

3. 脳卒中一般の発症予防  
3-2. 脳卒中ハイリスク群の管理  
(1) 無症候性脳梗塞

推奨

無症候性脳梗塞患者では高血圧の管理が推奨される (グレードB)。

●エビデンス

無症候性脳梗塞を認めた脳ドック受診者は認めなかった受診者よりも脳卒中発症率が高い (II a)。無症候性脳梗塞はラクナ梗塞と脳出血の危険因子と考えられ、脳卒中の発症は高血圧合併例で非合併例より多い (II a)。縦断的コホート研究である Rotterdam Study では無症候性脳梗塞および脳室周囲固縮信号域、白質病変が脳梗塞の発症を有意に増加させた (II a)。さらに最近では明らかに無症候性脳梗塞のみならず、無症候の白質病変も脳卒中の予知因子となるという報告が本邦からも散見される。

引用文献

- 1) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997;28:1932-1939
- 2) Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34:392-396

3. 脳卒中一般の発症予防  
3-2. 脳卒中ハイリスク群の管理  
(2) 無症候性頸動脈狭窄

推奨

高度 (60%以上) の無症候性頸動脈狭窄には抗血小板療法をはじめとする最善の内科療法に加え、手術および閉鎖期管理に熟達した施設では頸動脈内腔剝離術 (CEA) が推奨される (グレードA)。

●エビデンス

狭窄率 60%以上の無症候性頸動脈狭窄例では抗血小板療法をはじめとする最善の内科的治療のみよりも内科的治療に加えて CEA を行ったほうが脳卒中発症率が低い (I b)。ただし、無症候性頸動脈狭窄例に対する CEA の適応には閉鎖期合併症が 3%未満の高い治療技術水準が要求される (2, 3) (I b)。

引用文献

- 1) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995;273:1421-1428
- 2) Young B, Moore WA, Robertson JT, Tbole JF, Ernst CB, Cohen SN, et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. ACAS Investigators. Asymptomatic Carotid Artherosclerosis Study. Stroke 1996;27:2216-2224
- 3) Biller J, Feinberg WM, Cataldo JF, 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

## 〈II. 脳梗塞〉

### 概 説

すでによく知られるように我が国の脳卒中による死亡者数は長い間第 1 位を占め続けてきたが、1965～70 年から減少し始め、現在では横、心臓病に次いで第 3 位である<sup>1)</sup>。これは脳出血による死亡者数の減少によるものであり、1960 年の脳卒中死亡者数の内訳は脳梗塞 13.3%、脳出血 76.8%であったのに対し、1999 年には脳梗塞 62.7%、脳出血 23.0%と、その比は完全に逆転している<sup>1)</sup>。しかし、若狭に減少してきた死亡者数もこの 10 年程はほぼ頭打ち、あるいはやや増加の傾向にある(1990 年、人口 10 万対 99.4 に対し 2000 年、105.5)<sup>2)</sup>。このことは脳梗塞による死亡者数が最近減少していないことを示すものである。脳梗塞発症の正確な数字は明らかでないが、大まかに人口 10 万対 100 から 200 の間であり(40 歳以上では 10 万対約 600)、今後ますます増加することが予想されている。

厚生労働省の統計によると、脳卒中が原因で入院あるいは通院中の患者は 150 万人前後であり、寝たきりの人の 40%弱が脳卒中によるものである。また、脳卒中患者の平均在院日数は全ての疾患の中で最も長く、男 111 日、女 155 日に達している<sup>1)</sup>。このように、脳卒中は死亡率が高いだけでなく、一旦発症すると身体的にも経済的にも、本人・家族の大きな負担となる重大な疾患である。

脳梗塞は臨床的に細い動脈が原因となる「ラクナ梗塞」、大きな動脈が原因となる「アテローム血栓性梗塞」、心臓が原因となる「心原性血栓症」および「その他」に分類されることは良く知られている<sup>3)</sup>。従来日本人にはラクナ梗塞が最も多く、脳梗塞の約半数を占めるとされてきたが、高血圧治療の普及と食生活の欧米化により、大型動脈のアテローム硬化を有する患者が増加し、従ってアテローム血栓性梗塞が増加しつつある。事実、1999 年から 2000 年にかけて行われた全国調査では、急性期入院患者の中に占めるラクナ梗塞の割合は 36.6%に過ぎず、アテローム血栓性梗塞が 31.1%に達していた<sup>4)</sup>。なかでも東京、大阪などの大都市ではすでにアテローム血栓性梗塞の割合が、ラクナ梗塞を上回っていた<sup>5)</sup>。

この傾向は各地域で行われた従来の個別の検討<sup>6)</sup>ともよく一致している。また、脳・心血管診断技術の進歩と知障の普及に伴い、心房細動に起因する心原性血栓症が早めに正確に診断されるようになり、高齢者層の増加と相俟って今後増加してくるものと考えられる。脳梗塞はその予防が最も重要であることは当然であるが、治療に関しても近年新しいエビデンスが次々に示され、「治せる病気」として注目を集めるようになってきた。すなわち、超早期の血栓溶解療法の有効性<sup>7)</sup>、病型別再発予防法の確立<sup>8)</sup>などである。特に急性期の治療法の有効性について、色々なスケールを用いて慢性期の状態まで客観的に評価がなされるようになり、また心原性脳血栓症の再発予防における抗凝固薬の適切な使い方について、国際的にもその指標が示されるようになってきたことは大きな進歩であると考えられる。

