

参画した若い人材がプロジェクトを離れた後、創造的能力を生かすことができる環境が必要であることが認識され始めている。

臨床医学においても、個々の症例の正確な観察と深く掘り下げた洞察を続ける努力が重要である。AD や ALS など典型的に認められるように、現在、詳細に成因を研究することが可能な疾患は家族性の稀な疾患である。このような key となる症例を見出す努力が重要である。大規模臨床データの構築に際しても個々の臨床例の観察が適切であってこそ、初めてその総和から意義がある結果が得られることはいうまでもない。

## 6 infrastructure の整備

日本で臨床データベースの構築を推進していくに際しては、人材の養成と、それに要する予算、infrastructure の整備が必要であることを強調したい。欧米では、計画を実行するにあたってこのような infrastructure の整備が先行しているのに対し、日本では整備が極めて不十分である。そのため、データベース作製に参加した医師の日常の診療、研究、教育業務が著しく圧迫されているのが現状である。日本では、数年前から治験のあり方が著しく改善されたが、その背景には、治験コーディネータ制度の定着が大きな役割を果たしたことを想起すべきであろう。臨床データベースの構築にも、レベルの揃ったコーディネータの養成対策が必要である<sup>12)</sup>。さらに、臨床データベース作製のプロジェクトに貢献した医師の評価方法の確立が、担当医のインセンティブを高める意味で極めて重要である。

## 7 臨床的応用に際しての経済的問題

基礎医学研究の目覚ましい進歩の結果、理論的には臨床応用が可能であるが、実用化するには経済的問題の解決を要する技術が増加しつつある。分子レベルでは tailor-made medicine を目的とする遺伝子多型の研究も急速に進んでいる。しかし、少なくとも日本国内では SNP の臨床的実用化をテーマに取り上げている大企業は極めて少なく、多くはベンチャー企業の手に乗ねられていると聞く。

分子イメージングも内外ともに開発が強力に進められている。しかし、いかにして経済的に実用化するかという課題がある。癌に関しては治療法の進歩と相俟ってその診断と follow-up ではある程度の経済性があることが示されつつあり、PET 数台を設置した病院

が開設されつつある。神経疾患においても癌と同様に治療法の開発を並行して進めることが重要である。

最近の約 10 年間、既存の薬物あるいは治療法について医療経済面から検討した報告が増加している。1 例の患者を救うため何例に治療を要するか (number needed to treat ; NNT) が問題になる。さらに、生存年を生活の質 (quality of life ; QOL) で重み付けした QALYs (quality-adjusted life years) という概念が一部で用いられている。これは、ある治療により健康な 1 年 (1 QALY) を得るために必要な費用の増分を基に費用対効果比 (incremental cost-effectiveness ratio ; ICER) を求め、経済的妥当性を検討する方法である。欧米では ICER の閾値として約 500 万円が目安とされている。この値は政府の予算、国民の経済力、民意などによって変わり得る。

このような基準に基づいて、The National Institute for Clinical Excellence (NICE) は 22 のテクノロジーに関してガイドラインを出している<sup>13)</sup>。神経疾患では、ALS では症状が重篤であり、患者の生命が比較的短く、気管切開をせずに生存する期間を延長し得るという理由で riluzole は費用に見合った価値がある薬物として推奨されている。しかし残念なことに、多発性硬化症 (MS) に対するインターフェロン- $\beta$  と glatiramer は ICER が高いという理由で推奨されていない。生命、健康の価値を経済面を強調して評価することに対する倫理的問題の議論が残されているが、現状の認識とこれからの対策が必要である。

## 8 おわりに

コンピュータによる大量データの処理はあくまでも量的な進歩の所産であるが、量的進歩でも桁違いの進歩であれば質的变化をもたらす。多大な労力と経費を要する大規模臨床調査の成果が臨床データの集計に留まらず、少数例では気付かれなかった新しい概念の創造につながり、新たな研究の足がかりを与えるような成果をもたらすことを切に祈ってやまない。

## 文献

- 1) Feimer N, Sabatti C: The human phenome project. *Nat Genet* 34: 15-21, 2003
- 2) Insel TR, Volkow ND, Landis SC, et al: Limits to growth. why neuroscience needs large-scale science. *Nat Neurosci* 7: 426-427, 2004
- 3) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia. Diagnostic criteria for research studies. Reports of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43: 250-260, 1993

- 4) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al: Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm* 59 (suppl): 23-30, 2000
- 5) Nordberg A: PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 3: 519-527, 2004
- 6) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy 1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 308: 81-106, 1994
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 324: 71-86, 2002
- 8) 小林祥泰 (編) : 脳卒中データバンク、中山書店、東京、2003
- 9) PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001
- 10) Inoue H: Under-use of warfarin for patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan. *Internal medicine* 43: 529-530, 2004
- 11) Rowland LP: NINDS at 50. An Incomplete History Celebrating the Fiftieth Anniversary of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Demos Medical Publishing, NY, 2003
- 12) 尾前照雄 (編著) : 日本における大規模臨床試験のあり方—国際共同研究 PROGRESS の経験から—、日本医事新報社、東京、2003
- 13) Raftery J: NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *Brit Med J* 323: 1300-1303, 2001

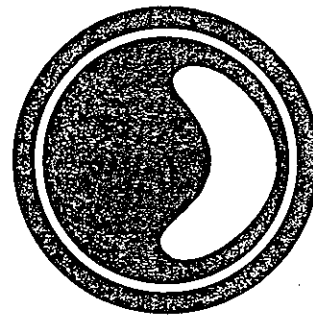
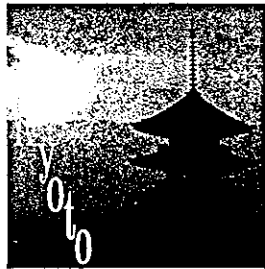
(東儀英夫)



International Congress Series 1262  
Internal Medicine



# Atherosclerosis XIII



Editors

Yuji Matsuzawa, Toru Kita, Ryozo Nagai and Tamio Teramoto



## Remnant lipoprotein and lipoprotein (a) as risk factors for stroke and carotid disease

Shinichiro Uchiyama\*, Masako Yamazaki, Makoto Iwata

*Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine,  
8-1 Kawada-cho, Shinjuku, Tokyo 162-8666, Japan*

**Abstract.** Remnant lipoprotein (RLP) and lipoprotein (Lp) (a) are known to promote atherosclerosis and thrombosis. We studied whether these lipoproteins can be risk factors for stroke and carotid disease in 170 consecutive subjects (87 males and 83 females, mean age of 70 years). RLP was significantly higher in patients with ( $N=45$ ) than without ( $N=125$ ) ischemic stroke (Mann–Whitney's  $U$ -test,  $p=0.01$ ), while there was no difference in Lp (a) between patients with and without it ( $p=0.83$ ). In contrast, there was a significant difference in Lp (a) ( $p=0.003$ ) but not in RLP ( $p=0.26$ ) between patients with ( $N=76$ ) and without ( $N=94$ ) maximum intima-media thickness (IMT) of 2.0 mm or more at carotid bifurcations. Logistic regression analysis showed that RLP is an independent risk factor for ischemic stroke [7.5 mg/dl or more, relative risk (RR) 2.84, 95% confidence interval (CI) 1.26–6.40]. Multivariate regression analysis showed that Lp (a) ( $p=0.032$ ) but not RLP ( $p=0.518$ ) is significantly correlated with IMT. The results indicate that RLP but not Lp (a) is an independent risk factor for ischemic stroke, while Lp (a) but not RLP is an independent risk factor for carotid disease in our Japanese subjects. © 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Remnant lipoprotein; Lipoprotein (a); Stroke; Carotid disease; Risk factor

### 1. Introduction

LP (a) and RLP are known to promote atherosclerosis and thrombosis [1]. Molecular structure of Lp (a) is similar to that of plasminogen, which may produce antifibrinolytic effects and effects on vascular smooth muscle proliferation. Many retrospective studies have reported increased Lp (a) in patients with ischemic stroke or carotid disease, although it has not yet been proven by any large prospective study that Lp (a) can be a risk factor for stroke. RLP is known to have a potent atherogenic effect, and a quantitative assay for chylomicron remnant and VLDL remnant has recently been developed in Japan [2]. We studied whether or not these lipoproteins can be risk factors for stroke and carotid disease in 170 outpatients.

