

たは血管死)の発生のリスクを9%有意に減少させた(図5)。チエノピリジンはアスピリンに比べて消化管出血と上部消化管症状が有意に少なかった。両者のチエノピリジンは皮疹と下痢が多く、チクロピジンでのみ好中球減少が多かった。このようにチエノピリジンはアスピリンに比べて高リスク患者において重篤な血管事象の予防にわずかに効果的であった。クロピドグレルはチクロピジンより安全で、アスピリンと同等に安全であるが、より高価である。これらの結果から、抗血小板療法ではアスピリンを第一選択とし、アスピリンが

禁忌あるいは無効の場合にはチクロピジンを選択することが考えられる。すでにチクロピジンが長期投与されている例では、重篤な副作用の大部分が投与後3カ月以内にみられることが多いので、継続治療が妥当と考えられる。

d. 高リスク患者におけるアスピリンの用量別の間接比較

長期投与において75~150mg/日のアスピリンは、より高用量のアスピリンと同等の有効性が示された(図6)。しかし、75mg/日未満の超低用量では有意の効果はなかった。胃障害が問題とな

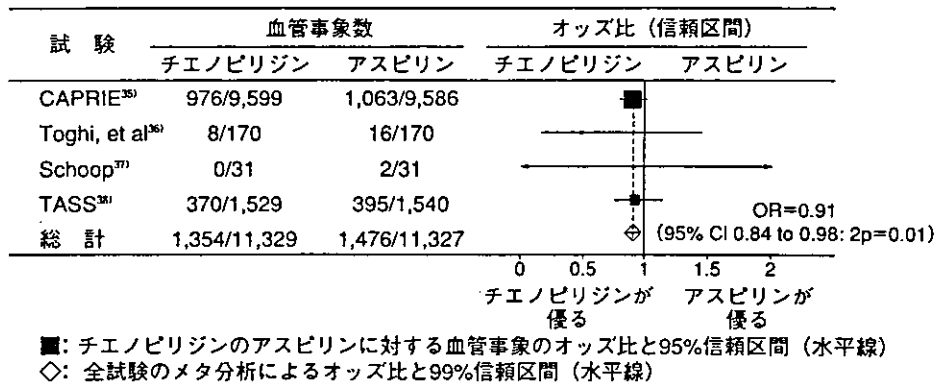


図5 チエノピリジンとアスピリンの血栓性疾患の高リスク患者における血管事象(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)に対する効果(Hankey, et al<sup>5)</sup>)

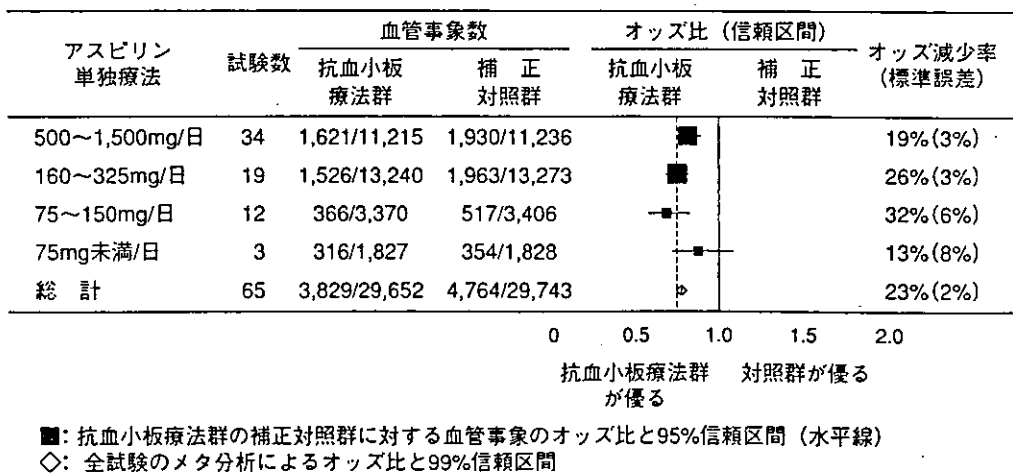


図6 高リスク患者(急性期脳卒中を除く)における血管事象に対するアスピリンの用量別の効果の間接比較<sup>2)</sup>

るアスピリンの500～1,500mgの高用量や160～325mgの中用量が75～150mgの低用量より有効とはいえないという結果であり、高リスク患者における血管事象の長期予防においては75～150mg/日の低用量のアスピリンの投与が有用である。

e. 高リスク患者における抗血小板薬別の間接比較

急性期脳卒中を除く高リスク患者における血管事象に対する抗血小板薬の間接比較では、血管事象の発生はアスピリンで23%、チクロピジンで32%の有意の抑制がみられた(図7)。シロスタゾールはtype III phosphodiesterase 阻害作用によって血小板内のcAMP濃度を上昇させることで抗血小板作用を示す。わが国においてシロスタゾール(200mg/日: 保険適応外)の脳梗塞の再発予防効果についてRCT (Cilostazol Stroke Prevention Study: CSPS)<sup>6)</sup>が実施された(表1)。シロスタゾール群では42%の有意の脳梗塞の再発予防効果がみられた。シロスタゾールは脳梗塞慢性期患者において血管事象の発生を39%有意に低下させた。アスピリンは消化管出血の合併があり、チクロピジンは好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が報告されているが、これに対してシロスタゾールは血管拡張に伴う頭痛や

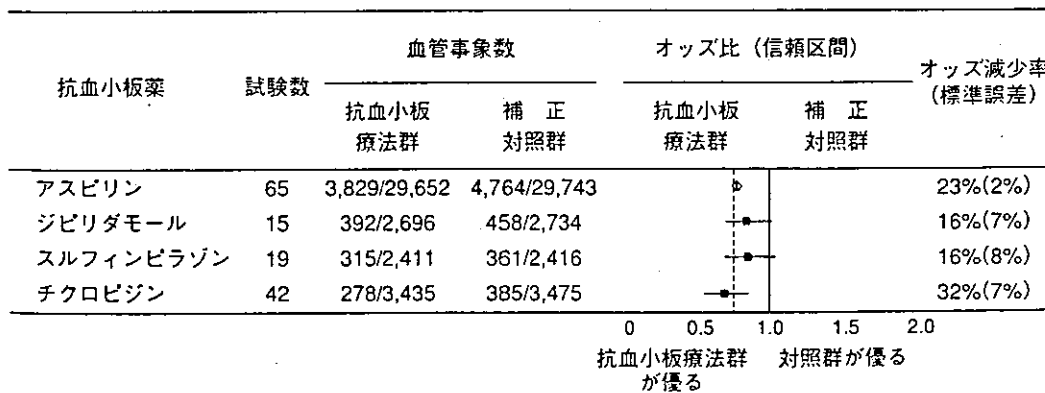
動悸が時にみられるが、重篤な副作用はみられていない。

2. ラクナ梗塞に対する抗血小板療法

ラクナ梗塞に対して、チクロピジン200mg/日またはアスピリン500mg/日未満の抗血小板療法は、再発抑制効果がないことが示されている<sup>7)</sup>。さらに、抗血小板薬により有意ではないが脳出血の頻度は2倍に増加したと報告されている。これに対して、シロスタゾールの臨床試験において、ラクナ梗塞の再発は43%の有意の減少がみられた<sup>6)</sup>。従来、抗血小板薬のラクナ梗塞に対する予防効果に関しては議論のあるところであったが、シロスタゾールがラクナ梗塞の発症も有意に低下させたことは、注目すべき成績である。

3. 非心原性虚血性脳卒中におけるワルファリンとアスピリン

脳卒中あるいはTIAの既往のある患者は重大な血管事象(血管死、脳卒中あるいは心筋梗塞)のリスクが4～11%/年ある。抗血小板療法は脳卒中の再発を約30%減少させる。しかし、抗血小板療法にもかかわらず非心原性脳卒中の再発が3～7%/年の頻度で見られる。一方、ワルファリン



