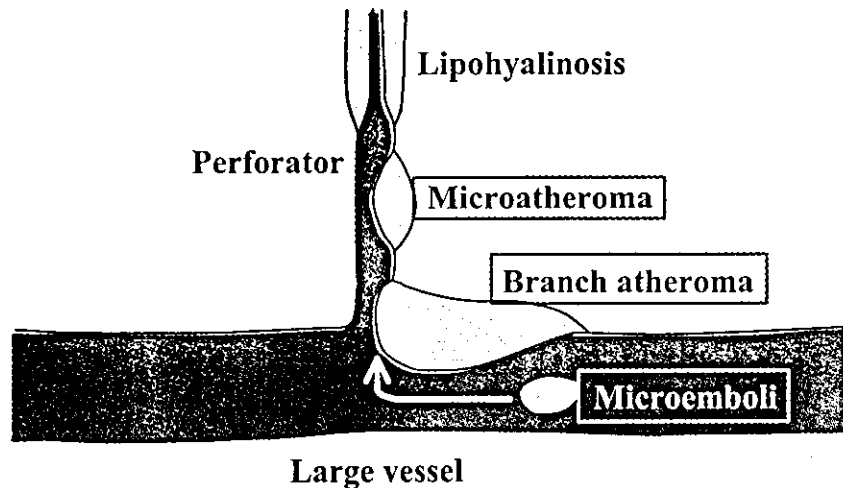


Mechanism of Lacunar Stroke



S Uchiyama 1994

図6

次々と新しい心内塞栓源が発見されてきたわけですが、脳梗塞を起こした心房細動患者では、左心耳内にこのように鋳型のようにはまり込んだ血栓が認められます(図5)。左心耳は袋状構造物をしておりますので、血流鬱滞が起こり易く、血栓の好発部位になります。

ラクナ梗塞の成因に関しましては最近病因の多様性が問題となっておりますが、脳ドックで発見される無症候性の深部小梗塞は、リポヒアリノーシス、あるいはフィブリノイドネクローシスというような穿通枝遠位部の問題があると思います(図6)。また、最近の病理学的な研究によりますと、症候性のいわゆるラクナ症候群を起こすような急性虚血性脳卒中の原因となるラクナ梗塞は、むしろ穿通枝近位部の microatheroma、即ち、主幹動脈病変のミニチュア版のような病変、あるいは穿通枝の起始部に粥腫が形成されて穿通枝全長に梗塞を生じるような branch atheromatous disease が見直されていますし、最近の非侵襲的な画像検査によって主幹動脈由来の微小塞栓がラクナ梗塞の原因になっている症例も多いのではないかといわれるようになってきています(図6)。

このような microatheroma, branch atheromatous disease あるいは microembolism というような

病態に関しては、血小板血栓の関与が考えられることから、抗血栓療法の子防効果が期待できるように思われます。

我々の外来で画像上、皮質下小梗塞が認められた患者さんで、血小板活性化との関連を解析した成績ですが、梗塞を5mmで区切って、6mm以上か5mm以下で解析したところ、 β -トロンボグロブリンと血小板第4因子に有意差があり、皮質下小梗塞の中でも大きめの梗塞ほど活性化を伴い易いということから、このような病態は恐らくアテローム血栓性脳梗塞と同一スペクトラム上にあるのではないかとすることが、血栓止血学的な観点からいえるように思われます。

最近、EBMの時代になり、エビデンスが重視されるようになりましたが、そのEBMの総本山ともいえるべき国際共同研究組織に Cochrane Collaboration があります。この組織には約50の共同研究組織がありますが、草分け的な存在で最も活発な活動を展開してきたのが、Cochrane Stroke Group であります。私もこのグループに参加して活動しており、毎月のように Cochrane ニュースが送られてくるのですが、その一つのデーターによりますと、1951～2000年のメタアナリシスの対象となった脳

卒中のクリニカルトライアルの年次推移は指数関数的に増えております。EBMの時代になってRCTの重要性が強調されるようになったということもありますが、もう一つは研究者達の関心が心臓から脳へと向いていることも大きく反映しているのではないかと思います。

抗血栓療法について述べますが、初期の粥状硬化に伴う血小板血栓の形成を予防するのが抗血小板療法です。血小板の活性化によって二次的に血小板のprocoagulant活性が高まり、血小板血栓の形成によって血流鬱滞が起こることによって、フィブリン血栓が出来て血栓が成長するプロセスを抑制するのが抗凝固療法であります。完成された血栓が血管腔内を閉塞するわけですが、その閉塞した血栓を溶かして血流再開を図り、神経症状を改善しようというのが血栓溶解療法であります。

昨年、American Stroke Association (ASA) が、機関誌 Stroke に発表した急性虚血性脳卒中患者のガイドラインでは、経静脈的な血栓溶解療法は虚血性脳卒中発症後3時間以内の患者にはt-PAが推奨され、グレードAとなっております。現在までのところ、t-PAほど安全性が確立されている血栓溶解薬は他にないと思います。さらに血栓の溶解性を高めて血流の再開を図る効率的な方法として今後考えられる手段の一つは、血管内治療があげられます。メカニカルにclotを取り除いてしまうか、あるいは超音波で血栓にひびを生じさせて、血栓溶解薬による溶解性を高めるという治療戦略も考えられております。さらに、簡便なt-PAの静注を行い、それからt-PAの動注をやろうという併用療法も考えられております。血栓溶解薬のこれ以上新しい薬剤の開発はなされないと思いますが、今後は他の抗血栓薬との併用療法に関心が移っており、具体的にはGPIIb/IIIa阻害剤と静注または動注の血栓溶解薬の併用療法が模索されております。

抗凝固療法に関しましては、低分子ヘパリンが出て来ましたが、本質的にヘパリンの問題点

が解決されていない薬剤であったわけです。最近ではトロンビン分子だけを標的にしたダイレクトのトロンビンインヒビターが、根本的にヘパリンの欠点を除去した薬剤として開発されました。その先鞭をつけたのが、日本で開発されたアルガトロバンであります。

ASAでは、急性虚血性脳卒中患者に神経学的転帰の改善を目的とした緊急の抗凝固療法は推奨されておられません。現時点では、残念ながらCochrane Stroke Groupのメタアナリシスでも明らかに有効であるという抗凝固療法は一つ存在しないというのが現状であります。しかしながら、アテローム血栓性梗塞をターゲットとしたアルガトロバンについては、病型を特定した治療戦略、あるいは塞栓症の再発のリスクが高い患者さん、心腔内血栓を認めるような患者さん、急性心筋梗塞に伴った先程、由谷先生が「心脳卒中」という言葉が使われた患者さんを対象にし、有効であるか否かについて今後の研究が必要であるとされております。

アスピリンは未だに最も標準的な抗血小板薬であります。日本では急性期の脳梗塞の治療薬としては、アラキドン酸カスケードのより下流に作用するオザグレルというトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬が使われ、PGI₂に関しては、その安定誘導体がASOの治療薬として使われています(図7)。しかし、急性期の脳梗塞の治療薬としての開発は失敗しております。