\* Corresponding author. Tel.: +81-3-3353-8111; fax: +81-3-5269-7324.  
E-mail address: suchiyam@nij.twmu.ac.jp (S. Uchiyama).

## 2. Subjects and methods

Subjects studied were 170 consecutive patients (87 males and 83 females, mean age of 70 years) suspected of or concerned about stroke or transient ischemic attack (TIA) except those with atrial fibrillation or thrombophilia. We prospectively conducted brain magnetic resonance imaging (MRI) as well as carotid ultrasonography, and determined lipoprotein fractions, triglyceride, RLP, Lp (a), blood glucose, hemoglobin (Hb) A1c, fibrinogen, and hematocrit. We also investigated history and treatment of stroke, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cigarette smoking, and coronary heart disease. Symptomatic cerebral infarction was diagnosed when stroke or TIA was associated with responsible cerebral infarction confirmed by 1.5 T MRI on both T1 and T2 weighted images. IMT was determined as maximum IMT at both carotid bifurcations including common carotid arteries, carotid bulbs, and internal carotid arteries using duplex ultrasonography with 7.5 MHz probe.

## 3. Results

RLP was significantly higher in patients with ( $N=45$ ) than without ( $N=125$ ) cerebral infarction with stroke episodes (Mann–Whitney's  $U$  test,  $p=0.01$ ), while there was no difference in Lp (a) between patients with and without symptomatic cerebral infarction ( $p=0.83$ ) (Fig. 1). In contrast, there was a significant difference in Lp (a) ( $p=0.003$ ) but not in RLP ( $p=0.26$ ) between patients with ( $N=76$ ) and without ( $N=94$ ) maximum intima-media thickness (IMT) of 2.0 mm or more at carotid bifurcations (Fig. 2). Multiple logistic regression analysis showed that RLP is an independent risk factor for symptomatic cerebral infarction [7.5 mg/dl or more, relative risk (RR) 2.84, 95% confidence interval

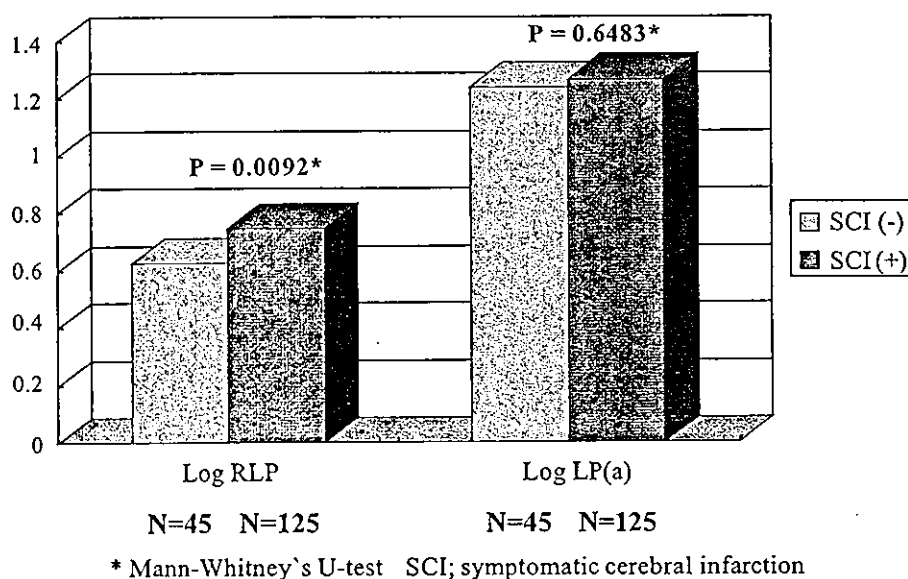


Fig. 1. RLP and Lp(a) in patients with and without symptomatic cerebral infarction. RLP was significantly higher in patients with and without symptomatic cerebral infarction, while there was no significant difference in Lp(a) between patients with than without symptomatic cerebral infarction.

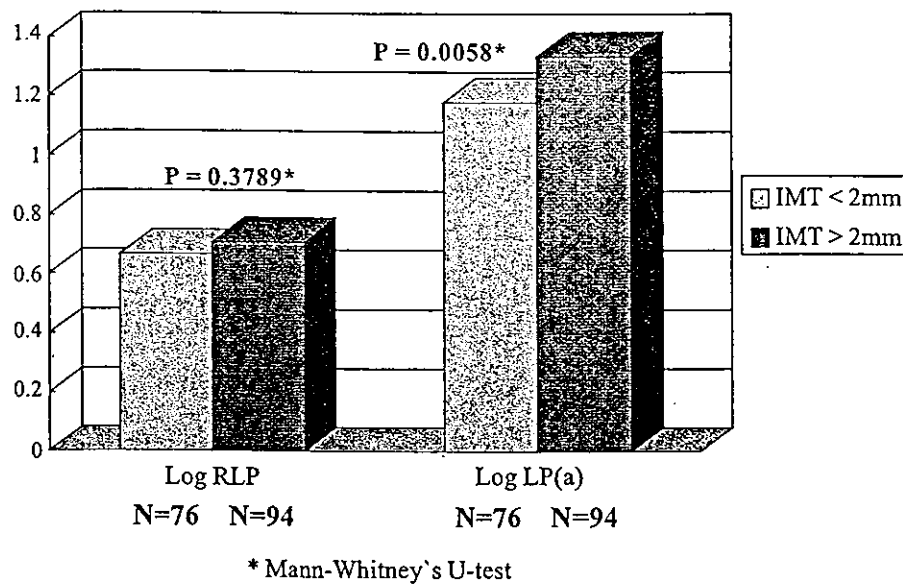


Fig. 2. Remnant lipoprotein (RLP) and lipoprotein (Lp)(a) in patients with maximum thickness (Max-IMT) < 2 and  $\geq 2$  mm. There was no significant difference in RLP between patients with Max-IMT of 2 mm or more and Max-IMT of less than 2 mm at carotid bifurcation while Lp(a) was significantly higher in patients with Max-IMT of 2 mm or more than those with that of less than 2 mm.

(CI) 1.26–6.40]. Multivariate regression analysis showed that Lp (a) ( $p=0.032$ ) but not RLP ( $p=0.518$ ) is significantly correlated with IMT.

#### 4. Discussion

Though many previous retrospective studies have reported increased Lp (a) in patients with ischemic stroke [1], the result of our study did not show any significant difference in Lp (a) levels between patients with and without symptomatic cerebral infarction. This difference might be due to the difference in included patients with subtypes of ischemic stroke. Majority of our patients with symptomatic cerebral infarction had small subcortical infarction. Cerrato et al. [3] has reported higher lipoprotein (a) levels in atherothrombotic than lacunar stroke. Future prospective studies should investigate correlation of Lp (a) not only with total ischemic stroke but also with specific subtypes of ischemic stroke.