■: 抗血小板療法群の補正対照群に対する血管事象のオッズ比と95%信頼区間 (水平線)  
 ◇: 全試験のメタ分析によるオッズ比と99%信頼区間

図7 高リスク患者(急性期脳卒中を除く)における抗血小板薬別の血管事象に対する効果の間接比較<sup>2)</sup>

表1 シロスタゾールの脳梗塞の再発予防効果 (Gotoh, et al<sup>6)</sup>)

転帰	転帰事象数/症例数・年		事象発生率/年 (%)		相対危険低減率 (%) (95%信頼区間)	P値
	シロスタゾール群	プラセボ群	シロスタゾール群	プラセボ群		
脳梗塞	30/889.6	57/986.0	3.37	5.78	41.7 (9.2~62.5)	0.0150
脳梗塞または心筋梗塞	33/889.6	60/986.0	3.71	6.09	39.0 (6.8~60.1)	0.0202
脳梗塞, 脳出血またはTIA	37/887.1	69/977.4	4.17	7.06	40.9 (11.9~60.4)	0.0090
脳梗塞, 脳出血, 心筋梗塞 または血管死	37/889.6	67/986.0	4.16	6.80	38.8 (8.6~59.0)	0.0151

表2 非心原性虚血性脳卒中患者における虚血性脳卒中の再発予防に対するワルファリンとアスピリンの効果 (Mohr, et al<sup>8)</sup>)

分析	血管事象数		2年目の事象の確率		ハザード比 (95%信頼区間)	P値
	ワルファリン	アスピリン	ワルファリン	アスピリン		
エンドポイント分析						
再発虚血性脳卒中または死亡	196/1,103	176/1,103	17.8	16.0	1.13 (0.92~1.38)	0.25
再発虚血性脳卒中, 死亡または 重篤な出血	222/1,103	196/1,103	20.0	17.8	1.15 (0.95~1.39)	0.16
サブグループ分析						
性						
男性	122/656	101/653	18.5	15.4	1.23 (0.95~1.61)	0.12
女性	74/447	75/450	16.2	16.8	0.98 (0.71~1.36)	0.92
先行する脳卒中の原因						
原因不明	42/281	48/295	15.0	16.5	0.92 (0.61~1.39)	0.68
小血管病またはラクナ梗塞	107/612	95/625	17.1	15.2	1.15 (0.88~1.52)	0.31
大血管病, 高度狭窄または閉塞	27/144	18/115	18.8	15.7	1.22 (0.67~2.22)	0.51
他の原因	11/30	7/33	36.7	21.2	1.99 (0.77~5.15)	0.15
複数の原因	9/36	8/35	25.0	23.0	1.14 (0.44~2.96)	0.79

は心原性脳塞栓症に対してはアスピリンに優る予防効果がみられる。そこで、非心原性（動脈原性）虚血性脳卒中患者において脳卒中の再発予防におけるワルファリンとアスピリンの効果がRCT (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study: WARSS)<sup>8)</sup>で比較検討された(表2)。その結果、ワルファリンとアスピリンとの間に虚血性脳卒中の再発や死亡あるいは重篤な出血合併症の発生に有意差がなかった。このように、非心原性虚血性脳卒中患者に対する再発予防においてワルファリンはアスピリンに優るといふ根拠はないので、現時点ではワルファリン療法は、アスピリンの禁忌

あるいは抗血小板療法で効果がなかった患者などに限られると考えられる。

本研究では先行する脳卒中の原因が大血管病あるいは小血管病やラクナ梗塞の患者では、アスピリンは有意ではなかったがワルファリンに優っていた。本研究は先行する脳卒中の病型別における差異を検出するためには症例数が充分ではなく、必要な症例数で検討を行うと有意差がでる可能性がある。現在、大血管病変を有する患者でのワルファリンとアスピリンの臨床効果の比較試験が進行中である (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease: WASID)<sup>9)</sup>。

## B. 急性期虚血性脳卒中

虚血性脳卒中の病態に血栓機序が重要な役割を果たしているために、止血あるいは凝固を阻止する抗凝固薬や抗血小板薬が治療に用いられている。しかし、これらの薬剤を急性期虚血性脳卒中患者に用いることは議論のあるところである。

### 1. 急性期虚血性脳卒中に対する抗血小板療法

脳梗塞急性期には血小板の活性化がみられる。血小板は血栓形成に関与するのみでなく、血小板の活性化を介して、ペナンプラ領域における微小循環障害、梗塞巣の拡大、脳浮腫の増強に関与することにより脳梗塞病変の進展を促進する可能性がある。したがって、脳梗塞急性期の抗血小板療法は血小板の活性化を抑制することにより、脳梗塞急性期の症状の増悪や早期の再発の予防あるいは機能予後を改善する効果が期待される。

発症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対するアスピリンの効果を検証したInternational Stroke Trial (IST)<sup>10)</sup>とChinese Acute Stroke Trial (CAST)<sup>11)</sup>の2つの大規模臨床試験などの結果をもとに、急性期虚血性脳卒中患者において平均3週間の抗血小板療法は重大な血管事象の発生を11% (標準誤差3%) 有意に減少させることが確認された (図1)<sup>2)</sup>。血管事象の絶対リスクの減少は、1カ月の治療で1,000人あたり9人 (標準誤差3人)であった (図2)。抗血小板療法は、脳出血を1,000人あたり1.9人 (標準誤差1.0人) 増加させたが、虚血性脳卒中を1,000人あたり6.9人 (標準誤差1.4人) 減少させたことにより、すべての脳卒中を1,000人あたり5.4人 (標準誤差1.9人) 減少させた。重篤な頭蓋外出血の絶対リスクは1,000人あたり約3人であった。このように急性期脳卒中において、抗血小板療法の有益性はリスクを実質的に上回っており、抗血小板療法の有用性が示されている。これらの結果から、発

症48時間以内の虚血性脳卒中患者に対して、アスピリンに対するアレルギーや胃腸管出血などの禁忌がない場合には、脳卒中の再発および死亡を減少させる目的で160～300mg/日のアスピリンの投与が推奨されている<sup>12)</sup>。

### 2. 急性期虚血性脳卒中に対する抗凝固療法

急性期虚血性脳卒中に対して抗凝固療法は従来から広く行われているが、その目的は、早期の血栓溶解の促進、脳動脈での血栓形成の進展の抑制、早期の動脈塞栓の再発予防、臥床や麻痺による静脈血栓塞栓症の予防である。

#### a. 急性期脳卒中における未分画ヘパリン

急性期虚血性脳卒中に対する未分画ヘパリンは、虚血性脳卒中の発症早期の再発を減少させるが、出血性合併症の発生を増加させるために、その効果は相殺される<sup>10)</sup>。したがって、急性期虚血性脳卒中に対する脳卒中の早期の再発の予防や死亡のリスクを減少させるための未分画ヘパリンの使用は推奨されない。

#### b. 急性期脳卒中における低分子ヘパリン・ヘパリノイド

低分子ヘパリンあるいはヘパリノイドは抗Xa作用 (抗活性凝固第X因子作用) を有し、ヘパリンに比べて血小板減少症の発生が少ない。メタ分析の結果<sup>13)</sup>、低分子ヘパリン・ヘパリノイドは急性期脳卒中患者において静脈血栓塞栓症を有意に減少させたが、頭蓋外出血のリスクを有意に増加させた。また、死亡や要介助の発生を有意には低下させないことが示された。これらの結果から、低分子ヘパリン・ヘパリノイドは急性期虚血性脳卒中患者に日常診療に用いるべきではないと結論づけられている。なお、低分子ヘパリノイドは、急性期脳梗塞患者に対する臨床試験 (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)<sup>14)</sup>において、アテローム血栓性脳梗塞に対しては有効である可能性がある。

