cats. *Neurosci Lett* 318:108-112, 2002
- 4) Abe T, Isobe C, Murata T, Sato C, Tohgi H: Alteration of 8-hydroxyguanosine concentration in the cerebrospinal fluid and serum from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 336:105-108, 2002
- 5) Fujimoto S, Hasegawa Y, Yokota C, Tagaya M, Hayashiba K, Yamaguchi T, Minematsu K: Acetazolamide challenge test using semiquantitative I-IMP SPECT for detection of cerebral misery perfusion. *J Neurol Sci* 205:21-27, 2002
- 6) Yonemura K, Kimura K, Minematsu K, Uchino M, Yamaguchi T: Small centrum ovale infarcts on

diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 33:1541-1544, 2002

- 7) Mano Y, Chuma T, Watanabe I: Cortical reorganization in training. *J Electromyography and Kinesiology* 13:57-62, 2003

2. 学会発表

- 1) 福内靖男：脳梗塞治療ガイドライン。第28回日本脳卒中学会総会、平成15年3月
- 2) 小林祥泰：脳卒中急性期患者データバンク構想。第43回日本神経学会総会 平成14年5月、東京
- 3) Ogawa A: Future of bypass surgery. Japanese EC-IC trial (JET STUDY). 1st Japanese-Korean Joint Conference Seoul, November 28-29, 2002
- 4) Hashimoto N: The role of neurosurgeons in the treatment of cerebral occlusive disease. The 6th Korean and Japanese Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke. Kyoto, September 4, 2002