Lp (a) levels were significantly higher in patients with than without carotid plaque with maximum IMT of 2.0 mm or more in our study. Our study also showed a significant correlation of Lp (a) levels with carotid maximum IMTs. When taken together with the results in the previous studies, our result indicates that Lp (a) is a potential risk factor for carotid atherosclerosis. Despite the positive correlation of RLP with symptomatic cerebral infarction, we could not demonstrate any significant correlation of RLP with carotid plaque. Iwamoto et al. [4] have also reported that there was no correlation of RLP with carotid plaque. This discrepancy raises the possibility that RLP can be a risk factor for ischemic stroke separately from carotid atherosclerosis. Our results suggest that RLP can be a risk factor for lacunar stroke but not for atherothrombotic stroke. It remains unclear why RLP can be a risk factor for small artery lacunar stroke. Some possible mechanisms

might involve that RLP induces platelet aggregation [5,6] and impairs endothelial function [7,8].

In conclusion, the results of our study indicate that RLP but not Lp (a) is an independent risk factor for symptomatic cerebral infarction (exclusively small subcortical infarction), while Lp (a) but not RLP is an independent risk factor for carotid disease in our series of Japanese patients.

## References

- [1] S. Uchiyama, *Rinsho Shinkeigaku* 42 (2002) 1064–1068.
- [2] K. Nakajima, et al., *Clin. Chim. Acta* 223 (1993) 53–71.
- [3] P. Cerrato, et al., *Neurology* 9 (2002) 127–132.
- [4] T. Iwamoto, et al., *Jpn. J. Stroke* 18 (1996) 209–216.
- [5] R. Knofler, et al., *Thromb. Res.* 78 (1995) 161–171.
- [6] A.R. Saniabadi, et al., *Thromb. Haemost.* 77 (1997) 996–1001.
- [7] H. Doi, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, (1999) 1918–1924.
- [8] H. Doi, et al., *Circulation* 102 (2000) 670–676.

## 5. 抗凝固薬および抗血小板薬

### 5.1 はじめに

心原性脳塞栓症は、心腔内に形成されるか心腔内を通過する血栓が塞栓子となって脳動脈を閉塞することにより生じる脳梗塞である。その1次・2次予防には抗血栓療法の適応があり、その中でもフィブリンを主体とする血栓が原因になることから、原則として抗凝固療法が第1選択となる。しかし、脳梗塞患者が塞栓源となる心疾患を合併していても、必ずしも心原性脳塞栓症とは限らず、また脳卒中を生じる危険性が大きくない心疾患では抗血小板療法でもよいと考えられる。

最近、海外では心原性脳塞栓症の抗血栓療法に関する多くの大規模臨床試験やメタアナリシスが行われ、それらのエビデンスに基づいて次々とガイドラインが発表された。本邦でも脳卒中合同ガイドライン委員会や日本循環器学会の「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」委員会がガイドラインを作成したが、著者も委員の1人としてこれらの両ガイドライン作成に関与し、推奨の根拠となり得るエビデンスの網羅的収集に努力した。

本稿ではこれらの背景を踏まえ、心原性脳塞栓症の抗血栓療法に関するメタトリアルとそれらのメタアナリシスにより得られた最新のエビデンスを紹介する。

### 5.2 心房細動

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動患者が激増しており、心房細動による脳塞栓症も激増してい

ることから、心房細動患者の脳卒中予防対策は緊急課題となっている。これまでに行われた非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における抗血栓療法のランダム化比較試験 (RCT) をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより62%も減少し、極めて有効である (図2.5.1)<sup>1)</sup>。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある (図2.5.2)<sup>1)</sup>。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に36%劣っている (図2.5.3)<sup>1)</sup>。

NVAF 患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・一過性脳虚血発作 (TIA) の既往、加齢 (>75歳)、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患の合併が危険因子となる<sup>2)</sup>。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有する NVAF 患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果は期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない65~75歳の NVAF 患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65歳の患者にはアスピリンが第1選択となり、60歳未満の孤立性心房細動 (lone AF) は通常無治療でよいとされている<sup>3)</sup>。

NVAF 患者では高齢になるほど脳卒中リスクは高まるのでワルファリンの適応となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるというジレンマがある<sup>4)</sup>。厚生労働省循環器病研究委託事業による共同研究班が、脳塞栓症を生じた NVAF 115 例に INR 2.2~3.5 (目標値 2.5/55 症例) のワルファリン療法と INR 1.5~2.1 (目標値 1.9/60 症例) のワルファリ

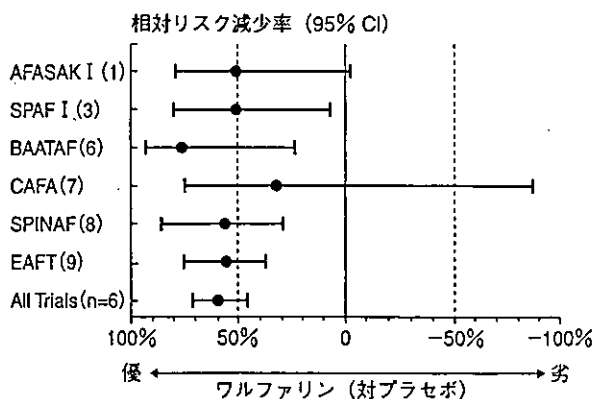


図 2.5.1 NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法 (文献 1 より引用)  
調節した用量のワルファリンと、プラセボとの比較。

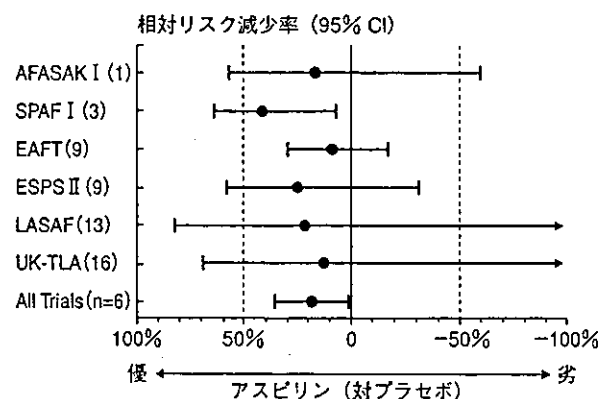


図 2.5.2 NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法 (文献 1 より引用)  
アスピリンと、プラセボとの比較。



ン療法を比較するRCTを行ったところ、脳塞栓の発症は前者で1例、後方で2例であり有意差がなかったが、重篤な出血合併症は前者で6例にみられたのに対して後者では1例にもみられず、両群間には有意差があった<sup>9)</sup>。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だった。NVAF患者における従来のワルファリンの治療域は虚血性脳卒中と出血性脳卒中の両者がINR 2.0~3.0の範囲で最も少なくなるため、この範囲が標準的な治療域として推奨されていた<sup>9)</sup>。しかし、本研究結果は、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防には、重篤な出血合併症を避けるためINRを1.5~2.1まで下方修正したほうがよいことを示唆している<sup>9)</sup>。