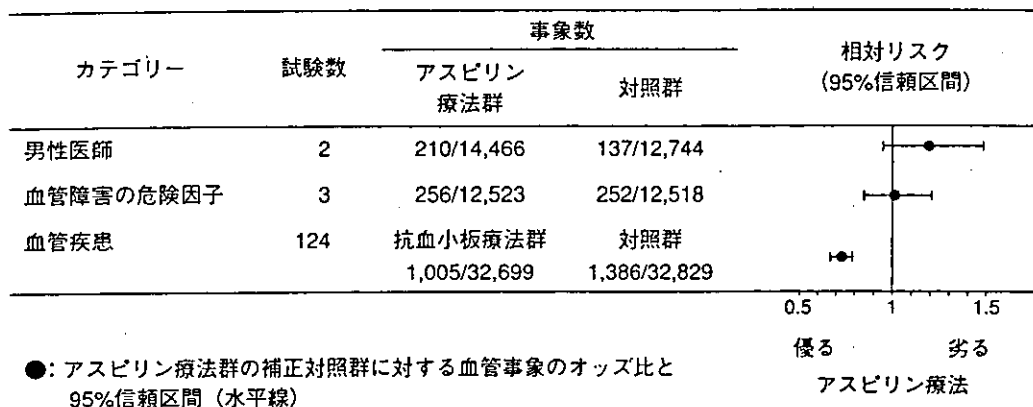


図8 アスピリン療法のリスク別の脳卒中の発症予防に対する効果 (Hart, et al<sup>15)</sup>)

### C. アスピリンの脳卒中の発症予防 (1次予防)

アスピリンの血栓性疾患を有する患者に対する有効性はよく確立している。しかし、血管疾患を有さない個人に対して血管事象の発生のリスクを減少させるかは明らかでない。臨床的に明らかな血管疾患を有さない対象者に対するアスピリンの血管事象に対する発症予防の効果がメタ分析された<sup>15,16)</sup>。発症予防を目的とした5つのRCTにおいて、75～650mg/日のアスピリンが投与され、平均0.3%/年の脳卒中の発生がみられた。メタ分析の結果、脳卒中に対してアスピリンの発症予防効果はみられず (相対リスク1.08, 95%信頼区間0.95～1.24)、心筋梗塞において有意の発症予防効果 (相対リスク0.74, 95%信頼区間0.68～0.82) がみられたことと対照的であった。また、血管障害の危険因子を有する対象者に対してアスピリンによる脳卒中の発症予防効果がみられなかったことは、症候性血管疾患を有する患者において脳卒中の発症予防効果がみられたことと対照的であった (図8)<sup>15)</sup>。このように、アスピリンの脳卒中の発症に対する効果は症候性血管疾患の合併の有無によって異なっていた。

### D. 心原性脳塞栓症

#### 1. 急性期心原性脳塞栓症

心房細動 atrial fibrillation (AF) は急性期脳卒中中の6～20%にみられる。AFを有する脳卒中急性期患者では、最初の1年間の脳卒中の再発のリスクは10%～20%とされている。AF患者では左心房、特に左心耳に形成される血栓が塞栓源となる。AF患者の心腔内に形成される血栓は、血流うっ滞による低ずり応力環境により凝固系が活性化されフィブリンを主体として形成されることから、抗凝固療法がよい適応である。心原性脳塞栓症の急性期は再発率が高いために、この時期に抗凝固療法を行えば、再発率を低下させることが期待される。しかし、栓子溶解による閉塞血管の再開通現象と関連した出血性梗塞も急性期に高頻度に見られ<sup>17)</sup>、抗凝固療法はかえって病態を悪化させる懸念もある。

#### a. AFを有する急性期虚血性脳卒中患者に対する未分画ヘパリン療法

AFを有する急性期虚血性脳卒中患者は、脳卒中の早期の再発のリスクが高いためにヘパリンを用いた抗凝固療法が従来から広く行われている。しかし、リスクと有益性との均衡についての根拠

はない。そこで、AFを有している急性期脳卒中患者において、発症48時間以内の未分画ヘパリン(12,500IUあるいは5,000IU, 2回/日, 皮下投与)の効果が検討された<sup>18)</sup>。AFを有している急性期虚血性脳卒中患者は早期の死亡のリスクが高かったが、それは高齢であったことと最初の脳卒中が大梗塞であったことによるもので、虚血性脳卒中の早期の再発のためではなかった。AF患者では脳卒中の早期再発の絶対リスクは比較的到低く、未分画ヘパリンによる治療の実質的な有益性はなかった。

#### b. AFを有する急性期虚血性脳卒中に対する低分子ヘパリン療法

AFを有する急性期虚血性脳卒中患者に対する低分子ヘパリン(100 IU/kg, 2回/日, 皮下投与)とアスピリン(160mg/日)の効果を比較するRCT<sup>19)</sup>において、虚血性脳卒中の再発や脳出血の発生に有意差はなかった。また、機能予後や死亡率にも有意差はなかった。このようにAFを有している急性期虚血性脳卒中患者に対して低分子ヘパリンはアスピリンに優るといふ証拠はみいだされなかった。

## 2. 心原性脳塞栓症の予防

AFはよくみられる不整脈で脳卒中の独立した危険因子である<sup>20)</sup>。非弁膜症性心房細動 non-valvular atrial fibrillation (NVAf)は、心原性脳塞栓症の原因のなかで過半数を占める最も頻度の

高い心疾患である。NVAf患者の脳卒中の発症のリスクは3~5%/年とされている。心原性脳塞栓症は大梗塞を生じやすく、重篤な後遺症を残しやすい。さらに再発の頻度が高いために予後不良のことが多く、その予防が重要である。

#### a. AF患者における脳卒中の予防のための抗血栓療法

AF患者における脳卒中の予防に対する抗凝固療法と抗血小板療法の効果がメタ分析された(表3)<sup>21,22)</sup>。用量を調節したワルファリンにより脳卒中は62%減少し、絶対的低減率は1次予防で2.7%/年、2次予防で8.4%/年であった。ワルファリン療法により重大な頭蓋外出血は絶対的増加率0.3%/年とわずかに増加した。アスピリンにより脳卒中は22%減少し、絶対低減率は1次予防で1.5%/年、2次予防で2.5%/年であった。用量を調節したワルファリンはアスピリンより36%効果が上回っていた。AF患者における脳卒中の発症は用量を調節したワルファリンとアスピリンのいずれによっても減少するが、ワルファリンはアスピリンに比較してさらに有効であった。AF患者では、抗血栓療法により、重篤な出血性脳卒中の発生がわずかに増加したが、それを上回る効果がみられた。

AF患者においてワルファリン服用中の脳梗塞はPT-INR(PT:プロトロンビン時間 prothrombin time, INR:国際標準化比 international normalized ratio) 2.0以下で多くみられ<sup>23)</sup>、重篤な出血

表3 心房細動患者における脳卒中の予防に対する抗血栓療法(無作為化試験のメタ分析)(Hart, et al<sup>22)</sup>)

治療	試験数	対象者数	リスク減少率 (95%信頼区間)	p値
用量調節したワルファリン vs プラセボ	6	2,900	62% (48~72%)	< 0.001
アスピリン vs プラセボ	6	3,119	22% (2~38%)	0.03
抗血小板薬 vs プラセボ	6	3,337	24% (7~39%)	0.01
用量調節したワルファリン vs アスピリン	5	2,837	36% (14~52%)	0.003
用量調節したワルファリン vs 低用量ワルファリン	3	893	38% (-20~68%)	NS
アスピリン vs 低用量ワルファリン	2	934	15% (-42~49%)	NS

合併症はINR 3.0以上で多くみられたと報告されている<sup>24)</sup>。これらの結果からNVAFからの脳塞栓症の発症予防においてINR 2.0～3.0のワルファリンのコントロールが推奨されている<sup>25,26)</sup>。NVAFにおいて、脳卒中の発症リスクは脳塞栓症の発症の危険因子の有無により大きく異なることから、危険因子を考慮した治療法の選択が勧められている(表4)<sup>26)</sup>。

#### b. 心原性脳塞栓症の再発予防における低用量ワルファリン療法

NVAFに合併した虚血性脳卒中患者の再発予防においてINR 2.5～4.0の抗凝固療法の有用性は示されているが、このINR 2.5～4.0の治療域は高齢者では高いことが示唆されている。そこで、低用量ワルファリン群(治療域INR 1.5～2.1)と常用量ワルファリン群(治療域INR 2.2～3.5)の効果が比較検討された<sup>27)</sup>。その結果、脳梗塞の再発率は両群間に有意差はなかった。重篤な出血はすべて常用量群でみられ、低用量群では発現しなかった。重篤な出血性合併症を発症したのは高齢者(67～77歳、平均74歳)であった。このように高齢者においては、常用量ワルファリン療法(治療域INR 2.2～3.5)では出血性合併症を起こしやすいことから、低用量のワルファリン療法(治療域INR 1.5～2.1)が安全であると報告されている。