チクロピジンとクロピドグレル、これは最近クローニングされたP2Y₁₂という血小板のADP受容体の阻害薬であります。最近、ADP受容体阻害薬の開発競争が世界中で展開されております(図7)。それから、血小板のセロトニン2受容体阻害薬であるサルボグレートは、従来ASOの治療薬として使われていましたが、現在SACCESSと呼ばれている、脳梗塞患者1,000例を対照としてアスピリンと比較する第Ⅲ相試験が進行中であり、PDE3阻害薬であるシロスタゾールは、従来ASOの治療薬として使われてきましたが、

抗血小板薬の作用機序

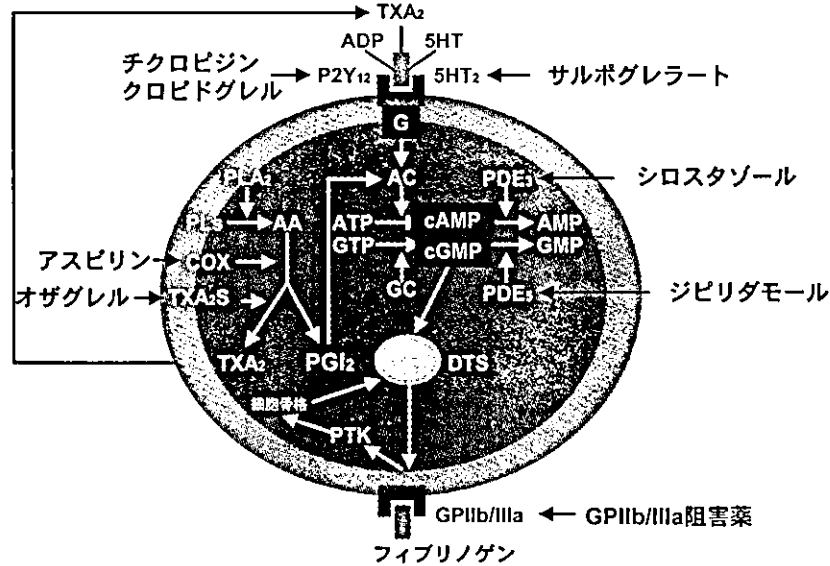


図7

昨年から脳梗塞の治療薬としても使われるようになり、急性期治療に関しましては模索されております(図7)。ジピリダモール、これはアスピリン、チクロピジンと並ぶ古い抗血小板薬であります。シロスタゾールと違うのは同じPDE阻害薬であります。cyclic GMP dependentのPDE5阻害薬であります(図7)。

そして最後に、GPIIb/IIIa阻害薬は、現在までに知られたあらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集を、血小板凝集の最終共通経路であるGPIIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を阻止することによって抑制する極めて強力な抗血小板薬であります(図7)。ある意味では究極の抗血小板薬と考えられてきたわけですが、最近、脳梗塞急性期の治療薬としても脚光を浴びております。

抗血小板療法に関するASAの推奨は、発症後24～48時間以内の大多数の患者にはアスピリンを投与すべきであるとグレードAで推奨されており、他の血小板凝集抑制薬の急性期投与は推奨できないとされております。

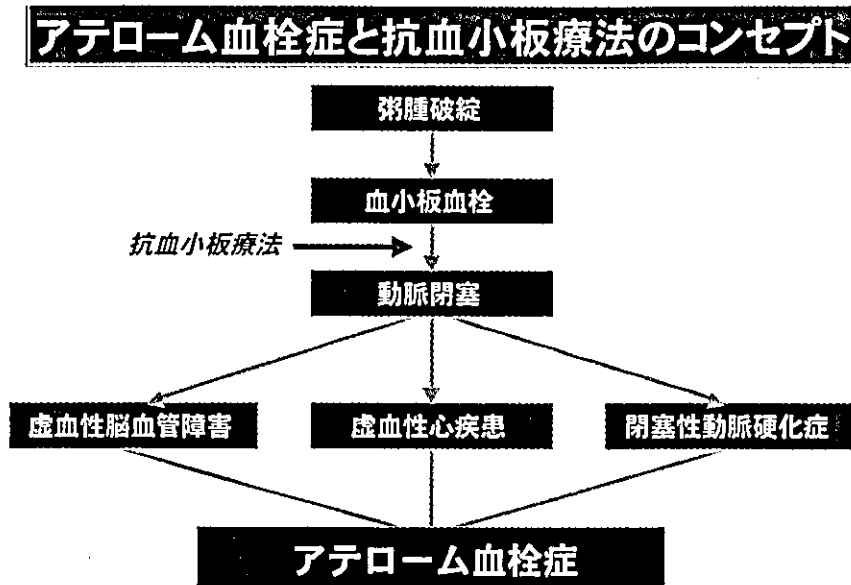
6時間以内の脳梗塞患者400例をランダムに、GPIIb/IIIa阻害薬のモノクローナル抗

体であるAbciximabの安全性と有効性を検討した第III相試験が最近発表されました。その結果では、modified Rankin Scale Scoreのresponderとneurological recoveryに関しましては、実薬群が偽薬群よりも有意に多かったという成績が示されました。

最近のコンセプトは、粥腫破綻を契機に血小板血栓が形成され、それが動脈を閉塞するという病態は、虚血性脳血管障害や虚血性心疾患、末梢動脈閉塞症に共通のメカニズムであることから、これらはアテローム血栓症と総称され、抗血小板療法による再発予防効果が期待出来る病態と考えられます(図8)。

Anti-thrombotic Trialists' Collaboration (ATT)のメタアナリシスが、一昨年BMJに発表されました。年間3%以上の血管イベントが発生する患者さんにおける脳卒中や心筋梗塞、血管死に対する抗血小板薬のRCTの試験で、287件のRCTが対象となり、このうち日本のトリアルは6件含まれており、いずれも虚血性脳血管障害で合計1,458例でした。

ATTのメタアナリシスによって、血栓性疾患のカテゴリー別に抗血小板療法の有効性を判



内山真一郎 2003

図8

定した結果、心筋梗塞、脳梗塞、TIA、その他の血栓性疾患などは、いずれも抗血小板療法によって有意に血管イベントが抑制されることが示されています。しかしながら、全部合わせましても22%の血管イベント低減効果しか現時点ではないということであり、決して満足するレベルに到達しているとはいえないのが現状だと思います。

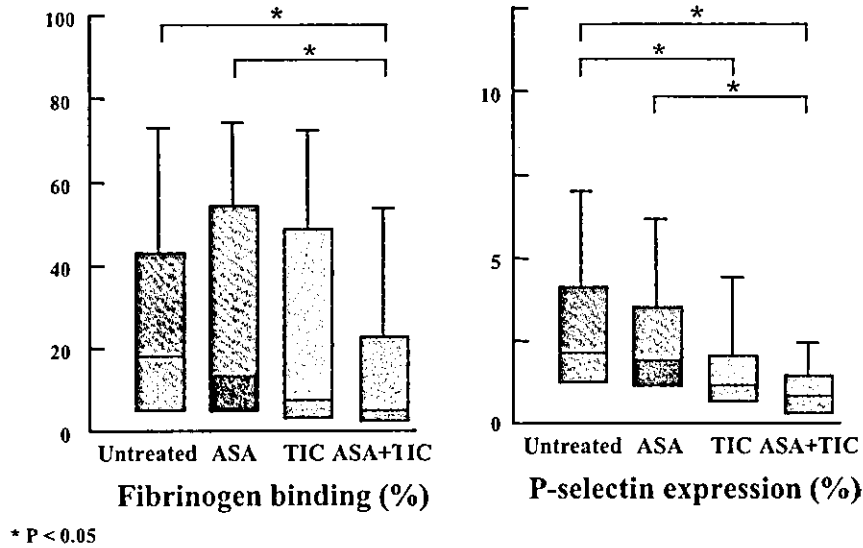
最近、アスピリンの治療効果の限界に関し、アスピリン抵抗性が問題となっております。アスピリンを投与しても血管イベントが生じ、アスピリンを増量しても効果がない症例があります。頻度は用いるアッセイ法により異なりますが、5～40%存在すると報告されています。血小板機能解析で評価したアスピリン抵抗性患者は、将来の血管イベント発症率が3倍高いということも報告されています。アスピリン内服下で尿中の11-dehydro TXB₂が高値の症例は、将来血管イベントを発症し易いという報告も見られます。将来的には、血小板膜受容体の遺伝子多型がアスピリン抵抗性に関与している可能性があるかどうかを検討する必要があると思います。アスピリン抵抗性の解決策としましては、アスピリンの自己変革として既に臨床的な段階