また、本研究結果と国立循環器病センターで以前に行われた後向き調査の結果を統合して解析した成績によれば、軽症脳梗塞やTIAの発症はINRの強度によって明らかな差がなかったが、大出血はINR 1.6未満で多く、大出血はINR 2.6以上で多かった(図2.5.4)<sup>9)</sup>。この成績は米国心臓学会(ACC)・米国心臓協会(AHA)・欧州心臓学会(ESC)による合同ガイドラインで高齢者の治療オプションとして推奨しているINR 1.6~2.5とほぼ一致する<sup>9)</sup>。これらを勘案して脳卒中治療ガイドラインでは、高齢のNVAF患者にはINR 1.6~2.6が推奨された<sup>7)</sup>。

日本循環器学会の研究班はNVAF 1000例を登録目標としてアスピリン(150~200 mg)の脳塞栓症1次予防効果を3年間にわたり追跡調査するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)を行ったが、脳梗塞とTIAはアスピリン群と対照(アスピリン無投与)群で有意差がなく、大出血はアスピリン群で対照群より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群で対照群より有意に多かった<sup>9)</sup>。

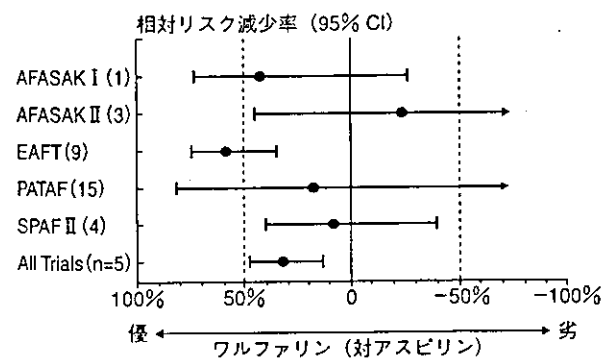


図2.5.3 NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法(文献1より引用) 調節した用量のワルファリンと、アスピリンとの比較。

最近、脳卒中の危険因子を有するNVAFを対象として経口ロロンピン阻害薬(キシメラガトラン)とワルファリン(INR 2~3)を比較するメガスタディー(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation; SPORTIF)が行われた。日本からも200例以上が登録されたオープンラベルのSPORTIF-III(3410例)と、ダミーのINRを用いた二重盲検のSPORTIF-V(3922例)が行われた。脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)より少ない傾向があり(P=0.10)、大出血もキシメラガトラン群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図2.5.5)<sup>9)</sup>。SPORTIFの結果も2003年11月に開催された米国心臓協会の年次総会で発表され、ワルファリンとの同等性(非劣性)が証明された。SPORTIF-IIIとSPORTIF-Vのメタアナリシスでもワルファリンとの同等性が示されており(投稿準備中)、本剤の適応が承認されれば、ワルファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的なパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

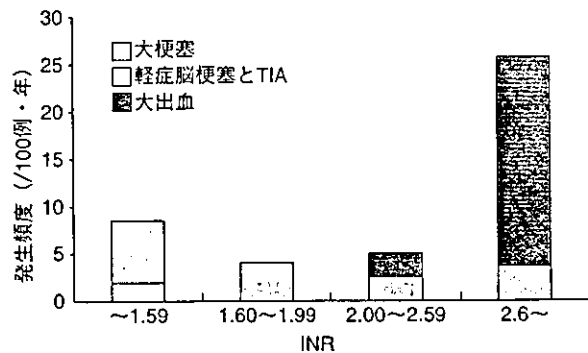


図2.5.4 INRと脳卒中・大出血の関係(文献6より引用)

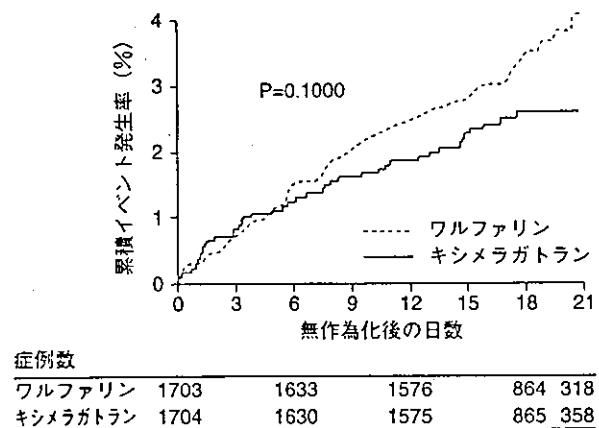


図2.5.5 SPORTIF-IIIにおけるワルファリン投与群とキシメラガトラン投与群の脳卒中および全身塞栓発症率

## 5.3 卵円孔開存

卵円孔開存 (PFO) は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般人口における頻度も非常に高く、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因とは限らない。Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) によれば、PFOを合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった(表2.5.1)<sup>10)</sup>。再発した脳梗塞を原因不明の脳梗塞に限定すると再発率はワルファリン投与群でアスピリン投与群よりかなり低くなるが、このようなサブ解析は症例数とイベント数が少なくなるので、やはり両群間の有意差は証明されなかった(表2.5.1)<sup>10)</sup>。PFO患者の塞栓源は深部静脈血栓(DVT)なので、超音波検査やMRIによるDVTの検索が重要である。DVTの再発予防にはワルファリン療法の適応があるので、DVTを合併したPFO患者は必然的にワルファリン療法の適応と考えるべきである。

## 5.4 その他の心内塞栓源

AHAの脳卒中評議会によるガイドラインでは、確実な心内塞栓源としてNVAFのほか左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した脳梗塞患者にはワルファリンが適応となるが、その他の塞栓源となり得る心疾患の合併例には抗血小板薬の適応があり、抗凝固薬については検討中であるとされていた<sup>11)</sup>。

この検討中であるとされていた研究が、Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)であった<sup>12)</sup>。確実な心内塞栓源であるNVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例を除くすべての脳梗塞2000例において、ワルファリン(INR 1.4~2.8、平均2.0)投与群ではアスピリン(325 mg/日)投与群より再発率が有意ではないものの11%高く、大出血も多い傾向があったことから、ワルファリンをこれらの脳梗塞患者への適応とする根拠はないと考えられる。

## 5.5 急性期の再発予防

心原性脳塞栓症では発症直後の再発が多いので、早

表2.5.1 ワルファリン投与群とアスピリン投与群のPFO合併患者と非合併患者における脳梗塞の再発と死亡の2年間の発生率

		ワルファリン	アスピリン	hazard ratio (95% CI)	P
全脳梗塞症例	PFO 合併 (n=203)	16.5% (n=97)	13.2% (n=106)	1.29 (0.63 ~ 2.64)	0.49
	PFO 非合併 (n=398)	13.4% (n=195)	17.4% (n=203)	0.80 (0.49 ~ 1.33)	0.40
原因不明の 脳梗塞症例	PFO 合併 (n=98)	9.5% (n=42)	17.9% (n=56)	0.52 (0.16 ~ 1.67)	0.28
	PFO 非合併 (n=152)	8.3% (n=72)	16.3% (n=80)	0.50 (0.19 ~ 1.31)	0.16

(文献10より引用)

表2.5.2 心房細動に伴う脳梗塞急性期におけるヘパリンとアスピリンのランダム化試験成績

試験 (観察期間)		症例数	脳梗塞の再発	脳出血	全脳卒中 (推計)	3~6ヵ月後の 転帰良好	
心房細動	HAEST (14日)	低分子ヘパリン	224	19 (8%)	6	(25)	34%
		アスピリン	225	17 (8%)	4	(21)	35%
	IST (14日)	ヘパリン 12500 BID	784	18 (2%)	22	39	22%
		ヘパリン 5000 BID	773	26 (3%)	10	36	21%
		ヘパリン無投与	1612	79 (5%)	7	86	21%
		アスピリン	1622	53 (3%)	22	75	22%
	CAST (28日)	アスピリン無投与	1547	70 (5%)	17	87	20%
		アスピリン	696	35 (5%)	17	(52)	—
		プラセボ	715	38 (5%)	20	(58)	—
混在した心内塞栓源	TOAST (7日)	低分子ヘパリン	143	0 (0%)	報告なし	報告なし	48%
		プラセボ	123	2 (2%)	報告なし	報告なし	47%
	FISS-bis	低分子ヘパリン	86	報告なし	報告なし	報告なし	22%
		プラセボ	62	報告なし	報告なし	報告なし	26%
	CESG (14日)	ヘパリン静注	24	0 (0%)	0	0	報告なし
		ヘパリン無投与	21	2 (10%)	0	2	報告なし

