

心臓超音波検査は心原性脳梗塞の塞栓源検索に有用である<sup>8)</sup>。これに加え、脳血管障害急性期に併発が懸念される、虚血性心疾患や弁膜症併発症例の心機能評価、たこつぼ型心筋症<sup>9)</sup>の診断にも心臓超音波検査が重要な役割を果たす。経食道心臓超音波検査では経胸壁心臓超音波検査に比べ侵襲性が高いが、奇異性脳塞栓の原因となるシャント開存の検出に優れるため<sup>10)</sup>、奇異性脳塞栓を疑う症例では有用と考えられる。超音波造影剤は一般的に安全とされ<sup>11)</sup>、これを用いることでシャント開存の検出力の向上も得られるため経頭蓋超音波検査(TCD)や心臓超音波検査で用いられているが、脳空気塞栓を来すとの報告もある<sup>12)</sup>ことに留意する。

心 MRI については脳血管障害患者の心内異常構造物について、腫瘍か血栓かの鑑別への応用が報告されているものの<sup>13)</sup>、研究色が強く実用段階に無いと考える。

#### 文献

1. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci.* 2005; 234: 99-103.
2. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P: Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28: 220-226.
3. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators.: Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J.* 2011; 75: 1328-1333.
4. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ; ACTIVE W Investigators: Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2156-2161.
5. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther.* 2006; 23: 854-860.

6. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2008; 39: 480-482.
7. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. : Detection of Atrial Fibrillation with Concurrent Holter Monitoring and Continuous Cardiac Telemetry Following Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Jul 23. [Epub ahead of print]
8. Lerakis S, Nicholson WJ. : Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci*. 2005; 329: 310-316.
9. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K. : Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008; 64: 547-554.
- 10 de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006; 37: 2531-2534.
- 11 Tsivgoulis G, Stamboulis E, Sharma VK, Heliopoulos I, Voumvourakis K, Teoh HL, Vadikolias K, Triantafyllou N, Chan BP, Vasdekis SN, Piperidou C. : Safety of transcranial Doppler 'bubble study' for identification of right to left shunts: an international multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 1206-8.
- 12 Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, Demaerschalk BM, Chaliki HP, Parikh G, Burke RF, Babikian VL. : Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke*. 2009; 40: 2343-2348.
- 13 Hong YJ, Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Nam JE, Kim HY, Choe KO, Choi BW. : The usefulness of delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in differentiating cardiac tumors from thrombi in stroke patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct 15. [Epub ahead of print]

(有井 一正)

## v) 血液検査

### 推奨

- TIA が疑われる患者の評価において、血算、生化学、凝固系などの血液検査を行うことは妥当である（クラス IIa; エビデンスレベル B）。

TIA 患者における血液検査の意義を評価するために行われた系統的研究はないが、虚血性脳卒中患者と同様に TIA 患者にルーチンの血液検査を行うことは妥当である。ルーチンの血液検査には、血算、生化学、基本的な凝固系検査（prothrombin time, partial thromboplastin time など）が含まれる<sup>1, 2)</sup>（クラス IIa, レベル B）。これらの検査は、低血糖などの TIA mimics を除外するのに有用であり、血栓イベントの稀な病因（真性赤血球增多症など）を同定することにも役立つ<sup>2)</sup>。高齢の TIA もしくは軽症脳卒中患者では耐糖能異常が多くみられ<sup>3)</sup>、糖尿病の存在が TIA 後早期の脳卒中発症リスクであることが複数のコホート研究<sup>4-6)</sup>で示されているため血糖測定は重要である。また、TIA 患者における高コレステロール血症と 30 日以内の脳卒中発症との関連性<sup>6)</sup> や atherogenic dyslipidemia（低 HDL コレステロール + 高トリグリセライド）と頭蓋内狭窄および早期脳卒中発症との関連性<sup>7)</sup> が示されており、脂質データ評価も必要である。若い TIA 患者、特に血管危険因子を持たず病因が不明な時には特殊な凝固系検査を行う<sup>2)</sup>（表）。