に入っていますが、NO遊離型のアスピリン誘導体が開発されております。

それから、先程から話に出ているGP IIb/IIIa阻害薬やチエノピリジンのようなADP受容体阻害薬、アスピリンと他の抗血小板薬の併用などが考えられると思います。GP IIb/IIIa阻害薬につき、我々がin vitroで行った検討結果ですが、一連のGP IIb/IIIa阻害薬はADPで刺激した血小板のフィブリノゲン結合率やPAC-1の結合をごく低濃度から極めて強力で阻害します。しかしながら、ADPで刺激したP-セレクチンの発現やCa-ionophore (A23187)による血小板由来PMPの生成に関しては、高濃度に至っても抑制が見られません。しかも、ずり応力によるP-セレクチンの発現やPMPの形成は、高濃度ではむしろ増強してしまうという現象が認められます。このような現象は、ある意味でGP IIb/IIIa阻害薬のダークサイドを反映しているような成績であります。実際、急性冠動脈症候群で経口のGP IIb/IIIa阻害薬の開発が何れも失敗に終わっているというのは、このような現象に関与している可能性があり、今後の検討課題であるように思われます。

併用療法に関しましては、すでにESPS2と

Effects of Antiplatelet Agents on Platelet Fibrinogen Binding and P-Selectin Expression



Yamazaki M, Uchiyama S et al. *Thromb Res* 2001;104:197205

図9

いうトライアルで、アスピリンとジピリダモールの単独よりも併用によって脳梗塞の再発予防効果が高まることが報告されています。我々はそれに関連し、in vitroの実験を行い、ジピリダモールはSIPAを単独でも有意に高濃度では抑制しますが、アスピリンは低濃度でも、高濃度でも抑制しません。しかしながら、アスピリンをジピリダモールと併用すると、ジピリダモールのSIPA抑制効果を増強する相乗効果が認められます。このような成績は、ESPS2による脳梗塞再発予防効果の併用療法による増強作用に関連しているように思われます。また、以前より我々は、少量のアスピリン、チクロピジン併用療法が各々の単独療法よりも血小板凝集のmulti-pathwayを阻害することによって、血小板の放出反応、消費、破壊を抑制する強力な抗血小板療法になることから、各々の単独療法よりも有効性が期待できるのではないかとこのことを主張してまいりました。例えば、これは最近フローサイトメトリーを使って行った成績であります。フィブリノゲン結合率は、アスピリンでは抑制されず、チクロピジンでは若干抑制されますが、アスピリンとチクロピジン

を併用しますと、顕著に抑制されます(図9)。P-セレクチンの発現も同様で、アスピリンでは抑制しなくてチクロピジンでは抑制しますが、両剤の併用療法時に最も顕著に抑制するという成績が得られております(図9)。

最近、海外ではチクロピジンの副作用の問題から同じチエノピリジンであるクロピドグレルが使われるようになっております。さらに、海外での関心は、アスピリンかクロピドグレルかという問題ではなく、アスピリンとクロピドグレルの併用療法がいかにか安全で、血管イベントの低減効果があるのかどうかということに関心が向けられております。そのようなコンセプトに基づいて、現在、MATCHというトライアルが行われていて、昨年、患者さんのフォローアップが終了しました。このようなリスクファクターを持ったハイリスクの虚血性脳血管障害患者を対象にし、7,600例をランダムイズしてクロピドグレルとアスピリンの併用とクロピドグレル単独で血管イベントを比較するというトライアルが行われ、今年中に次々と主要な国際学会でこの結果が発表されるものと思われます。

それからもう一つ、さらにスケールの大き

な、まさにアテローム血栓症全体をターゲットにした CHARISMA というトライアルがあります。このトライアルは、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患など先程のコンセプトにあったアテローム血栓症の代表的な三疾患とそれ以外にも、一定のクライテリアを満たす動脈硬化の危険因子を持った患者さん、例えばメタボリックシンドローム、あるいは頸動脈狭窄を伴った患者さんなどを対象に 15,000 例以上を無作為化し、アスピリンとクロピドグレルの併用、またはアスピリン単独療法を行い、血管イベントの発生率を比較するという大規模臨床試験であります。

それから、心房細動に関しましては、堀先生を研究代表者とする循環器病研究班の JAST というトライアルでは、残念ながらアスピリンの脳卒中一次予防効果に否定的な見解が示されましたが、抗血小板療法もまだまだ諦めてはおりません。ACTIVE というトライアルが現在進行中であります。このトライアルは、血管疾患の危険因子を持った心房細動患者、14,000 例を対象にしたスタディーであります。ワーファリンの適応となる患者さんに関しましては、クロピドグレルとアスピリンの併用療法をワーファリンと比較し、ワーファリンの適応とならない患者さんに関しましては、クロピドグレルとアスピリンの併用療法とアスピリン単独療法を比較するという複雑なトライアルですが、ARB であるイルベサルタンを併用することによって、イベントがさらに減るかどうかを 3 年間フォローアップする極めて興味あるスタディーであります。

抗血小板薬の今後の分子標的として、ADP 受容体をターゲットにした戦略がまず一つ考えられます。それからプロテアーゼ活性化受容体 PAR を対象にしたもの、CD40-CD40 リガンド系をターゲットにしたもの、その他に P-セレクチンあるいは CD39/ADPase という、血小板を活性化する ADP を分解するリコンビナントの酵素ですが、それによって ADP を除去

してしまおうという戦略であります。それから、GPIIb-V-IX 複合体と vWF、これは血小板の粘着凝集に関連した接着分子と血小板の反応系、さらに Arp2/3 複合体という、これも血小板粘着に関連した複合体ですが、これらをターゲットにした治療法などが考えられております。

まず ADP 受容体のサブタイプとしては、血小板の形態変化を伝達する P2X₁ と、形態変化と可逆凝集を伝達する P2Y₁ と、それから形態変化と不可逆凝集を伝達する P2Y₁₂ が知られております。特にこのうちの P2Y₁ と P2Y₁₂ をターゲットとした抗血小板薬が開発されており、さらに特異的な多数の ADP 受容体阻害薬が経静脈投与、即ち、急性脳梗塞をターゲットとした開発が現在模索されているところであります。

それから、トロンビン受容体 PAR に関しましては現在まで PAR1、その後発見された PAR4 が知られておりますが、PAR4 に対する阻害薬が現在抗血栓薬としての臨床応用が模索されているところであります。