HAEST: Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, IST: International Stroke Trial, BID: 2回/日, CAST: Chinese Acute Stroke Trial, TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, FISS-bis: Fraxiparine in Ischemic Stroke Study, CESG: Cerebral Embolism Study Group

(文献13より引用)

期抗凝固療法が推奨されてきた。しかしながら、最近の報告によれば、心原性脳塞栓症の2/3を占める心房細動患者における脳梗塞発症後2週間の再発率は平均5%と必ずしも高くなく、非心原性脳梗塞と区別して考える必要はないとの意見が優勢になってきた<sup>13)</sup>。

NVAF患者における早期の脳梗塞の再発はInternational Stroke Trial (IST)<sup>14)</sup>ではアスピリンにより約25%減少したが、Chinese Acute Stroke Trialでは5%しか減少せず、両者を併せて相対リスク減少率は21%(95%信頼区間-5~41)であった(表2.5.2)<sup>13)</sup>。この減少率は非心原性脳梗塞における減少率と大差なく、NVAFによる心原性脳塞栓症の再発を抑制したのではなく、非心原性脳梗塞の発症を予防しただけかもしれない。これに対して、出血性梗塞を含む脳出血の頻度はアスピリン投与群と非投与群またはプラセボ群でほとんど同じであった(表2.5.2)<sup>13)</sup>。また、6ヵ月後の死亡または要介助はわずかではあるがアスピリンにより減少する傾向がみられた(表2.5.2)<sup>13)</sup>。

一方、ヘパリンやヘパリノイドに関しては、Heparin in Acute Embolic Stroke Trial (HAEST)<sup>15)</sup>では早期の脳梗塞の再発は低分子ヘパリン投与群とアスピリン投与群のいずれも8%であり、差はなかった(表2.5.2)<sup>13)</sup>。また、IST<sup>14)</sup>ではヘパリンにより虚血性脳卒中は用量依存性に減少し、この減少率はNVAF非合併群より高かったため、本当に心原性脳塞栓症の再発を予防したと考えられたが、出血性梗塞を含む脳出血も用量依存性に増加してしまったため両者を合計した全脳卒中はヘパリン非投与群と同じになってしまい、6ヵ月後の転帰不良例もまったく減らなかった(表2.5.2)<sup>13)</sup>。

このように、心原性脳塞栓症の早期再発予防に明らかに有効な抗血栓療法のエビデンスは、現在までのところ存在しない。現時点では、急性心筋梗塞や心内血栓を合併しているような再発のリスクが非常に高い場合にはヘパリンの静脈投与から開始してワルファリンの経口投与へとスイッチする方法が考えられるが、NVAF単独例では発症の数日後から直接ワルファリンを開始する方法が、ヘパリンからワルファリンへ切り替える方法より安全なように思われ、再発のリスクが高まる恐れも少ないと考えられる<sup>24)</sup>。

## 文献

- 1) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrilla-

- tion: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501, 1999
- 2) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154: 1949-1957, 1994
- 3) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 104: 2118-2150, 2001
- 4) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1166-1167, 2001
- 5) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31: 817-821, 2000
- 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* 40: 1183-1188, 2001
- 7) 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 [http://www.neurology-jp.org/guideline2002\\_0202.html](http://www.neurology-jp.org/guideline2002_0202.html)
- 8) 堀 正二、石川欽司、内山真一郎ほか: 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究。 *Jpn Circulation J* 64(Suppl III): 993-1005, 2000
- 9) Executive Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 362: 1691-1698, 2003
- 10) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105: 2625-2631, 2002
- 11) Wolf PA, Clagett P, Easton JD, et al: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999
- 12) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group: A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001
- 13) Hart RG, Palacio S, Pearce LA: Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 33: 2722-2727, 2002
- 14) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581, 1997
- 15) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al for the HAEST Study Group (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial): Low molecular-weight heparin vs. aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double blind randomised study. *Lancet* 355: 1205-1210, 2000

(内山真一郎)

## A 概説

### 1. 定義と概念

一過性脳虚血発作 transient ischemic attack (TIA) は24時間以内に消失する局所性脳虚血症状と定義されるが, 発作の多くは1時間以内であり, 30秒間以内の発作は否定的である<sup>1,2)</sup>. TIA自身は短時間で完全回復するが, 放置しておくとも脳梗塞を生じる危険性が高いため, 脳梗塞の前兆となる病態であるという認識が重要である. TIAの大部分は頸部動脈や脳内主幹動脈の粥腫斑 plaque に形成された血小板主体の血栓に由来する微小塞栓が原因となり, 典型的な持続時間は2~15分である<sup>1,2)</sup>. また, 血行動態の異常, 心原性塞栓, 血液凝固異常が原因になることもある<sup>1)</sup>. TIAが反復し, 持続時間が徐々に長くなる病態をクレッシェンド TIA といい, 脳梗塞へ移行する危険性が大きいので, 救急医療の対象となる<sup>3)</sup>. TIAは脳虚血を生じる血管支配領域により内頸動脈系と椎骨脳底動脈系に分類され, 内頸動脈系 TIA はさらに大脳半球 TIA hemispheric TIA と網膜 TIA retinal TIA に分類されるが, 一過性黒内障 amaurosis fugax とは網膜 TIA のことであり, 眼動脈領域の虚血により一過性単眼盲 transient monocular blindness を生じる病態である.

### 2. 原因

TIAは微小塞栓, 血行動態の異常, 心原性塞栓, 血管攣縮, 血液凝固異常, 粥状硬化以外の血管壁の異常により生じる(表1)<sup>2)</sup>. TIAの大多数は頸動脈由来の微小塞栓に起因するが, 血行動態の異常により TIA を生じる場合もある. 血行動態性 TIA は頸動脈や脳内主幹動脈の閉塞や高度狭窄があり, 降圧薬の過量投与や起立性低血圧により誘発される. 心原性 TIA は脳塞栓症の原因となる心内塞栓源に由来する. 典型的な微小塞栓による TIA の持続時間は2~15分が多く, 大多数は20分以内であるが, 血行動態性 TIA や心原性 TIA はそれより持続の長いことが多い.