最近の研究では、急性期の C-reactive protein concentration (CRP) 測定が虚血性脳卒中発症リスクの高い TIA 患者を同定するのに有用であるという報告がある<sup>8)</sup>。また、心房細動を有する患者の入院時 Brain natriuretic peptide (BNP) 値について、脳卒中患者よりも TIA 患者において有意に低いという報告もされている<sup>9)</sup>。

### 文献

1. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular

- Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007; 38: 1655-1711.
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al: Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40: 2276-2293.
  3. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al: Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2005;165:227-233.
  4. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al: Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000; 284: 2901-2906.
  5. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, et al: The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack. A population-based study. *Neurology*. 2004; 62: 2015-2020.
  6. Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P, et al: Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. *Stroke*. 2006; 37: 2892-2897.
  7. Sirimarco G, Deplanque D, Lavallee PC, et al: Atherogenic dyslipidemia in patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 2011; 42: 2131-2137.
  8. Corso G, Bottacchi E, Brusa A, et al: Blood C-reactive protein concentration with ABCD2 is a better prognostic tool than ABCD<sup>2</sup> alone. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 97-105.
  9. Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, et al: Differences in brain natriuretic

peptide value between transient ischemic attack and stroke patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol.* 2011; 66: 271-276.

(上原 敏志)

表 任意の凝固系スクリーニング検査（若いTIA患者、特に血管危険因子を持たず病因が不明な時に検討）（文献2より引用）

---

Protein C, protein S, antithrombin III activities  
Activated protein C resistance/factor V Leiden  
Fibrinogen  
D-Dimer  
Anticardiolipin antibody  
Lupus anticoagulant  
Homocysteine  
Prothrombin gene G20210A mutation  
Factor VIII  
Von Willebrand factor  
Plasminogen activator inhibitor-1  
Endogenous tissue plasminogen activator activity

---

## ④ 治療

### i) 再発予防（抗凝固療法）

#### 推奨

- 非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する TIA 患者にはワルファリン（70 歳未満では INR 2.0～3.0、70 歳以上では INR1.6～2.6）（クラス I；エビデンスレベル A）またはダビガトラン（通常 150 mg を 1 日 2 回、出血の危険性が高いと判断される患者では 110 mg を 1 日 2 回）（クラス I；エビデンスレベル B）による抗凝固療法が推奨される。
- 経口抗凝固薬が服用できない NVAF 患者にはアスピリン単独療法が推奨される（クラス I；エビデンスレベル A）。
- 急性心筋梗塞、左室血栓、僧帽弁狭窄症、拡張型心筋症を合併した TIA 患者にはワルファリン（INR 2.0～3.0）療法が推奨される（クラス I；エビデンスレベル B）。
- 十分に強力なワルファリン療法（INR2.5～3.5）でも TIA を生じた人工弁置換患者にはアスピリンの併用が推奨される（クラス IIa；エビデンスレベル B）。
- 生体弁を有する TIA 患者にはワルファリン（INR 2.0～3.0）が推奨される（クラス IIb；エビデンスレベル C）
- 卵円孔開存を合併した TIA 患者に深部静脈血栓を認めた場合はワルファリンが推奨されるが、深部静脈血栓を認めない場合はアスピリンが推奨される（クラス IIa；エビデンスレベル B）。
- 感染性心内膜炎を合併した TIA 患者に発症後早期のヘパリン療法は推奨できない（クラス III；エビデンスレベル C）。
- 急性心筋梗塞や心内血栓を合併した TIA 患者は虚血性脳卒中の早期発症リスクが高いためヘパリン療法が推奨される（クラス IIa；エビデンスレベル B）
- NVAF を有する TIA 患者における虚血性脳卒中の早期発症予防にヘパリンとダビガトランのどちらが有効か安全かは不明である（クラス IIb；エビデンスレベル C）。