これに引き続いて、ワルファリンの至適治療域

を明らかにする試験において<sup>28)</sup>、重大な虚血性脳卒中や全身性塞栓症はINR 1.6未満で認められ、重大な出血合併症はINR 2.6を超えると急激に増加がみられた。重大な虚血性脳卒中や出血合併症がみられた症例は高齢者に多かった。これらの結果から、70歳以上の高齢者においては、NVAFによる重篤な脳塞栓症と出血性合併症の予防のためにワルファリンの至適治療域は1.6～2.6であり、INR 2.6を超えないことが望ましいと報告されている。

#### c. AF患者における心原性および非心原性脳卒中

AF患者においては、心原性脳塞栓症のリスクが高いが、一部の虚血性脳卒中は非心原性脳塞栓症(心原性脳塞栓症以外)である。NVAF患者は高齢者が多く、高血圧、糖尿病、高脂血症といった動脈硬化の危険因子を有する患者が多いので脳血栓症も併発しやすい。NVAFに偶発した脳血栓症であればアスピリンによる予防効果が期待できる。そこで、AF患者に発症した脳卒中の臨床病型や発症機序を評価し、抗血栓療法の効果が検討された<sup>29)</sup>。その結果、AF患者にみられる大部分の虚血性脳卒中は心原性であり、この心原性脳卒中は用量調整ワルファリン療法により著明に減少した。これに対して、AF患者においてアスピリンは原則的には非心原性脳卒中を減少させることが示された。また、AFを有する患者では、

表4 AF患者における脳卒中の発症リスクと発症予防の治療勧告 (Goldstein, et al<sup>26)</sup>)

カテゴリー	脳卒中の年間発症率 <sup>39)</sup>	発症予防の治療勧告
年齢<65歳, 危険因子(-)	1.0%	アスピリン
年齢<65歳, 危険因子(+)*	4.9%	ワルファリン(目標INR 2.5, 治療域INR 2.0～3.0)
年齢が65歳～75歳, 危険因子(-)	4.3%	アスピリンまたはワルファリン
年齢が65歳～75歳, 危険因子(+)	5.7%	ワルファリン(目標INR 2.5, 治療域INR 2.0～3.0)
年齢>75歳, 危険因子(-)	3.5%	ワルファリン(目標INR 2.5, 治療域INR 2.0～3.0)
年齢>75歳, 危険因子(+)	8.1%	ワルファリン(目標INR 2.5, 治療域INR 2.0～3.0)

\* AF患者における脳卒中の危険因子: 高血圧, 糖尿病, 左心室機能不全, 心臓弁膜症, TIA または脳卒中の既往, 全身性塞栓症, 人工弁置換術(より高い目標INRの設定が必要である可能性がある)

ワルファリンは心原性脳塞栓症の再発予防にはアスピリンに優るが、ラクナ梗塞の再発予防にはアスピリンに優らないと報告されている<sup>30)</sup>。これらのことから、AFを有する脳卒中患者の再発予防の目的で抗凝固療法を選択する際には、脳卒中の臨床病型を考慮する必要があるが指摘されている。

### E. 卵円孔開存 (PFO)

卵円孔開存 patent foramen ovale (PFO) は脳卒中の発症と関連があり、特に原因不明の脳卒中に関与するとされている<sup>31)</sup>。PFO患者における脳卒中の発症機序としては、末梢静脈からの血栓の奇異性塞栓、心房中隔の心内膜表面に形成された血栓による動脈原性塞栓、潜在性発作性AFに関連した脳塞栓、あるいは血管病変に関連したものなどが考えられる。

#### 1. PFOを有する脳卒中患者に対する抗血栓療法の効果

PFOを有する脳卒中患者に対する抗血栓療法の有効性を明らかにするRCTはいまだ行われていなかった。そこで、脳卒中患者に再発予防の目的でワルファリン（治療目標域INR 1.4～2.8）またはアスピリン（325mg/日）が無作為に投与され、2年間観察された（Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study: PICSS）<sup>32)</sup>。PFOを有する原因不明の脳卒中患者において、脳卒中の再発および死亡の発生率は、ワルファリン群で9.5%、アスピリン群で17.9%と有意差がなかったと報告されている。なお、PFOに心房中隔瘤を伴っていると脳卒中の再発のリスクが実質的に高くなる。このような患者の脳卒中の再発予防にはアスピリンのみでは効果が期待できず、ワルファリンが必要と考えられている<sup>33)</sup>。

PFOを有する虚血性脳卒中患者の再発予防に関する5つの後ろ向き臨床試験のメタ分析<sup>34)</sup>に

よると、PFOを有する患者において、奇異性脳塞栓症の再発予防のためのワルファリン療法はアスピリン療法より優れており、外科的なPFOの閉鎖術に匹敵するという報告もある。

#### むすび

非心原性虚血性脳卒中に対する抗血小板療法や心原性脳塞栓に対する抗凝固療法の有用性は確立されてきた。今後、臨床病型や発症機序に応じた抗血小板療法あるいは抗凝固療法の有効性を比較検討する臨床試験のエビデンスをもとに、病態に応じた適切な抗血栓療法が確立されることにより、虚血性脳卒中の予防における抗血栓療法の有効率がさらに高まることが期待される。

#### 文献

- 1) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- 2) Antiplatelet 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.
- 3) Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE 3rd, et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248-53.
- 4) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
- 5) Hañkey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-84.
- 6) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction.



- J Stroke Cerebrovasc Dis 2000; 9: 147-57.
- 7) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K. Benefits and hazards in ischemic cerebrovascular disease. 脈管学 1994; 34: 279-85.
  - 8) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1444-51.
  - 9) The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. Stroke 1998; 29: 1389-92.
  - 10) International Stroke Trial Collaborative Group. 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: 1569-81.
  - 11) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349: 1641-9.
  - 12) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, 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: 1934-42.
  - 13) 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: 1770-8.
  - 14) Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999; 53: 122-5.
  - 15) Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol 2000; 57: 326-32.
  - 16) Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 161-72.
  - 17) Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. Stroke 2001; 32: 1079-84.
  - 18) Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. Stroke 2001; 32: 2333-7.
  - 19) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. 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: 1205-10.
  - 20) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
  - 21) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492-501.
  - 22) Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 2001; 32: 803-8.
  - 23) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1996; 335: 540-6.
  - 24) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern Med 1994; 120: 897-902.
  - 25) Wolf PA, Clagett GP, 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 1999; 30: 1991-4.
  - 26) Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280-99.
  - 27) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention

- Cooperative Study Group. *Stroke* 2000; 31: 817-21.
- 28) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-8.
- 29) Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 39-43.
- 30) Evans A, Perez I, Yu G, et al. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2001; 32: 2828-32.
- 31) Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-5.
- 32) 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* 2002; 105: 2625-31.
- 33) Mas JL, Arquizán C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.
- 34) Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001; 94: 699-703.
- 35) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- 36) Tohgi H, Murakami M. The effect of ticlopidine on TIA compared with aspirin: a double-blind twelve-month follow-up study. *Jpn J Med* 1987; 26: 117-119.
- 37) Schoop W. Open randomised study comparing ticlopidine with acetylsalicylic acid in the prevention of contralateral thrombosis in patients initially presenting with unilateral thrombosis. In: Sanofi internal report 001; Guildford, UK: Sanofi Winthrop; 1983. p.174.
- 38) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
- 39) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.