### 3. 診断基準

医師が TIA を目撃することは例外的であり, TIA の診断は病歴聴取と検査所見により行うことになる. 問診により神経症状が表2にあげた診断基準<sup>1,2)</sup>を満たして

表 1 TIA の原因

---

1. 微小塞栓
1) 大多数は血小板主体の血栓 (血小板・フィブリン複合体)
2) 一部コレステロール結晶
3) まれに空気, ガス, 脂肪

---

2. 血行動態の異常
1) 主幹動脈の閉塞や高度狭窄があり, 降圧剤の過量投与や起立性低血圧により誘発
2) 椎骨脳底動脈系では椎骨動脈圧迫症候群 (Powers 症候群), 鎖骨下動脈盗血症候群, 頭頸接合部奇形 (頭蓋底陥入症, 扁平頭蓋, 環軸亜脱臼), 頭部回転による頭頸接合部での椎骨動脈の圧迫 (bow hunter's stroke)

---

3. 血管攣縮
1) 血管腔内の塞栓子の停留
2) くも膜下出血 (delayed ischemic neurological deficits)
3) 高度の高血圧 (高血圧性脳症)
4) 薬物 (麻薬や覚醒剤)
5) 片頭痛 (血管攣縮症候群)

---

4. 心原性塞栓
1) 確実な塞栓源は心房細動, 僧帽弁狭窄, 人工弁, 急性心筋梗塞, 左室血栓, 左房粘液腫, 感染性心内膜炎, 拡張型心筋症, 非細菌性血栓性心内膜炎
2) 塞栓源となりうる心疾患は僧帽弁逸脱, 卵円孔開存, 僧帽弁輪石灰化, 心房中隔瘤, 石灰化大動脈狭窄, 左室壁局所運動異常, 大動脈弓粥腫, モヤモヤエコー

---

5. 血液凝固異常
1) 赤血球の異常 (赤血球増多症, 真性多血症, 鎌状赤血球症)
2) 骨髄増殖性疾患, 白血病
3) 血小板の異常 (血小板増多症, 血栓性血小板減少性紫斑病, ヘパリン誘発性血小板減少症, ヘパリン誘発性血小板減少症・血栓症症候群)
4) 過粘稠症候群 (異常蛋白血症, マクログロブリン, クリオグロブリン, 骨髄腫)
5) 抗リン脂質抗体症候群
6) 凝固阻止因子欠乏症 (アンチトロンビンIII, プロテインC, プロテインS欠乏症)
7) DIC, Trousseau 症候群 (慢性 DIC による血栓症)
8) 経口避妊薬
9) ホモシスチン尿症, ホモシス테인血症

---

6. 動脈硬化以外の血管壁の異常による TIA
1) 頭蓋外頸部および頭蓋内動脈解離
2) 線維筋性形成異常症 fibromuscular dysplasia
3) 血管炎症候群 (側頭動脈炎, 結節性動脈周囲炎, SLE, Wegener 肉芽腫症)
4) 髄膜炎 (細菌, 結核, 真菌, 帯状疱疹ウイルス)
5) もやもや病
6) 脳動脈瘤

---

表 2 TIA の診断基準 (NINDS-III, 1990 年)

1. 左内頸動脈系 TIA

以下のような症状の一つ以上が突然生じ、2分以内に極期に達する。

- (1) 運動障害 (右上下肢と右顔面の一方または両者の脱力, 麻痺, 巧緻運動障害, 構音障害)
- (2) 左眼の視力消失 (一過性黒内障), または, まれには右視野の欠損 (同名半盲)
- (3) 感覚障害 (右上肢, 右下肢, 右顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ)
- (4) 失語 (言語障害)

2. 右内頸動脈系 TIA

反対側に同様な症状を生じるが, 失語は右半球が優位な場合しか生じない。

3. 椎骨脳底動脈系 TIA

以下のような症状が突然生じ、2分以内に極期に達する。

- (1) 左側, 右側, 両側の upper 肢, 下肢, 顔面のさまざまな組み合わせの運動障害 (脱力, 麻痺, 巧緻運動障害)
- (2) 左側, 右側, 両側の感覚障害 (感覚脱失, 感覚鈍麻, しびれ)
- (3) 一側または両眼視野の欠損
- (4) 失調, 回転性めまい, 平衡障害, 複視, 嚥下障害, 構音障害は特徴的ではあるが, これらの症状が単独で生じた場合には TIA とはみなさない。これらの2つ以上の組み合わせか, (1)~(3) との組み合わせで生じた場合

いるか否かを判断する。病歴では脳血管障害の家族歴と喫煙歴, 一般理学所見では頸部血管雑音の聴取と高血圧が重要である。

4. 検査所見

血液検査では危険因子としてヘマトクリット, フィブリノゲン, 血糖, ヘモグロビン A<sub>1c</sub>, 総コレステロール, LDL をチェックする<sup>2,3)</sup>。頸動脈超音波検査は原因となる頸動脈病変の検索に必須の検査である。TIA ではすでに無症候性脳梗塞を生じていることが多いので, 頭部 MRI を必ず施行すべきであり, 無症候性脳梗塞を認めれば TIA の傍証となる。頭蓋内動脈病変でも TIA の原因になる場合があるので, 可能な限り頭部 MRA も施行すべきである。原因不明の脳梗塞では血液凝固検査, 抗リン脂質抗体, 免疫学的検査, Holter 心電図, 経胸壁心エコー, 経食道心エコー, 脳血管撮影, 髄液検査などが必要となる。

## 5. 治療

微小塞栓性 TIA では原因となる血小板血栓の形成を予防するため血小板凝集抑制薬が用いられる<sup>4-6)</sup>。これまでに TIA 患者において脳梗塞予防効果のあることが証明されている抗血小板薬はアスピリン、チクロピジン、少量アスピリンと併用したジピリダモール、クロピドグレル (日本では未発売) である<sup>6)</sup>。アスピリンの用量は Antithrombotic Trialists' Collaboration による meta-analysis の成績に基づいて 75~150 mg が推奨される<sup>4,5)</sup>。アスピリンやチクロピジンの単独療法で TIA の再発を生じた症例や、複数の危険因子や大血管の狭窄を有する高リスク例では両剤の併用療法が推奨される<sup>6)</sup>。アテローム血栓性脳梗塞の前兆である微小塞栓性 TIA では同時に危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を食事療法、薬物療法、禁煙によりコントロールすることが重要である。

血行動態性 TIA では境界域の灌流圧を低下させないよう血圧を高め維持し、同時に同域への微小塞栓を予防するため抗血小板療法を施行する<sup>4)</sup>。心原性脳塞栓症の原因となる心内血栓はフィブリン血栓であることから再発予防には抗凝固薬が第一選択となり、ワルファリンが用いられる<sup>4)</sup>。また、アンチトロンビン III・プロテイン C・プロテイン S 欠乏症や抗リン脂質抗体症候群でもフィブリン血栓が原因となるのでワルファリン療法が適応となる<sup>4)</sup>。

クレッシェンド TIA では通常の抗血小板療法により脳梗塞への移行を阻止しにくいので、緊急入院させてヘパリンの持続点滴静注療法を行う<sup>3,4)</sup>。持続点滴が不可能な場合には 1 日 2~3 回のヘパリン (低分子ヘパリンまたはヘパリノイド; 保険適応外使用) の皮下注を行うか、直ちにトロンボキサン合成を阻止しうる loading dose (少なくとも 160 mg 以上) のアスピリンを経口投与する<sup>3,4)</sup>。

### **B** 実際の処方例

#### 1. 微小塞栓性 TIA

【処方 1】 バイアスピリン (100 mg) × 1~2 T 分 1 朝食後

【処方 2】 パナルジン (100 mg) × 2 T 分 2 朝夕食後

【処方 3】 バイアスピリン (100 mg) × 1 T 分 1 朝食後 および  
パナルジン (100 mg) × 1~2 T 分 1~2 朝食後 または 朝夕食後

#### 2. 心原性、凝固阻止因子欠乏症、抗リン脂質抗体症候群による TIA

【処方 1】 ワーファリン (1 mg) × 1~10 T 分 1 朝食後 (INR 2.0~3.0 になるように用量を調節)