これまでに NVAf を対象として行われた抗血栓療法が無作為化比較試験 (RCT) をメタ解析した成績によれば、虚血性脳卒中の発症はワルファリンにより 66% も減少し、きわめて有効である<sup>1)</sup>。また、アスピリンも 22% ながら有意な減少効果がある<sup>1)</sup>。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に 39% 劣っていた<sup>1)</sup>。NVAf 患者における虚血性脳卒中のリスクの層別化と抗血栓療法の適応決定には CHADS<sub>2</sub> スコアが用いられている<sup>2)</sup>。C はうっ血性心不全、H は高血圧、A は 75 歳以上の年齢、D は糖尿病、S<sub>2</sub> は脳卒中または TIA の頭文字であり、C・H・A・D はそれぞれ 1 点、S<sub>2</sub> は 2 点とし、それらの合計点が CHADS<sub>2</sub> スコアである。CHADS<sub>2</sub> スコアが 2 点以上はハイリスクであり、ワルファリン (INR 2.0~3.0) の適応とされている。TIA の既往があれば、それだけで CHADS<sub>2</sub> スコアは 2 点になるので TIA を発症した NVAf 患者は全てワルファリンの適応となる。ワルファリン療法の治療域は通常 INR 2.0~3.0 とされているが、日本のガイドラインでは 70 歳以上の NVAf 患者には INR 1.6~2.6 が推奨されている<sup>3)</sup>。ワルファリンが禁忌の NVAf 患者にはアスピリンが推奨されるが、低リスクの NVAf 患者にアスピリンが有効であるとのエビデンスは乏しい<sup>4)</sup>。

NVAf 患者においてダビガトランはワルファリンと同等またはそれ以上の虚血性脳卒中の予防効果があり、出血性脳卒中のリスクはワルファリンより低いが、消化管出血の頻度は同等であり、腎機能低下例 (クレアチニンクリアランス < 50 mL/min) では出血リスクが増大し、腎不全例 (クレアチニンクリアランス < 30 mL/min) には禁忌である<sup>5)6)</sup>。ダビガトラン投与後の抗凝固活性の発現はワルファリンよりはるかに速いが、NVAf を合併した TIA 患者において脳卒中早期再発予防効果にダビガトランがワルファリンより優れているかどうかは不明である。

人工弁置換患者では NVAf 患者より強力なワルファリン療法 (INR 2.5~3.5、目標値 3.0) が推奨されている<sup>7)9)</sup>。治療域のワルファリン療法で TIA を生じた人工弁置換患者にはワルファリン療法に加えて抗血小板薬の併用が必要となる<sup>7)9)</sup>。生体弁置換患者では一次予防のための抗凝固療法は必要ないが、TIA を発症した患者ではワルファリン (INR 2.0~3.0) が適応となる<sup>7)9)</sup>。

急性心筋梗塞、左室血栓、僧帽弁狭窄症、拡張型心筋症を合併した TIA 患者では心房細動の有無にかかわらず脳塞栓症のリスクが高いためワルファリン (INR 2.0~3.0) 療法が推奨される<sup>7)9)</sup>。

経食道心エコーを施行すると、約 4 分の 1 の割合で卵円孔開存 (PFO) が発見



されるが、TIA 患者に PFO を認めただけではワルファリン療法の適応があるとはいえない<sup>7-9)</sup>。しかしながら、原因不明の TIA 患者ではコントラスト経食道心エコーや経頭蓋ドップラーにより PFO が発見された場合には真の塞栓源である深部静脈血栓 (DVT) を下肢の静脈エコーや MR 静脈撮影により検索する必要があり、DVT が発見された患者にはワルファリンが推奨されるが、DVT が発見されなかった患者はアスピリンでよい<sup>7-9)</sup>。