最後に、炎症のメディエーターとして注目されている CD40 のリガンドは、実は 90% 以上が血小板由来といわれています。この CD40 リガンドは、その受容体である CD40 を介して血小板がマクロファージ、内皮細胞、あるいは T 細胞と結合することによって炎症をプロモートすることによって凝固の活性化、あるいはプラークの不安定化を招くというストーリーが最近注目されております。抗血小板薬もこのような観点から見直す必要があるのではないかと、あるいはこのような分子病態をターゲットにした新しい抗血小板薬の開発が注目されているところであります。

一方、抗凝固薬に関しましては、SPORTIF というトライアルが最近行われ、その結果が発表されましたが、半世紀近く続いたヘパリン、ワーファリンの時代はようやく終幕を迎えようであります。21 世紀は抗トロンビン薬の時代

SPORTIF III Stroke and Systemic Embolism Primary Analysis (Intention-to-Treat)

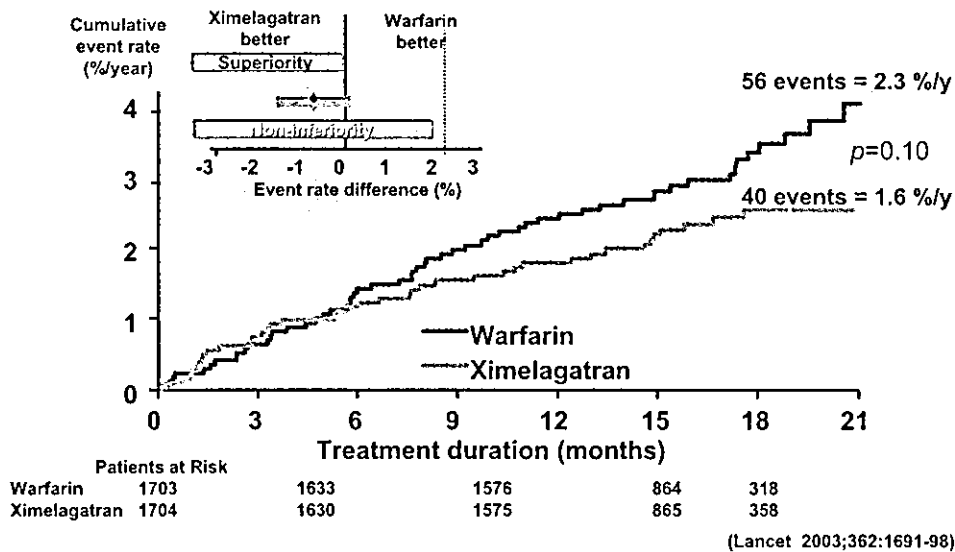


図 10

になるであろうと多くの研究者が予測しております。

昨年末に Lancet 誌に一部の結果が発表されましたが、7,300 例の危険因子を持った心房細動患者を対象とし、従来のワーファリン療法と ximelagatran (経口トロンビン阻害薬) を比較したトライアルであります。一つは日本も参加したオープンラベルの RCT, SPORTIF III であり、もう一つは、北米で行われたダミーの INR を用いたダブルブラインドの SPORTIF V で、同時進行で行われました。そのうち、SPORTIF III の結果は、ワーファリン群と ximelagatran 群の脳卒中と全身塞栓の発生率を解析した結果、両群間に ITT 解析で有意差はなかったものの ximelagatran で少ない傾向が認められました (図 10)。少なくとも、ワーファリンとの間にこの薬剤の非劣性が証明されました。さらに、まだ論文化されておられません。

昨秋の AHA で発表された SPORTIF V の結果においても基本的には同様でありまして、若干、ワーファリンと ximelagatran のイベント発生率の差に SPORTIF III と違いはありますが、本質的には両群間に ITT 解析で有意差がないという結果が示されました。

現在 2 つのトライアルを合わせてメタアナリシスを行い、投稿準備中ですが、心房細動に対する抗凝固療法に関しましても、新しい時代を迎えつつあり、治療のパラダイムシフトが起こりつつあると思います。

このような新しい分子標的から開発された特異的な抗血栓薬が今後開発されると共に、血栓形成のメカニズムが明らかになり、さらにその血栓メカニズムの分子病態の研究が進歩することによって、より有効な抗血栓薬の開発が期待されるのではないかと思います。

座談会

●この症例をどうするか？

脳梗塞の治療

—急性期治療から再発予防まで—

うちやましん いらろう
内山真一郎
みねまつ かず お
峰松 一夫

東京女子医科大学医学部教授 神経内科
国立循環器病センター 内科脳血管部門

司会
たかぎ まこと
高木 誠

東京都済生会中央病院 副院長/神経内科

症例A：TIAを繰り返す頸動脈狭窄…………… 26

症例B：発症3時間以内の心原性脳塞栓症…………… 32

症例C：入院後、片麻痺が進行性に増悪する穿通枝領域梗塞…………… 37

(2004年1月 東京にて)



0918-614X/04/¥400/論文/JCLS

Profile

高木 誠 (たかぎ まこと)
東京都済生会中央病院 副院長/神経内科

昭和54年慶應義塾大学医学部卒業
昭和59年東京都済生会中央病院内科
平成5年東京都済生会中央病院内科医長
平成14年東京都済生会中央病院内科部長
平成16年現職

主研究領域

神経内科, 脳血管障害



高木 本日は「脳梗塞の治療—急性期治療から再発予防まで—」というテーマで、東京女子医科大学 神経内科の内山先生と、国立循環器病センター 内科脳血管部門の峰松先生という日本の脳卒中界ではトップリーダーのお二人の先生にお集まり頂き、座談会をさせて頂くことになりました。読者の方にとっ

て、大変有益なお話が伺えるのではないかと楽しみにしております。

症例検討ということで、比較的脳卒中の臨床の現場で遭遇することが多いと思われるケースを私のほうで3例選ばせて頂き、その症例に沿って主に治療についてお話し合いをして頂きたいと思います。

■症例 A

TIA を繰り返す頸動脈狭窄

● 68 歳 男性

5 年前より高血圧、糖尿病を指摘され近医にて内服加療中。3 日前に急に右上肢の脱力が出現するも数分間で消失。昨日も同様の発作が 2 回みられたため、近医より勧められ当院神経内科外来を受診した。

来院時神経学的に明らかな異常所見はなかったが、左頸部に血管雑音を聴取。頭部 CT は異常なし。緊急で行った頸動脈超音波検査で内頸動脈起始部に左 90 %、右 50 % の狭窄を認めた。

➔ あなたはどう考えますか？

Point. 1 入院の適応は？

Point. 2 まず行うべき治療は何か？

Point. 3 治療方針決定のために行うべき検査は？

Point. 4 CEA または血管内治療の適応は？

Point. 5 再発予防対策は？

Point. 1 入院の適応は？

高木 症例Aは頸動脈の高度狭窄を原因とするTIAの症例ですが、このようなケースが外来に来た場合、まず入院させるべきかどうかということが問題になると思います。こういうケースが来た場合の入院の適応ということに関して、内山先生からお願いします。