# 脳血管障害を合併した 高齢者高血圧の治療

松本 昌泰\*

## KEY WORD

無症候性脳梗塞  
脳血管性痴呆  
脳血流自動調節能  
脳循環予備能

## POINT

- 脳血管障害合併例では、まずその臨床病型や病期(急性期、慢性期など)による脳血流自動調節能や脳循環予備能の変化を考慮する。
- 慢性期の降圧に際しては、脳循環不全の症状や血圧日内変動に注意しながら緩徐な降圧を心がける必要がある。
- 定期的に認知機能や脳画像上の変化を評価することが望ましい。

0387-1088/03/4500/論文/JCLS

## はじめに

高血圧は脳血管障害の最大の危険因子であり、降圧薬を用いた各種の大規模試験により脳卒中予防における降圧療法の有効性は、高齢高血圧患者においても実証されている。米国ではこのような臨床試験結果に基づき、脳卒中予防ガイドラインを作成、発表しているが<sup>1,2)</sup>、ここでも高血圧のコントロールがその筆頭に掲げられている。確かに本邦においても、降圧療法の進歩・普及などにより年齢調整の脳卒中発症率は低下してきているが、急速な人口構造の高齢化の進行により実数としての発症率や罹病率はむしろ増加しつつある。また、近年の脳卒中急性期治療法の進歩に伴い脳卒中の死亡率は著減しており、脳血管障害を合併した高齢高血圧患者

は著増すると予想される。

本稿では、まず降圧に先立って必要な脳血管障害の主な病型や脳循環自動調節能に関してまとめ、続いて脳血管障害合併高血圧患者の降圧療法に際して留意すべき点について整理を試みる。

## 脳血管障害の分類と高血圧

脳血管障害は多様な病態の総称であり、脳血管障害を合併した高齢高血圧患者の治療に際しては、本来病型ごとに区別して考えなければならない。その意味で、米国 NINDS による脳血管障害の分類<sup>3)</sup>(表1)を提示し、主要な4つの臨床病型と高血圧との関連を論ずる。

### 1. 無症候性脳血管障害

CT, MRI などの画像診断技術の進歩により、高頻度に診断されるようになった病態である<sup>4)</sup>。

\*まつもと まさやす: 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)教授

表1 脳血管障害の分類(CVD-Ⅲ)

(文献3より引用)

A	無症候群
B	局所性脳機能障害
	1. 一過性脳虚血発作
	2. 脳卒中
	a) 経過
	1) 改善型
	2) 悪化型
	3) 安定型
	b) 脳卒中のタイプ
	1) 脳出血
	2) くも膜下出血
	3) 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血
	4) 脳梗塞
	a) 機序
	①血栓性
	②塞栓性
	③血行力学性
	b) 臨床的カテゴリー
	①アテローム血栓性脳梗塞
	②心原性脳塞栓症
	③ラクナ梗塞
	④その他
C	血管性痴呆
D	高血圧性脳症

日米ともに1990年に発表された脳血管障害の分類(NINDS Ⅲおよび厚生省委託平井班による分類)で初めて診断名として登場。診断には、1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準(厚生省委託澤田班)が用いられている。最も頻度が高い無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病(small vessel disease)と考えられている。なかでも、血圧日内変動パターンとの関係が注目を集めており、夜間も高血圧状態が持続する non-dipper 型や夜間に高度の血圧低下を示す extreme dipper 型で高頻度に見出されることが明らかとされている。ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例も少なからず報告されており、そのコントロールに際しては、症候性脳梗塞と同様にその発症要因を究明して対処することが望まれる。

## 2. 一過性脳虚血発作(TIA)

明らかな脳の局所神経症状が発現し、24時間以内に完全に消失するものと定義されている。ただし通常は、数分から数10分以内に症状が完全消失し、長くても1時間以内に良くなる場合が大部分である。通常、頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剝離して、微小塞栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小塞栓機序)。ただし、高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態があるときに、脱水や血圧低下などにより、一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある(血行力学機序)。いずれにしても、原則的に大血管病(large vessel disease)に属する病態と考えられ、高血圧の本病態への直接的関与は少ない。

## 3. 脳梗塞

心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の3病型に分けられる。高血圧が危険因子となるのは後2者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約30%を占める。一方ラクナ梗塞は、脳深部や脳幹を灌流する小動脈(穿通枝)の病変を基盤とした血栓性閉塞によりラクナ症候群を呈し、脳梗塞の30~40%を占める。前者は large vessel disease、後者は small vessel disease の病態とされ、後者では高血圧の関与が最も大きく、前者では高血圧に加えて、糖尿病、高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子の関与が大きい。

## 4. 脳出血

高血圧性と非高血圧性に大別され、前者は好発部位により被殻出血、視床出血、橋出血、小脳出血、皮質・皮質下出血に分けられ、後者は原因疾患(動静脈奇形、アミロイドアンギオパチーなど)により分けられ、好発部位もそれぞれ異なる。高血圧性脳出血では、高血圧の持続による穿通枝動脈の類線維素性壊死による微小動脈瘤の形成があり、これに血圧上昇が加わり発症すると考えられている。Small vessel

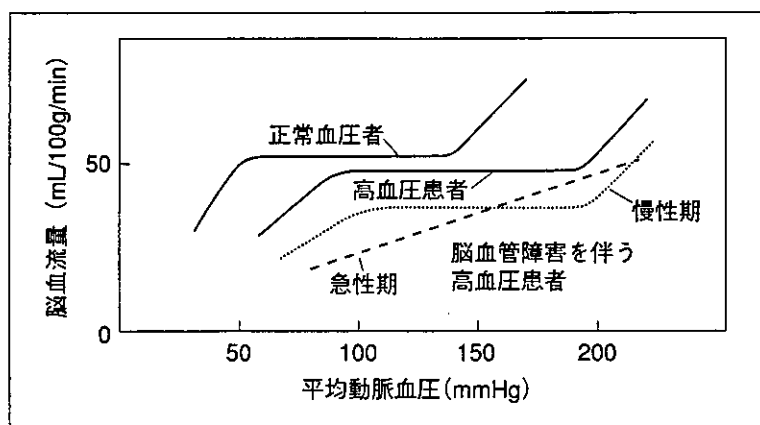


図1 脳血流の自動調節能と病態による変化 (文献5より引用)

disease に属する病態であり、脳出血に至らなかった例がラクナ梗塞を発症することも多いと考えられている。ただし、非高血圧性脳出血ではその発症に血圧の関与がほとんどないことに留意を要する。

## 5. 脳血管性痴呆

脳血管障害が原因となって生じる痴呆を総称して脳血管性痴呆という。診断基準については各種のものが提唱されているが、わが国で高頻度にみられる脳血管性痴呆の診断には California ADDTC による診断基準<sup>6)</sup>が有用である。また、脳血管性痴呆は各種病型に分類 (ICD-10) されているが、これらのうち、本邦では大脳皮質の多発性梗塞による多発梗塞性痴呆は少なく、大脳皮質下性痴呆である Binswanger 型や多発性皮質下梗塞型などの小血管病変に伴う痴呆 (small vessel disease with dementia) が多くみられる。多発梗塞性痴呆は、心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞により大脳皮質を含む多発性脳梗塞を生じ、痴呆の発症に至る皮質性痴呆であり、虚血性神経症候と痴呆発症との関連が明らかである。一方、Binswanger 型痴呆は、病理学的に大脳白質の広範な脱髄、皮質下の多発ラクナ、白質や深部の小動脈硬化を特徴とし、CT や MRI (T2 強調画像) 上 leukoaraiosis と総称される PVL (periventricular lucency) や PVH (periventricular hyperintensity) などの特徴的所見を呈する。痴呆症候としては、意欲・自

発性低下などの前頭葉性痴呆の病像をとることが多く、特徴的な歩行障害や尿失禁もみられる。また、多発性皮質下梗塞型痴呆は白質や基底核、視床に多発するラクナを有し、小歩症、筋強剛などのパーキンソニズム、仮性球麻痺、感情失禁などの神経症状を合併することが多い。画像診断上は、多発性ラクナが存在し顕著な leukoaraiosis を認めないことで Binswanger 型痴呆と区別される。Small vessel disease with dementia は高血圧との関わりが大きく、その発症抑制のためには、軽度な認知機能障害の存在が報告されている無症候性脳梗塞の段階で適切な降圧療法などによりその進展を阻止する必要があり、高齢高血圧患者では定期的な認知機能や超音波検査を含む脳画像上の病変の有無、程度の評価が欠かせない。