感染性心内膜炎を合併した TIA 患者は脳塞栓症のリスクが非常に高いが、細菌性脳動脈瘤破裂による頭蓋内出血のリスクも高いので早期発症予防のためのヘパリン療法は禁忌である<sup>8)</sup>。これに対して、急性心筋梗塞や心内血栓を合併した TIA 患者は脳塞栓症の早期発症リスクが高いのでヘパリンによる早期抗凝固療法の適応がある<sup>8)</sup>。これらの TIA 患者にダビガトランの早期発症予防効果があるかどうかは不明である。

#### 文献

1. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867.
2. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al: Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice. *JAMA.* 2003; 290: 2685-2692.
3. 脳卒中合同ガイドライン委員会:脳卒中治療ガイドライン 2009、協和企画、東京、2009.
4. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation *N Engl J Med.* 2009; 37: 447-451.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
6. Ogawa S, Hori M: Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. 2011; 75: 2719-2721.
7. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: guidelines for the healthcare professionals from the American Heart

- Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: 227-276.
8. 堀 正二、池田康夫、石丸 新、他：循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）ダイジェスト版．循環器疾患における抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン（2009年改定版）．  
[http://www.j-circ.jp/guideline/pdf/jcs2009\\_hori\\_d.pdf](http://www.j-circ.jp/guideline/pdf/jcs2009_hori_d.pdf)
  9. 堀正二、池田康夫、石丸 新、他：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究報告）．脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン．Circ J 2008;72(Suppl IV):1465-1579.

(内山 真一郎)

## ii) 再発予防（抗血小板療法）

### 推奨

（抗血小板薬の必要性）

- 非心原性の虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）を示す患者に対しては、脳卒中再発およびその他の心血管イベントのリスクを抑制するために、経口抗凝固療法よりも抗血小板療法が推奨される（クラス I；エビデンスレベル A）<sup>1)</sup>。

（急性期における投与）

- TIA の急性期（発症 4 8 時間以内）の再発防止には、アスピリン 160～300mg/日の投与が推奨される<sup>2)</sup>。

（慢性期における投与）

- アスピリン単独 75～150mg/日<sup>2)</sup>、およびクロピドグレル単独 75mg/日<sup>1)</sup>、シロスタゾール 200mg/日<sup>2)</sup>は、いずれも初期治療として適切である。抗血小板薬の選択は患者の危険因子、コスト、耐性や他の臨床的特徴に基づいて個々にされるべきである。

（併用投与）

- アスピリンとクロピドグレルの併用は出血リスクを高めてしまうため、虚血性脳卒中および TIA の再発予防にはルーチンでは推奨されない（クラス III；エビデンスレベル A）<sup>1)</sup>。

（アレルギーなどで使用できない場合）

- アスピリンに対するアレルギーを有する患者では、クロピドグレルの使用が適切である（クラス II a；エビデンスレベル C）<sup>1)</sup>。

（抗血小板薬をすでに投与中の場合）

- アスピリン内服中に虚血性脳卒中を発症した患者では、アスピリンの増量により効果が改善するというエビデンスはない。他の抗血小板薬への変更を考慮するケースが多いが、アスピリン内服中にイベントを起こした患者における単剤あるいは薬剤併用の効果は検討されていない（クラス II b；エビデンスレベル C）<sup>1)</sup>。

#### 1. 急性期における投与

TIA 発症後 90 日以内に脳卒中を発症する危険度は 15～20%であるが、TIA 発

症平均1日後に治療を開始した場合、2.1%となり、平均20日後に治療を受けた場合に比べて5分の1に軽減される<sup>3,4)</sup>。

## 2. 慢性期における投与

海外のガイドラインでは、アスピリンの投与量は本邦で通常投与されている量よりも広い範囲にわたり、50~325mg/日程度が記載されていることが多いが、本ガイドラインでは、本邦の通常の投与量にあわせて記載した。

なお、海外ではジピリダモール徐放錠について、主としてアスピリンと併用投与した臨床試験が報告されており、ガイドラインは両薬剤の併用について記載している。しかしながら本邦ではジピリダモールの投与は保険診療では認められていないため、本ガイドラインに記載していない。