内山 この症例は3日前に最初の発作を起こし、1日前に2回目の発作を起こしており、TIA発作を反復しているmultiple TIAの症例です。crescend TIAとまで言えるかどうかわかりませんが、発症後1週間以内のTIAはエマージェンシーの対象になるということが一般に認識されています。特にこの症例では2回繰返していますので、脳梗塞に移行するリスクがかなり高いことから、それを監視するためにも入院の適応があるのでは

ないかと思います。

高木 こういうTIAのケースは比較的症状がすぐに良くなってしまうので、大したことはないといって外来で治療される先生方もいらっしゃるかもしれませんが、こういうケースは基本的にはやはり入院させるべきだというお考えですね。峰松先生はいかがでしょう。

峰松 私も同じ考えです。この症例はTIA 2回ですが、1回でも普通2~3割は治らない脳卒中に移行すると言われていていますし、短期間に立て続けというのはさらにその危険性が高い。しかも2回目の発作からまだ1日しか経っていないということで、これは必ず緊急入院という扱いにしなければいけない症例だと思います。

Point. 2 まず行うべき治療は何か？

高木 そこで入院治療の適応ということになりますが、まずこのケースに対して行うべき治療は何かという点でどうでしょうか。

内山 緊急入院させるような患者さんであるということと、multipleにエピソードをもっていますので、impending strokeと考えれば抗凝固療法の適応があるというのが教科書的な考え方だと思います。

ただし、最も古典的な治療法としてはヘパリンの持続点滴静注療法ということになるかもしれませんが、エビデンスがあるわけではありません。しかし、欧米のガイドラインでもこのような症例にはヘパリンを使うということが記載されておりますので、やはりヘパリンの対象になるのではないかと思います。

それから日本ではこの他にアルガトロバンというトロンビン阻害薬がありますので、

それを使うという方法も考えられると思います。時間が経ったTIAで再発予防のために行うようなアスピリンやチクロピジンを用いた抗血小板療法では、やや不十分な可能性がありますので、入院している患者さんですから、経静脈的な抗凝固療法を行うことになるのではないかと思います。

高木 ヘパリンによる持続点滴ということですが、ヘパリンの用量に関してはどのようにしたらよいでしょうか。

内山 これは欧米では少し意見が分かれるところですが、心原性脳塞栓症の早期再発予防には、低用量のヘパリンをブラインドでAPTTのコントロールなしに投与することがむしろ最近は一般的になっていますが、このようなimpending strokeあるいは進行性脳卒中のような症例では、凝固の活性

Profile

内山真一郎 (うちやま しんいちろう)
東京女子医科大学医学部教授 神経内科

昭和49年北海道大学医学部卒業
昭和62年東京女子医科大学神経内科講師
平成7年東京女子医科大学神経内科助教授
平成13年現職

主研究領域

脳卒中学, 血栓止血学,
臨床神経学



化による血栓の進展というメカニズムもかなり関与している可能性がありますので、そういう意味では少しアグレッシブな治療法を選んでもよいのではないかと思います。

高木 それは APTT をモニターしながら用量調節するという意味ですか？

内山 従来から古典的な方法として教科書に記載されている APTT で、例えば対象の 1.5～2.0 倍になるような用量、full dose のヘパリン療法を行う。それ以降、順調な経過をたどった場合にはそれを長期に行う必要はないと思いますが、まず初期治療としてはそのようなことを考えてもよいのではないかと思います。

高木 峰松先生は、まず行うべき治療についてはいかがですか。

峰松 その辺は少し考え方が違うかなと思います。我々は普通はまずアスピリンを経口投与させるという選択肢を選んでいきます。もちろんこれ以降の検索によって、例えば血管撮影をして、さらに狭窄部より遠位の状態を把握するとか、場合によっては心臓その他を検索すると心房細動などがあり得るかもしれない、といったことまで評価したうえで、ヘパリンを上乗せで使うということが半々でしようか。

つまりアスピリン単独で行くケースと、さらに検索の結果によってはヘパリンを上乗せする。ヘパリンも当院では1日数万単位とい

うのはあまりやっていません。1万単位の範囲で、少し APTT をのばすというぐらいで経過を観察することが多いと思います。

高木 その場合、アスピリンの用量はどのぐらいですか。

峰松 普通、慢性期は 100 mg 前後が一般的ですが、急性期は血小板活性がかなり亢進している可能性があります。急性期アスピリン療法の有効性を示したランダム化比較試験は 200～300 mg が使用されていますので、普通はそういった投与量を指導しています。しばしば勘違いして 81～100 mg で治療しているレジデントが多いので、急性期にはもう少し量を増やしたほうが良い、そういうエビデンスはちゃんとあるんだと話しています。

高木 この場合、抗血小板薬としてはチクロピジンとかシロスタゾールという選択もあると思うのですが、こういう TIA のケースではやはりアスピリンを選ぶべきだということですね。その根拠は作用発現までの時間とかでしょうか。

峰松 そうです。使ってすぐ効果が期待できる。パナルジンあたりだと効果発現までにちょっと時間がかかるということで……。できるだけ早く抑制をかける、抗凝固療法をやるうえでも、それが一つのポイントになると思います。

高木 ヘパリンの持続点滴でいくか、アスピリンの経口投与でいくかという2つの選択

肢があるということですが、いずれにしてもエマージェンシーとして早期に治療開始しな

ければいけないということが重要であると思います。

Point. 3 治療方針決定のために行うべき検査は？

高木 さて治療を開始した後、当然この頸動脈のケースでは外科的な治療の可能性も出てくると思うのですが、入院後、さらに治療方針を決めていくために行うべき検査に関してはいかがでしょうか。

内山 この症例をみると、血管雑音があ

り、頭部 CT、頸動脈超音波検査を行っているわけですが、微小梗塞がないかどうかについては MRI を撮る必要があると思いますし、頭蓋内の血管も評価するという意味では MRA を施行すべきではないかと思います。

Point. 4 CEA または血管内治療の適応は？

高木 血管造影に関してはいかがでしょうか。

内山 70%以上の狭窄例で multiple の TIA の症例であるということから CEA の適応はあると思います。CEA を前提とした場合には、一昔前までは脳血管撮影をして正確に評価するというコンセプトになっていたわけですが、最近では MRA にしてもあるいは 3D-CT にしても非侵襲的な血管の画像検査が非常に進歩していますし、超音波検査を含めてすでにそういう動きは欧米で起こっていたわけですが、日本でもコンベンショナルな脳血管撮影をやらないで、非侵襲的な画像検査および超音波検査で狭窄率を評価して、そのまま CEA にもっていくという考え方がかなり普及してきているのではないかと思います。

高木 峰松先生は血管造影の適応に関してはいかがでしょうか。

峰松 頸だけのレベルで血管評価を終えてしまうというのは問題があると思います。これは一応、症候的には頸動脈系の TIA だと思いますけれども、椎骨脳底動脈系を含めて全体を評価するというのがポイントだろうと

思います。MRA が一番使われると思いますが、血管撮影がやりやすければそちらでいいと思いますし、CT アンギオを選択する場合もあると思います。

それから最近では、同じ MRI でも非常に早い時期の虚血病巣を検出できる diffusion MRI というものもあります。これは必ずしもすべての病院で使えるわけではないと思いますが、もしそれが利用可能なところであれば、CT あるいは普通の MRI で所見がなくても、たとえ TIA であっても、diffusion MRI を撮れば、場合によっては半数ぐらいはそれに関連する虚血病巣が検出されます。