## 脳血流自動調節能と脳循環予備能

脳血流は体血圧変化の影響を受けにくいように自動調節されており、これを脳血流自動調節能という (図1)。すなわち、血圧上昇時には脳内細動脈などの抵抗血管が収縮し、逆に血圧低下時には抵抗血管が拡張して脳血流を一定に保っている。脳血管障害急性期には大半の症例でこの自動調節能が障害され、脳血流は血圧依存性に変化する。この障害は通常発作3日以降急速に回復し<sup>7)</sup>、1カ月以内に正常化することが多いが、その持続時間も脳卒中の種類や病巣部

表2 脳梗塞急性期の血圧治療のガイドライン(橋本, 岡田, 峰松による)(文献22より引用)

降圧基準と使用薬剤

- ① 拡張期血圧 140 mmHg 以上の場合(5分以上の間隔で2回測定):微量点滴静注できる薬剤(ジルチアゼム, ニカルジピン)で降圧
- ② 収縮期血圧 220 mmHg 以上, または拡張期血圧 121~140 mmHg, または平均血圧 130 mmHg 以上の場合(20分以上の間隔で2回測定):微量点滴静注, 経口薬(Ca拮抗薬, ACE阻害薬), 湿布薬(亜硝酸薬)にて降圧, Ca拮抗薬の舌下投与は避ける
- ③ 収縮期血圧 185~220 mmHg, または拡張期血圧 105~120 mmHg の場合では, 左心不全, 大動脈解離, 急性心筋梗塞の合併がなければ緊急治療の必要がない(血栓溶解療法を行う際を除く)
- ④ 収縮期血圧 185 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下の場合には原則として降圧しない

降圧目標

- ① 合併症がなければ収縮期血圧 185~220 mmHg/拡張期血圧 105~120 mmHg
- ② 左心不全, 心筋梗塞, 大動脈解離を合併する場合:収縮期血圧 185 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下
- ③ 血栓溶解療法中と投与後24時間:収縮期血圧 180 mmHg 以下, かつ拡張期血圧 105 mmHg 以下

位, 大きさなどにより異なるとされ, 下部脳幹梗塞例などでは1カ月以上にわたることもまれではない<sup>8)</sup>. また, 長期に高血圧が持続した例や慢性期の脳血管障害例では脳血管の拡張能が低下し, 自動調節能のカーブが右下方に偏位しており, 降圧により脳虚血を来しやすい状態にある<sup>9,10)</sup>. Matsushitaら<sup>11)</sup>は, CT上の傍側脳室低吸収域(PVL)のみられる症例では自動調節能の障害が高率にみられることを明らかとしている. 最近では, 脳循環代謝計測法の進歩により多数の臨床例で脳血管の拡張能(これを脳循環予備能と称している)を評価することも可能となっており<sup>12)</sup>, 慢性期の脳血管障害例での脳循環予備能の低下が明らかとされているが, なかでも頭蓋内外の脳主幹動脈に閉塞性病変を有する症例では顕著な脳循環予備能の低下が観察されている<sup>13-16)</sup>.

脳卒中急性期の降圧療法

脳血管障害急性期(発症後2週以内)には病型を問わず血圧上昇を来すことが多いが, そのほとんどが1~2週で発症前のレベルまで自然下降する<sup>17)</sup>ため, 原則として積極的な降圧療法は行わない. この急性期の昇圧機序としては, 脳卒中発症に伴うストレスや頭蓋内圧亢進に対する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇などが関わりとされており, むしろ脳浮腫の治療

や鎮静などにより昇圧要因の除去を図る必要がある. また, 脳血流自動調節能の障害のために, 降圧により脳血流低下を来しやすいこともその理由とされている. ただし, 脳出血の超急性期(発症3~6時間以内)では, 血腫の増大や再出血を避ける意味で収縮期血圧で160~180 mmHgを目標に治療前値の80%程度までの降圧を図ることが望ましい<sup>18)</sup>. 虚血性脳血管障害の場合も, 発症後1~2日経過しても収縮期血圧で220 mmHgあるいは平均動脈血圧で130 mmHg以上の状態が続くときには降圧を考慮する必要がある<sup>19,20)</sup>. さらに, Brain Attack(脳発作)として発症3から6時間以内にt-PA(tissue plasminogen activator)やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施される場合には, 出血性脳梗塞を避けるためにより厳格な血圧コントロール(180/105 mmHg以下)が必要とされており, 表2に米国AHAによる血圧管理のガイドライン<sup>20,21)</sup>を参考とした治療指針<sup>22)</sup>を提示する.

脳卒中慢性期の降圧療法

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比し, はるかに高率に脳卒中を発症することが知られており, 脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上極めて重要な問題である. したがって, これまでにもこの問題についていく

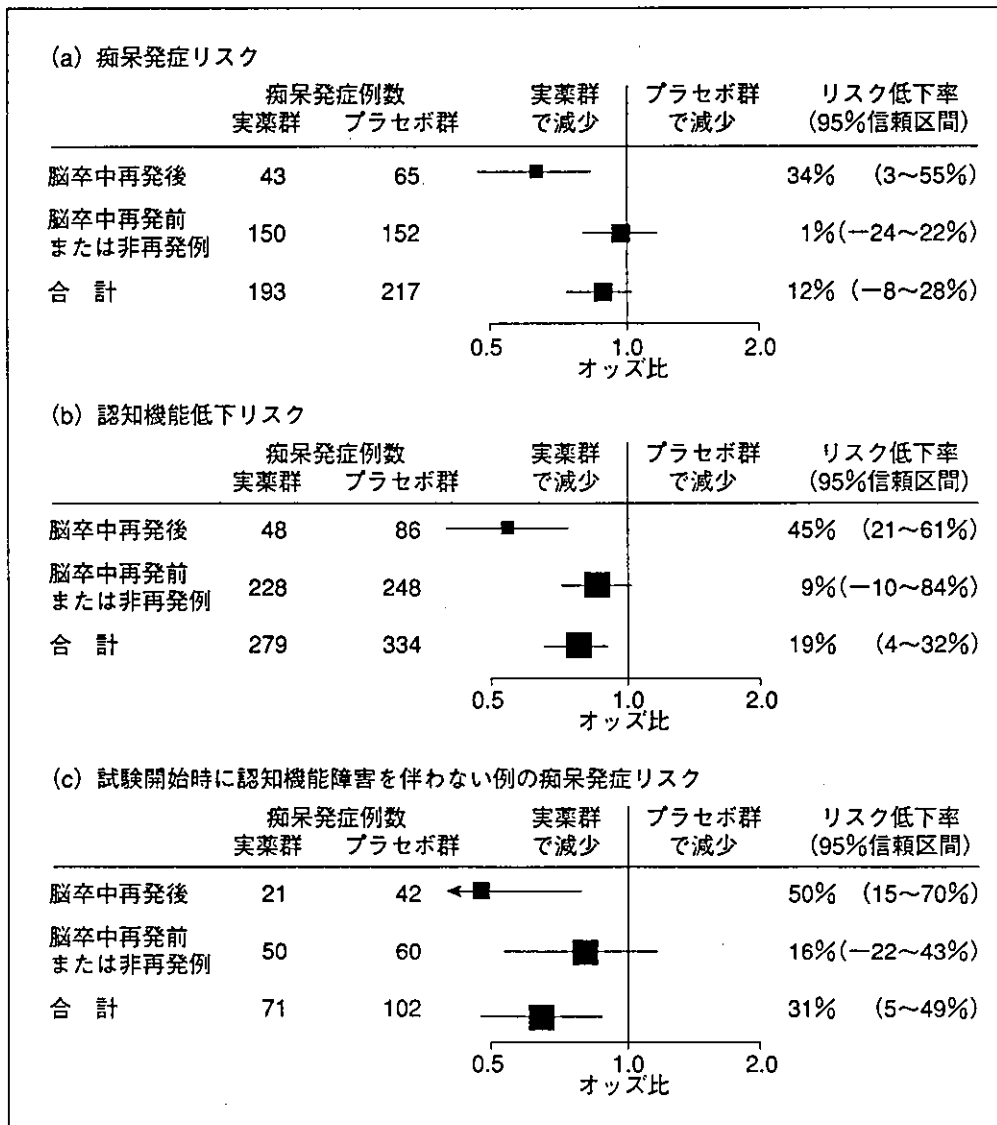


図2 PROGRESS サブ解析の主な結果 (文献30より引用)

つかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった<sup>23,24)</sup>。これには、脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分にはなされてこなかったことが関わっているものと思われる。また、脳梗塞の場合も臨床病型により脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており<sup>25)</sup>、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される<sup>26)</sup>。事実、Irie ら<sup>27)</sup>は後ろ向き研究ではあるが、脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告している。しかしながら、つい最近までこの問題に明確な解答を与える前向きの大規模臨床試験はほとん

ど報告されておらず、脳卒中既往例の血圧コントロールの効果について9つの臨床試験(Carter, HSCSG, EWPHE, Coope, HDPP, MRFIT, SHEP, STOP, PATS)をまとめたINDANA Project Collaboratorsによるメタアナリシス<sup>28)</sup>で有意な28%の再発抑制効果が示唆されていたのみであり、この際にも脳卒中の統一した病型分類がなされていないことが問題であった。その意味で、筆者らを含むわが国の研究者も多数参加して、この問題に正面から取り組んだ初の大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験<sup>29)</sup>の結果は、極めてインパクトの強いものといえる。すなわ

ち、1次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群ではプラセボ群に比し28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている。また、興味深いことに脳卒中発症例における痴呆・高度の認知機能障害、ADL障害の発現頻度や、試験開始時に認知機能障害を伴わない例の痴呆発症は、脳卒中再発の有無にかかわらず有意に抑えられることが示されている(図2)。さらにPROGRESS試験では、エントリー時の147/86 mmHgからペリンドプリルや降圧利尿薬であるインダパミドの追加投与により血圧を138/82 mmHg程度に持続的に降下させることにより、平均年齢64歳の患者で4~5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。ただし、個々の降圧薬の特徴を把握し<sup>31,32)</sup>、個々の患者の血圧日内変動<sup>33,34)</sup>や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性<sup>12,31,34)</sup>は変わらないものと思われる。

## 文 献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board : National Stroke Association Stroke Prevention Guidelines. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 7 : 162-164, 1998.
- 2) Gorelick PB et al : Prevention of a first stroke : a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281 : 1112-1120, 1999.
- 3) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990.
- 4) 小林祥泰 ほか編 : 変貌する脳卒中, メディカルレビュー社, 1998.
- 5) 松本昌泰 : 脳血管障害と血圧日内変動. *血圧* 4 : 61-66, 1997.
- 6) Chui HC et al : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 42 : 473-480, 1992.
- 7) Paulson OB et al : Restoration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology* 22 : 286-293, 1972.
- 8) Ebihara S et al : Dysautoregulation in lower brainstem infarction. *Cerebral Vascular Disease* 3 (eds by Meyer JS et al), pp154-159, Excerpta Medica, Amsterdam, 1981.
- 9) Strandgaard S and Paulson OB : Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 2 : 486-492, 1989.
- 10) Shinohara Y : Management of blood pressure in acute and chronic cerebral blood flow. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 4 : 80-83, 1994.
- 11) Matsushita K et al : Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 23 : 565-568, 1994.
- 12) 奥直彦 ほか : 脳血流測定—超音波, MRI, RI—. *総合臨床* 47 : 268-273, 1998.
- 13) Oku N et al : Carbon dioxide reactivity by consecutive technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with a chronically obstructed major cerebral artery. *J Nucl Med* 35 : 32-40, 1994.
- 14) Hashikawa K et al : Split dose iodine-123-IMP SPECT : Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. *J Nucl Med* 35 : 1226-1233, 1994.
- 15) Moriwaki H et al : Hemodynamic aspect of cerebral watershed infarction: Assessment of perfusion reserve using iodine-123-iodoamphetamine SPECT. *J Nucl Med* 38 : 1556-1562, 1997.
- 16) Imaizumi M et al : Detection of misery perfusion with split-dose iodine-123-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography in patients with carotid occlusive diseases. *Stroke* 33 : 2217-2223, 1997.
- 17) Wallace JD and Levy LL : Blood pressure after stroke. *JAMA* 246 : 2177-2180, 1981.
- 18) 卜蔵浩和, 小林祥泰 : 脳卒中の初期対応. 急性期の高血圧にはどう対処するか? *Modern Physician* 21 : 947-950, 2001.
- 19) Powers WS : Acute hypertension after stroke. *Neurology* 43 : 461-467, 1993.
- 20) Adams HP Jr et al : Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 25 : 1901-1914, 1994.
- 21) Adams HP Jr et al : Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 27 : 1711-1718, 1996.
- 22) 藤井清孝, 岡田 靖 : ブレインアタック, 超急性期の脳卒中診療, 中山書店, 東京, 1999.
- 23) Hypertension, Detection, and Follow-up Program



- Cooperative Group : I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242 : 2562-2571, 1979.
- 24) Meissner I et al : Hypertension management and stroke recurrence in a community (Rochester, Minnesota, 1950-79). *Stroke* 19 : 459-463, 1988.
- 25) Yamamoto H and Bogousslavsky J : Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 771-776, 1998.
- 26) 入江克美, 井林雪郎 : 降圧薬治療は脳卒中の再発予防にも有効か? *EBM ジャーナル* 2 : 296-302, 2001.
- 27) Irie K et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24 : 1844-1849, 1993.
- 28) The INDANA project collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : Gathering the evidence. *Stroke* 28 : 2557-2562, 1997.
- 29) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001.
- 30) 桑島 巖, 松本昌泰 : 脳卒中再発防止に関する降圧療法のevidence—PROGRESSサブ解析の結果を含めて. *ABPM NEWS* 7 : 1-6, 2002.
- 31) 北川一夫 ほか : 合併症を伴う高血圧一個別治療の実際. *脳血管障害. medicina* 37 : 418-421, 2000.
- 32) 清水義臣 ほか : 脳血管障害からみた降圧薬の選択. *血圧* 5 : 49-53, 1998.
- 33) Kario K et al : Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38 : 852-857, 2001.
- 34) 松本昌泰, 堀 正二 : 早朝の心血管イベント. 3) *脳血管障害. 血圧* 8 : 133-139, 2001.

---

(執筆者連絡先) 松本昌泰 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)

# EBMは日本の医学界に どのような影響を与えたか 脳血管障害領域でのEBMから

松本昌泰 Matsumoto Masayasu 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

## POINT ポイント

- 診療ガイドラインづくりはEBM発展の契機となる。
- 診療ガイドラインは作成された時点でのエビデンスレベルに基づく標準的治療の推進に役立つとともに、未解決の臨床的課題を明らかとする。
- 診療ガイドラインは利用されてこそ価値があり、その利用対象者を明示するとともに、常にニーズに応えながら定期的な改訂を行っていく必要がある。
- 臨床試験への参加などを通じてエビデンスづくりに積極的にかかわってこそ、エビデンスをより有効に活用することができるようになる。
- わが国でのEBMの推進・発展のためには、エビデンスづくりへの参加を促進するシステムを整備することが急務である。

EBMの実践には、個人の臨床的専門技能 (clinical expertise) と、参照すべき質の高い外部の臨床的根拠 (external clinical evidence) の統合が不可欠である。したがって、個々の専門領域においてEBMを実践するためには、その診療経験を通じて臨床的専門的スキルを磨くとともに、当該領域に関連した臨床試験の論文などの外部根拠の批判的吟味 (critical appraisal) により、個々の患者に適した最善の医療行為を決定していく必要がある。また、専門的診療に際して参考となる外部根拠には、臨床疫学や各種の臨床試験〔特にランダム化比較試験 (RCT)〕などの一次情報と、臨床試験の批判的吟味に基づくメタアナリシス論文などの二次情報、さらにはメタアナリシスなどから総合的に作成された診療ガイドラインがある。なかでも、診療ガイドラインはEBMの実践にきわめて有用とされ、わが国においても多くの学会で診療ガイドラインづくりが進められている。