個々の抗血小板薬を直接比較した臨床試験で、エビデンスレベルの高いものはない。一般には、医療経済効果にすぐれていることから、アスピリンが第一選択の抗血小板薬として位置づけられる。脳梗塞の再発予防に対するアスピリンの有効率は一般的には25%程度とされ、チエノピリジン系薬剤よりも低く、アスピリンレジスタンスの問題が注目されているが、TIAの再発に対するアスピリンの効果はそれよりもはるかに高く、臨床的には十分な効果が得られると考えられる。

ホスホジエステラーゼ阻害薬であるシロスタゾールをTIAの再発予防効果を示すエビデンスは、国内外を問わず、いまだ知られていない。非心原性脳梗塞の再発予防を検討した臨床試験(CSPS-2)<sup>5)</sup>では、シロスタゾールはアスピリンより出血リスクがはるかに低いことが示されている。

## 3. 併用投与

併用投与に関しては、海外で行われたMATCH試験(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients)では何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA7600例を対象に、クロピドグレル75mg単独療法と、クロピドグレル75mg+アスピリン75mg併用療法を比較した。その結果、単独療法群と併用投与群では虚血性イベントの発症率に有意差はなかったが、頭蓋内出血の発症率は併用投与群のほうが有意に高値であった高値であった<sup>6)</sup>。また、CHARISMA試験はTIAの再発予防を目的とした試験ではなく、アテローム血栓症の初発・再発予防を目的とした臨床試験であるが、アスピリ

ンとクロピドグレルの併用は、アスピリン単独投与に比べて出血性合併症を増加させることが示されている<sup>7)</sup>。

#### 特殊な病態による TIA に関する推奨（外科的治療以外）

- 頭蓋外の頸動脈もしくは椎骨動脈解離を有する TIA 患者では、抗凝固療法と比較して抗血小板療法の相対的有効性は知られていない（クラス II b ; エビデンスレベル B)<sup>1)</sup>。
- 卵円孔開存を有する TIA 患者では、抗血小板療法が妥当である（クラス II a ; エビデンスレベル C)<sup>1)</sup>。
- 遺伝性血栓性素因を持つ TIA 患者では、脳卒中の別の機序に関する十分な評価がされるべきである。DVT がなく、静脈洞血栓症がない場合は、抗凝固療法もしくは抗血小板療法のいずれも妥当である（クラス II a ; エビデンスレベル C)<sup>1)</sup>。
- 抗リン脂質抗体が検出された原因不明の TIA 患者では、抗血小板療法が妥当である（クラス II a ; エビデンスレベル B)<sup>1)</sup>。
- 脳静脈洞血栓症の急性期には抗凝固療法がおそらく効果的である（クラス II a ; エビデンスレベル B)<sup>1)</sup>が、適切な抗凝固療法期間を明確にした試験データはないので、少なくとも 3 か月間抗凝固療法をした後に抗血小板療法に変更することは妥当である（クラス II a ; エビデンスレベル C)<sup>1)</sup>。
- 血栓塞栓の高リスク状態でなければ、TIA をきたした妊娠女性では、妊娠初期は UFH もしくは LMWH、その後の妊娠期間中は低用量アスピリンによる治療を考慮する（クラス II b ; エビデンスレベル C)<sup>1)</sup>。
- 抗血小板薬を投与中に脳内出血、くも膜下出血もしくは硬膜下出血を発症した患者では、急性期の間少なくとも 1～2 週間は、すべての抗血小板薬を中止する（クラス II a ; エビデンスレベル B)<sup>1)</sup>。

## 文献

1. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 227– 276, 2011 脳卒中合同ガイドライン委員会。脳卒中治療ガイドライン 2009. 2009年11月30日
2. Rothwell PM, Giles MR, Chandratheva A, et al: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370:1432–1442.
3. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM, et al: Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital cost (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 235–243.
4. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al: Cilostazol in secondary stroke prevention: an aspirin-controlled double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 959–968.
5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH); randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331– 337.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706– 1717.

