

を示す⁹⁾。アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞は、高血圧・糖尿病・高脂血症・心房細動などの頻度に差は見られていない。さらに、糖尿病・高脂血症ともに30%前後の高頻度であることが明らかである。

予後(他の病型との比較)

表2, 3に、Japan Standard Stroke Registry Study (2002)によるアテローム血栓性脳梗塞患者の入院時重症度、退院時重症度(NIH Stroke Scale, Japan Stroke Scale)および退院時予後(modified Rankin Scale)を他の臨床病型と比較したものを示す⁹⁾。アテローム血栓性脳梗塞は、心原性脳塞栓症・脳出血よりも軽症であるが、ラクナ梗塞よりも重症で予後が不良であった。死亡率(modified Rankin Scale 6)は6.1%であり、きわめて予後良好なmodified Rankin Scale 0,1は39.7%であった。近年、このような脳卒中重症度スケールを用いた脳卒中患者の客観的評価法が導入されるようになり、ますます応用されよう。

慢性期治療

アテローム血栓性脳梗塞の慢性期治療に関しては、1999年に米国心臓病協会の脳卒中評議会からリスク減少に対するガイドラインが示された(表4, 5)⁷⁾。特にリスクファクターの管理目標が示されている。一方、本邦でも脳梗塞治

療ガイドラインの作成が進んでいる。脳梗塞治療ガイドラインに関しては、厚生科学研究費補助金、21世紀型医療開拓推進研究事業(EBM分野)、『Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究』(主任研究者 福内靖男)⁸⁾が2002年4月に発表され、現在このガイドラインを基本とした脳卒中合同ガイドライン委員会による脳梗塞ガイドラインが策定中である。ここでは、既に発表された厚生科学研究によるガイドライン中の「慢性期の抗血小板療法」、「脳循環代謝改善薬」に関する勧告の部分のみ紹介する。

アテローム血栓性脳梗塞に対する抗血小板療法【勧告(ガイドライン)】

- a 非心原性脳梗塞の再発予防のため、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
- b 現段階でアテローム血栓性脳梗塞の二次予防上最も有効かつ出血性合併症などの副作用が少ない抗血小板療法(本邦で使用可能なものはアスピリン75~150mg/日である。しかし、1)アスピリン50mg/日とジピリダモール徐放剤(保険適応外)400mg/日の併用、2)チクロピジン(副作用として好中球減少・血栓性血小板減少性紫斑病・肝機能障害など)、または3)クロピドグレル(本邦未承認)、も

表2 脳梗塞臨床病型別および脳出血のJSS, NIHSSの平均値(JSSR 2002, 棚橋⁹⁾)

	入院時		退院時		在院日数(日)
	JSS	NIHSS	JSS	NIHSS	
アテローム血栓性脳梗塞(N=1302)	5.3	7.6	4.3	6.5	42±55
ラクナ梗塞(N=1252)	2.2	4.1	1.3	2.5	33±46
心原性脳塞栓症(N=1149)	10.3	14	8	11.5	43±55
脳出血(N=784)	10.9	15.7	8.4	13	51±70

表1 脳梗塞臨床病型別の危険因子の比較(JSSR 2002, 井林⁹⁾)

	高血圧	糖尿病	高脂血症	心房細動	他の心疾患
アテローム血栓性脳梗塞(N=1366)	66.1(%)	31.8	27.6	7.0	20.4
ラクナ梗塞(N=1336)	69.6	31.0	30.2	4.5	14.7
心原性脳塞栓症(N=1290)	53.6	17.8	14.6	69.7	47.7

表3 脳梗塞, 脳出血の退院時 modified Rankin Scale(mRS)(棚橋⁹⁾)

		mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	mRS 6
脳梗塞	アテローム血栓性(%)	165(12.7)	351(27.0)	207(15.9)	126(9.7)	227(17.4)	143(11.0)	79(6.1)
	ラクナ	222(17.7)	524(41.8)	217(17.3)	117(9.3)	126(10.0)	37(3.0)	9(0.1)
	心原性	151(13.1)	251(21.8)	128(11.1)	89(7.7)	130(11.3)	257(22.3)	143(12.4)
脳出血		82(10.4)	123(15.6)	95(12.1)	87(11.0)	150(19.1)	119(15.2)	128(16.3)

表 4 虚血性脳卒中患者の再発予防のための危険因子管理 (AHA, 1999⁷⁾)

危険因子	目 標	勧 告
高血圧	SBP < 140 mmHg DBP < 90 mmHg 標的臓器障害のある場合 SBP < 135 mmHg DBP < 85 mmHg	生活スタイルの修正および降圧剤投与
喫 煙	禁煙	
糖尿病	血糖 < 126 mg/dl	
脂 質	LDL < 100 mg/dl, HDL > 35 mg/dl TC < 200 mg/dl, TG < 200 mg/dl	
アルコール	1日2 drinks(30g)未満	
運 動	30~60分の活動 少なくとも3~4回/週	
体 重	標準体重の120%以下	

考慮されよう(グレードA).

■ 脳循環代謝改善薬

【勧告(ガイドライン)】

- a 従来、脳梗塞後遺症の軽減に頻用された脳循環代謝

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990 ; 21 : 637-76.
- 2) 健康科学総合研究事業. 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(H10-健康-071). 平成12年度研究報告.
- 3) 小林祥泰. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)総括研究報告書. p. 6-15.
- 4) 清原 裕. BRAIN ATTACK. わが国の脳卒中疫学の原点—久山町研究とは. 内科 2002 ; 89 : 691-7.
- 5) 井林雪郎. 急性期脳卒中病型とその危険因子—「脳卒中台帳」を用いた解析から. 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)総括研究報告書. p. 38-43.

表 5 虚血性脳卒中患者に対する再発予防のための臨床病型別ガイドライン(AHA, 1999⁷⁾)

アテローム血栓性脳梗塞(頸動脈系)	
≥ 70%狭窄	合併症が許容範囲内なら、頸動脈内膜剝離術、抗血小板薬 ステントによる血管内治療は評価中
50~60%狭窄	危険因子によっては頸動脈内膜剝離術、抗血小板薬
< 50%未満	抗血小板薬

改善薬は、再評価により適応薬剤が大幅に減少し、また適応症も一部変更となった。従来の薬剤でも meta-analysis を行えば有効との結論は出ているが、今後は症例や薬剤を十分選択する必要がある。

(付記)

再評価の結果、脳梗塞後遺症の諸症状に対して保険適応を有する脳循環代謝改善薬は、ニセルゴリン・イブジラスト・酒石酸イフェンプロジルのみとなった。

- 6) 棚橋紀夫. 脳梗塞・脳出血の Stroke Scale(NIH Stroke Scale, Japan Stroke Scale, modified Rankin Scale)を用いた重症度・予後の検討—脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)総括研究報告書. p. 18-25.
- 7) Wolf PA, Clagett P, Easton D, 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.
- 8) 福内晴男. Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究(H13-21 EBM-003). 厚生科学研究費補助金. 21世紀型医療開拓推進研究事業(EBM分野)平成13年度総括研究報告書.

脳血管障害の治療の進歩*

棚橋 紀夫**

Key Words : stroke, cerebral infarction, thrombolysis, antithrombotic therapy, neuroprotective agents

はじめに

脳血管障害の治療，特に脳虚血に対する治療が最も関心を集めている．大規模臨床試験の結果などを参考にevidence based medicine (EBM)に基づく脳血管障害治療ガイドラインが国内外で発表された．脳虚血については，多くの基礎実験が行われており，神経幹細胞移植を中心とする再生医療が将来の新しい治療戦略として注目されている．脳梗塞の予防については，血圧管理，抗血小板薬などについて重要な報告がみられた．

I. 血栓溶解療法

1. 静注療法

発症3時間以内の虚血性脳卒中に対するalteplase（組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA））の静注療法は，最も効果が期待できる治療法である．Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) 試験でも，発症3時間以内の症例でのalteplase静注により，症候性脳出血は増加するが，著効例も多く，その有効性を追認している¹⁾．MRIのdiffusion (DWI) とperfusionイメージ (PWI) を行いmismatch症例がt-PAにより改善するため，患者選択に有用である²⁾が，このようなパラメーターを用いることにより発症6

時間以内の症例でもt-PAにより血管再開通，機能予後の改善が得られることを示す報告³⁾もみられた．またt-PA投与後の脳出血合併の予測因子としてDWIの病変の大きさ，apparent diffusion coefficient (ADC) 値 $\leq 550 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ が抽出された⁴⁾．また，中大脳動脈閉塞に比較して内頸動脈閉塞ではt-PAによる再開通率が低く，t-PAの静注療法では対応できず，動脈内投与（機械的の破砕を含む）が必要である^{5, 6)}．経頭蓋ドップラー検査を用いて閉塞した中大脳動脈血流をt-PA投与前後に検討すると，22%に臨床症状の早期劇的改善がみられたが，血流改善も証明されている⁷⁾．また，t-PAを使用しなくても閉塞した中大脳動脈に経頭蓋ドップラーを連続的に行うことで再開通率が高まることが報告⁸⁾された．さらに，高血糖の患者では，t-PA治療により正常血糖患者よりも予後が悪い⁹⁾．また，t-PA投与により再開通した症例のうち，再開塞が34%に生じ，投与後早期に部分再開通した症例が多いことが報告¹⁰⁾された．本邦では，alteplase 0.6mg/kgの安全性確認試験が進行中でありその結果が待たれる．

2. 動脈内投与

本邦では，発症6時間以内の中大脳動脈の塞栓症に対する局所線容療法の有効性を検討する多施

* Review/Advances in Neurological Therapeutics (2002). Stroke.

** 慶應義塾大学医学部神経内科 Norio TANAHASHI : Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

設共同ランダム化比較試験MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT)-Japanが進行中である。内頸動脈閉塞などの重症例に静脈内投与後に動脈内投与を追加する試みがなされているが適応患者の選択にDWI-PWI mismatchが適している¹¹⁾。さらに治療までの時間が短いことが良好な結果に関連する¹²⁾。脳底動脈閉塞に対しては血小板糖蛋白GPIIb/IIIa受容体阻害薬abciximabの静脈内投与とt-PA動脈内投与の組み合わせで有効例が報告¹³⁾された。

動脈内投与例で出血をきたす予測因子の検討では、1) NINSSが高い、2) 再開通までの時間が長い、3) 血小板数が低い、4) 高血糖、が抽出された¹⁴⁾。

II. 抗血栓療法 (血栓溶解療法を除く)

虚血性脳卒中急性期における未分画ヘパリンによる抗凝固療法の有用性は、多くの臨床研究で否定的であり、臥床患者における深部静脈血栓症予防にのみ適応がある¹⁵⁾。American Academy of NeurologyとAmerican Stroke Associationの合同ガイドライン¹⁶⁾では、発症48時間以内の虚血性脳卒中患者には、アレルギーや消化管出血のような禁忌がなく、t-PA治療を行わないのであれば、アスピリン160～325mg/日が推奨されるとしている。また非ペプチドGPIIb/IIIa拮抗薬tirofibanが急性期脳梗塞患者の虚血巣を縮小させる効果が報告¹⁷⁾された。

III. 脳保護療法

抗酸化薬のedaravoneが、世界で唯一脳保護薬として本邦で認可使用されているが、特に高齢者における腎障害の副作用報告があり注意を要する。脳保護薬の臨床試験では、発症24時間以内の中等度から重症脳梗塞患者に対する経口citicolineの有効性を示す報告¹⁸⁾がみられた。さらにbasic fibroblast growth factorであるtransferminを発症6時間以内の虚血性脳卒中患者に投与した第II/III相試験での安全性・有効性が報告¹⁹⁾された。lubeluzole²⁰⁾、clomethiazole²¹⁾は有効性を認めなかった。動物実験では、さまざまな脳保護薬の検討が行われた。その結果、アストロサイトの機能を改善することが想定されている

ONO-2056²²⁾、免疫抑制薬のFK506²³⁾、虚血性白質障害にも有効なAMPA受容体拮抗薬SPD502²⁴⁾、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬DPQ²⁵⁾、purinoceptor (P (2X)) 阻害薬suramin²⁶⁾、recombinant human erythropoietin²⁷⁾、vasoactive intestinal peptideに対する合成octapeptide NAP²⁸⁾、nicotinamide²⁹⁾、estrogen類似物質(ZYC3)³⁰⁾、trimetazidine³¹⁾、NMDA拮抗薬CGX-1007³²⁾などの脳保護効果が報告された。さらに、これまで保護作用を有する物質をどのように虚血脳、虚血侵襲を受けた細胞に到達させるかが問題であったが、遺伝子工学的手法により、目的蛋白質残基に細胞内移行を促進するAIDSウイルスTAT蛋白由来の11ペプチド配列を結合した蛋白質を静脈内投与すると、数時間以内に脳神経細胞へ移行することが報告されている。この手法を用いて、細胞内にBcl-xL蛋白質を導入して虚血脳保護効果を示した実験効果³³⁾、グルタミン酸受容体NMDA受容体とPSD95蛋白質の結合を阻害する蛋白質ドメインの導入により、神経細胞軽減、脳梗塞サイズの縮小が報告³⁴⁾された。

IV. 再生医療

多分化能、自己再生能を有する神経幹細胞や前駆細胞の脳梗塞治療への応用の試みが盛んに行われている。神経栄養因子などにより、成体脳に内在する神経幹細胞や前駆細胞を刺激し賦活化する試み、および個体より得られた神経幹細胞や前駆細胞ないし骨髄間質細胞などの非神経系細胞、不死化腫瘍細胞を移植する試みがある。最も注目すべき報告³⁵⁾は、ラットの虚血負荷後2～5日目にかけて脳室内にfibroblast growth factor-2 (FGF-2) やepidermal growth factor (EGF) を注入した動物では未成熟神経細胞の出現が有意に増加し、これらの細胞の起源は海馬CA1に近い側脳室周囲、側脳室下帯であった。しかもこれらの新生神経細胞が神経回路に組み込まれ学習能力改善に寄与していることが示された。このことから、成体脳に存在する神経幹細胞が、適切な神経栄養因子の供給で脳虚血後の神経機能修復に貢献し得る可能性が示された。ヒト骨髄間質細胞(hMSC)あるいは神経上皮幹細胞のラット脳虚

血モデルへの有用性も報告されている³⁶⁻³⁸⁾。Liら³⁹⁾は、ラットの脳虚血モデルでも、虚血1日後にヒト骨髄間質細胞 (hMSC) を静脈内投与すると14日後に機能予後の有意な改善がみられた。HMSCの1~5%は脳実質細胞に変化していた。機能改善は、側脳室下帯で内因性の細胞増殖、神経栄養因子増加によるものと推察された。さらに胎生幹 (ES) 細胞は、移植後3週間で移植した反対側まで移動することがラットで示された⁴⁰⁾。脳虚血に対する再生医療は亜急性期から慢性期における神経組織修復や神経機能改善をターゲットとする有用な治療法である可能性が高く今後の進展が期待される。

V. その他の脳虚血に関する動物実験

ラットの脳虚血モデルに対して凝固因子IX (a) 阻害薬 (SB 249417)⁴¹⁾、matrix metalloproteinase (MMP) 阻害薬 (BB-94) の有用性を示す報告⁴²⁾、生食⁴³⁾、アルブミンによる虚血脳の微小循環改善⁴⁴⁾、Pセレクトリン、Eセレクトリンの競合的阻害薬 (fucoidin)⁴⁵⁾、ヒト抗E/Pセレクトリン抗体HuEP5C7⁴⁶⁾の効果が報告されている。

VI. 脳梗塞再発予防における抗血小板療法

Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)⁴⁷⁾は、閉塞性血管障害のハイリスク患者20万例を対象とした266件のRCTを国際共同研究で収集し、抗血小板療法による血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)の低減効果をメタアナリシスで解析した結果を報告している。その結果、抗血小板薬は有意な非致死性の脳卒中の低減効果を示し、オッズ減少率は25%であった。脳梗塞・一過性脳虚血発作を対象とした場合も、25%のオッズ減少率であった。さらに、アスピリンの容量別効果について75~150mgが血管イベントの低減率が最も高く、75mg未満の低減効果は有意ではないという結果が示された。またアスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTのメタアナリシスの結果では、アスピリンを有意に上回る血管イベント低減効果を示した抗血小板薬は認められなかった。しかし、ticlopidineの血管イベント低減効果はアスピリンを12%上回っており、クロピドグレルもアスピリンを10%

上回っていた。

VII. 脳卒中発症と血圧管理

近年、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の脳保護効果が注目されている。2001年には、脳卒中再発予防にACE阻害薬perindoprilと利尿薬indapamideの併用が有用であるとする大規模臨床試験PROGRESSの結果が報告された。本年度はHOPE試験⁴⁸⁾で、55歳以上の心血管疾患患者または他の危険因子を有する糖尿病患者を対象にACE阻害薬ramipril (本邦未承認) とプラセボの間で脳卒中発症率を4.5年間比較したところ、ramipril群で32%の相対リスク減少が認められた。LIFE試験⁴⁹⁾では、55~80歳の心肥大を有する高血圧患者を対象に、ARB (losartan) と β 遮断薬atenololの間で心血管疾患発生率を検討し、脳卒中発症率はlosartan群で25%の相対リスクの減少がみられた。ARBのcandesartanでも脳卒中発症抑制効果を示す学会報告⁵⁰⁾がなされている。

おわりに

脳卒中合同ガイドラインが2003年6月に発表予定であり、米国脳卒中協会の虚血性脳卒中患者の早期管理ガイドラインの改訂版が2003年4月にStroke誌で発表されており一読されたい。

文 献

- 1) Albers GW et al: Stroke 33: 493-496
- 2) Parsons MW et al: Ann Neurol 51: 28-37
- 3) Rother J et al: Stroke 33: 2438-2445
- 4) Selim M et al: Stroke 33: 2047-2052
- 5) Linfante I et al: Stroke 33: 2066-2071
- 6) Hill MD et al: Stroke 33: 279-282
- 7) Felberg RA et al: Stroke 33: 1301-1307
- 8) Cintas P et al: Stroke 33: 626-628
- 9) Els T et al: Cerebrovasc Dis 13: 89-94
- 10) Alexandrov AV et al: Neurology 59: 862-867
- 11) Hill MD et al: Stroke 33: 279-282
- 12) Zaidat OO et al: Stroke 33: 1821-1827
- 13) Eckert B et al: Stroke 33: 1424-1427
- 14) Kidwell CS et al: Stroke 33: 717-724
- 15) Adams HP: Stroke 33: 856-861
- 16) Coull BM et al: Stroke 33: 1934-1942
- 17) Junghans U et al: Neurology 58: 474-476
- 18) Davalos A et al: Stroke 33: 2850-2857

- 19) Bogousslavsky J et al : Cerebrovasc Dis 14 : 239-251
- 20) Gandolfo C et al : Cochrane Database Syst Rev 1 : CD001924
- 21) Lyden P et al : Stroke 33 : 122-129
- 22) Tateishi N et al : J Cereb Blood Flow Metab 22 : 723-734
- 23) Maeda M et al : J Cereb Blood Flow Metab 22 : 1205-1211
- 24) McCracken E et al : J Cereb Blood Flow Metab 22 : 1090-1097
- 25) Giovannelli L et al : J Cereb Blood Flow Metab 22 : 697-704
- 26) Kharlamov A et al : Ext Brain Res 147 : 353-359
- 27) Ehrenreich H et al : Mol Med 8 : 495-505
- 28) Leker RR et al : Stroke 33 : 1085-1092
- 29) Ayoub IA et al : Neuroreport 13 : 213-216
- 30) Liu R et al : Stroke 33 : 2485-2491
- 31) Iqbal S et al : Brain Res 928 : 1-7
- 32) Williams AJ et al : Neuroreport 13 : 821-824
- 33) Cao G et al : J Neurosci 22 : 5423-5431
- 34) Apart M et al : Science 298 : 846-850
- 35) Nakatomi H et al : Cell 110 : 429-441
- 36) Zhao LR et al : Exp Neurol 174 : 11-20
- 37) Hess DC et al : Stroke 33 : 1362-1368
- 38) Modo M et al : Stroke 33 : 2270-2278
- 39) Li Y et al : Neurology 59 : 514-523
- 40) Hoehn M et al : Proc Natl Acad Svi USA 99 : 16267-16272
- 41) Toomet JR et al : Stroke 33 : 578-585
- 42) Sumii T et al : Stroke 33 : 831-836
- 43) Ding Y et al : Stroke 33 : 2492-2498
- 44) Balayev L et al : Stroke 33 : 1077-1112
- 45) Ruehl ML et al : Neurol Res 24 : 226-232
- 46) Mocco J et al : Circ Res 91 : 907-914
- 47) Antithrombotic Trialists' Collaboration : BMJ 324 : 71-86
- 48) Bosch J et al : BMJ 324 : 1-5
- 49) Dahlof B et al : Lancet 359 : 995-1003
- 50) Hansson L et al : 第19回国際高血圧学会 (ISH 2002)/第12回欧州高血圧学会 (ESH)

Review/Advances in Neurological Therapeutics (2002) Stroke

Norio TANAHASHI

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Intravenous alteplase (tissue plasminogen activator (t-PA)) is most effective therapy in carefully selected patients who can be treated within 3 hours after onset of ischemic stroke. Diffusion- and perfusion-weighted imaging mismatch which provides important pathophysiological information in acute brain ischemia is one of the important parameters in selecting and monitoring patients for thrombolytic therapy. Clinical trial of intravenous t-PA or intraarterial urokinase administration are still under way in Japan. According to the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association, patients with acute ischemic stroke within 48 hours of symptom onset should be given aspirin (160 to 325 mg/day) to reduce stroke mortality and decrease morbidity, provided contraindications such as allergy

and gastrointestinal bleeding are absent, and the patients has or will not be treated with t-PA, and IV, unfractionated heparin or high-dose low molecular weight heparin/heparinoids are not recommended for any specific subgroup of patients with acute ischemic stroke that is based on any presumed stroke mechanism or location (e.g., cardioembolic, large vessel atherosclerotic, vertebrobasilar, or "progressing" stroke) because data are insufficient.

Cell transplantation has emerged as an experimental approach to restore brain function after stroke. Various cell types including porcine fetal cells, immortalized cell lines, and marrow stromal cells are under investigation in experimental and clinical stroke trials. In some models, implants provide a source of neurotrophic factors.

脳梗塞に対する抗血栓療法

棚橋紀夫

はじめに

脳梗塞に対する抗血栓療法は、急性期には、血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法があり、慢性期には、抗凝固療法、抗血小板療法がある。抗血栓療法は、急性期、慢性期ともに治療のなかで最も重要な位置を占める。本稿では、脳梗塞に対する抗血栓療法の歴史を振り返り現状を紹介する。

脳梗塞急性期の抗血栓療法

1 血栓溶解療法

a 静脈内投与 血栓溶解療法にはストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、組換え型組織プラスミノゲンアクチベータ (rt-PA) が使われてきた。

①ストレプトキナーゼ

1960年代に発症72時間以内の進行性脳梗塞患者を対象に、ストレプトキナーゼ25~175万単位を投与する試験が行われたが、有効性が確認されなかった。1995年、1996年にはストレプトキナーゼ150万単位を1時間で発症6時間以内の脳梗塞患者に投与する試験^{1,2)}、2000年にも大規模な臨床試験³⁾が行われているが有効性が証明されなかった。

②ウロキナーゼ

1976年にFletcherら⁴⁾により、発症36時間以内の脳梗塞患者にウロキナーゼの静脈内投与試験が行われたが、症例数も少なく有効性は確認されなかった。本邦では、1985年に発症5日以内の脳血栓症に対しウロキナーゼ6万単位(1時間で投与)を7日間投与して臨床症状の改善が得られたことが報告⁵⁾され、以来保険適用が認められて現在でも使用されてい

る。発症後5日以内という超急性期でない時期での投与であること、使用量が6万単位と少なく、主幹動脈の再開通の可能性は少ないことから、微小循環の改善による臨床症状の改善効果が考えられる。

③rt-PA

現在脳梗塞急性期の治療のなかで、治療効果についてのエビデンスがあり、最も注目されているのが、rt-PAによる血栓溶解療法である。表1に組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の静脈内投与と大規模臨床試験の結果を示す。

1990年代前半に、Moriら⁶⁾による内頸動脈系脳梗塞31例に対するrt-PA(duteplase)経静脈内投与試験が行われ、その有効性が報告された。日本における多施設共同試験⁷⁾では、発症6時間以内の塞栓性内頸動脈系脳梗塞でrt-PA(duteplase 3000万単位)の有効性が証明されたが、duteplaseの特許権問題により開発が中止された。

米国のNINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)の報告⁸⁾では、発症後3時間以内の脳梗塞患者にt-PA(アルテプラナーゼ0.9mg/kg)かプラセボを点滴静注しその効果を検討した。患者は発症時間の明らかな症例のみとし、CTで脳出血の認められた症例、収縮期血圧が185mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上の症例、症状が急速に回復している症例や症状が軽微のものは除外した。その結果、3ヵ月後の機能予後(Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, NIH stroke scale (NIHSS))がt-PA群で有意に改善し、後遺症が軽度かまったくない予後良好例がt-PA群ではプラセボより少なくとも30%多かった。その結果をもとに、発症後3時間以内の脳梗塞患者に対するt-PAの静脈内投与が、まず米国で認可され、その後カナダ、ドイツ、韓国などで認可されている。1999年、time window拡大を目的に発症後3~5時間の症例に限定したrt-PA静脈内投与試験ATLANTIS(Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke)⁹⁾が行われたが、その有効性は証明されなかった。本邦でもt-PA(アルテプラナーゼ0.6mg/kg)を用いた発症3時間以内の脳梗塞患者に対する臨床試験が開始され、近い将来に使用できる可能性がある。

b 動脈内投与 1988年にいくつかの動脈内投与パイロット試験が報告されて以来、ケースシリーズの報告が増加した。

Norio Tanahashi : 慶應義塾大学医学部神経内科

表 1 急性期虚血性脳卒中に対する t-PA 静脈内投与による血栓溶解療法：
無作為化二重盲検試験

試験	患者数	time window	試験薬	結果	脳出血
NINDS	624	<3 時間	アルテプラゼ 0.9 mg/kg	有効	増加
ECASS-I	620	<6 時間	アルテプラゼ 1.1 mg/kg	無効	増加
ECASS-II	800	<6 時間	アルテプラゼ 0.9 mg/kg	無効	増加
ATLANTIS	613	3~6 時間	アルテプラゼ 0.9 mg/kg	無効	増加

表 2 急性期虚血性脳卒中に対する局所血栓溶解療法：無作為化二重盲検試験

試験	患者数	time window	試験薬	結果	脳出血
PROACT-I	46	<6 時間	prolyse 6 mg	—	増加せず
PROACT-II	180	<6 時間	prolyse 6 mg	有効	増加

表 2 に急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解薬の動脈内投与に関する報告を示す。PROACTII (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II)¹⁰⁾では、発症 6 時間以内の脳血管撮影で確認された中大脳動脈閉塞患者を対象に、動脈内に組換え型プロウロキナーゼ (r-proUK) を投与しヘパリンを併用した群と、ヘパリンのみ使用した群で無作為化比較オープンラベル試験が行われた。その結果、r-proUK の 6 時間以内の動脈内投与は症候性脳出血を増加させるが、90 日目の臨床結果が改善することが示された。本邦でも発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞患者を対象としたウロキナーゼによる局所線溶療法の有効性を確認する無作為化比較試験 (MELT (MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial)-Japan) が開始された。

2 抗凝固療法

血栓溶解療法の適応がない脳梗塞急性期患者には、さまざまな抗血栓薬が考慮される。脳梗塞急性期における効果が検討されてきた抗凝固薬には、ヘパリン (未分画ヘパリン)、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、アルガトロバンがある。低分子ヘパリン、ヘパリノイドは脳梗塞治療薬として認可されていない。特にヘパリンの有用性については、今日まで未だ議論的である。抗凝固薬の使用の目的は、脳梗塞進行の危険性を減少させること、再発抑制、深部静脈血栓症や肺塞栓などの予防である。実際に抗凝固療法を行う場合、脳梗塞の各臨床病型によって病態生理も異なるため、再発、深部静脈血栓症のリスクも異なる。しかし、脳梗塞急性期には臨床病型の

決定が困難な場合もあり、臨床病型を推定して対処するケースが多い。表 3 に最近行われた虚血性脳卒中に対する緊急抗凝固療法 (無作為化二重盲検試験) の結果を示す。

a ヘパリン

1950~60 年代に行われた試験では、ヘパリンの静脈内投与が、進行性脳梗塞にある程度有効であるとする結果^{11~13)}であったが、これらの試験の多くは無作為化二重盲検試験ではなかった。その後の試験^{14,15)}では、ヘパリン静脈内投与にもかかわらず進行性脳梗塞の進展を抑制するのが困難な症例が多いことが示された。

ヘパリンに関する大規模な試験 International Stroke Trial (IST)¹⁶⁾では、発症後 48 時間以内の脳梗塞患者 19,435 例を対象にし、無作為に 2 群に振り分け、一方の群にはアスピリン 300 mg を経口、経管、経直腸または経静脈的に投与し、他方の群にはアスピリンを投与せず、両群をさらに 3 亜群に分割した。第 1 群には中等量のヘパリン (12,500 単位皮下注、1 日 2 回)、第 2 群には少量のヘパリン (5,000 単位皮下注、1 日 2 回)、第 3 群にはヘパリンを投与せず、治療を 2 週間行い、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。その結果ヘパリンの有効性は証明されなかった。

アメリカの Cerebral Embolism Task Force^{17,18)}は、心原性脳塞栓症では発症後 2 週間以内の再発率が平均 12% であり、早期抗凝固療法の指針を示している。すなわち、非細菌性心原性塞栓症で発症後 24 時間以後に CT スキャンをとり、出血性脳梗塞で

表 3 急性期虚血性脳卒中に対する抗凝固療法：無作為化二重盲検試験

試験	試験薬	患者数	投与期間内 再発性脳卒中 (%)	重症脳出血
FISS	高用量ナドロバリン	102	1	0
	低用量ナドロバリン	101	1.9	0
	プラセボ	105	4.7	1
IST	高用量ヘパリン	2426	1.8	1.8
	低用量ヘパリン	2429	1.6	0.7
	対照	4859	2.2	0.3
TOAST	ダナバロイド	638	1.1	2.9
	プラセボ	628	1.1	0.9
HAEST	ダルテバリン	224	8.5	2.7
	アスピリン	225	7.5	1.8
TOPAS	セルトバリン 3000/日	99	3.0	2.0
	セルトバリン 3000 BID	102	2.9	0.9
	セルトバリン 5000 BID	103	3.9	1.9
	セルトバリン 8000 BID	100	3.0	4.0
TAIST	高用量チンザバリン	486	3.3	1.4
	低用量チンザバリン	507	4.7	0.6
	アスピリン	491	3.1	0.2

IST は無作為化二重盲検試験ではない

HAEST : Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, TOPAS : Therapy of Patients with Acute Stroke, TAIST : Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke

あった場合、および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 (180/100 mmHg 以上) 合併例は、大出血を生じる危険性があるので早期抗凝固療法は避けるべきであり、これらの症例では抗凝固療法の開始は発症後少なくとも 7 日間は見合わせ、follow up CT を施行して開始の有無や時間を決定する。その他の症例ではすぐに抗凝固療法を開始する、とする方針である。しかし、最近の疫学研究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房細動例では、急性期の再発率はより低いことが示されている。IST¹⁶⁾における心房細動例(非ヘパリン投与群)の急性期 14 日以内の再発率は 4.9%であった。発症後早期では、高頻度に出血性梗塞が生じるため、かえって抗凝固療法が病態を悪化させるのではないかという懸念がある。したがって、非弁膜症性心房細動例での早期抗凝固療法に疑問を呈する意見がある¹⁹⁾。

このように虚血性脳卒中急性期のヘパリンの使用に関しては、未だ議論があり、ヘパリンのルーチンな使用は控えるべきである。しかし、再発の危険の

高い患者群(心房細動、急性期心筋梗塞、壁在血栓など)では、その使用を考慮してもよいと考えられる。使用する場合は、出血性合併症のリスクを常に念頭に置く必要がある。

①低分子ヘパリン

香港で行われた発症後 48 時間以内の脳梗塞患者を対象とした低分子ヘパリン(nadroparin calcium; Fraxiparine)の 10 日間の皮下注療法は、高用量群(4100 抗 Xa IU 皮下注 1 日 2 回)、低用量群(4100 抗 Xa IU 皮下注 1 日 1 回)、プラセボ群の 3 群に分けて行った。6 ヶ月後の生命的、機能的予後に用量依存性の効果が認められた²⁰⁾。しかし、ヨーロッパにおいてもほぼ同様の無作為化比較試験(RCT)、Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis)²¹⁾が行われたが、高用量群、低用量群、プラセボ群の間で 6 ヶ月後の poor outcome の割合に有意差はみられなかった。Heparin in Acute Embolic Stroke Trial²²⁾では、発症 30 時間以内の患者をアスピリン 160 mg 群と低分子ヘパリンであるダルテバリン 100 IU/kg 皮下注 1 日 2 回で比較し、早期虚血性脳卒中の再

発・脳出血の頻度に有意差を認めなかった。Certoparin, tinzaparin も急性期虚血性脳卒中に対する有効性は認められなかった。

②ヘパリノイド

米国で行われた発症 24 時間以内の脳梗塞を対象とした低分子ヘパリノイド ORG 10172 (ダナパロイド) 7 日間静注の臨床試験 (TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)²³⁾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 ヶ月後の転帰良好およびきわめて良好例が有意に増加し、この病型のみにも有効性が示唆された。

b アルガトロバン さらに本邦では、選択的な抗トロンピン薬であるアルガトロバンが開発され発症 48 時間以内の脳血栓症 (特に皮質梗塞) に有用であり、出血性合併症が少ないことが証明され、1996 年 4 月より認可されている²⁴⁾。脳血栓症急性期 (発症 48 時間以内) 患者 62 例を対象とした第 III 相二重盲検比較試験 (プラセボ対照) の結果では、投与 28 日後に全般改善度は、改善以上がアルガトロバン群では 66.7%、プラセボ群では 22.6%であった。アルガトロバンはヘパリンと異なり、トロンピンの活性部位に特異的に結合してトロンピンの作用を阻害する。トロンピンは血管内でフィブリノーゲンをフィブリンに変える作用のみではなく、血管内皮細胞、神経細胞にも存在する受容体を介して脳虚血の病態に深くかかわっていることが知られており、脳梗塞急性期のトロンピン阻害が重要な治療戦略となる。

本邦で発症後 48 時間以内のアテローム血栓性脳梗塞を対象にアルガトロバンとトロンボキサ A₂ 合成酵素阻害薬オザグレルの RCT が行われたが、1 ヶ月後の全般改善度、神経症候改善度、日常生活動作改善度に有意差は認めなかった²⁵⁾。

Cochrane Stroke Group (CSG) は発症後 2 週間以内の脳梗塞急性期患者における早期抗凝固療法の無作為化比較試験のメタアナリシスの結果²⁶⁾を示している。23,427 例の患者を含む 21 件の RCT が解析対象となり、抗凝固薬は標準的な未分画ヘパリン、ヘパリノイド、経口抗凝固薬、トロンピン阻害薬が含まれたが、追跡最終時点での死亡または要介助の転帰不良が減少するというエビデンスは得られなかった。

3 抗血小板療法

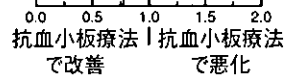
脳梗塞急性期における抗血小板薬についての検討の歴史は比較的浅い。1980 年代にプロスタサイクリンが検討されたが、その有効性は確認されず、その後アスピリン、オザグレルナトリウム、抗 GPIIb/IIIa 抗体の検討がなされた。

a アスピリン 急性期脳梗塞に対して、アスピリンが有効であるかどうかについて 2 つの大規模試験の結果が相次いで発表された。48 時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対するアスピリン 300 mg/日の効果を検討した IST¹⁶⁾の結果では、アスピリンは脳梗塞の発症後 14 日以内の再発を有意に予防し、出血性脳卒中を増加させなかった。しかし、6 ヶ月後の死亡または機能予後は、非投与群と有意差を認めなかった。アスピリンは脳以外の部位の出血性合併症が問題となるが、ヘパリンを併用しなかった群では有意な増加ではなかった。発症 48 時間以内の虚血性脳卒中患者 20,000 例を対象にアスピリン 160 mg/日を 4 週間投与の効果を検討した Chinese Acute Stroke Trial (CAST)²⁷⁾の結果では、4 週後の死亡もしくは非致命的脳卒中の頻度がアスピリン群では 5.3%、プラセボ群では 5.9%で有意差を認め、12%の相対危険度の減少を示した。退院時には、死亡もしくは要介助の状態がアスピリン群では 30.6%、プラセボ群では 31.7%であり、アスピリンが優る傾向があった。一方、出血性合併症 (脳出血および輸血を要するような頭蓋以外の出血) はアスピリン群で増加したが、プラセボ群との有意差はみられなかった。IST と CAST のメタアナリシス²⁸⁾の結果では、アスピリンは虚血性脳卒中の再発、死亡、非致命的脳卒中を有意に抑制するが、出血性合併症を増加させるので有意ではないとする結果であった。さらにアスピリンの有用性が、年齢、性、意識レベル、心房細動、CT 所見、血圧、脳卒中分類、ヘパリン併用などにかかわらず認められた。これらの結果から、英国の脳卒中に対するガイドラインでは、虚血性脳卒中の患者では、発症後早期にアスピリン 300 mg/日を投与すべきであるとしている。しかしアスピリンの効果は、NNT (number needed to treat) が 6 ヶ月で 100²⁹⁾であり、その絶対的効果は十分ではなくさらに強力な薬剤の登場が期待される。

b 選択的トロンボキサ A₂合成阻害薬 選択的トロンボキサ A₂合成阻害薬であるオザグレルナ

表 4 高リスク患者における抗血小板療法の効果

対象患者	試験数	血管イベント数		オッズ比 (CI)	オッズ低下率 (SE)
		抗血小板療法群	補正対照群	抗血小板療法群：対照群	
心筋梗塞既往	12	1,345/9,984	1,708/10,022	0.75 (0.55, 1.00)	25% (4)
急性心筋梗塞	15	1,007/9,658	1,370/9,644	0.72 (0.52, 1.00)	30% (4)
脳卒中/TIA	21	2,045/11,493	2,464/11,527	0.82 (0.62, 1.08)	22% (4)
急性脳卒中	7	1,670/20,418	1,858/20,403	0.88 (0.68, 1.14)	11% (3)
他の高リスク	140	1,638/20,359	2,102/20,543	0.77 (0.60, 1.00)	26% (3)
小計*	188	6,035/51,494	7,644/51,736	0.75 (0.60, 0.94)	25% (2)
全試験	195	7,705/71,922 (10.7%)	9,502/72,139 (13.2%)	0.75 (0.60, 0.94)	22% (2)



*急性脳卒中を除く，治療効果 $p < 0.0001$

■ 99%または ◆ 95%信頼区間

トリウムは脳虚血後に生じる二次血栓の治療を目的としている。このトロンボキサン A₂は血小板凝集作用のみでなく血管収縮作用を有する。発症5日以内の脳血栓症にオザグレルナトリウム 160 mg/日を点滴静注した本邦での臨床試験で，運動麻痺を中心に改善が認められた³⁰⁾。現在脳血栓症急性期(発症5日以内)に使用されている。血栓溶解療法に比較し出血性合併症の頻度はきわめて少なく，特にラクナ梗塞により有効とされているが，海外での臨床試験は行われていない。オザグレルナトリウムは，抗血小板作用以外に血流増加作用があり，本剤の効果にはこの血流増加作用も寄与していると考えられる。

c 抗 GPIIb/IIIa 抗体 近年，血小板膜糖蛋白の GPIIb/IIIa に対するモノクローナル抗体(Abciximab)の有用性が検討されつつある³¹⁾。

脳梗塞慢性期の抗血栓療法

1 抗血小板療法

一過性脳虚血発作，脳梗塞の再発予防に対する抗血小板薬の効果の検討は，1980年代前半から，アスピリン，ジピリダモールなどで始まり，その後，塩酸チクロピジンが中心となり，最近クロピドグレル，シロスタゾールが検討された。

1999年に米国心臓病協会から出された虚血性脳卒中の再発予防に対する治療指針³²⁾では，臨床病型別に分けて示されているが，アテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞で抗血小板薬の適応がある。米国では抗血小板薬の選択順位が示されており，アスピリン，クロピドグレル，アスピリンと徐放性ジピリダモールの併用，チクロピジンの順である。本邦では，

ジピリダモール，クロピドグレルは適用がなく，アスピリン，チクロピジン，シロスタゾールが使用される。また，アスピリンの使用量に関しても長年にわたって論争があり，北米では高用量，欧州では低用量が好まれていた。2002年1月に Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)³³⁾は，閉塞性血管障害の高リスク患者20万例を対象とした266件のRCTを国際共同研究で収集し，抗血小板療法による血管イベント(死亡，心筋梗塞，脳卒中)の低減効果をメタアナリシスで解析した結果を報告している。その結果，抗血小板薬は有意な非致死性脳卒中の低減効果を示し，オッズ減少率は25%であった(表4)。脳梗塞・一過性脳虚血発作を対象とした場合も，25%のオッズ減少率であった。さらに，アスピリンの用量別効果について75~150 mgが血管イベントの低減率をもっとも高く，75 mg未満の低減効果は有意ではないという結果が示された。またアスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTのメタアナリシスの結果では，アスピリンを有意に上回る血管イベント低減効果を示した抗血小板薬は認められなかった。しかし，チクロピジンの血管イベント低減効果はアスピリンを12%上回っており，クロピドグレルもアスピリンを10%上回っていた。

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)³⁴⁾は，欧州で行われた大規模な無作為化比較試験であるが，ジピリダモール徐放錠400 mg/日の脳梗塞再発予防効果が証明され，ジピリダモールとアスピリン50 mg/日の相加的な併用効果も示された。また，虚血性血管障害の高リスク患者(脳梗塞，心筋梗塞，間欠性跛行を有する末梢動脈閉塞症)におけるチク

表 5 心房細動患者における抗血栓療法の大規模臨床試験成績

	試験名	症例数	目標 INR または アスピリンの用量	虚血性脳卒中の 低減率 (%)
ワルファリン対プラセボ	AFASAK	671	2.8~4.2	58
	SPAF I	421	2.0~4.5	65
	BAATAF	420	1.5~2.7	86
	CAFA	378	2.0~3.0	33
	SPINAF	571	1.4~2.8	79
	EAFT	439	2.5~4.0	66
	総計	2,900		68 ($p<0.001$)
アスピリン対プラセボ	AFASAK	672	75 mg/日	18
	SPAF I	1,120	325 mg/日	44
	EAFT	782	300 mg/日	15
	ESPS II	211	25 mg/1 日 2 回	30
	総計	2,785		21 ($p=0.03$)
ワルファリン対アスピリン	SPAF II	1,100	上参照	31
	AFASAK	671	上参照	50
	EAFT	455	上参照	62
	PATAF	729	2.5~3.5	—
	AFASAK II	339	2.0~3.0	-13
	総計	3,294		47 ($p<0.01$)

AFASAK : Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation, SPAF : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, BAATAF : Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, CAFA : Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation, SPINAF : Veteran Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation, EAFT : European Atrial Fibrillation Trial, ESPS : European Stroke Prevention Study, PATAF : Primary Prevention in Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation.

ロピジンの誘導体であるクロピドグレル 75 mg/日とアスピリン 325 mg/日の有用性の無作為化比較試験も報告されている³⁵⁾。その結果、クロピドグレルはアスピリンを上回る血管性事故防止効果があり、安全性も中等量のアスピリンと同等であった。

シロスタゾールは、血小板のホスホジエステラーゼを阻害して、サイクリック AMP を増加させて血小板凝集を抑制し、血管を拡張させる働きを有する。本邦での脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）慢性期患者 1,095 名を対象とした、シロスタゾール 200 mg/日の再発予防効果を検討する多施設共同研究 (Cilostazol Stroke Prevention Study : CSPS)³⁶⁾では、脳梗塞の年間再発率はシロスタゾール群では 3.7%、プラセボ群では 5.78%であり、シロスタゾール群で 41.7%の相対リスクの低下を示した。臨床病型別では、ラクナ梗塞ではシロスタゾールの有意な再発予防効果が認められたが、アテローム血栓性脳梗塞では有意差がなかった。本邦では、心原性脳塞栓症を除く脳梗

塞の再発予防に保険適用が認められた。

2 抗凝固療法

1980 年代より人口弁移植患者や、非リウマチ性心房細動患者などを対象としたワルファリンやアスピリンの脳卒中予防の有効性を検討する試験が行われた。心原性塞栓源のうち、塞栓症のリスクが高いものは、心房細動、僧房弁狭窄症、人工弁、最近の心筋梗塞、左室内血栓、心房内粘液腫、感染性心内膜炎、拡張型心筋症、衰弱性心内膜炎、リスクが低いまたは不明のものは僧房弁逸脱症、僧房弁輪石灰化症、卵円孔開存、心房中隔瘤、石灰化大動脈狭窄、mitral valve strand がある。

個々の疾患により脳梗塞再発リスクが異なることを熟知する必要があるが、各疾患ごとの長期抗凝固療法の指針は十分なデータがない。しかし、高リスク群には抗凝固療法が適しており、低リスク群では抗血小板療法が適している。人工弁のある患者は、INR 2.5~3.5 を目標に抗凝固療法を実施する^{37~39)}。

a 非リウマチ性心房細動を伴う脳塞栓症患者の抗凝固療法 表5に心房細動患者における抗血栓療法の大規模臨床試験成績の一覧を示す。非弁膜症性心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性虚血発作(TIA)では、年間脳梗塞発症率は対照群12%に比べてワルファリン群(INR 2.5~4.0)4%と有意に低下し、ワルファリンの再発予防効果が示されている^{40,41)}。ワルファリン群とアスピリン群の比較試験では、NVAF患者の脳卒中発症のリスク低下率はアスピリン群22%に比べてワルファリン群62%、年間脳梗塞再発のリスク低下率はアスピリン群2.5%に比べてワルファリン群8.4%であり、ワルファリンの有効性が示されている⁴²⁾。NVAFの脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群のINRと非再発群のINRを比較した場合、INR 2.0未満では脳梗塞の再発率が有意に増加し、INR 4.0~5.0では出血性イベントが多いので、脳梗塞再発予防のINRは2.0~3.0を目標にする⁴³⁾。

本邦の研究では、NVAFの脳梗塞およびTIA患者において低用量ワルファリン群(INR 1.5~2.1, 目標1.9)と常用量群(INR 2.2~3.5, 目標2.5)では脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めたため、高齢者においてはINR 1.5~2.1の低用量のほうが常用量より安全である⁴⁴⁾。

また、最近、非心原性脳梗塞患者の再発予防に対して、ワルファリン(INR 1.4~2.8)とアスピリン(325 mg/日)の効果を比較検討した試験結果⁴⁵⁾では、2年間で虚血性脳卒中の再発、死亡率、大出血の頻度に有意差はないとする結果が得られた。

おわりに

脳梗塞に対する抗血栓療法の歴史を振り返り、現状を紹介した。「Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究」⁴⁶⁾で各治療法の年代別文献一覧、アブストラクトテーブルが記載されており、是非参考にみていただきたい。

文献

- 1) Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995 ; 346 : 1509-14.
- 2) Multicentre Acute Stroke Trial-Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 145-50.
- 3) Cornu C, Boutitie F, Candelise L, Boissel JP, Donnan GA, Hommel M, et al. *Stroke* 2000 ; 31 : 1555-60.