これを頸動脈の症候だと思っても、場合によっては真犯人は椎骨脳底動脈系というのもあり得ます。その辺りの判断に diffusion MRI は非常に役に立つと思います。

私が経験した例に、確かに頸動脈系にも病巣があったのですが、椎骨脳底動脈系にもほぼ同時期の病巣が見つかったものがあります。塞栓源は頸動脈病変ではなくて、実は心臓あるいは大動脈由来の塞栓症だったわけです。画像を撮ってみてびっくりするようなケースが時々混じっていますね。



Profile

峰松 一夫 (みねまつ かずお)
国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長

昭和52年九州大学医学部卒業
昭和57年国立循環器病センター
平成元年国立循環器病センター研究所室長
平成7年現職

主研究領域

脳血管障害, 脳循環代謝

高木 今のお話も非常に重要だと思うのですが、頸動脈に狭窄があるからといって、それが原因だと決めつけてはいけないということですね。

峰松 確率的には9割5分ぐらいは頸動脈由来と考えて間違いないと思うんですけども……。

高木 一応、他の可能性も考えてきちっと検査をしておくべきだということですね。このケースでは頸動脈の70%以上の高度狭窄で、症候性であるということ、一般的にはCEAの適応と考えてよいと思うのですが、峰松先生のところではCEAの適応と思われるケースについては血管造影は全例にやるわけではないですか。

峰松 最終的にCEAにもっていく時にはやっています。適応を検討する段階で、すでにアンギオの所見がある場合もありますし、MRAのみで、さてどうするかという場合もあります。CEAの場合に必ず検索しておかなければいけないのは虚血性心疾患の有無です。まずその評価をして、それもクリアできれば脳血管撮影のデータも欲しいというのが外科の立場のようです。

高木 このケースではCEAを考慮した場合、あとは虚血性心疾患があるかどうかということが確かにひとつ問題になると思います。このケースでは全く既往がないのです

が、こういうケースでも心電図以外に、もう少し虚血性心疾患の有無についての検索はすべきなのではないでしょうか。

内山 やはりこれだけの高度の頸動脈病変があって、高血圧、糖尿病と、multipleなmacroangiopathyを起こしやすいリスクファクターをもっているわけですから、無症候性の心筋虚血を含めた病変のある可能性はありますし、perioperativeなリスクにも関係してくることなので、やはりきちんと評価すべきではないかと思います。

それからこのようなりスクファクターをもっているの、これは多分アテローム血栓性のTIAだろうと考えられますが、場合によっては心疾患がひそんでいて、心原性脳塞栓症という可能性も否定はできませんので、そういう意味でもやはり心臓の評価は重要ではないかと思います。

高木 具体的には心筋シンチぐらいまではやっておいたほうがいいのでしょうか。

内山 心筋シンチは無症候性心筋虚血をみるという意味では可能であればやったほうが良いと思いますし、場合によってはやや侵襲的になりますが、大動脈弓粥腫と心原性塞栓源を網羅的に評価するという意味では経食道心エコーを施行したほうが良いのではないかと思います。

あるアメリカのオピニオンリーダーの先生

によれば、CEAを前提とする場合には、先程、峰松先生のお話にありましたように、ここが絶対に真犯人で、他には疑わしい塞栓源はないのだということを示しておく必要があるという意味では、そこまでやるべきだと言われています。

高木 このケースで無症候性心筋虚血の検査をして、もしそういうものが見つかった場合は、CEAの方針に関しては心臓に対する治療を優先するかどうかという話も出てくると思います。そういう場合も結構あると思うのですが、峰松先生のところでは治療の方針としてはいかがでしょうか。

峰松 冠動脈病変合併例にCEAを先にやってしまうと心筋梗塞を起こす確率は高いと言われています。同時手術が一番良いと言われた時もありましたが、今はステントという選択肢があります。よほど重症の冠動脈疾患がなければステントを入れて頂いて、CEA

にもっていく。

それから心臓のほうもかなり厳しいという時は、ハイリスクの患者さんということになります。従来のCEAのランダム化比較試験での対象例の基準から全くはずれてしまいます。最近はその方には頸動脈のステントのほうがCEAよりもより安全だという話もあります。CEAかステントかという選択をするうえでも、心臓の評価をきっちりやっておくべきだと思います。

高木 心臓と頸動脈と両方合併しているケースに関しては、どちらを優先するか、どういう治療を選択するかということはケースバイケースで考えていくということでしょうか。

峰松 昔はCABGかCEAかということでしたが、ステントなどの侵襲性の低い治療法が増えてきていますので、治療法の選択についても一回考え直すような時期にきているのではないのでしょうか。

Point. 5 再発予防対策は？

高木 このケースでは実際にはCEAを行って、特に問題なくいったケースではありますが、この症例でのその後の再発予防対策という点についてはどうでしょうか。

内山 高度の頸動脈病変をもったTIA患者をハイリスクのグループとして認識して、強力な抗血小板療法をやるほうが良いというエビデンスがあるわけではないのですが、一昨年、抗血栓療法と血栓性疾患に関する全国調査をやりましたところ、一般的な傾向としては脳外科医を含めた脳卒中の専門医の間では急性冠症候群に対するインターベンション後の患者さんと同様に、ハイリスクとみなして複数の抗血小板薬の併用療法を行うという回答が多くみられました。

海外ではアスピリンとクロピドグレルとい

うことになると思いますが、日本ではそういう患者さんではアスピリンとチクロピジンの併用療法がかなり高率に行われています。実際、私自身もこういう症例では最初から併用療法を行っています。

高木 今ですとアスピリンとチクロピジンかシロスタゾールということですね。

峰松先生はいかがですか。

峰松 そこまではやっていませんが、少なくとも高血圧や糖尿病などのリスクのコントロールをきっちりやるということ。これは全ての症例に言えることです。

抗血小板薬をきっちり使うというのは疑いのないところで、普通のあまり高度病変のない症例に比べると、ちゃんと血小板凝集能が抑制されているか調べたり、場合によっては

さらに2剤併用という形でいくのが普通ではないかと思えます。単に頭だけの問題ではなくて、こういうケースは冠動脈疾患あるいはASOといったものも合併している率が非常に高く、そういう意味でも必須ではないかと思えます。

高木 右の50%の狭窄については、内科的、保存的治療で様子を見るということではないでしょうか。

峰松 経過観察ですね。

高木 このケースは高脂血症はないのですが、頸動脈病変ということで、スタチンなどの適応についてはどうでしょうか。

内山 保険適用のしほりもありますし、高脂血症を伴っていない日本人の高度の頸動脈病変患者でスタチンが有効かどうかというこ

とはまだエビデンスがないわけですから、現時点では高脂血症がない患者さんには使っていません。

ただし、欧米ではハイリスクの糖尿病性の大血管症とか、metabolic syndromeの患者さんにはprimary preventionとしてアスピリンとスタチンの併用療法が行われており、すでにアスピリンとプラバスタチンの合剤が使われるという時代になりつつあります。日本でもそういう時代になってくるかもしれないとは思いますが、現時点では私は使っていません。スタチンの脳卒中再発予防効果に関してはこれから日本でも大規模臨床試験が行われますので、その成績が参考になるのではないかと思います。

■症例B

発症3時間以内の心原性脳塞栓症

●76歳 女性

10年前から高血圧治療中。また昨年検診で不整脈(心房細動)を指摘され、アスピリン100mg内服中。1時間前に自宅にて突然言語障害、左半身麻痺が出現したため、家人が救急車を要請し、救急外来受診。