### 引用文献

- 1) 生活習慣病予防研究会(編). 2001 生活習慣病のしおり 社会保険出版, 東京 2001
- 2) 厚生統計協会(編). 国民衛生の動向(厚生)の指標 臨時増刊)2002;49:388-389
- 3) NINDS ad Hoc Committee. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990; 21:673-676
- 4) 山口武典. わが国の脳卒中診療の現状と 21 世紀の展望. 脳卒中 2001;23:261-268
- 5) 数井誠司, 木村和美, 峰松一夫, 他. 急性期脳梗塞の臨床像およびその医療の地域差に関する多施設共同研究. 臨床神経 2002;42:736-744
- 6) 篠原幸人. 病型分類・疫学・脳血管障害の病型分類 とくに NINDS 分類の問題点とわが国における脳梗塞病型の変遷. 医学のあゆみ(0039-2359)別冊 2001:3-6
- 7) The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic

stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1561-1567

- 8) 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

## 1. 脳梗塞急性期 1-1. 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よいが、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 (I a・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 (I a)。しかし、発症1年後の死亡は有意に減少しなかった。機能予後に関する効果は明らかでなかった。マンニトールの有効については十分な検討がなされていない 6) (I b)。

### 引用文献

- 1) a) Rogvi-Hansen B, Boysen G. Glycerol for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000
- 2) Yu YL, Kumana CR, Lauder LJ, 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 MSJ, Newcombe R. Double-blind randomized 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—, 臨床と研究 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—, 臨床と研究 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

### その他の参考文献

- 1) De Reuck J, Decoo D, Boon P, Van der Linden C. Neurotropic treatment of brain edema accompanying acute middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994;60:332-334
- 2) Fawer R, Justafre JC, Berger JP, Schelling JL. Intravenous glycerol in cerebral infarction: a controlled 4-month trial. *Stroke* 1978;9:484-486
- 3) Gilsanz V, Reboljar JL, Buencuerpo J, Chantres MT. Controlled trial of glycerol versus dexamethasone in the treatment of cerebral oedema in acute cerebral infarction. *Lancet* 1975;1:1049-1051
- 4) Mathew NT, Rivera VM, Meyer JS, Charney JZ, Hartmann A. Double-blind evaluation of

glycerol therapy in acute cerebral infarction. Lancet 1972;2:1327-1329

- 5) Frei A, Cottier C, Wunderlich P, Ludin E. Glycerol and dextran combined in the therapy of acute stroke. A placebo-controlled, double-blind trial with a planned interim analysis. Stroke 1987; 18: 373-379
- 6) Gahlot SR, Goyal RK, Swaroop AK, Mathur RN. Intravenous glycerol vs dexamethasone therapy in the management of acute cerebral oedema in patients with acute cerebral infarction. J Assoc Physicians India 1982; 30: 575-578
- 7) Dekoninck WJ, Jocquet P, Jacqy J, Henriët M. Comparative study of the clinical effects of vincamine + glycerol versus glycerol + placebo in the acute phase of stroke. Arzneimittelforschung 1978; 28: 1654-1657
- 8) Gelmers HJ. Effect of glycerol treatment on the natural history of acute cerebral infarction. Clin Neurol Neurosurg 1975; 78: 277-282
- 9) Frithz G, Werner I. The effect of glycerol infusion in acute cerebral infarction. Acta Med Scand 1975; 198: 287-289

### 1. 脳梗塞急性期

#### 1-2. 血栓溶解療法（静脈内投与）

#### 推 奨

1. 組織プラスミンノーゲンアクチンクチャクター（t-PA、保険適応外）（註1）の静脈内投与は、経験を重ねた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かまたは軽微、など）を十分に満たす場合に、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（註2）。
2. 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）の脳血栓症患者の治療法として行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない（グレードC1）。
3. ストレプトキナーゼ（保険適応外）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）。

### ●エビデンス

t-PAの静脈内投与（0.9mg/kg、10%はボラス、90%は点滴1時間）は、超急性期（発症後3時間以内）の脳梗塞患者の転帰改善に有効であった1) (1b)。その一方、血栓溶解療法は、重篤な頭蓋内出血の頻度も増加させた2-4) (1a)。その至適患者選択、薬剤の種類、投与量、投与方法については、明確な基準が未だ明らかでない2-5) (1a)。発症6時間以内の比較的重症例を対象とした研究では有効性を証明できなかった6、7)。

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（全般的改善率）の改善に有効とされている8) (1b)。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投与は、脳梗塞急性期患者の転帰改善に有効でなく、10日および3ヶ月以内の死亡を増加させた9) (1a)。

註1：2003年4月現在、本邦でも0.6mg/kgの用量で米国NINDS試験の要領にのっとり、オープン試験を実施中である。

註2：American Heart Association (AHA)の急性期脳卒中に対する血栓溶解療法ガイドライン要約(Circulation 1994;90:1588-1601)