(高木 繁治)

### iii) 危険因子の管理（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）

#### 推奨

- TIA を発症した患者に合併する危険因子を厳格にコントロールすることにより脳卒中発症予防効果が期待される。
- 高血圧を合併する患者においては、降圧に伴う脳循環不全症状などの出現に注意しながら、緩徐に厳格な降圧が求められる。
- 2型糖尿病を合併する患者においては、チアゾリジン薬を基盤とした糖尿病治療に合わせて、合併する高血圧や脂質異常症に対する降圧療法やスタチン療法などを行うことが望ましい。
- 脂質異常症を合併する患者においては、スタチン療法を基盤とした治療を行い、その上で総コレステロール値が 250mg/dl を超えている場合には eicosapentaenoic acid 薬の追加投与が望ましい。

TIA あるいはマイナーストロークを発症した患者を対象に、急性期からの専門医診察の元で、必要に応じたスタチン薬、抗血小板薬、降圧薬の内服を発症当日より開始することが、その後の脳卒中発症を抑制しうることが報告されており、<sup>1)</sup>発症当日からの厳格なリスク管理が脳卒中発症を抑制しうる可能性が示唆されている。

#### 1. 高血圧

脳卒中発症は血圧値に強く依存していることが示されている。<sup>2)</sup> さらに、降圧療法により脳卒中発症率を有意かつ顕著に低下させることができることも多くの臨床研究により示されている。従って、脳卒中の最大の危険因子である高血圧を個々の患者に応じて厳格にコントロールすることが、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack: TIA）後の脳卒中の発症予防において極めて重要である。

本邦の「高血圧治療ガイドライン 2009」では、脳卒中患者の再発予防としての降圧目標値は診察室血圧で 140/90mmHg 未満、家庭血圧で 135/85mmHg 未満が設定されている。TIA を含む脳卒中患者において降圧後の収縮期血圧と脳梗塞や脳出血との再発リスクの関係は、収縮期血圧 120mmHg 未満までは J カーブ現象を示すことなく、リスク低減効果が担保されていることが示されている。<sup>3)</sup> 従

って、厳格な高血圧管理が TIA 後の脳卒中の発症予防に寄与することが期待されるが、TIA を合併した高血圧患者を対象とした厳格な降圧により、脳卒中を含む心血管イベントの発症抑制効果を検討した報告はない。したがって、現状ではガイドラインに即した血圧コントロールをより高率に達成することが重要である。

降圧薬治療は、脳梗塞においては発症 1 ヶ月以降の慢性期から開始することとなっている（脳卒中治療ガイドライン 2009）が、TIA 発症後の降圧開始時期に関する検討はなされていない。実際には、TIA の症状の改善後から徐々に降圧を開始する場合もある。特に高齢者では、治療開始後 1-3 ヶ月かけて緩徐に降圧することが重要である。そして最終降圧目標は、両側内頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、140/90mmHg 未満よりさらに低い降圧目標が推奨される。

治療中にめまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候や認知症の増悪などを認めた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性があり、降圧薬の減量や変更が必要である。TIA の既往を有する患者のみならず高齢者には、無症候性のもも含め頸動脈や頭蓋内主幹動脈に閉塞や高度狭窄を有する患者が高率に含まれている。症候性の両側の頸動脈が 70%以上狭窄している患者（全体の 2-3%）では、収縮期血圧が 140mmHg まで低下すると脳卒中のリスクが有意に増加し、一側性の 70%以上の頸動脈狭窄では収縮期血圧が 140mmHg まで低下しても、脳卒中リスクは増加しないとされている。<sup>4)</sup> また、頭蓋内血管の狭窄症例（ $\geq 70\%$ ）においても、拡張期血圧が 80mmHg 以上であれば脳梗塞再発リスクが増加することが Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) 試験のサブ解析にて示されている。<sup>5)</sup> しかし、脳血管主幹動脈狭窄や閉塞例では患者毎の Willis 動脈輪の状態によっても大きく血行動態が異なる。さらに TIA 患者では、年齢、糖尿病などの合併症の有無、血管閉塞・狭窄の部位や程度、血管病変部位、側副血行の程度、脳循環自動調節障害の程度など、様々な要因によって脳血流を保つために必要な組織灌流圧は変化するため、個々の患者における至適血圧は異なる。特に頸動脈や頭蓋内主幹動脈に閉塞や高度狭窄を合併している場合には、降圧治療中の症状に注意し、必要な場合は脳血流シンチグラフィなどで脳組織血流低下を呈していないかどうか確認するなど、個々の患者に応じた慎重な降圧を行うべきである。