来院時血圧160/90mmHg。脈拍86/分不整。神経学的に意識はほぼ清明、構音障害、左同名半盲、顔面を含む左半身の不全片麻痺を認めた(NIHSS:10点)。緊急で行った頭部CTでは明らかな異常所見なし。

→ あなたはどう考えますか？

Point. 1 血栓溶解療法の適応は？

Point. 2 血栓溶解療法を行う際の注意点は？

Point. 3 血栓溶解療法を行わない場合の急性期の治療方針は？

Point. 4 脳保護薬エダラボンの効果と使用上の注意点は？

Point. 5 再発予防対策は？

高木 症例Bはこれもよくあるケースだと思いますが、心原性脳塞栓症が疑われ、心房細動が指摘されている患者さんで、1時間前に突発完成型の言語障害、左半身麻痺という

ことで、右の中大脳動脈領域の虚血が疑われる方です。入院時、NIH stroke scale が10点で、頭部CTでは明らかな異常所見はなかったということです。

Point. 1 血栓溶解療法の適応は？

高木 このケースでは発症3時間以内に来院した脳梗塞の症例ということで、現在、日本ではまだ保険の適用は承認されていませんが、国際的には血栓溶解療法の適応ということがまず考えられる症例ではないかと思えます。峰松先生、いかがでしょうか。

峰松 この方は76歳とやや高齢ですが、特に年齢制限があるわけではないし、まだ1時間ちょっとしか経ってなくて、重症度もNIH stroke scaleで10点ということですから、大きくカテゴリー化すると中等症と言っていい症例です。非常に効果が期待できますし、出血性脳梗塞の危険性もそれほど高くないだろうと思われま。一番大事なポイントはCTではっきりとしたものが見えない。血圧はやや高めですが、ガイドラインで言われているかなり重症のレベルには達していないということで、アメリカではまず間違いなく「CTで何も出ていないから、t-PA」というケースだろうと思えます。

内山 私も全く同じ意見です。

ただ、こういう症例は、日本では脳外科医も診ているという特質にも関連しており状況が異なると思うのですが、やはりファーストチョイスの治療法は峰松先生が言われたように経静脈的な血栓溶解療法であるべきだと思います。

アメリカではそういう適応になる患者さんにあえて経動脈的な血栓溶解療法を行ってはいけないということがはっきりとガイドラインに書かれていますが、日本の場合にはまだ経静脈投与との優劣がRCTで証明されていない段階で、頸動脈的な血栓溶解療法が濫用されているという傾向があります。しかし、このような症例はやはりまず経静脈的な血栓溶解療法を優先すべきではないかと思えます。

峰松 脳卒中治療の合同ガイドラインでは、t-PAを使った経静脈的な血栓溶解療法は、リコメンデーションのグレードAなんです。まさにこの症例はそれに該当すると思えます。

Point. 2 血栓溶解療法を行う際の注意点は？

高木 アメリカのガイドラインではCTを行って明らかな所見がなければそれだけでよいということになっていると思うのですが、血栓溶解療法を行う場合にCT以外の検査、特にMRIをやったほうがよいのかどうかということも議論のあるところだと思うのですが、どうでしょうか。

峰松 CT以上のものについては、学問的な論争的になっています。CTで虚血性病変がないといっても、CTの機種によって、良い機械でちゃんとした条件であれば少し広い範囲に病巣が出ていたりする場合があります。CTで問題がないといった時に、本当に問題がないのかどうかということになります。

その辺りをもう少しクリアカットに議論できるのは、先程も話が出ていた diffusion MRI です。これで治療効果が期待できないような梗塞巣がどのくらいあるかということがだいたい出てきますので、それがある程度の範囲内であれば、まず安心して使えるだろうとなります。さらに血流値まで測ったほうが、後で起こる出血の危険性をより回避できるという人もいます。

そういった情報を集めようとする、それだけ時間がかかって治療のタイミングを失ってしまうというジレンマもあります。いろいろな情報を得るために失う時間と、きちんと適応のある症例を選びとれるかということの功罪、本当にどちらが良いのかというのは結論が出ていなくて、いま学問的研究の対象になっています。

Point.3 血栓溶解療法を行わない場合の急性期の治療方針は？

高木 近い将来、日本でも経静脈性の血栓溶解療法が使えるようになる可能性はあると思うのですが、現時点では残念ながらまだ血栓溶解療法は一般的には行えないわけです。そうするとそれ以外の治療ということで、現時点では急性期のこのようなケースでは、他にどのような治療をされますか。

内山 一般的な心原性脳塞栓症の特徴として、早期に再発が多いと言われていますので、早期再発を予防することが結局長期の予後を改善する効果があるかもしれないということをおぼろげに、早期の抗凝固療法の適応が考えられてきたと思います。

ただ、この場合も International Stroke Trial という大規模臨床試験で示されているように、大脳半球性の大梗塞の場合にはむしろ出血性梗塞を助長して予後を悪くするということがありますので、例えば中大脳動脈の分枝

ですからアメリカのガイドラインも CT 以外のことに全く触れていないと思います。CT 上で非常に広範囲に淡い低信号域とか虚血が広がりつつあるような、いわゆる early CT signs があまり広い場合はやるな、とは書いてあるのですが、人によってはその所見も無視してよいと極論する人もいます。むしろそういうのは脳卒中スケールなどの臨床所見で判断できるということです。

高木 現時点では治療の time window ということを見ると、臨床所見と CT の所見を重視して治療の方針を決めるということですね。

峰松 1時間ということですから、CT で出血がなければすぐ行ったほうが良いと思います。

閉塞例のような、中等症までの症例を対象にしたほうが良いのではないかと思います。

ただ、心原性脳塞栓症といっても心房細動の場合には必ずしも早期の再発が高くなく、アテローム血栓性梗塞と有意差がないという報告もありますし、最近の欧米での傾向をみると、最初から経静脈的な抗凝固療法をやらなくて、経口的なワーファリンによる再発予防をはかるという意見もずいぶん出てきています。確かにヘパリンのエビデンスはありませんし、今度出された「脳卒中治療ガイドライン」でも、抗凝固療法に関しては否定的なリコメンデーションになっています。

高木 では、このケースではとりあえず、すぐには抗凝固療法は見合わせるということですか。

内山 ガイドラインではそういうことになっていますが、この症例は条件をみてる

と、抗凝固療法の禁忌と考えられるような病態ではないと思います。ですからそういう意味では抗凝固療法を考えてもよいのではないのでしょうか。実際にこういう症例では、我々のところではまだ抗凝固療法はかなりの症例でやっています。

峰松 やはり血管閉塞しているかどうかというのが一番ポイントになるので、多分この症例はt-PAを使うか使わないかに限らず、閉塞部位を確認する必要があります。血管撮影でもMRAでもいいと思います。

根元に血管閉塞がある場合、特に中大脳動脈の穿通枝より以前に閉塞がある場合には、血栓溶解療法をやった時もそうですが、血栓子が動いて再灌流で穿通枝領域に大出血を起こすことがあります。それがはっきりわからないうちは、24時間ぐらひはヘパリン、ワーファリンといった治療法はちょっと待機するということになると思います。