1. 遺伝子組換え型t-PA(rt-PA、0.9mg/kg、最大90mg)を10%はボラス、90%は点滴1時間で静脈内投与することは、発症3時間以内の脳梗塞の治療として推奨される。発症3時間を超えた急性期脳梗塞に対するrt-PAの静脈内投与は、有効性が確立していないので、現時点では、臨床研究の場面以外では推奨できない。

2. 臨床研究の場面以外におけるストレプトキナーゼの静脈内投与は、脳梗塞の治療として勧められない。その他の血栓溶解薬の静脈内投与に関しては、勧告を行うのに十分な有効性や安全性のデータがない。

3. 血栓溶解療法は、脳卒中の専門医師により診断がなされ、画像診断の専門医師により頭部CTが評価されている場合でなければ、推奨されない。CTで早期虚血性変化、すなわち脳溝の不明瞭化や、mass effect、浮腫、出血などがある場合、血栓溶解療法は避けるべきである。

4. NINDS試験において除外基準の対象とされた以下の症例には、血栓溶解療法は推奨できない；①経口抗凝固薬使用中、またはプロトロンビン時間が15秒以上(international normalized ratio: INR > 1.7)の場合、②48時間以内にヘパリンを使用し、部分トロンボプラスチン時間が延長している場合、③血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満、④3ヶ月以内の脳卒中や頭部外傷の既往、⑤14日以内の大手術、⑥治療前の収縮期血圧 > 185mmHg または拡張期血圧 > 110mmHg の場合、⑦神経学的徴候の急速な改善、⑧軽度の神経学的欠損のみ、すなわち失調のみ、感覚障害のみ、構音障害のみ、わずかな脱力などの場合、⑨頭蓋内出血の既往、⑩血糖 < 50mg/dL、または > 400mg/dL の場合、⑪脳卒中発症時の感嘆発作、⑫21日以内の消化管出血や

尿路系出血、④最近の心筋梗塞。

5. 緊急時の補助的ケアや出血性合併症に対処できる状況でなければ、行うべきではない。
6. 重症脳卒中患者[NIH Stroke Scale(旧版) > 22]では十分な注意が必要である。
7. rt-PAの有効性と重篤な出血のリスクについて、治療開始前に患者および家族と話し合うことが必要である。

#### 引用文献

- 1) 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
- 2) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999
- 3) Lees KR. Thrombolysis. *Br Med Bull* 2000;56:389-400
- 4) Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-614
- 5) Liu M, Wardlaw J. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1998
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Cornu C, Boutitie F, Candelise L, Boissel JP, Donnan GA, Hommel M, et al. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis: The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project. *Stroke* 2000;31:1555-1560

#### 1. 脳梗塞急性期 1-3. 血栓溶解療法 (経動脈的投与)

##### 推奨

1. 神経脱落症候を有する中大脳動脈血栓性閉塞においては、来院時の症状が重症から中等症で、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)(註1)。
2. 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からの血栓溶解薬の動注は推奨されない(グレードC2)。また、シングルフォトンエミッションCT(SPECT)などで残存血流量が35%未満の症例においては、経動脈的血栓溶解薬の投与は推奨されない(グレードD)。

##### ●エビデンス

中大脳動脈灌流域の新たな神経脱落症候を有し、来院時のNIH stroke scaleが4~29と重症から中等症で、CT上梗塞巣がなく、発症6時間以内に治療開始可能な中大脳動脈血栓性閉塞においては、経動脈的選択的局所血栓溶解療法が有効とする報告がある1-3)(I b-III)。

ただし、上記の条件下で総頸動脈あるいは内頸動脈からの血栓溶解薬の動注は勧められない4、5)(III)。

上記の条件下で経動脈的に選択的局所血栓溶解療法を行う際、SPECTなどで測定された相対的残存血流量が35%未満の場合は、再開通後脳内出血を来す可能性があるため、発症6時間以内であっても血栓溶解療法は勧められない6、7)(III)。

註1: 2003年4月現在、発症後6時間以内の塞栓性中大脳動脈閉塞症を対象として、ウロキナーゼ(60万単位/時間)の選択的局所血栓溶解療法の臨床試験(プラセボ対照、ランダム化比較試験)が行われている。

##### 引用文献

- 1) Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M, et al. The PROACT Investigators: PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *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) Yoneda Y, Mori E, Uehara T, Tabuchi M. Intracarotid regional infusion of recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:357-359
- 4) 玉谷真一, 小泉孝幸, 外山幸, 他. 超急性期脳梗塞に対する局所線溶解療法の有用性及びその限界. *長岡赤十字病院医学雑誌* 1998;11:69-78
- 5) 玉谷真一, 佐々木修, 小泉孝幸, 他. 急性期脳梗塞に対する局所線溶解療法の有用性及びその限界. *脳卒中の外科* 1999;27:43-48
- 6) Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, Nochiide I, Ohta S. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:99-108
- 7) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T. Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic

1. 脳梗塞急性期  
1-4. 抗凝固療法

推奨

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

●エビデンス

未分母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 (12500 単位皮下注、1 日 2 回、2 週間投与)、少量のヘパリン投与群 (5000 単位)、ヘパリン非投与群で、2 週後と 6 ヶ月後に死亡、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 (1 b)。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ためで早期抗凝固療法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原性脳動脈硬化 (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。したがって、非弁膜症性心原性脳動脈硬化での早期抗凝固療法に否定的な意見もある。

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報告 4) 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 (1 b)。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ンイド ORG 10172 (danaparoid) 7 日間静注の臨床試験 (TOAST) 5、6) 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 ヶ月後の転帰良好以上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 (1 b)。低分子ヘパリン、ヘパリンイドのメタアナリシス 7) では、これらの有効性は確認されなかった (1 a)。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 時間以内の脳血拴症 (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 8、9) (1 b)。発症後 48 時間以内の脳血拴症急性期 (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ネ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ネルナトリウムと同等の臨床的効果を示した (10)。

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 11) 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 (1 a)。

引用文献

- 1) Sandercock PAG, Collins R, Counsell C, Farrell B, Peto R, Slaterry J, et al. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569-1581
- 2) Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. Stroke 1983;14:668-676
- 3) Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 1986;43:71-84
- 4) Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Teoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1588-1593

- 5) TOAST Investigators. 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
- 6) 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 stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999;53:122-125
- 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) 田崎善昭, 小林祥泰, 東徳英夫, 他. 脳血栓急性期に対する抗ロロンペン薬 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
- 9) Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. Semin Thromb Hemost 1997;23:531-534
- 10) 堀内晴男, 東徳英夫, 藤原幸人, 他. 脳血栓急性期における argatroban の効果 - sodium ozagrel との比較臨床試験 -. 神経治療学 2001;18:273-282
- 11) Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 1999

#### その他の参考文献

- 1) Jonas S. Anticoagulant therapy in cerebrovascular disease. Review and meta-analysis. Stroke 1988;19:1043-1048
- 2) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet 2000;355:1205-1210
- 3) Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Stroke 2001;32:22-29
- 4) Dumas R, Weitnas F, Kutnowski M, Nikolic I, Berberich R, Abedinpour F, et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. Age Ageing 1994;23:512-516
- 5) Sandset PM, Dahl T, Stris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. Semin Thromb Hemost 1990;16 (Suppl): 25-33
- 6) Biller J, Bruno A, Adams HP Jr, Gomersky JC, Loftus CM, Mitchell VL, et al. A randomized trial of aspirin or heparin in hospitalized patients with recent transient ischemic attacks. A pilot study. Stroke 1989;20:441-447
- 7) Eraksson SE, Link H. Evaluation of anticoagulants in patients with cerebral infarction with slight to moderate neurological deficit. Acta Neurol Scand 1983;68:96-106
- 8) Garde A, Samuelsen K, Fahlgren H, Hedberg E, Hjerne LG, Ostman J. Treatment after transient ischemic attacks: a comparison between anticoagulant drug and inhibition of platelet aggregation. Stroke 1983;14:677-681
- 9) Bradshaw P, Brennan S. Trial of long-term anticoagulant therapy in the treatment of small stroke associated with a normal carotid arteriogram. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975;38:642-647
- 10) Duke RJ, Bloch RF, Turpie AGG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1986;105:825-828
- 11) Carter AB. Anticoagulation treatment in progressing stroke. Br Med J 1961;2:70-73
- 12) Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. JAMA 1964;189:373
- 13) McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. Lancet 1977;2:800-801
- 14) Baker RN, Broward JA, Fong HC, Fisher CM, Groch SN, Heyman A, et al. Anticoagulant therapy in cerebral infarction. Report on cooperative study. Neurology 1962;12:823-835
- 15) 土谷隆, 藤掛邦彦, 奥憲一. 急性期脳血栓症に対する Urokinase-heparin 併用投与の臨床的有用性について - 穿通枝梗塞 87 例を対象とした single blind control study -. 脳卒中 1990;12:177-184
- 16) 土谷隆, 藤掛邦彦, 奥憲一. Urokinase-heparin 併用療法と出血性梗塞再開通現象, 早期再発の関係について - 中大脳動脈閉塞症 111 例を対象とした Single blind control study -. 脳卒中 1989;11:500-510
- 17) Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. Lancet 1987;1:523-526
- 18) 田崎善昭, 小林祥泰, 東徳英夫, 他. 選択的抗ロロンペン薬 MD-805 の脳血栓症に対する治療効果. 組織培養ウロキナーゼとの多施設二重盲検比較試験成績. 医学のあゆみ 1987;141:499-515
- 19) 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
- 20) Duke RJ, Turpie AGG, Bloch RF, Trebilcock RG. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: Natural history of acute partial stroke and stroke in evolution. In: Reivich M and Hurtig HI (eds.), Cerebrovascular Diseases: Transactions of The Thirteenth Princeton Conference, Raven Press 1983;1:399-405
- 21) Gelmers HJ. Effects of low-dose subcutaneous heparin on the occurrence of deep vein thrombosis in patients with ischemic stroke. Acta Neurol Scand 1980;61:313-318
- 22) Marshall J, Shaw DA. Anticoagulant therapy in acute cerebrovascular accidents: A controlled trial. Lancet 1960;1:995-998
- 23) 小笠原邦昭, 高橋明, 吉本高志, 他. 脳血栓急性期に対する Argatroban の多施設臨床試験 穿通枝梗塞症例を中心として. Geriatr Med 1998;36:1661-1676
- 24) 山田圭一, 浅井直樹, 西村進一, 他. 脳梗塞急性期に有効な薬物療法 脳梗塞における臨

床病型別による薬剤選択の重要性についてとくにアルガトロバン及びオザグレネルナトリウムについて、脳卒中 1998;20:669-672

25) 両宮志門, 濱本真, 永山寛, 他. 脳梗塞急性期に有効な薬物療法 高齢非弁膜性心房細動合併脳塞栓症急性期における低用量ヘパリン療法. 脳卒中 1998;20:678-682

### 1. 脳梗塞急性期 1-5. 抗血小板療法

#### 推奨

1. オザグレネルナトリウム 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

オザグレネルナトリウム 160mg/日の点滴投与は、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) (1b)。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) (1a)。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) (1a)。しかし、アスピリンの転帰改善効果(エンドポイント:死亡または要介助状態)は、number needed to treat(NNT:註1)は約3週間の投与で 111 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。

註 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、ある期間中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, 香沢尚之, 小暮久也. 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. プラセボを対象とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬 1991;7:353-388
- 2) Bath PMW, Bath FJ. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 1998
- 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. Stroke 2000;31:1240-1249
- 4) Pereira AC, Brown MM. Aspirin or heparin in acute stroke. Br Med Bull 2000;56:413-421
- 5) Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 1999
- 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

## 1. 脳梗塞急性期 1-6. 脳保護薬

### 推 奨

脳梗塞(血栓性、塞栓性)急性期の治療法として脳保護作用が期待される薬剤(エダラボンを投与することが勧められる(グレードB))。

### (附記)

エダラボンは市販後比較の日が浅く、急性腎不全などの副作用も報告されていること、および未だエビデンスを示す文献の数も少ないのでグレードBと判定されたが、未だ流動的である。

### ●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我が国からの報告1)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)(1b)。しかし、市販後調査において、急性腎不全(重篤な腎機能障害を含む)の発現、および致死転帰を来した症例が報告されており、重篤な腎機能障害のある患者には禁忌、高齢者や腎機能障害・心疾患・肝機能障害の合併症例には慎重投与とされ、また投与中は腎機能検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行う必要があるとされている(会社発表資料)。そのほか、これまでに検討がなされた代表的な薬剤は、以下の通りである。

カルシウム拮抗薬(主として nimodipine (未承認)による検討)2、4)、monosialoganglioside GM1(未承認)5)、ピラセタム(作用機序不明、保険適応外)6)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(1a)。

抗酸化薬では、tirilazad (未承認)は、脳梗塞急性期患者の転帰を悪化させ7)(1a)、nicaraven (未承認)は、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が、十分に証明されていない(8、9)(1b)。Ebselen(未承認)は、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性が示唆されており、国内第Ⅲ相再試験が進行中である10、11)(1b)。

グルタミン酸受容体拮抗薬のうち、sefofetol(未承認)12)、gavestinel(未承認)13、14)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(sefofetolでは死亡の増加)(1b)。

その他、細胞膜保護薬、シチコリン16、16)(有効とする報告もみられる)(1b)、GABA 作動薬、clomethiazole(未承認)17)(1b)、ナトリウムチャネル拮抗薬、lubeluzole(未承認)18、20)(1b)、オピオイド拮抗薬、nalmeferne(未承認)21)(1b)は、すべ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。

### 引用文献

- 1) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group (Chair: Otomo E). 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) Gelnert HJ, Hennerici M. Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 1990; 21(12 Suppl): IV81-84
- 3) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2001; 32: 570-576
- 4) Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database*

### Syst Rev 1999

- 5) Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999
- 6) Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999
- 7) Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad mesylate in acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2000; 31: 2257-2265
- 8) 後藤文男, 高倉公明, 藤原幸人. 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
- 9) 坂井文彦, 後藤文男, 高倉公明. 急性期脳出血・脳梗塞患者に対するnicaravenの至適用量の検討 後期第Ⅱ相二重盲検試験. *医学のあゆみ* 1995; 175: 767-798
- 10) Ogawa A, Yoshimoto T, Kikuchi H, Sano K, Saito I, Yamaguchi T, et al. Ebselen in acute middle cerebral artery occlusion: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 112-118
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC, Levin B, Ordronneau 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: 1760-1761
- 15) Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammons RE, A randomized efficacy trial of citicolone in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2592-2597
- 16) 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
- 17) Wahlgren NG, Ranasingha 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. *Stroke* 1999; 30: 21-28
- 18) 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
- 19) Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2338-2346
- 20) 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

- 21) 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

### 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よいが、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よいが、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(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)(1a)。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)(1b)。

#### 引用文献

- 1) Asplund K, Israelsson K, Schampi I. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1999
- 2) Berroushot 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. フィブリンノーゲン低下療法