「高血圧治療ガイドライン 2009」では、使用する降圧薬として CCB、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬などが推奨されている。ただし、糖尿病や心房細動を有する患



者では ARB、ACE 阻害薬を推奨している。

## 2. 糖尿病

TIA 後の糖尿病治療により、脳卒中発症抑制効果を検討した臨床試験は見られないが、2型糖尿病患者の治療による脳卒中発症予防効果については多くの臨床試験結果が報告されており、チアゾリジン薬を用いたインスリン抵抗性改善が脳卒中再発予防に効果的であり、インスリンやスルホニル尿素薬を用いた血糖コントロールを主眼とした治療では有効な予防効果は示されていない。また、糖尿病患者における降圧療法やスタチン療法が効果的に脳卒中の発症を抑制しえることが示されている。これらの結果と同様の効果が TIA 後の脳卒中発症予防においても期待される。

インスリン抵抗性の改善を目指した糖尿病治療薬であるチアゾリジン薬を用いた脳卒中発症予防効果を計る検討が PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) 試験のサブ解析として行われ、脳梗塞の既往のある 984 例の 2 型糖尿病患者を対象としてピオグリタゾンを用いた平均 34.5 ヶ月の介入により、脳卒中の再発を 47% 低減させる効果が示された。<sup>6)</sup> したがって、チアゾリジン薬を用いたインスリン抵抗性改善により、糖尿病を合併した TIA における脳卒中発症予防効果が期待される。

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>7)</sup>、Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)<sup>8)</sup>、PROactive<sup>6)</sup> を含め血糖コントロール強化療法による心血管イベントを評価した 8 つの大規模臨床試験 33,586 例を対象としたメタアナリシスでは、血糖コントロール強化療法による有意な脳卒中発症予防効果は示されなかった (オッズ比 0.96 95%CI 0.83-1.13)。<sup>9)</sup> したがって、糖尿病における血糖コントロール強化療法では TIA 後の脳卒中発症予防効果は期待できない。

糖尿病における脳卒中の発症予防においては、厳格な血糖コントロール強化療法よりも、合併した高血圧や脂質異常症に対する降圧療法やスタチン療法が効果的である。<sup>10-12)</sup> UKPDS 38 では、高血圧合併 2 型糖尿病患者を、厳格降圧療法群と通常降圧療法群 (平均血圧 144/82mmHg vs 154/87mmHg) に分けて検討すると、厳格降圧療法群にて脳卒中発症が 44% 抑制された。<sup>10)</sup> ACCORD blood pressure trial では、血圧強化療法群と血圧標準療法群 (平均収縮期血圧 119.3 mmHg vs 133.5mmHg) に分けて検討すると、血圧強化療法群にて脳卒中発症は 41% (非致

死性脳卒中は 37%) 抑制された。<sup>12)</sup> 糖尿病患者に対する脳梗塞発症予防戦略として、上記の如く徹底した血圧管理が非常に重要であり、「高血圧治療ガイドライン 2009」では、糖尿病患者の降圧目標は 130/80mmHg 未満とし、薬剤選択に関しては ACE 阻害薬や ARB などが推奨されている。<sup>13)</sup>