血管閉塞部位が末梢であればそういった危険性は低いので、そういう意味では数時間経ってからでもヘパリンを使い始めるというのは現実問題としてはやっています。果たしてそれが効いているかどうかということになると、確かにきちんとしたエビデンスがない、しかし実際は使っております。

経験的にはヘパリンを全く使っていなかった時期に比べると、ヘパリン、ワーファリン

をかなり早く使うようになった最近のほうで、再発を起こして困ったという経験がはるかに少ないです。

高木 血管を調べてからヘパリンを使ったほうが良いというのは、やはり太い血管が詰まっていると、血栓子の移動で再開通で出血性梗塞を起こしやすいということですか。

峰松 いわゆる症候性の頭蓋内出血、場合によっては緊急開頭術を必要とするようなひどい大出血を起こすことも稀にあります。しかもそれは最初の24時間以内に起こりやすいと言われていて、24時間以内は何も使わずに様子を見ているケースが多いと思います。

内山 我々のところでも24時間以内にヘパリンを使わないケースがあります。それはどういうケースかといいますと、この症例でもCTで明らかに異常所見がないとなっているのですが、心原性血栓の場合は突発発症という発症様式だけが問題にされますけれども、その後、急速に意識障害および神経症状が悪化するような大脳半球性の大梗塞の可能性もあります。いわゆるOCSP分類でいうところのtotal anterior circulation infarctionです。ですから神経症状とその推移ということも非常に重要で、そういう症例には我々のところでも抗凝固療法は見合わせるようにしています。

Point. 4 脳保護薬エダラボンの効果と使用上の注意点は？

高木 急性期の抗凝固療法もまだいろいろと難しい点はあるということだとは思いますが、最近比較的良好に使われるようになった脳保護薬で、発症24時間以内の脳梗塞に対して、free radical scavengerのエダラボンが日本で承認されて、かなり広く使われるようになってきています。最近はその副作用の点でも

また一部注目はされていますが、このケースでは峰松先生の施設ではエダラボンは使われませんか。

峰松 急性期の治療方針ということだと思いますが、まず100%使うのはグリセオールですね。これはrecommendation grade Bということで、エダラボンも一応grade Bとい

うことになっています。ただし、我々の施設での施行率は半分ぐらいでしょうか。

私はエダラボンという薬に関しては少し批判的などころがあるんです。確かにRCTでポジティブに出ていますが、対象となった症例は意識障害の軽い人がメインになっています。こういった中等症あるいは重症の症例でエダラボンが同じような効果を発揮できるかというのは実はまだデータがないんです。今からそれを明らかにしていかなければいけない。

確かにエダラボンを使っている症例で、急性期から亜急性期にかけての脳浮腫が軽いのではないと思われる症例がいることはいるので、もし効果があるとすると、その点ではないかと思えます。これはグリセオールと同じで、急性期の脳浮腫を抑制したことが果たして慢性期の転帰の改善につながっているかということ、これははっきりしないところもあると思います。

それからエダラボンに関しては実際に市場に出て使われてみると、いろいろ副作用の問題があるということで、やたらに使う薬ではないという新しい注意書も出ました。非常に重症な症例とか肝機能あるいは腎機能障害を疑われる症例、あるいは感染症の徴候があったり、重症で今後合併症として感染症を起こしそうな人は少し避ける。使っても非常に頻回に検査をして、それをクリアしていかなければいけない。

エダラボンに関しては、一定条件の対象例

Point. 5 再発予防対策は？

高木 このケースは一応経過は順調にいったとすると、当然再発予防対策としての抗凝固療法、現状ではワーファリンの適応になると思うのですが、その辺についてはいかがでしょうか。

にエダラボンを使った場合と使わない場合との比較試験などが計画されています。こうした試験の成績が出てくれば、より適応がはっきりしてくるのではないかと思います。

内山 私も峰松先生とほぼ同じ意見です。非常に経過が良くて、恐らく可逆性の脳虚血で終わってしまうのではないかという症例にも使われたり、心原性塞栓でNIHSSで示されるような重症例にも使われており、確かにそのような症例でのコンセンサスが得られていないので、保険適用が通っているということから安心して盲目的に使っているという風潮があります。いま峰松先生が指摘されたような致命的な急性腎不全を起こす危険因子として抽出されている要因をもった患者さんでは十分注意しなければならないと思います。

高木 それは重要な点だと思います。非常に使いやすいということもあって、多分日本ではかなり広範囲に使われていると思うのですが、その結果、思いがけない副作用等も出てくるようになったということです。基本的にきちんとした適応と使い方をすれば、そんなに副作用が多いとは思えないのですが、あまり無差別に使ってしまったために悪い点が出たということではないかと思えます。

峰松 この症例ははっきりとした悪い背景がなさそうなので、先程言ったような脳浮腫を抑制する効果は期待しても良いのではないかと感じます。

内山 もちろんこの方は心原性脳塞栓症を起こしたわけですから、再発予防には抗凝固療法の絶対的適応があるということです。

さらにこの症例のヒストリーを振り返ってみると、すでに10年前から高血圧で治療さ

れています。それから昨年の検診ですでに心房細動を指摘されていたにもかかわらず、アスピリンが投与されているわけです。しかもこの女性は76歳ですから脳卒中の危険因子である75歳以上の高齢者で、高血圧を合併しているという事実があります。

この方の場合には、そもそも一次予防のためにワーファリンの適応があったのではないかと思います。

高木 少なくともリスクが2つ以上あった場合にはアスピリンよりもワーファリンのほうを選択すべきだということですね。

■症例 C

入院後、片麻痺が進行性に増悪する穿通枝領域梗塞

●64歳 女性

検診にて高血圧、糖尿病、高脂血症を指摘されるも放置していた。2日前起床時に左半身の軽度の脱力に気づき、同日午後救急外来を受診。頭部CTでは明らかな異常は認めなかったが、脳梗塞の診断にて入院した(NIHSS:3点)。入院後行ったMRI拡散強調画像で右放線冠に小高信号域を認めたが、頸動脈超音波検査、頭蓋内MRAでは主幹動脈に明らかな狭窄、閉塞はみられなかった。ラクナ梗塞の診断にてオザグレルの点滴静注を開始。しかし、昨日、本日の意識は清明であるも、構音障害、左半身麻痺が進行性に増悪した(NIHSS:7点)。MRIを再検したところ穿通枝領域の梗塞巣の拡大がみられた。

➔ あなたはどう考えますか？

Point. 1 初期治療(オザグレルの点滴静注)の選択は正しいか？

Point. 2 branch atheromatous disease とは？

Point. 3 進行性脳梗塞に対する治療方針は？

Point. 4 再発予防対策は？

高木 症例Cのケースも、最近、比較的よく経験されて、臨床の現場で困っておられる先生も多いと思います。

64歳の男性でいろいろなリスクのある方ですが、入院時に拡散強調画像までやって、

右の放線冠に小さい梗塞があったが、MRAと頸動脈超音波で異常がなかった。ラクナ梗塞という診断で、我々の施設ではオザグレルの点滴静注を開始しましたが、その後、症状が進行したというケースです。

Point. 1 初期治療(オザグレルの点滴静注)の選択は正しいか？

高木 まず、血栓症型の脳梗塞が疑われるケースでの、初期の抗血栓薬の選択というこ

ともいろいろ問題になると思います。このケースではオザグレルの点滴静注を選択した