#### 推奨

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。

#### ●エビデンス

代表的なフィブリンノーゲン低下薬としては、ancrod(バトロキソピン)がある。急性期脳梗塞を対象とした脱フィブリンノーゲン療法は、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=0.4)に高かった(1 b)。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=0.6)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)(1 a)。

#### 引用文献

- 1) Hossmann V, Heiss WD, Bewernmeyer 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) The Ancrod Stroke Study Investigators. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. 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, Wardlaw J. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 1996

## 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(1 a)。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 1998

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よいが、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よいが、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はいない(1-4)(1a-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はいない(5)(1b)。

引用文献

- 1) Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 1999
- 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) 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して高圧酸素療法を考慮してもよいが、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)はさきわめて少なく、本療法に関しては十分な検討がなされていない(1,2)(1b)。

引用文献

- 1) Anderson DC, Bottini AG, Jagtella 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

- Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1265-1272
- 6) Turpie AG. Orgaran in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients. *Haemostasis* 1992;22:92-98
- 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) CAST ( Chinese Acute Stroke Trial ) Collaboration Group. CAST : randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649
- 9) 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
- 10) 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

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射療法が推奨される。しかし、頭蓋内外の出血などの可能性もあるため、全ての急性期虚血性脳卒中患者に対してルーチンに投与すべきではない(グレードC1)。
2. アスピリンやデキサステロイドは、急性期虚血性脳卒中患者における肺塞栓症および深部静脈血栓症の予防には推奨できない(グレードC2)。段階的弾性ストッキング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

- ヘパリン皮下注射療法は、急性期虚血性脳卒中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 (II a)。8時間毎に 5000 単位を皮下注射する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ヶ月後の死亡率も低下させた 1) (II a)。1回 12500 単位 (1日2回) のヘパリン皮下注射療法は、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 5000 単位 (1日2回) の皮下注射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) (II a)。しかしヘパリン療法による、急性期虚血性脳卒中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た 4) (II a)。低分子ヘパリンの頻度は有意に減少させた 5) (II a)。低分子ヘパリンおよびヘパリンは通常ヘパリンより、深部静脈血栓症の予防に有用であった 6) (II a)。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 7) (I a)。
- 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ず 2、8) (II a)、デキサステロイドにも深部静脈血栓症予防効果は認められていない 9) (II a)。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 10) (I b)。

### 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) International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581
- 3) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitman 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) Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)

1. 脳梗塞急性期  
1-13. 開頭外減圧療法

推奨

1. 小脳梗塞において、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が、十分な科学的根拠はない(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来している症例に対しては減圧開頭術が推奨されるが、これその効果に対する十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 中大脳動脈流注域を含む一側大脳半球梗塞においては、70歳未満でかつ、保存的治療を施行しても進行性の意識障害を有し、CT所見で明らかかな脳幹部への圧迫所見を認める症例に対しては、救命を目的として、発症 24 時間以内に硬膜形成をともなう外減圧術が推奨される(グレードB)。

●エビデンス

1. 小脳梗塞  
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(1, 2)(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(1)(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(1-3)(III)。
2. 中大脳動脈流注域を含む一側大脳半球梗塞  
70歳未満で高浸透圧利尿薬および降圧薬を使用しても意識障害が進行しており、CT上明らかかな脳幹部への圧迫を示している症例では、発症 24 時間以内に硬膜形成をともなう外減圧術により救命されることが多い(4-9)(IIa, III)。

引用文献

- 1) 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
- 2) 小笠原邦昭, 甲州啓二, 長嶺義秀. 重症小脳梗塞に対する外科的減圧術. *脳神経外科* 1995; 23: 43-48
- 3) 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
- 4) Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 1576-1587
- 5) Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888-1893
- 6) Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997; 40: 1168-1175
- 7) Delashaw JB, Broadbudd WC, Kassell NF, Haley EC, Pendleton GA, Vollmer DG, et al.

Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy. *Stroke* 1990; 21: 874-881

8) Sakai K, Iwahashi K, Terada K, Gohda Y, Sakurai M, Matsumoto Y. Outcome after external decompression for massive cerebral infarction. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38: 131-136

9) 鶴野卓史, 竹田正之, 今泉俊雄. 広範囲梗塞に対する内減圧術(特に海馬回切除)の経軌外減圧術との比較. *脳神経外科* 1993; 21: 823-827

## 1. 脳梗塞急性期

### 1-14. 緊急頸動脈内膜剥離術 (CEA)

#### 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ます。報告を行うための十分な資料がない(III)。

その他の参考文献

- 1) Meyer FB, Sundt TM Jr, Piegras 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

## 1. 脳梗塞急性期

### 1-15. 経皮的血管形成術とステント留置術

#### 推奨

経皮的血管形成術/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

急性期の経皮的血管形成術/ステント留置術についての報告は、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ます。報告を行うための十分な資料がない(IIb-III)。

その他の参考文献

- 1) Nakano S, Iseida 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
- 2) Rasmussen PA, Perl J 2nd, Barr JD, Markarian GZ, Katzan I, Silac, et al. Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis : an initial experience. *J Neurosurg* 2000;92:771-778

## 2. 脳梗塞慢性期 2-1. 危険因子の管理と再発予防

### (1) 高血圧

#### 推 奨

脳梗塞の再発予防では、降圧療法が推奨される(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すでによく知られている。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) (I a)。アンジオテンジン変換酵素(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9mmHg、拡張期血圧は平均4mmHg 低下し、脳卒中の再発が 28%減少した4) (I b)。他の報告でも利尿薬投与群では、収縮期血圧で5mmHg、拡張期血圧は2mmHg 低下して脳卒中の再発が 29%減少した5) (I b)。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) (I b)。

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場合は、報告により一定しない7) (I b)。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)。一方、J カーブ現象があるとすると報告では、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 85~89mmHg であった9) (降圧薬の種類別の解析なし) (IIb)。

#### (附記)

至適降圧レベルは、日本高血圧学会ガイドライン 2000 年版では治療開始2~3ヶ月後の一次目標として血圧 150~170/95mmHg未満、最終目標として血圧 140~150/90mmHg未満が推奨されている。

#### 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 1992;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) PROGRESS Collaborative Group. 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) PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995;108:710-717
- 6) Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. JAMA 1974;229:409-418
- 7) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf 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, Slatery 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) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993;24:1844-1849

#### その他の参考文献

- 1) Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Stroke 1998;29:1333-1340
- 2) Medical Research Council Working Party. Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1665-1670
- 3) 斎藤勇, 高倉公明. 高血圧を伴った脳血管障害患者における Ca 拮抗薬(塩酸アミジピン)と ACE 阻害薬(塩酸デラプリル)の脳卒中再発に及ぼす影響—多施設共同研究—. 臨床と研究 1995;72:2317-2333
- 4) Simons-Morton DG, Cutler JA, Allender PS. Hypertension treatment trials and stroke occurrence revisited. A quantitative overview. Ann Epidemiol 1993;3:555-562
- 5) He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China. II. Meta-analysis of hypertension and risk of stroke. Stroke 1995;26:2228-2232
- 6) Nakamura K, Ohta J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. Stroke 1995;26:1373-1378
- 7) Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. Stroke 1985;16:390-396
- 8) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-153
- 9) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group (HDFP). Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. JAMA 1982;247:633-638

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防

#### (2) 糖尿病

##### 推奨

再発予防に糖尿病のコントロールが推奨される(グレード C1)。しかし、それにより脳卒中再発が予防可能か否かは十分な科学的根拠がない。

##### ●エビデンス

糖尿病は、脳梗塞発症のリスクを2~3倍高くする確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、女性2.17倍~2.2倍である1-3) (IIb)。本邦の研究では、耐糖能異常における脳梗塞の相対危険度は男性1.60倍、女性2.97倍と女性で有意に高い4) (IIb)。

糖尿病患者は脳卒中再発率も高いことが経験的に知られているが、糖尿病のコントロールにより脳梗塞の再発予防を検討した報告は少ない。血糖コントロールが比較的良好な群ではHbA1c値と脳梗塞の再発率の間には有意な相関は認められていない5) (IIb)。厳密な血糖コントロールがむしろ脳卒中の発症率を高くするという報告もある6) (Ib)。脳梗塞の発症を減少させるには、血糖のコントロールよりも血圧のコントロールが重要であるという報告がある7) (Ib)。

##### (附記)

American Heart Association (AHA) Scientific Statement (Stroke 1999;30:1991-1994)では、脳梗塞の再発予防の至適血糖値は126mg/dL未満である。

##### 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) Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-123
- 4) 大村隆夫, 上田一雄, 清原裕. 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
- 5) Alter M, Lai SM, Friday G, Singh V, Kumar VM, Sobel E. Stroke recurrence in diabetics. Does control of blood glucose reduce risk? *Stroke* 1997;28:1153-1157
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713

##### その他の参考文献

- 1) Schmal M, Marini C, Carolei A, Di Napoli M, Kessels F, Lodder J. Different vascular risk factor profiles among cortical infarcts, small deep infarcts, and primary intracerebral haemorrhage point to different types of underlying vasculopathy. A study from the L'

Aquila Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:14-19

- 2) Sivenius J, Laakso M, Riekinen P Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992;23:851-854

- 3) 比嘉真理子, 藤薫, 小杉栄二郎. 糖尿病患者における脳梗塞と心筋梗塞の危険因子の検討3年間のRetrospective Study. *Theor Res* 1997;18:207-211

- 7) Atkins D, Psaty EM, Koepsell TD, Longstreth WT, Larson EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;119:136-145
- 8) Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994;25:74-78
- 9) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein Y, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *The Care Investigators. Circulation* 1999;99:216-223
- 10) Blauw GJ, Lagaaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946-950
- 11) Crouse JR 3rd, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305-1310
- 12) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-321
- 13) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89-95
- 14) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-418
- 15) 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

その他の参考文献

- 1) MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, et al. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. *LIPID Trial Research Group [published erratum appears in Circulation 1996 Jun 23;97:2479]. Circulation* 1998;97:1784-1790
- 2) 川畑信也, 田中友二. 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討 血清脂質異常者について. *脳卒中* 1996;18:274-281
- 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