### 3. クレッシュェンド TIA

【処方1】 ヘパリン初回 3,000~5,000 単位を急速静注, 次いで 15,000~18,000 単位を持続点滴静注(活性化部分トロンボプラスチン時間が 1.5~2.0 倍になる用量)

【処方2】 ヘパリン 15,000~18,000 単位皮下注(朝, 夕食後)

【処方3】 バイアスピリン (100 mg)×2~3 T 分1 入院時 または 朝食後

## **C** 各処方を支持するエビデンスと効果

### 1. アスピリン

#### ●UK-TIA<sup>8)</sup>

対 象 TIA または軽症脳梗塞の既往を有する 2435 例

使用薬剤 アスピリン 1200 mg または 300 mg

観察期間 1~7 年 (平均 4 年)

効 果 脳卒中, 心筋梗塞, 血管死 -15%(両アスピリン群, 2 用量群間には有意差なし)

#### ●SALT<sup>9)</sup>

対 象 TIA または軽症脳梗塞の既往を有する 1360 例

使用薬剤 アスピリン 75 mg

観察期間 12~63 カ月 (中央値 32 カ月)

効 果 脳卒中, 死亡 -18%

### 2. チクロピジン

#### ●TASS<sup>10)</sup>

対 象 TIA, RIND, 軽症脳梗塞 3069 例

使用薬剤 チクロピジン 500 mg またはアスピリン 1300 mg

観察期間 2~6 年

効 果 非致命的脳卒中, 死亡 チクロピジンがアスピリンに対し-12%

### 3. ジピリダモール

#### ●ESPS-2<sup>11)</sup>

対 象 脳梗塞または TIA

使用薬剤 アスピリン 50 mg, ジピリダモール 400 mg の単独または併用

観察期間 2 年

効 果 脳卒中, 死亡 アスピリン単独群-18.1%, ジピリダモール単独群-16.3%, 併用群-24.4%



文献

- 1) Whisnant JP, et al. Stroke 1990; 21: 637-76. (PMID: 2326846)
- 2) 内山真一郎. 一過性脳虚血. カレント内科8 脳血管障害. 中村重信, 編. 東京; 金原出版: 1996. p. 98-109.
- 3) Feinberg WM, et al. Stroke 1994; 25: 1320-35. (PMID: 8203003)
- 4) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Br Med J 2002; 324: 71-96.
- 5) Wolf PA, et al. Stroke 1999; 30: 1991-4. (PMID: 10471455)
- 6) 内山真一郎. 脳血栓症および TIA. 血栓症治療ハンドブック(改訂第3版). 池田康夫, 他編. 東京; メディカルレビュー社: 1999. p. 33-58.
- 7) Uchiyama S, et al. Stroke 1989; 20: 1643-7. (PMID: 2531943)
- 8) Farell B, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 1044-54. (PMID: 1783914)
- 9) The SALT Collaborative Group. Lancet 1991; 338: 1345-9. (PMID: 1682734)
- 10) Hass WK, et al. N Engl J Med 1989; 321: 501-7. (PMID: 2761587)
- 11) Diener HC, et al. J Neurol Sci 1996; 143: 1-13. (PMID: 8981292)

<内山真一郎>

◆編集委員◆ (五十音順)

- 井林雪郎 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授)
- 梅村 淳 (名古屋市立大学大学院医学研究科 神経機能回復学(脳神経外科)講師)
- 棚橋紀夫 (慶應義塾大学医学部神経内科講師)
- 松居 徹 (埼玉医科大学総合医療センター脳神経外科教授)
- 横田裕行 (日本医科大学高度救命救急センター助教授)

◆編集顧問◆ (五十音順)

- 浅野孝雄 (埼玉医科大学総合医療センター副センター長 / 脳神経外科教授)
- 大友英一 (浴風会病院院長)
- 篠原幸人 (東海大学東京病院神経内科教授)
- 高倉公朋 (東京女子医科大学学長)
- 端 和夫 (太平洋脳神経外科コンサルティング代表取締役 / 札幌医科大学名誉教授)
- 福内靖男 (足利赤十字病院院長)
- 藤島正敏 (九州大学名誉教授 / 西日本総合医学研究所所長)
- 安田和弘 (兼鴨病院院長)
- 山口武典 (国立循環器病センター名誉総長)
- 山田和雄 (名古屋市立大学大学院医学研究科 神経機能回復学(脳神経外科)教授)
- 山本保博 (日本医科大学救急医学教授)

No.8 2004年(8月号)

BRAIN RESCUE—ブレインレスキュー—

2004年8月1日 発行

定価 本体 1,429円 (税別)

発行者/松岡光明  
発行所/株式会社メディアビュー社

印刷・製本/図書印刷株式会社

Environment  
Disease  
Insight  
Therapy  
Observation  
Rescue  
Solution

編集後記

今夏は世界のスポーツの祭典がアテネで開かれているが、6月には4年に1度の“World Stroke Congress(世界脳卒中会議)”がカナダのバンクーバーで開催された。脳卒中はわが国における重要な国民病の1つだが、世界人口の高齢化に伴い開発途上国を含めた諸外国でも増加しつつあることが確認され、先の会議ではStroke Global Solutionのセッションが企画され、「6月24日を世界脳卒中の日(World Stroke Day)に！」という宣言がなされた。

一方、この7月からは厚労省により救命救急士の気管内挿管が条件付きで承認され、近々薬剤投与の解禁も検討されつつあると聞く。発症早期のBrain Rescueにかかわる脳卒中診療についても、診断機器の発展普及に加えてラジカルスカベンジャーや組織プラスミノジェンアクティベータなど新薬の認可とともに大きな変革が訪れようとしている。発症直後のゴールデンタイム内にいかに早く適切な処置と治療が施せるかが脳卒中患者の予後を大きく左右するわけで、近い将来、エコー/CT/MRIなどを積んだMobile SCU Ambulanceが登場する日も夢ではない。その日に向けて、医療従事者、一般住民そして患者さんに対する脳卒中の啓蒙活動や生活習慣病の解消を、国を挙げ本気で推進していくことがまずは重要であろう。

さて、今回の本誌であるが、「虚血性脳血管障害の遺伝子治療」、「虚血性脳血管障害急性期の神経超音波検査」といった脳梗塞に関するトピックスを皮切りに、恒例の「画像による誌上カンファレンス」、「脳卒中救急施設紹介」、「Visual View(膜の過酸化障害)」、「脳虚血におけるサイトカインとフリーラジカル」、そして毎号の連載が楽しい「知の肖像(鶴見俊輔氏)」、「脳卒中治療ガイドライン」等々コンパクトながら濃い内容に仕上がっている。診療の合間にリラックスして読んで頂ければ幸甚である。

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授 井林雪郎

学性), ならびに臨床病型 (ラクナ梗塞, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症) を可及的速やかに診断し治療を開始する。

#### A. 専門病棟への収容と早期リハビリテーションの開始

急性期脳卒中患者は脳卒中専門医 (stroke specialist または strokologist) がいて stroke (care) unit のある施設に搬入することが望ましい。神経学的, 身体的所見はもとより, バイタルサインをモニターしながら全身管理を行い, たとえ軽症でも発症後1週間程度は専門病棟での治療が望ましい。可能な症例はクリニカルパスに乗せ, 効率のいいチーム医療を施すべきである。廃用症候群, 深部静脈血栓症, 褥瘡, 肺炎などの予防のために体位変換, 良肢位保持, 可動域運動などの早期ベッドサイドリハビリテーションならびに早期離床を積極的に行う。胸郭タッピング, 口腔内ケア, 麻痺側下肢の弾性ストッキング装着なども併せて行う。