- 4) Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, Tulevski V, Davies A, Brooks JE, et al. *Stroke* 1976 ; 7 : 135-42.
- 5) 大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一, 東儀英夫, 松田保, 新城之助. *臨床評価* 1985 ; 13 : 711-51.
- 6) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. *Neurology* 1992 ; 42 : 976-82.
- 7) Yamaguchi T (The Japanese Thrombolysis Study Group). In : del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W, editors. *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke II*. 1993. p.59-65.
- 8) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581-7.
- 9) Clark WM, Wissmann S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, et al, for the ATLANTIS Study Investigators. *JAMA* 1999 ; 282 : 2019-26.
- 10) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al, for the PROACT Investigators. *JAMA* 1999 ; 282 : 2003-11.
- 11) Fisher CM. *Neurology* 1958 ; 8 : 311-32.
- 12) Carter AB. *BMJ* 1961 ; 2 : 70-3.
- 13) Baker RN, Broward JA, Fang HC. *Neurology* 1962 ; 12 : 823-35.
- 14) Sherman DG, Hart RG, Easton JD. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 68-70.
- 15) Haley EC, Kassell NF, Torner JC. *Stroke* 1988 ; 19 : 10-4.
- 16) International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 1569-81.
- 17) Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 71-84.
- 18) Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 727-43.
- 19) Swanson RA. *Neurology* 1999 ; 52 : 1746-50.
- 20) Kay R, Wong KS, Ling Y, Chan YW, Tak HA, Anil TC, et al. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1588-93.
- 21) Hommel M, for The FISS bis Investigators Group. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 (Suppl 4) : 19.
- 22) HAEST Study Group. *Lancet* 2000 ; 355 : 1205-10.
- 23) The Publication Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998 ; 279 : 1265-72.
- 24) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 大友英一, 後藤文男, 荒木五郎ほか. *医学のあゆみ* 1992 ; 161 : 887-907.
- 25) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 小林祥泰, 藤島正敏, 田崎義昭ほか. *神経治療学* 2001 ; 18 : 273-82.
- 26) Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. *Anticoagulants for acute ischaemic stroke*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 ; 2 : CD 000024.
- 27) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 1641-9.
- 28) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. *Stroke* 2000 ; 31 : 1240-9.
- 29) Gorelick PB. *Stroke* 2002 ; 33 : 862-75.
- 30) 大友英一, 杓沢尚之, 小暮久也, 平井俊策, 後藤文男, 赫彰郎ほか. *臨床医薬* 1991 ; 7 : 353-88.
- 31) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. *Stroke* 2000 ; 31 : 601-9.

- 32) Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, et al. Stroke 1999 ; 30 : 1991-4.
- 33) Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002 ; 324 : 71-86.
- 34) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. J Neurol Sci 1996 ; 143 : 1-13.
- 35) CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996 ; 348 : 1329-39.
- 36) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. J Stroke and Cerebrovas Dis 2000 ; 9 : 147-57.
- 37) Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Lancet 1988 ; 1 : 1242-5.
- 38) Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. N Engl J Med 1990 ; 323 : 756-7.
- 39) Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1991 ; 101 : 427-31.
- 40) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet 1993 ; 342 : 1255-62.
- 41) Koudstaal PJ. Cochrane Database Syst Rev. 1995
- 42) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 492-501.
- 43) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. N Engl J Med 1996 ; 335 : 540-6.
- 44) Yamaguchi T. Stroke 2000 ; 31 : 817-21.
- 45) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1444-51.
- 46) Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究. 厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業 (EBM分野) 平成13年度 総括研究報告書. 主任研究者 福内靖男.

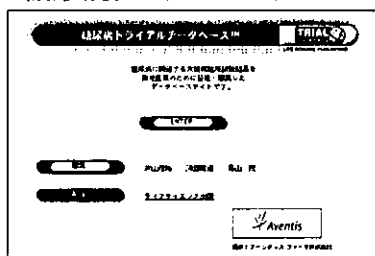


Evidence-Based Medicine Library for Japanese Physicians

EBM Libraryは日本の臨床医の EBM実践をサポートするデータベースサイトです。

国内外のClinical Evidence, 治療ガイドライン, 学会情報などを掲載し、
各領域の特性に応じた検索システムを採用しています。
日常の診療や研究の際にご利用いただければ、現在の治療水準や最新のエビデンスをご確認いただけます。

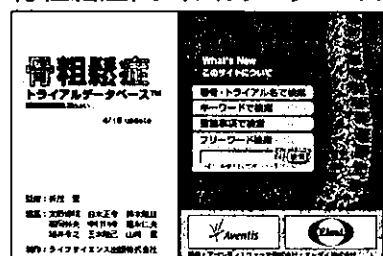
糖尿病トライアルデータベース



循環器トライアルデータベース



骨粗鬆症トライアルデータベース



「EBM Library」はSo-net「My Medipro」トップページから利用可能です。

(<http://www.so-net.ne.jp/medipro/>) 要登録。登録・閲覧は無料。

アドバイザー：福井次矢 折笠秀樹 ©2002, Life Science Publishing

●サイト利用に関する問い合わせ先：ebm@lifescience.co.jp
URL <http://www.lifescience.co.jp>

ライフサイエンス出版

脳梗塞ガイドラインの開発

棚橋 紀夫

ポイント

- ▶ 脳卒中合同ガイドラインが、脳卒中合同ガイドライン委員会により作成中である。
- ▶ このガイドラインは、脳卒中一般、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、リハビリテーションに分類されている。
- ▶ 本稿では、脳梗塞ガイドラインのうち、急性期治療、慢性期治療について、各項目別に推奨の部分のみ紹介する。

厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業)により“Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究”が福内靖男(慶應義塾大学医学部神経内科教授)を主任研究者として2000年に発足し、2002年にその結果が報告された¹⁾。このガイドラインは脳梗塞治療に関する科学的情報(evidence)に基づき、急性期治療、慢性期治療、リハビリテーションに大別し、作成された。

さらに、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会、日本リハビリテーション医学会の5つの学会による脳卒中合同ガイドライン²⁾〔委員長 篠原幸人(東海大学神経内科教授)〕が作成中で、近日発表予定である。このガイドラインは、脳卒中一般、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、リハビリテーションに分類されている。このうち脳梗塞は、前述の“Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン”をもとに作成され、一部改定されたもので

ある。本稿では、脳卒中合同ガイドラインの脳梗塞の項(案)のうち、各項目別に推奨部分のみ紹介する。

推奨の強さ

個々の治療法の推奨の強さは、主にエビデンスレベルの高さが最も重要視されたが、決定にはいくつかの要素を勘案して総合的に判断された(表1)。推奨の強さは、4つのグレードに分類して表示されている(表2)。脳卒中合同ガイドラインでは、グレードCを、C1:行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない、C2:科学的根拠がないので、勧められない、と細分化している。

脳梗塞急性期治療のガイドライン

1. 抗浮腫療法

(1) 高張グリセロール(10%)静脈内投与は、

表1 「推奨の強さ」の決定の際に勘案した要素

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

表2 脳卒中合同ガイドライン委員会の推奨のグレード分類

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

たなはし のりお:慶應義塾大学医学部神経内科 ☎ 160-8582 東京都新宿区信濃町 35

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，10～12 ml/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)。

2. 血栓溶解療法(静脈内投与)

(1) 組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA，本邦保険適用外)の静脈内投与は，経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で，適応基準(脳梗塞発症3時間以内，CTで早期虚血所見がないかまたは軽微など)を十分に満たす場合については，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。

(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(保険適用外)の静脈内投与は，脳梗塞の急性期に行わないよう勧められる(グレード D)。

3. 血栓溶解療法(経動脈的投与)

(1) 神経脱落症候を有する中大脳動脈塞栓性閉塞においては，来院時の症状が軽症から中等症で，CT上梗塞巣を認めず，発症から6時間以内に治療開始が可能な症例に対しては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)。

(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の脳主幹動脈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，SPECTなどで残存血流量が35%未満の症例においては血栓溶解療法は推奨されない(グレード D)。

4. 抗凝固療法

(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(保険適用外)，ヘパリノイド(未承認)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1.5 cmを超すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)には，選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが推奨される(グレード B)。