2. 脳梗塞発症時期

2-1. 危険因子の管理と再発予防

(3) 高脂血症

推 奨

脳卒中の再発予防に高脂血症のコントロールが推奨されるが、再発予防に有効か否かには未だ十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

欧米の一部の研究では、高脂血症は脳梗塞の危険因子であり、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)。本邦の剖検例での研究では、総コレステロール値と脳卒中の病型の間に関係はないが 4) (IIb)、アテローム血拴性脳梗塞では HDL-コレステロールおよび HDL /LDL 比が有意に低い 5) (IIb)とされるが、否定的な報告も少なくない。総コレステロール値と脳卒中は関係がないという報告もある 6) (IIb) 7) (I a)。リポプロテイン(a)は、すでにいくつかの報告で脳梗塞の危険因子であることが示されている 8)。血清脂質と脳梗塞一般のリスクとの関係は虚血性心疾患ほど強くはない。

脳卒中の初発予防ではスタチン系薬剤であるプラバスタチン、シンバスタチンの大剂量投与で、虚血性心疾患の既往のある患者での脳卒中発症率が約 30%低下し 9) (I b) 10-13) (I a)、gemfibrozil (未承認)では非致死性心筋梗塞、冠動脈病変による死亡および脳卒中を含む脳心血管イベント発生率は 24%低下し、一過性脳虚血発作(TIA)の発症率は 59%低下した 14) (I b)とされるが、脳卒中の再発とスタチンその他の治療効果の関係は明確に示したデータは未だない。

(脚注)

高脂血症治療による脳梗塞再発予防を検討した大規模試験では、現在 Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) 研究その他が進行中である。また最も新しい ASCOT-LLA では、高血圧を伴う症例でアトルバスタチン 10mg/日の本邦常用量で脳卒中予防効果が報告されている 15)。

引用文献

- 1) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen 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, Sommier 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 triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen Heart Study. *BMJ* 1994;309:2-3
- 4) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tauneyoshi M, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:380-385
- 5) Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kameyama M. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981;12:167-172
- 6) Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653

## 2. 脳梗塞発症期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防

#### (4) 喫煙

#### 推 奨

禁煙は、脳卒中の罹患率および死亡率の低下に有効とされるが、未だ十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

#### ●エビデンス

喫煙は、脳梗塞発症のリスクを2~4倍高くする確立した危険因子である。欧米の研究では、男性喫煙者の脳梗塞発症リスクは非喫煙者の2.5倍~4.2倍、女性では1.9倍であり、若年および喫煙量が多いほどリスクが大きい。1、2(IIb)3(1a)。本邦の研究では、20本/日以上以上の男性喫煙者の脳梗塞のリスクは20本/日未満に比べて2.2倍であると報告4(IIb)、あるいは男性の喫煙と脳梗塞の関連はないと示す報告がある5(IIb)。

禁煙は、脳卒中の罹患率および死亡率の低下に有用であり、脳卒中発症リスクは禁煙後2年以内に急速に減少し、5年以内に非喫煙者と同レベルになる1、6(IIb)。

#### 引用文献

- 1) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 1988;259:1025-1029
- 2) Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. N Engl J Med 1986;315:717-720
- 3) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989;298:789-794
- 4) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshilke N, Yamaguchi M, Tanaka H. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. Stroke 1997;28:45-52
- 5) 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
- 6) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. JAMA 1995;274:155-160

#### その他の参考文献

- 1) Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Sattlerfeld S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. Ann Intern Med 1994;120:458-462
- 2) Kuller LH, Ockene JK, Meilahn E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD. Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group. Prev Med 1991;20:638-654
- 3) 川畑 哲也, 田中友二. 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討 喫煙の意義について. 神経内科 1998;49:53-58

## 2. 脳梗塞発症期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防

#### (5) 飲酒

#### 推 奨

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。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)。

#### ●エビデンス

欧米の研究では、脳梗塞の発症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、フィブリノーゲンの低下、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(IIb)。しかし、高血圧群では脳梗塞の発症率がJカーブ現象の傾向がみられる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、危険因子と考えられている。頸動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(1a)。

#### 引用文献

- 1) Camargo CA. Moderate alcohol consumption and stroke-the epidemiologic evidence. Stroke 1989;20:1611-1626
- 2) Sacco R, Elkind M, Boden-Albala B, Lin F-F, 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 F, 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) Ito 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) Kumminen 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

- 8) Kiechl S, Willett J, Rungger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: What is the relation? *Stroke* 1998;29:900-907
- 9) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防 (6) 肥満

#### 推 察

肥満は、心筋梗塞の危険因子であり、脳卒中の危険因子でもあるという報告もあるが、否定的な報告もある。再発予防を目的として肥満の治療を勧めるか否かは、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) (II b) が多いが、否定的な報告もある 5, 6) (II b)。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) (II b)。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) (II b)。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) (II b)。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) (II b) があるが、否定的な報告もある 12) (II b)。

#### 引用文献

- 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, Sommer 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) Abott 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 Shihata, 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発症とその原因. 代辦異常治療研究基金研究業績集 1993;20:127-136
- 10) Wein L, Svardsudd K, Wilhelmsson L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for