では、わが国における診療ガイドラインの作成は

どのような意義をもつのであろうか？ 第一に、個々の専門領域の医師が診療ガイドラインの作成に積極的にかかわることにより、エビデンスやそのレベルに対する考え方が浸透する効果を生んだものと思われる。第二には、公表された診療ガイドラインにより診療レベルの標準化が促進されるものと思われる。第三には、診療ガイドラインを社会に公開することにより、医療情報の透明性が増す効果も期待される。ただし、個々の診療ガイドラインの対象が専門医か、プライマリケア医か、あるいは一般市民なのかにより、記述内容は自ずと異なってくる。現状では専門医向けが大半を占めているといっていよう。

本稿では、筆者の専門とする脳血管障害領域における診療ガイドライン作成やRCTへの参加を通じて、筆者が実感してきたEBMの脳卒中医学・医療への影響と、EBMの日本の医学界への影響について考察する。

---

## William Feinberg Lecture からの教訓

---

診療ガイドラインの作成という行為が、それに関与した医師にどのような効果をもたらすかを考える際に、2000年の米国における第25回国際脳卒中カンファレンスでAnthony Furlanが“CVA: Reducing the Risk of a Confused Vascular Analysis”と題して講演したWilliam Feinberg Lectureのレポート<sup>1)</sup>が大いに参考になる。Furlanは急性期の脳梗塞に対する局所線溶療法に関する臨床試験<sup>2)</sup>の主任研究者として有名な神経内科医である。また、脳卒中領域では世界で最初の診療ガイドラインである「一過性脳虚血発作の治療ガイドライン」の作成にも携わった。

彼の話は、クリーブランドクリニックにおける3年間のレジデントを終えた1976年、どのような専門領域に進むべきか迷っていたときに神経内科の主任教授のJack Conomyによれば、「お前はEMG (electromyogram) を専攻したくないんだろう。だったらもっとchallengingな脳卒中を専攻すべきだよ」といわれて脳卒中を専攻することに決め、おかげで今日でもEMGについてはさっぱりわからないと正直に告白するエピソードで始まる。

その後、1977年からメイヨークリニックのstroke fellowshipをスタートしてまもなく、多くの脳卒中患者にワルファリンが投与されていることに気づく。Burt Sandok (後の神経内科主任教授)に「CVAの予防にワルファリンを使う理由は何ですか」と聞くと、「CVAはConfused Vascular Analysisなんだよ。しっかり文献を調べてきてごらん」といわれ、たくさんの論文が発表されているものの、はっきりとその有効性を実証した論文がどこにもないことに気づかされたたと述べている。また、彼自身の脳卒中に関する最初の論文である“Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks”を1978年のStroke誌に報告したときに、文献検索を

通じて証拠もなく書かれている虚報が多いことを実感させられたことを述懐している。

まさにこの時期が、米国における脳卒中医療を脳卒中医学に基づく医療に変貌させるclinical trial eraの黎明期であった。つまり、当時は若かったFurlanが診療ガイドラインづくりにかかわることにより、レベルの高いエビデンスを提供する臨床試験の必要性を痛感したことになる。

同様の感想は、脳血管領域の診療ガイドラインの作成にかかわった医師のみならず、他領域の診療ガイドラインの作成にかかわった医師からもよく耳にする。なかでも、欧米人以外の、日本人を含む民族を対象としたレベルの高い臨床試験は少なく、眼を覆うばかりの惨状である。また、診療ガイドラインの作成を通じて、臨床的に明確になっていることとそうではない点が、作成にかかわった専門家に共通の問題意識をもってより明瞭に自覚される効果を生んだことも確かである。こうした共通の問題意識が臨床試験の立案・実施の動機づけにつながるものと思われる。

また一方で、Furlanはこんなエピソードも紹介している。頸動脈に無症候性の高度狭窄性病変を有する症例の扱いについて、当時神経内科および脳神経外科の主任教授であるWhisnant教授とSundt教授が話し合っているときに、「君ならどうするかね」と聞かれ、Furlanは「血管内膜剥離術の有効性は実証されていないので、内科的に治療すべきです」と答えた。すると、Whisnant教授はSundt教授に「治してみてくれ (Fix it!)」といったのである。これを聞いたFurlanは、CVAはConfused Vascular Assistantでもあり、われわれは決して“統計学者”ではなく、目の前の患者を助けるべき医者であることを再認識させられたと述懐したうえで、データに頼りすぎることの弊害や新たな治療技術に果敢に取り組みもうとする経験を積んだエキスパートの意見の重要性にも言及している。

そして、脳卒中医学・医療を推進するうえで、

Louis Caplan の “What is wrong with Mr. Jones” という論文<sup>3)</sup>に語られているように、「いかに治療するかということを知るよりも前に、何を治療しようとしているのか」を知ること、つまり常に病態生理に基づく治療をめざす科学的思考の重要性が強調されている。また、ともすればCVAがConfused Vascular Analysisになってしまう危険因子として、臨床試験プロトコル、急性期の脳卒中患者の評価、製薬会社、FDA当局、医者の行動様式などにおける問題点をあげている (1)。

たとえば急性期の脳卒中患者の評価には、共通語としての脳卒中スケール普及の重要性や、血管イメージングや “Stroke MRI” のような病態評価法普及の重要性などに言及している。さらに、最も重要な危険因子として医者の行動様式をあげ、特に超急性期治療に対する旧来の神経内科医の頑ななまでの拒否姿勢の問題点を指摘している。

ただし、多くの若いスタッフが急性期の脳卒中診療に熱意を燃やして参入してくれることに勇気づけられ、「この問題は、急性期脳卒中に対して旧来とはまったく違った考え方で取り組む新世代の脳卒中専門医 (strokologists) を教育していくことで、結局は解決されるだろう」と述べている。特に、the American Academy of Neurology, the Joint Section of Cerebrovascular Surgery と the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology が一緒になって脳血管障害専門医のための教育ガイドラインを作成しつつあることに脳卒中医学・医療の発展を確信し、24年前にJack Conomy が脳卒中を専攻するように勧めてくれたときには夢想だにできなかった「もっと challenging な領域という言葉がまさに真実であった」ことに感謝の念を込めて触れている。

Furlan によるレポートのこの部分も、EBM の本来の意義を再認識させるとともに、その健全な実施にあたって考慮すべき諸点を明示してくれている。つまり、各々の臨床試験は、それが立案された時点

CVA Risk Factor	Risk Factor Modifications
Clinical Trial design	Standardization Appropriate sample size Stratification Focused vs large trials International consortium
Acute stroke evaluation	Quantification (NIHSS, Rankin) Standardize assessment Time from onset Severity (NIHSS) CT (blood, early signs) Vascular (US, CTA, MRA) Pathophysiology (DW/PWMRI) Etiology (ASO, cardiac, other) Tailor therapy (lytic, cytoprotective, multimodal)
Pharmaceutical industry	Realistic marketing (NPV process) Long-term commitment to stroke Preclinical development (STAIR) Clinical development Investigator-driven protocols Surrogate end points (MRI) Academic interface Investigators NINDS/NIH
FDA	Coordinate divisions (drugs, biologics, devices) Communication with companies, investigators Review accelerated approval process
Physician behavior	Quality improvement Process of care (DVT, swallowing) NINDS time targets % tPA use tPA protocol deviations Outcomes Cost-effectiveness Mortality Neurological (90-day Rankin) Incentives Compensation Medicolegal Evidence-based guidelines Local leaders CME (Operation Stroke) Residency and fellowship training

NIHSS : NIH Stroke Scale, US : ultrasound, CTA : CT angiography, MRA : magnetic resonance angiography, DW/PWMRI : diffusion-weighted-perfusion-weighted MRI, ASO : arteriosclerosis obliterans, STAIR : Stroke Therapy Academic Industry Roundtable, DVT : deep venous thrombosis, CME : continuing medical education

① Confused Vascular Analysis (CVA) : その改善可能な危険因子 (Furlan JA. Stroke 2000; 31: 1451-1456<sup>1)</sup>より)