5. 抗血小板療法

(1) アスピリン160～300 mg/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)。

(2) オザグレル160 mg/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)。

6. 血液希釈療法

(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)。

7. フィブリノーゲン低下療法

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。

8. ステロイド療法

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)。

9. 脳保護薬

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

10. 低体温療法

(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)。

11. 高圧酸素療法

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)。

12. 開頭外減圧術

1) 小脳梗塞

小脳梗塞においては意識が清明でかつ、CT 所見でも水頭症や脳幹部への圧迫所見がない症例では保存的治療が推奨されるが、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きた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きたしている症例に対しては減圧開頭術が推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

2) 中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞

中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞においては、70 歳未満でかつ、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伴う外減圧術が推奨される(グレード B)。

13. 緊急頸動脈内膜剝離術(CEA)

脳梗塞急性期に頸動脈内膜剝離術を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)。

14. 経皮的血管形成術とステント留置術

経皮的血管形成術/ステント留置術を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)。

脳梗塞慢性期治療のガイドライン

1. 危険因子の管理と再発予防

1) 高血圧

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)。

(付記)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 カ月後の一次目標として血圧 150~170/95 mmHg 未満、最終目標として血圧 140~150/90 mmHg 未満が推奨されている。

2) 糖尿病

再発予防に糖尿病のコントロールが推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

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

3) 高脂血症

脳卒中の初発予防ではプラバスタチン、シンバスタチン、ゲムフィプロジル(未承認)が有効である。再発予防に高脂血症のコントロールが推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

(付記)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)研究が進行中である。

4) 喫煙

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

5) 飲酒

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)。

6) 肥満

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)。

7) 心房細動

(1) 非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation: NVAf)のある脳梗塞の再発予防に

ワルファリンが有効であり、一般に international normalized ratio (INR) 2.0~3.0 の範囲でコントロールすることが推奨される(グレード A)。

(2) わが国の70歳以上のNVAFのある脳梗塞または一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)では、やや低用量(INR 1.5~2.1)が推奨されるが(グレード A)、出血性合併症を防ぐため INR 2.6 を超えないことが推奨される(グレード B)。

(付記)ACC/AHA/ESC Practice Guidelines (Circulation 104 : 2118-2150, 2001)では、75歳以上の高齢者の脳梗塞と全身性塞栓症の初発予防には INR 2.0 未満、60歳以上の糖尿病または冠動脈疾患合併患者では INR 2.0~3.0、心不全、高血圧症、左室の駆出分画(ejection fraction)が 0.35 以下の患者では INR 2.0~3.0、リウマチ性弁膜症または人工弁置換患者では INR 2.5~3.5 にコントロールすることが推奨されている。

8) 卵円孔開存

(1) 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の再発予防には、ワルファリンの使用が奨められる(グレード C1)が、第一選択とする十分な科学的根拠はない(グレード B)。

(2) 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症には、卵円孔開存の外科的閉鎖術が推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

(3) 本症による奇異性脳塞栓症のうち、深部静脈血栓症や肺塞栓症がなく、心房中隔瘤を合併しない症例では、アスピリンの使用が考慮される(グレード B)。

9) 高ヘマトクリット血症

高ヘマトクリット血症の治療を行うことを考慮してもよいが、再発予防を目的としてヘマトクリット低下療法を勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレード C1)。

10) 高フィブリノゲン血症

高フィブリノゲン血症の治療を行うことを考慮してもよいが、再発予防を目的として本療法を勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレード

C1)。

11) 抗リン脂質抗体症候群

(1) 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防に、ワルファリンの使用が奨められる(グレード B)が、第一選択とする十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

(2) 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防において全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)合併例では副腎皮質ステロイドが推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

(付記)Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome (Br J Haematol 109 : 704-715, 2000)では、抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防に INR 2.0~3.0(2.5 を目標)、再発した症例においてはより高用量のワルファリンが推奨されている。

12) 高ホモシステイン血症

高ホモシステイン血症には、葉酸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)。

13) 無症候性脳梗塞

症候性脳梗塞の発症予防に、高血圧をはじめとする危険因子、関連病態(心房細動、内頸動脈高度狭窄など)の管理が推奨されるが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

14) 動脈解離

脳を灌流する動脈の動脈解離は脳梗塞だけでなく、動脈瘤形成やくも膜下出血もきたしうるため、治療は症例の特殊事情に応じて検討すべきである(グレード C1)。

15) 先天性血栓性素因

先天性血栓性素因に対する脳梗塞の再発予防では、INR 2.0~3.0 のワルファリン療法などそれぞれの素因に応じたさまざまな治療法を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレード C1)。

2. 抗血小板療法

1) 非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞など)

(1) 非心原性脳梗塞の再発予防には, 抗血小板薬の投与が推奨される(グレード A)。

(2) 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上, 最も有効かつ出血性合併症などの副作用が少ない抗血小板療法(本邦で使用可能なもの)はアスピリン 75~150 mg/日である。また, ① チクロピジン(副作用として好中球減少, 血栓性血小板減少性紫斑病, 肝機能障害など), および② アスピリン 50 mg/日とジピリダモール徐放剤(保険適用外)400 mg/日の併用も推奨される(グレード A)。

(3) 非心原性脳梗塞のうち, ラクナ梗塞の二次予防には抗血小板薬の使用が奨められる(グレード B)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

(付記)① チクロピジンに代わる薬剤として, より安全性の高いクロピドグレル(本邦未承認)が欧米では使用されている。② ラクナ梗塞の再発予防に対してエビデンスをもつ抗血小板薬は現時点ではシロスタゾール(保険適用外)のみである。

2) 心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症の再発予防は, 抗凝固薬(ワルファリン)が第一選択薬であり(グレード A), ワルファリン禁忌の患者のみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する。

3. 抗凝固療法

(1) NVAF のある脳梗塞または TIA の再発予防では, ワルファリンが有効であり, INR 2.0~3.0 が推奨される(グレード A)。

(2) リウマチ性心臓病, 拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例には INR 2.0~3.0 が推奨される(グレード A)。わが国の 70 歳以上の NVAF のある脳梗塞または TIA では, INR 1.5~2.1 が推奨される(グレード A)。出血性合併症は INR 2.6 を超えると急増する(グレード B)。

(3) 人工弁のある患者では, INR 2.0~3.0

以下にならぬようコントロールすることが推奨される(グレード A)。

(付記)ACC/AHA/ESC Practice Guidelines (Circulation 104:2118-2150, 2001)では, 75 歳以上の高齢者の脳梗塞と全身性塞栓症の初発予防には INR 2.0 未満, 60 歳以上の糖尿病または冠動脈疾患合併患者では INR 2.0~3.0, 心不全, 高血圧症, 左室の ejection fraction が 0.35 以下の患者では INR 2.0~3.0, リウマチ性弁膜症または人工弁置換患者では INR 2.5~3.5 にコントロールすることが推奨されている。

4. 脳代謝改善薬, 脳循環改善薬

従来脳梗塞後遺症の軽減に頻用された脳循環代謝改善薬は, 再評価により適応薬剤が大幅に減少し, また適応症も一部変更となった。したがって, 適応を十分に考えて脳循環・代謝改善薬は使用する必要がある(グレード B)。

(付記)再評価の結果, 脳梗塞後遺症の諸症状に対して保険適用を有する脳循環代謝改善薬は, イブジラスト, ニセルゴリン, 酒石酸イフェンプロジルのみとなった。ただし, イブジラストは脳梗塞後の広義のめまいに対して有効であり, ニセルゴリンは脳梗塞後の意欲低下, 酒石酸イフェンプロジルのみは脳梗塞後のめまいに対してそれぞれ有効であるが, 後二者に関しては高度のエビデンスレベルを有する論文はない。

5. 抗うつ薬

脳卒中後うつ状態に対して, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を含む抗うつ薬の投与が推奨される(グレード B)。

6. 頸動脈内膜剝離術(CEA)

(1) 症候性頸動脈高度狭窄では, 抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて, 手術および周術期管理に熟達した施設において頸動脈内膜剝離術を行うことが推奨される(グレード A)。

(2) 症候性頸動脈中等度狭窄では, 抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて, 手術および周術期管理に熟達した施設において頸動脈内膜剝離術を行うことが推奨される(グレード B)。

(3) 無症候性頸動脈高度狭窄では, 抗血小板