#### B. 呼吸・循環管理

動脈血液ガスで PaO<sub>2</sub> 90 mmHg あるいは SaO<sub>2</sub> 95% 以下であれば酸素を投与してもよい。心電図, 心エコーで不整脈や心不全の有無をチェックし, 必要に応じて心電図モニター, 尿量測定, 中心静脈圧測定などを行う。脱水予防や循環改善のため十分な輸液計画を立て, 水分バランスは尿量+500 mL を目安に, 発症後数日間は24時間持続点滴静注を行う。高血糖は速効型インスリンで治療することもあるが, 低血糖には十分注意する。重症度に応じて経口・経管栄養, 高カロリー輸液などで十分な栄養を早期から確保する。

#### C. 血圧管理

降圧する際には, 脳血流減少や自動調節能を考慮しながら, 下記の基準を参考に慎重に行うべきである。

- (a) 拡張期血圧 > 140 mmHg (5分以上の間隔で2回測定) では静注薬で降圧。
- (b) 収縮期血圧 > 220 mmHg あるいは拡張期血圧 121 - 140 mmHg (20分以上の間隔で2回測定) では静注・経口 (舌下は禁忌)・貼付で降圧。
- (c) 収縮期血圧 185 - 220 mmHg あるいは拡張期血圧 105 - 120 mmHg では左心不全・大動脈解離・急性心筋梗塞がなければ降圧せず。
- (d) 収縮期血圧 < 185 mmHg あるいは拡張期血圧 < 105 mmHg では降圧せず。
- (e) 血栓溶解療法中と投与後24時間は180/105 mmHg 以下にコントロールする。
- (f) 降圧薬で血圧低下時には頻回の神経学的診察を行う。

#### 今日の治療指針 2004年版 (ポケット判)

1990年版	1990年5月15日発行	第1刷
1991年版	1991年3月15日発行	第1刷
1992年版	1992年3月15日発行	第1刷
1993年版	1993年3月15日発行	第1刷
1994年版	1994年3月15日発行	第1刷
1995年版	1995年3月15日発行	第1刷
1996年版	1996年1月15日発行	第1刷
	1996年7月15日発行	第2刷
1997年版	1997年1月15日発行	第1刷
	1997年6月15日発行	第2刷
1998年版	1998年1月15日発行	第1刷
1999年版	1999年1月15日発行	第1刷
2000年版	2000年1月15日発行	第1刷
	2000年8月1日発行	第2刷
2001年版	2001年1月15日発行	第1刷
	2001年10月15日発行	第3刷
2002年版	2002年1月1日発行	第1刷
2003年版	2003年1月1日発行	第1刷
2004年版	2004年1月1日発行	第1刷

総編集 山口 徹・北原光夫  
 発行者 株式会社 医学書院  
 代表取締役 金原 優  
 〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3  
 電話 03-3817-5600 (社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・再録権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は医学書院が保有します。

ISBN 4-260-10294-X Y14500

〔印〕 〔脚〕 日本著作出版権管理システム委託出版物  
 本書の無断複写は著作権法上の例外を除き禁じられています。  
 複写される場合は, そのつど事前に脚日本著作出版権管理システム  
 (電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

## 脳梗塞急性期 (Brain Attack) の治療

Acute Treatment of Brain Attack

井林雪郎 九州大学大学院助教授・病態機能内科学

### 治療方針

脳梗塞急性期は今や脳血管緊急症すなわち brain attack として対応すべき疾患である。わが国では t-PA (tissue plasminogen activator) が現時点では保険適用外で使えないが, 代替の薬剤は少なくない。脳梗塞の発症機序 (血栓性, 塞栓性, 血行力

(g) 血圧低下時には補液，心不全や徐脈の治療，必要ならば昇圧薬も使用。

☑ 処方例 下記のいずれかを用いる

- 1) ペルジピン注 0.5-6 μg/kg/分
- 2) ヘルベッサ注 5-15 μg/kg/分
- 3) ニバジール錠 (4 mg) 2錠 分2

#### D. 抗血栓療法

血栓溶解療法としては，中大脳動脈などの主幹動脈閉塞例に対するウロキナーゼ動注やt-PAの静注・動注（保険適用外）などが試みられている。閉塞部位，年齢，血圧高値など厳格な除外基準があり安易な血栓溶解療法は慎まねばならない。ノバスタン注（スロンノン注）は発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞，キサボン注（カタクロット注）はラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に適応がある。海外ではアスピリンなどの抗血小板薬を早期に開始すると予後がよいとの成績もあるが，出血のリスクには用心する。心原性脳塞栓症急性期の再発予防に対するヘパリンの使用は，感染性心内膜炎がない，複数の主幹動脈病変ではない，180/100 mmHg以上の高血圧がない，発症24時間以降のCTで血腫を認めないなどの基準を参考に用いる。ワーファリンを開始し有効域になったところでヘパリンを中止する。プロトロンビン時間INR (international normalized ratio) を2-3にコントロールするが，高齢者では1.5-2.1程度に保つ。ヘパリンは進行性のラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の場合にも用いられている。

☑ 処方例 下記のいずれかを用いる

- 1) ノバスタン注（スロンノン注） 初めの2日間は60 mg/日の持続点滴，その後の5日間は10 mg/3時間を1日2回
- 2) キサボン注，またはカタクロット注 80 mg/2時間 1日2回 約14日間
- 3) ヘパリン注 10,000-15,000単位/日 持続点滴
- 4) アスピリン 160-300 mg 分1 内服

#### E. 脳保護療法

本邦開発，世界初の脳保護薬（フリーラジカルスカベンジャー）であるラジカット注は，発症24時間以内の脳梗塞に適応がある。肝・腎機能障害には十分注意する。

☑ 処方例

ラジカット注 30 mg/30分 1日2回 14日以内 投与

#### F. 脳浮腫治療

グリセオール注はアテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症に，マンニトール注は高度の脳浮腫や

切迫脳ヘルニアの症例に投与する。心不全や水電解質バランスに注意する。ステロイド薬は脳梗塞には用いないが，髄膜炎や膠原病などの血管炎に随伴する脳梗塞に投与する。生命に関わる重症脳浮腫には開頭外減圧術を行う場合もある。

☑ 処方例 下記のいずれかを用いる

- 1) グリセオール注 1回200 mL/1-2時間で点滴 静注 1日2-5回
- 2) マンニトール注 (20%) 1回300 mL/30分で点滴 静注 1日1-3回

#### G. 合併症対策

併発するストレス潰瘍に対しては経口あるいは静注の抗潰瘍薬を投与する。発熱時は体表冷却，あるいは血圧低下に注意しながら経口薬または坐薬で体温をコントロールする。感染症が明確でない限り抗生物質の予防的投与は安易に行わない。嚥下性肺炎に対しては嫌気性菌をもカバーできるものを用いる。

☑ 処方例 ストレス潰瘍に対して下記のいずれかを用いる

- 1) ガスター注 1回20 mg 1日2回 静注，または点滴静注
- 2) ザンタック注 1回50 mg 1日2回 静注，または点滴静注

#### H. その他

アテローム血栓性脳梗塞に低分子デキストランL，脳梗塞急性期の意識障害にニコリン注を用いる場合がある。

☑ 処方例 下記を抗血栓療法と併用

- 1) 低分子デキストランL注 500 mL/5時間で点滴 静注 1日1回
- 2) ニコリン注 1回1,000 mg 1日1回 点滴静注