さらに糖尿病患者に対する脳梗塞発症予防戦略として、スタチンによる脂質管理が重要であることが、最近の大規模臨床試験により示されている。<sup>14)</sup> 2 型糖尿病患者を対象にアトルバスタチン 10 mg/日群とプラセボ群に分けて検討し、アトルバスタチン群にて脳卒中発症が 48% (脳梗塞は 50%) 抑制されることを示した Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) のように、<sup>15)</sup> 前向き試験の結果が集積されつつあり、これら 14 試験 18,686 例の 2 型糖尿病患者を対象としたメタアナリシスでは、LDL-コレステロール値を 1.0mmol/L (38.7mg/dL) 減少させると、脳卒中発症が 21%抑制されることが示された。<sup>14)</sup> 以上より、糖尿病合併の TIA 患者の脳卒中発症予防戦略としては、インスリン抵抗性改善に加えて、血圧、脂質といった他の危険因子も含めて包括的に管理することが重要である。

### 3. 脂質異常症

「脳卒中治療ガイドライン 2009」には “脂質異常症患者には LDL-コレステロールをターゲットとした、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の投与が推奨される (グレード A)”、“高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効である (グレード B)” と記載されている。<sup>15)</sup>

スタチンによる LDL-コレステロール低下療法と脳卒中発症予防効果を検討した 21 の大規模臨床試験をメタ解析した Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration による結果では、LDL-コレステロールが 38.6mg/dl (1mmol/L) 低下すると、脳卒中発症が 15%低下するという結果であった (95%CI 0.80-0.90)。

<sup>16)</sup>

脳卒中の再発予防に関して、LDL-コレステロールを 70mg/dl 程度まで下げる強力なスタチン治療が脳卒中既往患者での再発予防にも効果があるかを検証した Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) 試験では、冠動脈疾患の既往のない脳卒中及び TIA 患者 (発症後 1-6 ヶ月以内) 4,731 例を対象にアトルバスタチン (80mg/日) 群とプラセボ群で約 5 年間の観察期間において致死的・非致死的脳卒中の発症を一次エンドポイントとして比

較された。<sup>17)</sup> アトルバスタチン群で LDL-コレステロール値は 72.9mg/dl にコントロールされており、一次エンドポイントの致死性・非致死性脳卒中の発症はプラセボ群に比べて 16%の有意な相対リスク低下が認められ、その有効性が示された。

さらに「脳卒中治療ガイドライン 2009」には“低用量のスタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において、EPA 製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である (グレード B)”と記載されている。<sup>15)</sup> わが国で行われた The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) では食事療法とスタチン治療を受けている総コレステロール値が 250mg/dl 以上の高コレステロール血症の患者を対象に、対照群と比較して eicosapentaenoic acid (EPA、1800mg/日) 群での冠動脈イベントの発症率の抑制効果を検討した。<sup>18)</sup> この結果、EPA 群では冠動脈イベントの発症率を 19%低下させた。この試験のサブ解析として、EPA による脳卒中発症抑制効果が検討されている。<sup>19)</sup> その結果では、EPA による脳卒中発症予防効果は認めなかった (hazard ratio 1.08, 95%CI 0.95-1.22) が、脳卒中の既往のある患者における脳卒中再発予防効果は 20% (hazard ratio 0.80, 95%CI 0.64-0.997) と明らかなものであった。

## 文献

1. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370: 1432-1442.
2. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005; 46: 386-392.
3. Arima H, Chalmers J, Woodward M et al: Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006; 24: 1201-1208.
4. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD: Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003; 34: 2583-2590.
5. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ et al: Relationship between blood pressure

- and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007; 115: 2969-2975.
6. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007; 38: 865-873.
  7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 1577-1589.
  8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 2545-2559.
  9. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4169.
  10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317: 703-713.
  11. Hitman GA, Colhoun H, Newman C et al: Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetic Medicine*. 2007; 24: 1313-1321.
  12. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 1575-1585.
  13. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 臓器障害を合併する高血圧-脳血管障害. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編), ライフサイエンス出版, 東京, p46-9, 2009
  14. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: