



岡田 靖氏

来たすことから予後が不良の場合が多くみられますね。

木村 J-MUSIC研究<sup>2)</sup>では、心房細動のある患者が脳梗塞を起こすと重症になることが示されています。脳梗塞で入院した患者の28日以内の死亡率は、心房細動がある患者ではない患者に比べ約3.3倍高く(図1a)、さらに心房細動は死亡の独立した危険因子とされています(図1b)。心房細動に起因する心原性脳塞栓症は予後が不良なノックア

ウト梗塞を引き起こすリスクが高く、まず発症を予防することが極めて重要であると考えられます。

岡田 現在の医療現場で行われている心原性脳塞栓症予防の実態について教えてください。

木村 倉敷市の一般医を対象に、心房細動患者にどのような治療を行っているかアンケート調査を行ったところ、90.7%の医師が抗血栓薬を投与していると回答しました。ところが、どのような薬剤を投与しているかとの質問に対しては、57%がワルファリンを、38%がアスピリンを含む抗血小板薬を投与していると回答しており、ワルファリンはわが国において使用できる唯一の経口抗凝固薬ですが、その普及は不十分であるといえます。また、別の調査でワルファリン使用中の患者におけるPT-INRを調べたところ、目標の1.6~2.6に維持できていた患者はわずか30%で、67%は1.6未満でした。実際に心原性脳塞栓症で入院した患者のNIHSSスコアをPT-INR別にみた調査では、ワルファリンを服用していても

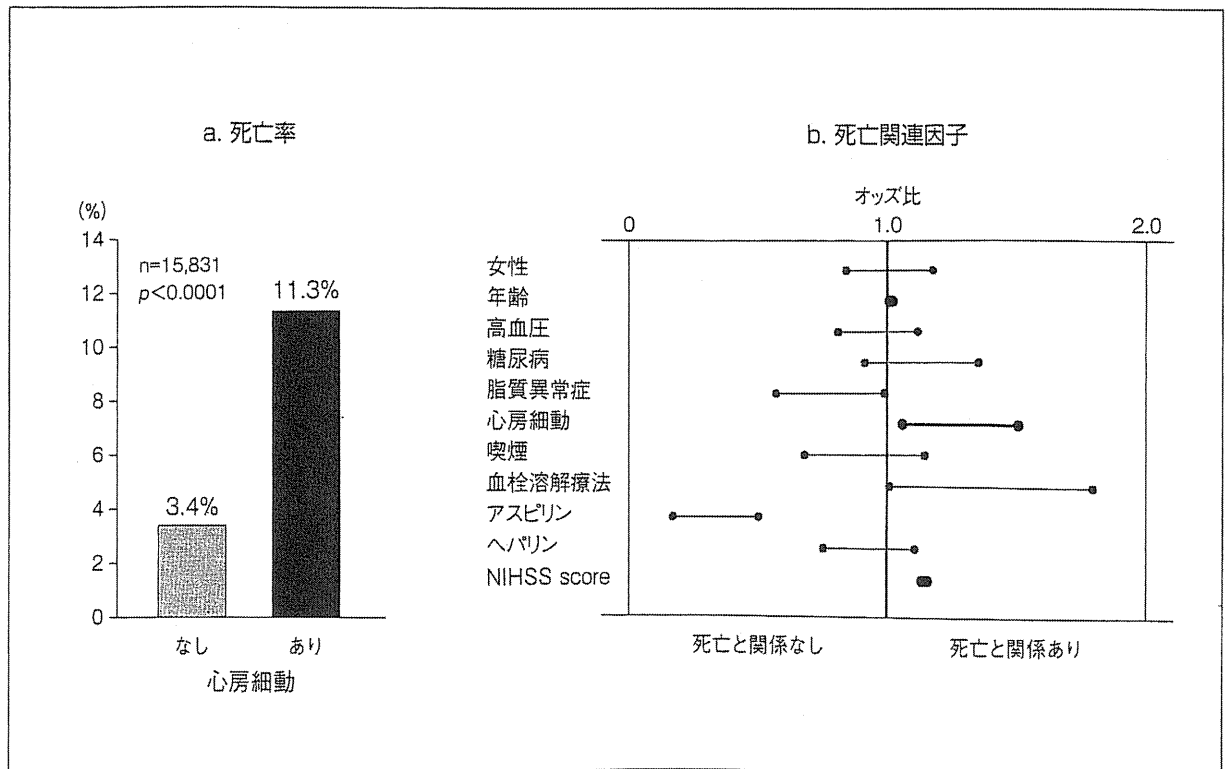
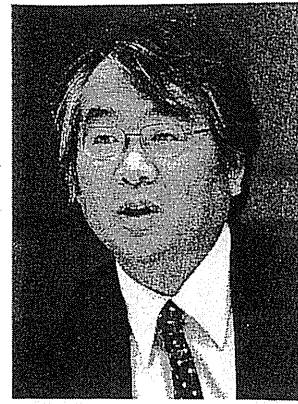


図1 心房細動患者における入院28日以内の死亡率と死亡関連因子

(文献2より改変)

PT-INRが1.6未満だった患者ではワルファリンを服用していなかった患者とほぼ同様の14点でしたが、PT-INRを1.6以上に維持できていた患者では8点と有意に軽症でした(図2)。つまり、ワルファリンを投与してPT-INRを1.6以上に維持すれば、たとえ脳梗塞を発症しても軽症ですむ可能性が高くなることから、ワルファリン服用時にはPT-INRを適正にコントロールすることが重要なポイントとなります。

木村  
和美氏



## 心原性脳塞栓症予防における ワルファリン療法の重要性

**岡田** 次に、心房細動患者における脳梗塞予防に対して抗凝固療法の有用性を示した大規模臨床試験について矢坂先生にお伺いします。

**矢坂** わが国で行われたJAST試験<sup>3)</sup>では、比較的低リスクの心房細動患者にアスピリンを投与しても脳梗塞の予防効果はないことが明らかになり、抗血栓薬無投薬群と比べてアスピリン群では、大出

血の頻度が約4倍高くなったことから試験が途中で中止になりました。また、海外におけるACTIVE W試験<sup>4)</sup>において、脳卒中危険因子を有する心房細動患者では抗血小板薬2剤併用療法よりワルファリンによる抗凝固療法の方が脳卒中発症リスクを有意に抑制することが明らかになっています。さらに、心房細動患者を対象とした大規模臨床試験のメタ解析<sup>5)</sup>では、抗血小板薬の脳卒中予防効果はワルファリンには及ばないことが示されています。これらのエビデンスによって、心房細動患者に対する抗血栓療法として抗凝固療法を行うことが世界の共通認識となりました。わが国の心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)<sup>6)</sup>や脳卒中治療ガイドライン2009<sup>7)</sup>でも、心房細動患者のリスクを評価したうえで、ワルファリンによる抗凝固療法が推奨されています。

**岡田** 最近では、心房細動患者における脳梗塞発症のリスク評価に有用な指標としてCHADS<sub>2</sub>スコアが推奨されていますね。

**矢坂** CHADS<sub>2</sub>スコアは、Congestive Heart Failure(うっ血性心不全)、Hypertension(高血圧)、Age(年齢:75歳以上)、Diabetes Mellitus(糖尿病)、Stroke(脳卒中)/TIA(一過性脳虚血発作)の頭文字をとって命名されたスコアで、脳卒中またはTIAの既往がある場合のみ2点、その他は各1点とし、合計0~6点で脳梗塞リスクを評価しており、心房細動患者における脳梗塞の発症率とよく相関します。心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)では、スコア2点以上でワ

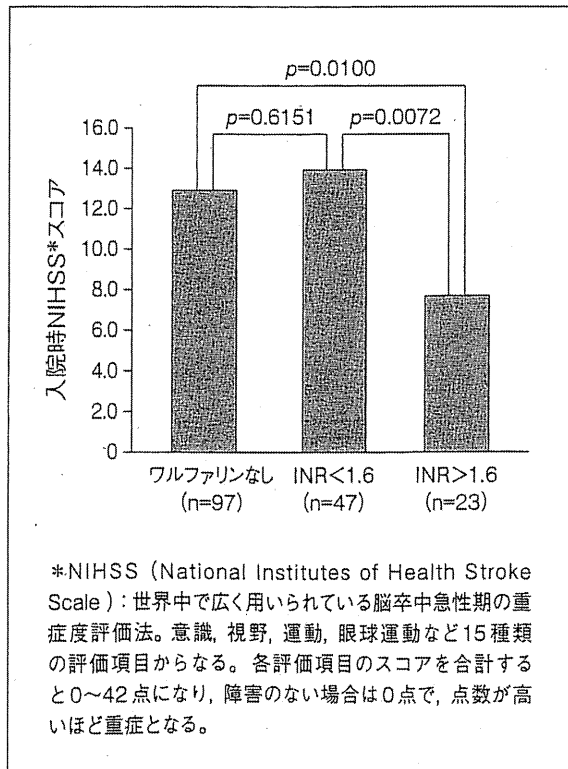


図2 ワルファリン服用の有無とPT-INR別にみた入院時NIHSSスコア

(川崎医科大学調べ)



矢坂 正弘氏

ルファリンを推奨、1点では考慮可とされています(図3)。

### 脳梗塞発症低リスク患者への対応

岡田 CHADS<sub>2</sub>スコア0点でもワルファリン療法を受けていない心房細動患者の年間脳梗塞発症率は1.9%、1点では2.8%のため、低リスク患者に対する治療については検討が必要とされていますね。

長尾 ACTIVE W試験のサブ解析<sup>8)</sup>では、CHADS<sub>2</sub>スコア1点の比較的lowリスク患者においても、抗血小板薬2剤併用療法より抗凝固療法で有意に脳梗塞発症リスクが減少し、大出血リスクは低かったことがわかっています。また、ワルファリン療法が適さない心房細動患者を対象にアスピリン単独とアスピリンとクロピドグレル併用を比較したACTIVE A試験<sup>9)</sup>では、アスピリン単独群に比べ併用群で脳卒中発症抑制効果が認められたものの、出血が増えるという結果でした。本来抗血小板薬で予防できる脳梗塞は非心原性脳梗塞であること、抗血小板薬の併用により出血性合併症のリスクが上昇することを考慮すると、低リスク患者やワルファリンを投与できない患者に対して、抗血小板薬を使用することは慎重に考える必要があるでしょう。

矢坂 現状のわが国のガイドラインから考えると、脳梗塞発症の低リスク患者には、先生方が患者個々のリスクとベネフィットをよく考慮した上で、慎重にワルファリンを投与することが大切だと思います。

長尾 最近、CHADS<sub>2</sub>スコアの項目にVascular

disease [血管疾患(心筋梗塞, 末梢動脈疾患, 大動脈プラークの既往)], Age(年齢:65~74歳), Sex category(性別:女性)を加えたCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが発表されました<sup>10)</sup>。この脳梗塞リスク評価法では、CHADS<sub>2</sub>スコア0, 1点の患者に対する抗凝固療法の適応をより明確にすることができるとされています。

岡田 心房細動患者に対する抗血栓療法としてワルファリンによる抗凝固療法の重要性をお示しいただきましたが、本来適用となる患者に十分に施行されていないのはなぜでしょうか。

矢坂 ワルファリン療法では、十分な抗凝固作用を発揮しつつ出血性合併症の発現をできるだけ抑えるために、原則PT-INRを2.0~3.0、70歳以上の高齢者では1.6~2.6にコントロールすることが推奨されており、投与量を調節する必要があります。また、ビタミンK含有食物の摂取制限、薬物相互作用などにも注意する必要があります。このようなワルファリン投与時のさまざまな煩雑さが、ワルファリンの使用を躊躇させてしまう原因ではないでしょうか。

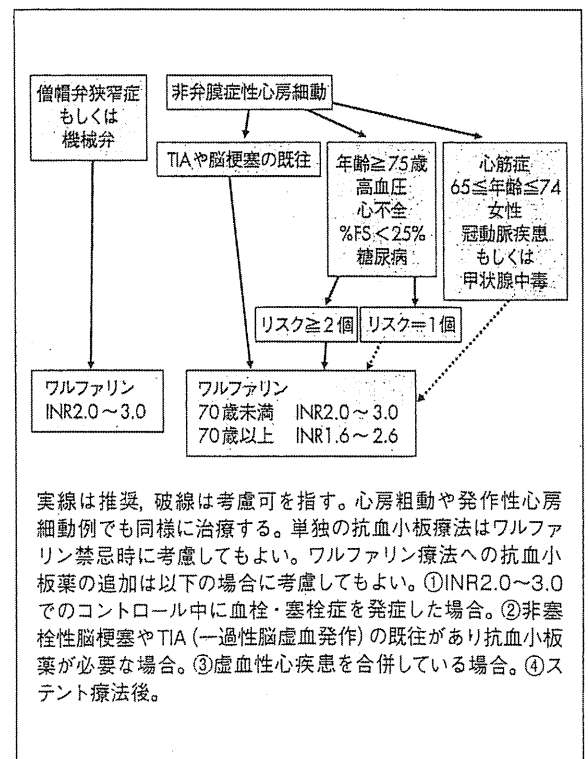


図3 心房細動における抗血栓療法

(文献6より)

## 心原性脳塞栓症予防に対する 新規経口抗凝固薬への期待

岡田 このような問題点を解決するために、現在、新しい経口抗凝固薬が開発されていますね。

長尾 はい。ワルファリンにおける使用の煩雑さを解消し、より広く抗凝固療法が行われることを目的として、直接トロンビン阻害薬や血液凝固第Xa因子阻害薬が開発されています（図4）<sup>11)</sup>。

岡田 近い将来これらの薬剤が日常診療の場に登場すれば、心房細動患者の脳梗塞予防において、医師や患者の抗凝固薬使用に対する意識は大きく変わる可能性があります。脳梗塞治療における今後の期待についてお聞かせ下さい。

木村 自覚症状のある心房細動患者はまず一般開業医を受診することが考えられますが、非専門医は使用の煩雑さからワルファリン療法を避けることも少なくありません。新規経口抗凝固薬が承認され臨床でも使えるようになれば、非専門医にも使いやすく、本来抗凝固療法が必要な患者に適正に投与され、心原性脳塞栓症の予防に大きく貢献

長尾  
毅彦氏



すると思います。

矢坂 ワルファリン療法中の患者が内視鏡手術や大手術を受ける場合、術前術後にヘパリン置換が必要となり入院期間が長期にわたる場合もあります。半減期の短い新規経口抗凝固薬が登場すれば、原則内視鏡手術は外来で、大手術の場合も術前の入院が不要になるでしょう。さらに、食事・薬剤の影響を受けず、定期的な血液凝固モニタリングの必要性がない薬剤は、医師と患者の両方にメリットがあると考えられ、抗凝固療法にパラダイ

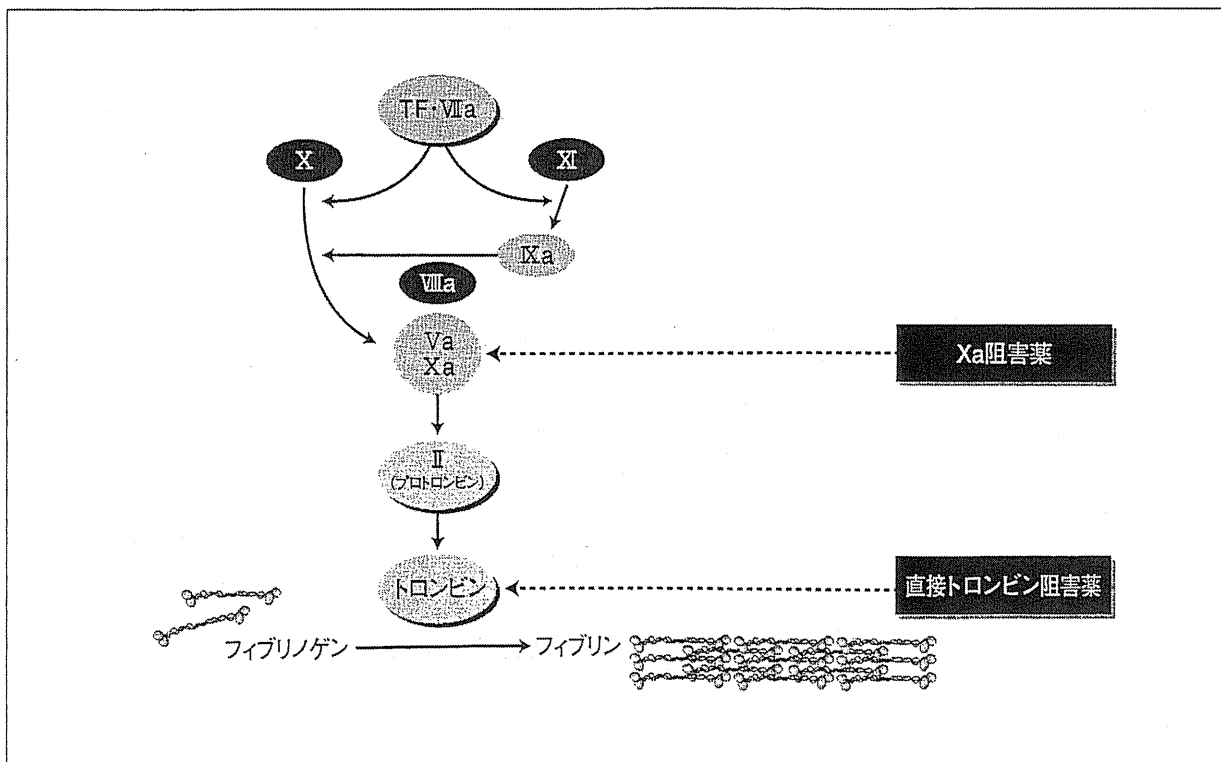


図4 血液凝固カスケードにおける経口抗凝固薬の作用点

(文献11より改変)

ムシフトをもたらすのではないのでしょうか。

長尾 ワルファリンが十分普及していない理由のひとつとして、出血性合併症に対する不安感があると思います。脳梗塞予防効果においてワルファリンと同等の脳梗塞抑制効果があり、出血性合併症の少ない新規経口抗凝固薬が登場すれば、医師だけでなく患者にとっても安心で、抗凝固療法がより広く行われるようになるのではないのでしょうか。

岡田 心房細動に起因する心原性脳塞栓症はノックアウト梗塞を引き起こすリスクが高く、抗凝固療法による予防の重要性を再認識することができました。今後、新規経口抗凝固薬が登場すれば、より多くの患者に適切な抗凝固療法が行われるようになることが期待されます。本日は貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。

#### 文 献

- 1) 脳卒中データベース2009, 小林祥泰, 大柳陽一: 中山書店(東京), 2009
- 2) Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, et al: Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 679-683, 2005
- 3) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 37: 447-451, 2006
- 4) Connolly S, Pogue J, Hart R, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 367: 1903-1912, 2006
- 5) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146: 857-867, 2007
- 6) 2006-2007年度合同研究班報告(班長: 小川聡): 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J* 72 (Suppl. IV): 1581-1638, 2008
- 7) 脳卒中治療ガイドライン2009, 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏ほか: 協和企画(東京), 2009
- 8) Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al: Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: The Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). *Stroke* 39: 1482-1486, 2008
- 9) Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360: 2066-2078, 2009
- 10) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137: 263-272, 2010
- 11) Umer Usman MH, Raza S, Raza S, et al: Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 22: 129-137, 2008

## 頸動脈狭窄症の内科治療

岡田 靖

**要 旨：**内頸動脈狭窄症に対する内科治療について概説した。頸動脈狭窄の内科治療は多面的治療となり、抗血小板薬に加えてスタチン、インスリン抵抗性改善薬 pioglitazone, EPA などがある。無症候性の場合には、同側の脳梗塞の発症がきわめて低いことから安易な血管拡張は控えて 80% 狭窄以下ではまず内科治療からスタートする。症候性の場合、とくに高度狭窄、低輝度、潰瘍、炎症所見、可動性などがみられる unstable plaque や MES が検出される場合には比較的早期に CEA を考慮しながら強力な抗血栓療法を行う。(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 729-735)

**Key words:** brain infarction, transient ischemic attack, anti-platelet therapy, medical intervention, systemic vascular disease

### はじめに

高齢化社会が加速している今日、慢性的な有症状者や無症候性の頸動脈病変に対する相談や治療方針の決定、軽症脳梗塞患者への初期診療にあたる機会が増加してきている。頸動脈狭窄の治療目的は、第一に健康寿命の延伸と生活の質の改善、ついで同側の虚血性脳卒中の発症予防であり、狭窄部位の安易な拡張や血管整形ではない<sup>1,2)</sup>。ここでは内科医の立場からみた無症候性頸動脈狭窄、不安定プラーク、脳梗塞再発予防への総合的な内科治療を中心に解説する。

### 無症候性頸動脈狭窄への内科治療

#### (1) 無症候性頸動脈狭窄の狭窄度測定の留意点

頸動脈狭窄の測定には径狭窄 (ECST 法, NASCET 法) の測定と断面積での測定とがあり<sup>1,2)</sup> (Fig. 1), ガイドラインで述べられている狭窄率は一般的に NASCET 法のエビデンスに基づいている。測定法の違いで狭窄度が大きく変化することから患者説明や治療方針の決定には注意が必要である。頸部頸動脈病変の検査は脳血管障害ハイリスク患者を対象に、頸部血管超音波検査および magnetic resonance angiography (MRA) といった非侵襲的な検査が

勧められる。高度狭窄の判定には超音波検査における B mode および血流速度<sup>1,2)</sup>の計測 (Fig. 2) に加え、複数のモダリティの画像検査を用いることが望ましい<sup>3)</sup>。

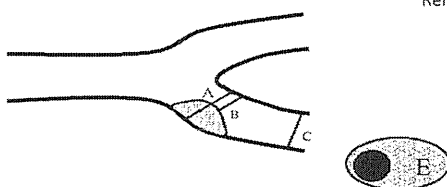
#### (2) 基本的な目標は健康寿命の延伸

無症候性頸動脈狭窄症の治療の目標は、健康寿命の延伸と生活の質の改善にあることを念頭におくことが大切である。血管内治療や頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy; CEA) の目標は、狭窄部の安易な拡張や血管の整形にとどまってはならない。内科治療の目標もより広い視野のチーム医療で、他の併存疾患の転帰に及ぼす影響を含めて長期成績を検証し、健康寿命の延伸と生活の質の改善のための統合的な治療方針をたてて進めていく必要がある。近年、無症候性の頸動脈高度狭窄患者では内科治療が最良の治療との意見が相次いでおり<sup>4)</sup>、CEA ハイリスク患者に対する血管内治療の適応も内科治療を行いながら慎重に判断する必要が生じてきている。

#### (3) 無症候性頸動脈狭窄患者の自然歴

一般的に無症候性頸動脈狭窄の場合、同側の虚血性脳卒中の発症頻度は狭窄率が 60% 未満なら年率 1% 未満、60% 以上で約 2% といわれている<sup>5)</sup>。また無症候性狭窄を 50% 未満、50-80%、80% 以上に分けてみると狭窄度の上昇とともに脳梗塞発症頻度は上昇するが、TIA や眼症

Ref 2),12



- **NASCET** (North American Symptomatic Endarterectomy Trial)  

$$\frac{(C-B)/C}{1} \times 100\%$$
- **ECST** European Carotid Surgery Trial  

$$\frac{(A-B)/B}{1} \times 100\%$$
- Area stenosis**  

$$\frac{(E-D)/E}{1} \times 100\%$$

Area stenosis(%)	ECST method (%)	(%Stenosis)
64	40	
75	50	
84	60	
91	70	
96	80	
99	90	

Figure 1 Various methods of measuring carotid stenosis via ultrasound examination.<sup>2, 12)</sup>

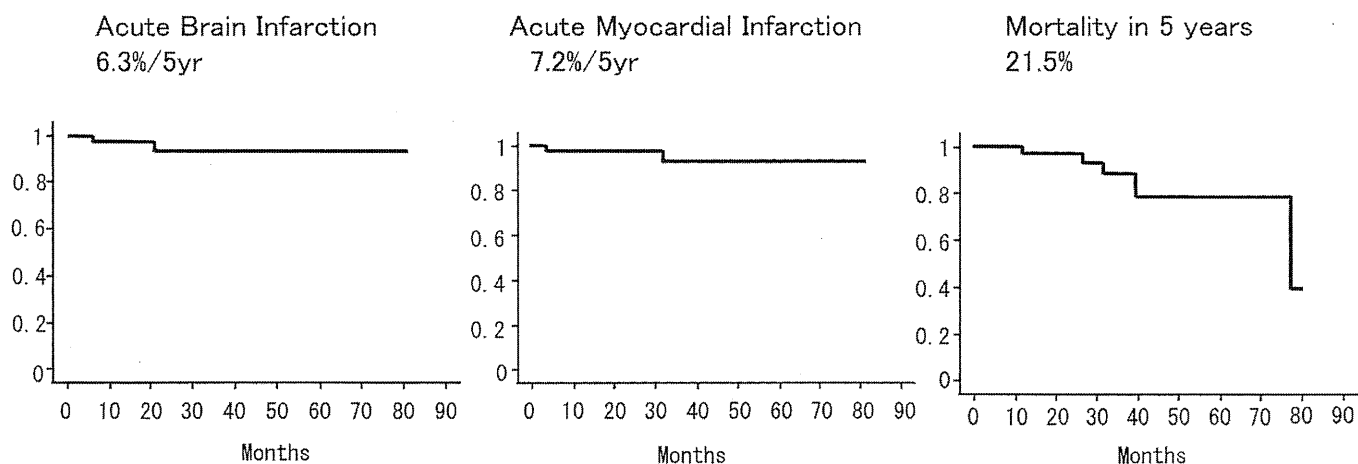


Figure 2 Incidence of vascular events in medical treatment patients with silent moderate carotid stenosis.<sup>2)</sup>

状が多く、同側の脳梗塞はそれぞれ1%未満、0.8–2.4%、1–5%/年と推計されている<sup>6)</sup>。最近の研究では、内科治療例の同側脳梗塞発症率は1%以下と推計され<sup>4)</sup>、マイナーストローク、TIAが多い。この頻度は心房細動を有する脳梗塞既往患者が、抗凝固療法を行わない場合に生じる脳梗塞発症頻度(12–18%/年)やその重症度と比較すると、非常に低い。九州医療センター脳血管内科に中等度以上の狭窄(超音波検査の径狭窄50%以上)で血行

再建術の適応検討で精査入院し、内科的治療の方針(血管撮影 NASCET 法では60%未満)となって平均27.6カ月経過観察した46例の脳血管イベントは両側の発作を合わせて1.3%/年程度であり、この間に1.4%/年の心筋梗塞を発症し、総計10例(21.5%)が死亡した(Fig. 2)<sup>2)</sup>。無症候性頸動脈狭窄症は、超音波検査などで長期に経過観察すると、数年後に心筋梗塞、心不全、腎不全などを発症し、主たる治療対象疾患が移行する場合も少なく

ない<sup>2)</sup>。ハイリスク症例の治療方針を考慮する際には、他の血管合併症やがんなどをつねに念頭に置いてまず内科治療を開始し、統括的な予防対策と治療計画をたてていく必要がある。

#### (4)無症候性狭窄に対する内科治療

「脳卒中治療ガイドライン 2009」<sup>7)</sup>では、中等度ないし軽度の無症候性頸動脈狭窄に対しては、動脈硬化リスクファクターの管理と必要に応じての抗血小板療法を含む内科的加療が勧められ(グレード C1)、CEA および経皮的血管形成術/ステント留置術などの血行再建術を行うことについて十分な科学的根拠はない(グレード C1)とされている。「脳血管障害を合併した心疾患の治療ガイドライン」<sup>8)</sup>ではハイリスク患者への抗血小板薬の投与は脳卒中予防には有効性が示されていないものの、心筋梗塞予防に有効との成績があることからアスピリンの適応を考慮してもよいとされている。

無症候性の場合のステント留置術の基準、径狭窄 80%以上とは、理論的には面積狭窄率 96%、狭窄部最大速度 230 cm/sec 以上(実際にはさらに高速)に匹敵する。術前に複数の検査モダリティで確実に高度狭窄であることを確認することが望ましい。一方、径狭窄 50%未満、面積狭窄率 75%未満、狭窄部最大速度 150 cm/sec 未満の狭窄の場合には通常、血行再建術の適応とはならない。とくに無症候性狭窄では、内頸動脈起始部の径がおおよそ 6 mm 前後であることから、3 mm 未満のプラークや狭窄では通常、内科治療の適応と考えてよい<sup>1, 2)</sup>。ただし後述する低輝度エコーや表面不整を有する場合には将来、脳梗塞の発症頻度が有意に高く<sup>9)</sup>、狭窄度以外にプラークの性状も考慮して治療方針を決定する。

薬物治療では狭窄病変からの微小栓子に起因する動脈原性脳塞栓症の割合が高く、血小板凝集能の抑制や血管内皮の安定化を期待し、アスピリンや合併症に合わせてスタチン、EPA、シロスタゾール、ピオグリタゾンなどの薬物治療を行う。両側高度狭窄例では、血行力学的な灌流不全に伴う脳梗塞の予防に血圧管理や降圧療法に注意が必要である<sup>10)</sup>が、それ以外では狭窄を必要以上に特別視することなく、他の脳血管障害合併例と同様に目標設定し降圧治療を行う。

### 不安定プラーク、虚血性脳卒中の内科治療

#### (1)プラークの性状

狭窄率のみならずプラークの性状評価が重要である。

輝度は低輝度(hypo-)、等輝度(iso-)、高輝度(hyper-)に分類され、低輝度病変は血液の輝度に近く、プラーク内出血や脆弱な粥腫病変を反映するとされており、脳梗塞のリスクと認識されている<sup>11)</sup>。さらに潰瘍病変や可動性病変も将来の同側の脳梗塞の危険因子である。不安定プラークとは狭窄部の内皮に炎症が存在し、一部剝離や亀裂、潰瘍などがみられ、線維性皮膜が非常に薄く、脂質コア部分が大きいなど、脆弱なプラークを意味する。現時点ではプラークの性状に関してガイドラインとしての診療指針に明記するような臨床的な位置づけは定まっていない<sup>3)</sup>。

#### (2)微小栓子シグナルの検出と治療

TIA を繰り返す症例で、経頭蓋超音波検査を行うと微小栓子シグナル(microembolic signal; MES)を検出することがある。多くは不安定プラークで、剝離した内皮上や潰瘍病変内で凝集した血小板を中心とする微小栓子で、頭蓋内で自然に再開通していると考えられ、臨床的に応用されている(Fig. 3)。ただし MES についても現時点では診療指針に明記するような臨床的な位置づけは定まっていない<sup>3)</sup>。

#### (3)TIA の診断

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)とは、その原因が脳局所の血管の急激な灌流障害により、半身の麻痺や構音障害などの症状が短期間生じるが、脳組織に損傷をきたすことなく完全に回復する脳虚血発作である。また短期間に続発する脳梗塞の前兆発作、将来の心血管イベントのリスク因子として重要視されており、最近では TIA のリスク層別化を行い、早期から時間軸に沿った診断と治療を行うことで、再発予防ができることが強調されている<sup>1, 3, 12~16)</sup>。2009 年の Stroke 誌で症状持続時間を限定せず、tissue-based TIA を是認する科学ステートメントが TIA の新しい定義として、米国心臓協会 AHA/米国脳卒中協会 ASA より提唱された<sup>3)</sup>。時間軸に沿った迅速な診断への取り組みや入院治療の適応まで言及しており、今後、世界的なコンセンサスになっていくことが予想される。

#### (4)TIA のリスク層別化

一過性脳虚血発作はこれまでのメタ解析から早期の治療介入の有意に再発率が減少することなどが明らかにされ<sup>14)</sup>、最近では TIA のリスク層別分析が行われている。Rothwell ら<sup>15)</sup>は、英国において TIA 後、脳梗塞を早期に再発する危険因子を分析し、年齢 60 歳以上、高血圧、発作時の臨床症状が半身の麻痺または言語障害、症状



A 70-year-old man, hypertension, hyperlipidemia, cholesterol embolus, lung cancer

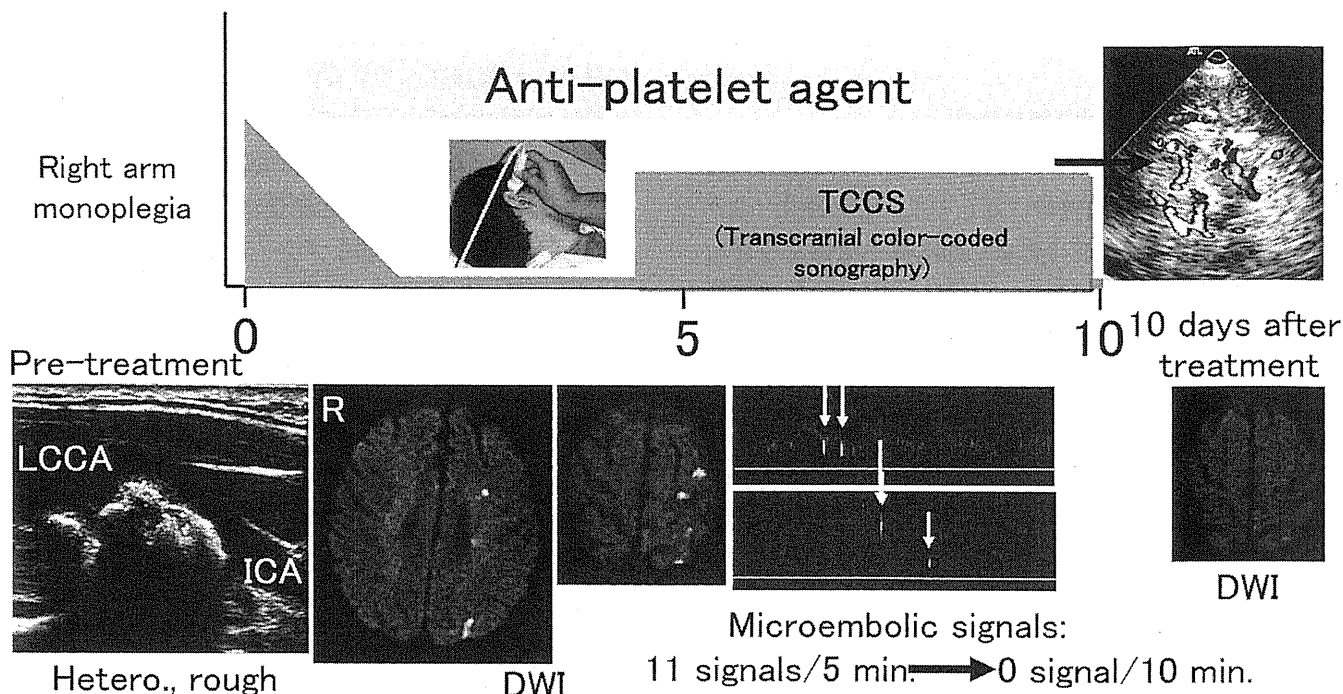


Figure 3 Microembolic signals and anti-platelet therapy for unstable carotid plaques.<sup>12)</sup>

の持続時間が10分以上の項目のodds比が高く、それらの総点数が増加するごとに、7日以内の早期の脳梗塞発症率が高くなることを報告した。これはAge, Blood pressure, Clinical feature, Durationの頭文字をとってABCDスコアと名付けられた。その後さらにJohnstonらの検討と合わせてDiabetes mellitusを加え、最初の48時間以内の脳梗塞リスクも最も良く予測するスコアとして改良されたものがABCD2スコアである。ABCD2スコアの合計点数が高い例では、2, 7, 30, 90日以内の脳梗塞発症の危険も累積的に高くなる。発作当日やTIA頻発例、ABCDスコアが高い例などは、ただちに入院の上、脳梗塞治療を開始した上で、短時間で評価を完了することが推奨されている<sup>3, 12, 16)</sup>。AHA/ASAの科学ステートメント<sup>3)</sup>でも発症72時間以内のABCD2スコア3点以上の患者は入院診療を推奨するとしている。

#### (5) TIA と頸動脈病変

ABCDスコアがたとえスコアが低くても50%以上の頸動脈狭窄や心房細動例を含むハイリスク例が含まれているとリスクが上昇することが報告されている。Oxford Vascular StudyのTIA患者285例のうち29例(10.2%)に

50%以上の頸動脈狭窄を認め、これらの中で、7日以内に脳梗塞を生じた例ではABCDスコア、ABCD2スコアが高い傾向にあった<sup>17)</sup>。またNASCET studyのTIAの既往を有する頸動脈高度狭窄(70-99%)に対しては、アスピリン投与の内科治療群では7日以内に8.5%、90日以内に20%に同側の脳梗塞を生じており、頸動脈高度狭窄病変を伴うTIAの危険性が明らかになっている。最近では頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy; CEA)は、症状が軽症の場合には発症後2週間以内など、比較的早期に手術を行うことが推奨されている。

### 頸動脈病変を視野にいれた脳梗塞再発予防への総合的な内科治療

#### (1) 頸動脈病変合併患者からみた全身合併症

頸動脈病変を有する患者では、同年代の高齢者に比べて、高血圧、糖尿病、高脂血症など各疾患の合併率が高く、しかも多重リスクである場合が多い。複数の血管合併症を有する患者では心血管イベントの再発率が高く、末梢動脈疾患合併例では死亡率も高い<sup>18)</sup>。頸動脈疾患患者は未確認の冠動脈疾患が存在する可能性が高いため、

心血管系リスクが高く、著しい頸動脈疾患があり脳虚血の症状を呈する患者に対しては、冠動脈疾患の非侵襲的検査を考慮することが勧告されている。アテローム血栓性脳梗塞ととりわけ頸動脈病変を合併する場合には全身血管病としての対処が必要である。九州医療センターにおける無症候性頸動脈狭窄患者の長期予後の検討でも心筋梗塞の発症率は脳梗塞発症とほぼ同等であり、死亡例も年率4%前後と少なくない<sup>2)</sup>。

## (2)危険因子(併存疾患および生活習慣)に対する多角的内科治療

### a)抗血小板療法

無症候性頸動脈狭窄に対する脳梗塞一次予防に対する抗血小板療法の効果については十分なエビデンスがないが、観察研究では、抗血小板剤の服用は多変量解析で虚血性脳血管障害や心血管死などの発症率低下に関連していた<sup>19)</sup>。50%以上の狭窄例でCEA+内科治療と内科治療を無作為に比較検討した研究において、アスピリン非服用者はアスピリン服用者と比較して心筋梗塞発症や同側の脳梗塞+TIAの発症頻度が有意に高かったとの報告<sup>20)</sup>もある。これらのことからまず50%以上の狭窄例や心疾患合併例では、危険因子の管理に加えて抗血小板療法を追加しても良い。MES陽性例も抗血小板療法が考慮される。症候性頸動脈狭窄における抗血小板療法は必須である。狭窄度や合併症に応じてアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールを使い分ける。アスピリンとクロピドグレルの長期服用は頭蓋内出血の頻度を上昇させることから冠動脈ステント留置術施行例を除いては控えるべきである。頸動脈病変と下肢の末梢動脈疾患はしばしば合併しており、その場合は、閉塞性動脈硬化症として、シロスタゾールの併用ないし単剤使用を考慮する。抗血小板薬にワルファリンを併用すると、入院を要する出血性合併症は3.6%/年も発生し、症候性頭蓋内出血も1.0%/年に達することから、その適応は慎重に考慮し、抗血小板薬以外の多角的内科治療の併用で経過をみることも考慮すべきである。

### b)降圧療法

高血圧ガイドライン2009<sup>10)</sup>によれば、虚血性脳血管障害患者の降圧目標は140/90 mmHg未満であり、頸動脈や脳主幹動脈の高度狭窄病変を合併する場合には、慎重に降圧するとされている。とくに両側高度狭窄例については、降圧を慎重に行い、下げすぎに注意するとされ、具体的な数値目標はない。一方、頭蓋内の高度狭窄例に

おいてもより厳格に降圧を行った群がより高い血圧値の群と比較して再発率が低いとの成績があり<sup>21)</sup>、明らかな血行力学的不全や脳循環予備能のない場合を除いては、140/90 mmHgを目標とすべきである。治療薬としてはアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)またはアンギオテンシン転換酵素阻害薬(ACE-I)を基本として、目標に達しない場合には、長期持続型のカルシウム拮抗薬の併用、あるいは少量の利尿薬などの併用を行う。降圧療法はIMT肥厚の進行を遅らせ、頸部・脳内血管病変の進行抑制にも有効である可能性もある<sup>22)</sup>。

### c)糖尿病治療

頸動脈狭窄で糖尿病合併例では、複数危険因子の合併としての意義、より高度の、あるいは潜在性の冠動脈病変の合併、また長期罹患に伴う腎不全、自律神経障害による起立性低血圧症の合併などが管理上、問題となる。低血糖を避け、HbA1c 6.5%以下、空腹時、食後血糖も含めて良好なコントロールを目標とする。経口血糖降下薬のピオグリタゾン(Proactive)サブ解析で脳卒中再発予防に有効とされ、SU剤と比較してIMT肥厚の進展を有意に抑制する効果も示されており<sup>23)</sup>、頸部・脳内血管病変の進行やそれに伴う脳梗塞予防に有効である可能性がある。軽度・中等度の無症候性頸動脈狭窄では、より積極的な降圧療法とインスリン抵抗性改善薬も含めた総合的な糖尿病治療を行う。

### d)脂質異常症

高LDL血症は、頸動脈狭窄を進展させる。わが国の動脈硬化学会の脂質管理目標では、脳梗塞は一次予防高リスク群としてLDLコレステロール120 mg/dl以下、HDLコレステロール40 mg/dl以上、中性脂肪(TG)150 mg/dl以下が目標とされている。ハイリスク例ではより積極的なLDL低下が望まれ、AHAでは70 mg/dl以下が推奨されている。スタチン(Ia)はIMT肥厚の進行を遅らせる効果があり、また頸動脈プラークの安定化作用もあることから、適応例では頸動脈病変の進展予防も期待して使用を考慮する。冠動脈疾患を伴わない脳卒中・TIA症例に対してアトルバスタチン80 mgの長期投与が有意に脳梗塞の発症率を減少させた<sup>24)</sup>。そのサブ解析で、とくに登録時に血行再建術を必要としない頸動脈狭窄例ではより効果が高く、アトルバスタチン投与で、脳卒中の減少率が33%、主要な冠動脈イベントは43%も低下し、経過中の頸動脈血行再建術も56%も抑制した<sup>25)</sup>。またエICOSAPENTAエン酸(EPA)はTG低下作用、頸動脈IMT

進展抑制作用なども報告され、スタチンとの併用で心血管病の予防効果があることから、頸動脈狭窄を伴う脂質異常症患者にも期待できる。

#### e) 禁煙

頸動脈狭窄患者において、最も重要な日常生活指導は禁煙である。米国 NSA の TIA 治療指針<sup>16)</sup>にも積極的に指導することが記載されており、冠動脈、頸動脈の双方の管理の観点からも禁煙を徹底する。禁煙による脳梗塞リスク低減率は 50% 近くにも及ぶと期待され、頸動脈狭窄の進展防止にも有効である。

#### f) その他の日常生活指導

肥満はインスリン抵抗性を増加させ、動脈硬化の進展や不安定プラークの形成に関与している。肥満を管理し、適正体重にコントロールすることで他の併存症も良好に管理でき、頸動脈病変の進展抑制、ひいては脳卒中の発症予防が期待できる。適度な運動(早歩き 30 分/日)などととも body mass index (BMI) は 25 未満に管理する。メタボリック症候群も脳卒中の頻度を増加させ、頸動脈病変の進展に関与する可能性があることから適正に是正する。高ホモシステイン血症合併例では、ビタミン B1、B6 および葉酸の投与を考慮する。

### おわりに

本稿では頸動脈狭窄に対する内科治療について、無症候性頸動脈狭窄、不安定プラーク、総合的な内科管を中心に述べた。高齢者が年々増加する中で、急性期脳梗塞への手術やインターベンションによる救命治療、血管治療は一部に限られ、患者の大部分は統括的な内科治療をもとに、その生活の質を高めるための治療に総合力を養う必要がある点を強調した。これからの急性期脳梗塞の予防や治療のために脳血管内治療医は何をしていくべきか、より広い視野で診療していく時代となっている。

頸動脈ステントが保険承認され、指導医が充実してきた今こそ、その適応を慎重に吟味し、つねに内科治療を考慮した患者の統括的な管理を行い、QOL と長期予後、すなわち健康寿命の延伸を視野に入れた治療方針の決定が重要な時期となってきている。

### 文 献

- 1) 岡田 靖: 頸部頸動脈狭窄症の内科治療. 医学のあゆみ, 2009, **228**: 809–815.
- 2) 岡田 靖, 緒方利安: 無症候性頸動脈狭窄症; 進歩する内

科治療. 脳と循環, 2009, **14**: 139–145.

- 3) 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. *Stroke*, 2009, **40**: 2276–2293.
- 4) Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*, 2009, **40**: e573–e583.
- 5) Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995, **273**: 1421–1428.
- 6) Rijbroek A, Wisselink W, Vriens EM et al: Asymptomatic carotid artery stenosis: Past, Present and Future. *Eur Neurol*, 2006, **56**: 139–154.
- 7) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, ほか編: 無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞. 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2009, 227–229.
- 8) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007 年合同研究班報告): 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. 日循誌, 2008, **72**(suppl IV): 14–16.
- 9) Gronholdt ML, Nordestgard BG, Schroedew TV et al: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, 2001, **103**: 68–73.
- 10) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 臓器障害を有する高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2009, ライフサイエンス出版, 東京, 2009, 46–49.
- 11) Nighoghossian N, Derex L, Douek P et al: The vulnerable carotid artery plaque. Current imaging method and new perspectives. *Stroke*, 2005, **36**: 2764–2772.
- 12) 岡田 靖: TIA 患者における頸動脈病変早期評価の意義. 分子脳血管病 10, 2009, **8**: 392–400.
- 13) Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischemic attack: a systemic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*, 2007, **6**: 1063–1072.
- 14) 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.
- 15) Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E et al: A simple score

- (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2005, **366**: 29–36.
- 16) Johnston SC, Nguyen-Huyunh MN, Schwarz ME et al: National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol*, 2006, **60**: 301–303.
  - 17) Koton S, Rothwell PM for the Oxford Vascular Study: Performance of the ABCD and ABCD2 scores in TIA patients with carotid stenosis and atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*, 2007, **24**: 232–235.
  - 18) Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS et al: Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke. A scientific statement for healthcare professionals from the stroke council and the council on clinical cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*, 2003, **108**: 1278–1290.
  - 19) Kakkos SK, Nicolaides A, Griffin M et al: Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Intern Angiol*, 2005, **30**: 275–284.
  - 20) Hobson RW 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg*, 1993, **17**: 257–263.
  - 21) 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.
  - 22) Wang JG, Staessen JA, Li Y et al: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2006, **37**: 1933–1940.
  - 23) Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*, 2006, **296**: 2572–2581.
  - 24) Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004, **35**: 2902–2909.
  - 25) Sillesen H, Amarenco P, Hennerich M et al: Aorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke*, 2008, **39**: 3297–3302.

## Medical Intervention for Moderate Carotid Stenosis

Yasushi Okada

Department of Cerebrovascular Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

**Key words:** brain infarction, transient ischemic attack, anti-platelet therapy, medical intervention, systemic vascular disease

Medical therapy for carotid artery stenosis is advancing and becoming a multi-therapy using anti-platelet agents, statins, other anti-inflammatory agents, and smoking cessation against the atherosclerotic progression. For patients with asymptomatic carotid stenosis, medical therapy is the first choice, and angioplasty and stenting is not recommended unless the stenosis is 80% or over by the NASCET measurement. On the other hand, we consider carotid endarterectomy for symptomatic patients with moderate or severe stenosis as well as intensive medical intervention, especially with unstable plaques such as low echoic lipid core, ulceration, mobile thin fibrous cap, and positive microembolic signals. We also postulate that TIA is a medical emergency and often associated with severe carotid stenosis or atrial fibrillation.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2010, **50**: 729–735)

## 脳梗塞を発症する高リスクTIAに積極的介入を

一過性脳虚血発作(TIA)は、わが国では20年前に定義付けられたままであるが、欧米では定義が再考され、リスクに応じた積極的な介入の必要性と意義が実証されている。Stroke 2010の合同シンポジウム「一過性脳虚血発作の新展開と治療」(座長=国立循環器病研究センター・峰松一夫副院長、徳島大学脳神経外科・永廣信治教授)では、わが国においても厚生労働省による研究班が設置され、定義や診断基準の見直しを予定していることが紹介された。

### 欧米ではABCD<sup>2</sup>スコア活用の試み

国立病院機構九州医療センター脳血管センター脳血管内科の岡田靖部長は、TIAの定義や予防的介入を巡る検討の動向について報告した。日本では、1985年に厚生省研究班(当時)による「局所神経徴候は24時間以内(多くは1時間以内)に完全に消失、発作の起こり方は急速、症候は内頸動脈系・椎骨動脈系」がまだに用いられている。しかし、画像診断の進歩などから、1時間以内に消失する場合でも梗塞巣が確認されるなど、単に臨床症状と時間軸による判定ではリスクを評価し切れないことが明らかとなってきた。

米国では従来の定義を見直した結果、TIAは「脳局所あるいは網膜の虚血による、典型的には1時間以内に消失する短時間の神経局所症状の発作であり、画像上においても脳梗塞としての病巣を認めない」(Stroke 2006; 37: 577)と改められ、2009年の米国心臓協会(AHA)/米国脳卒中協会(ASA)のステートメントでは1時間に限定せず短時間と表現されている(Stroke 2009; 40: 2276)。

また、TIA症例の脳梗塞発症リスクは、TIA未治療例では10%弱で、その50%は48時間以内に発症するこ

とが報告されるなど、TIAへの介入の必要性と、脳梗塞を発症するリスクが高い患者群の抽出が試みられてきた。その結果、近年はABCD<sup>2</sup>スコアが活用されるようになっており(表)、AHA/ASAステートメントではABCD<sup>2</sup>スコア3以上のTIAの場合、入院が推奨されている。

日本ではまだこのスコアの認知度は低く、TIAに対する治療指針は施設で異なるのが現状だ。同部長の施設における、画像上では梗塞所見がなかったTIA入院患者、連続160例による後ろ向き検討では、積極的な入院治療が行われたにもかかわらず、全体の5%(8例)が脳梗塞を発症。この8例のABCD<sup>2</sup>スコアの中央値は5.5で、非発症群の中央値4.0と比べて高値だった。この結果を踏まえ、同部長は「軽症の良性疾患、外来観察でフォローするといった概念は捨て、急性期脳梗塞に続く一連の“急性脳血管症候群”と考えて対応する必要がある」と強調した。

### ほとんどの施設で従来定義を使用

現在、厚生労働科学研究費補助金事業としてTIAに関する研究班(主任研究者=峰松副院長)が設置されており、定義や診断基準の見直しが行われていく予定だ。その前段階

として実施されたアンケートの結果を、国立循環器病研究センター脳血管内科の上原敏志医長が報告した。

同調査の対象は日本脳卒中学会認定研修教育病院683施設で、回収率は72.3%だった。まず、TIAの診断に用いている定義としては、「神経症状持続時間が24時間以内で画像上の脳梗塞巣の有無を問わない」が42%、「神経症状持続時間が24時間以内で画像上、脳梗塞巣が認められない」が48%を占めた。この結果から、神経症状持続時間が24時間以内という1990年時点で提唱された古典的な定義をほとんどの施設が用いており、梗塞巣の有無については半数が問わない、半数が認めないこととしていることが明らかになった。なお、診断に梗塞巣の有無の判定を取り入れている施設の9割以上は、MRI拡散強調画像(DWI)から評価していた。

そのほか、約8割の施設が非脳卒中専門医のTIA診断精度は50%以下であると思っていることがわかった。TIAと誤診されて紹介される症状としては、失神が最も多く、めまい、ふらつきと続いた。

発症24時間以内のTIA患者が来院した場合の対応としては、約6割の施設で4分の3以上の患者を入院させていた。同研究班では、さらに研究を進めて診断基準の見直しを行っていく予定だ。

### 国際的なTIAのレジストリー調査に日本も参加

TIAに関する国際的な共同調査

TIA registry.orgの登録が開始された。この調査では、10か国以上の参加により5,000例の登録を予定している。アジアからは日本と香港が参加しており、日本は6施設・300例の登録を目指している。日本での主任研究者である東京女子医科大学神経内科の内山真一郎主任教授がこの研究の概要を説明した。

対象は20歳以上で発症後7日以内のTIAまたは軽症虚血性脳卒中である。5年間の追跡予定で、1次エンドポイントは心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞だ。

同主任教授によると、わが国では諸問題の解決に時間を要し、登録開始が他国に比べて遅れていたが、今年4月から症例登録を開始した。また、全世界で5,000例の登録が終了した時点で日本の登録症例が200例に達していなければ国際共同研究としては打ち切りになるなど、国際研究ならではの厳しい条件下にある。初の世界的規模の国際研究であり、この研究によってTIAの各国の診療実態が明らかになり、TIA救急診療体制の整備が進むことが期待されている。

〈表〉ABCD<sup>2</sup>スコアの定義と脳梗塞発症率

A 年齢	60歳以上	1点
B 血圧	SBP 140mmHgかつ/ またはDBP 90mmHg以上	1点
C 臨床症状	片麻痺	2点
	麻痺を伴わない言語障害 その他	1点 0点
D 症状持続期間	60分以上	2点
	10~59分 10分未満	1点 0点
D 糖尿病	糖尿病	1点
TIA発症後2日以内の脳梗塞発症率		
0~3点 1.0%、4~5点 4.1%、6~7点 8.1%		

(Lancet 2007; 369: 283-292)

## TIA・脳梗塞の新たな診断と薬物療法

国立病院機構 九州医療センター  
脳血管内科部長 岡田 靖



1. 脳卒中の現状 高齢化社会、生活様式の欧米化で、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満患者が急増し、最近では頸動脈狭窄病変に虚血性心疾患なども併発した脳梗塞など、全身血管病が増えています。

2. 一過性脳虚血発作(TIA)と ABCD2スコア TIAは脳梗塞の危険な前兆ですが、症状が軽微で、患者家族の認識も低く、しばしば治療が遅れています。TIAは短期間に脳梗塞を発症するため、その日のうちに脳、血管、心臓、血液を迅速に評価します。最近、TIAの診断基準の見直しが始まっています。来院時の年齢(Age)60歳以上、血圧(BP)が高値(140/90mmHg以上)、臨床症状(Clinical；言語障害か半身脱力)、症状持続時間(Duration)、糖尿病(DM)でABCD2スコアを評価し、点数が高いと脳梗塞早期発症の危険性が上昇します。神経障害の重症度を問わず、急性期はいち早く専門医療機関を受診し、必要な画像診断・検査を行い、適切な薬物療法をすみやかに開始すべきです。その対応が早期再発、症状の増悪を抑え、良好な転帰を導くでしょう。

3. 脳梗塞慢性期の再発予防 心原性脳塞栓症は発症すると重篤な症状で寝たきりになることが多く、私は「ノックアウト梗塞」と呼んでいます。とくに心房細動を伴う脳梗塞患者の再発予防に抗凝固療法は最も重要です。ワルファリンを至適治療域にしてしっかり継続することが重要です。たとえ観血的な処置でも抜歯や白内障など表在的な手術は継続したまま手術を行います。非心原性脳梗塞のベストな内科治療として、動脈硬化進展予防に血圧、糖尿病、脂質の目標値の管理、体重管理、禁煙を統合して行い、再発予防教育までしっかり実施することが大事です。

4. 脳卒中啓発と救急医療 市民が脳卒中に気づき、具体的症状(顔Face・腕Arm・言葉Speech)で急いで(Time)救急車を呼び(Act)、いち早く救急搬送する(=ACT-FAST運動<http://plaza.umin.ac.jp/stroke/zeroactfastfukuoka.pdf>)など市民とかかりつけ医と専門病院が連携し、信頼ある地域全体での脳卒中連携医療が求められています。

# ABCD<sup>2</sup>スコアの活用で TIAの早期診断を

九州医療センター臨床研究センター長 岡田靖氏に聞く

脳梗塞の病型分類において、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の患者が増加の一途をたどる中、脳卒中の発症・再発予防の重要性が問われている。このような中、一過性脳虚血発作（TIA）発症後の脳梗塞の発症リスクを予測する“ABCD<sup>2</sup>スコア”と、2010年8月に欧州心臓病学会（ESC）で新たに公表された“CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア”の2つのスコアが注目を集めている。九州医療センター臨床研究センター長の岡田靖氏に脳卒中の発症を抑制することの意義について伺った。

— “一過性脳虚血発作（TIA）”という概念が注目を集めています。TIAを早期に診断・治療する意義を教えてください。

岡田氏 現在、脳卒中の中で約7割を脳梗塞が占めています。ここ数十年で急速に増加してきたのですが、軽症の段階で見逃されるケースも少なくありません。その結果、患者さんに重篤なQOL（生活の質）低下や認知障害が起こるケースも散見されます。脳梗塞の進展予防や再発予防の観点から、より軽症の段階で診断することの重要性が高まり、TIAが注目されていると思います。

2009年の米国心臓協会（AHA）、米国脳卒中学会（ASA）の共同声明では、TIAを“神経症状が一過性（持続時間を問わず）で、画像上脳梗塞巣を認めない”と定義しています。

一方で、実際にはTIAと診断された人にMRI拡散強調画像（DWI）を撮ると、発症1時間以内の人で33%、24時間以内に症状が治まった人でも30～60%に梗塞巣が見つ

ると言われています。これは、“TIA”と“脳梗塞”が病態的に重なっていることの表れです。循環器領域で、不安定狭心症と急性心筋梗塞（ACS）が境界線を設けずにいずれも、緊急疾患として扱われていますが、同様にTIAも脳梗塞の1病型である緊急疾患として扱う必要があるのではないかと考えています。

## ABCD<sup>2</sup>スコア 3点以上で入院の考慮を

— TIAを起こした患者の脳梗塞発症リスクを測定するツールである「ABCD<sup>2</sup>スコア（14頁参照）」の有用性も指摘されていますね。

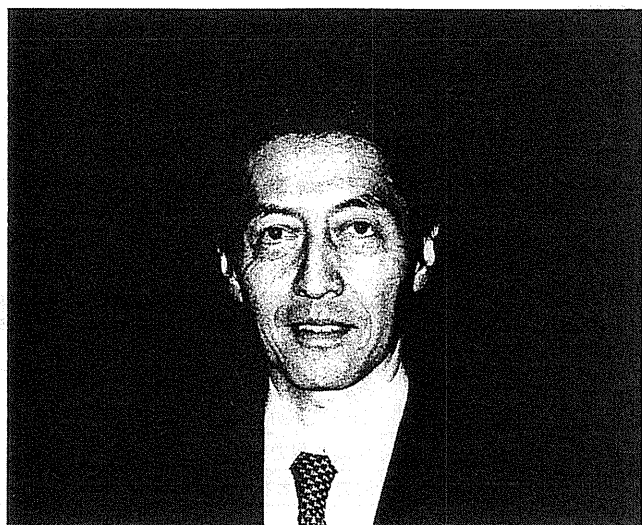
岡田氏 “ABCD”という言葉は非常に覚えやすいですし、プライマリケア医の先生方が患者さんを診断する際や、入院を決める際のツールとして非常に有用だと思います。特に、TIA患者さんが多く集まりそうな循環器内科や神経内科、脳外科などの診療所の先生方には是非活用して欲しいですね。このスコアは、MRIな

ど画像診断の設備が整っていない施設であっても使用することができるのが大きな特徴です。TIA発症後2日以内の脳梗塞発症リスクは、スコアが3点未満であれば1%、4～5点では4%、6点以上では8%とされています。

一般的に、3～4点の患者では、入院を考慮します。点数はどれも同じ重みづけではなく、臨床症状の“1点”は特に重いと思います。片側の脱力があれば、たとえスコアが3点であっても、典型的症状のない4点の患者よりも緊急度が高いです。一方で、典型的な症状のない患者さんについては、このスコアでは見逃しやすいのが1つの課題と言えると思います。そのため、九州医療センターでは、点数に関係なく、精査のための入院を原則としています。

— 脳梗塞発症予防に向けたTIAの治療方針を教えてください。

岡田氏 梗塞巣の有無により、治療方針は変わります。梗塞巣がある症例には、静注の抗血小板療法と安静



を行います。一方で、典型的な症状はあるものの、梗塞巣が見つからない場合には経口の抗血小板薬を投与しながら、短期間で精査を行うようにしています。退院後には、抗血小板療法、脂質低下療法など多面的な治療を行うことも重要ですね。

抗血小板療法については、血管病変があり症候性の症例には、発症初期にはアスピリン+クロピドグレルの投与を考慮するなどしています。

## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VAScスコア 提唱も日本での治療方針 変わらず

一高齢化に伴い、心原性脳塞栓症が増加していると聞きます。このリスクを検討するためのスコアが今年の欧州心臓病学会（ESC）で改訂され、新たに「CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VAScスコア（14頁参照）」が策定されました。

岡田氏 従来、CHADS<sub>2</sub>スコアが用いられてきましたが、0点、1点の患者さんにどう対応すべきか議論のあるところでした。このような中で、年齢（65歳以上）、性別（女性）

によりリスクが上昇することが分かり、これを反映した「CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VAScスコア」が策定されました。

日本循環器病学会などがまとめた「心房細動治療（薬物）ガイドライン」では、CHADS<sub>2</sub>スコアが1点であっても、甲状腺中毒や心筋症などあれば、抗凝固療法を行うこととしています。すでに日本では、スコアが1点の人のリスクをどう考えるかについては議論が進んでいたと言えます。ですから、新しいスコアが出てきても、抗凝固療法の処方動向は大きく変わらないのではないのでしょうか。

ただ、この“年齢”という因子は一断面だけでなく長期的にきめ細かくみていくことが重要です。

以前から、アスピリンを投与していた患者さんに、65歳以上になっても継続して投与するケースが少なくないのが現状です。若い時に心房細動を発症した患者さんにこそ、このスコア活用の意義があると思います。

一心房細動患者の脳卒中発症抑制に向けた治療方針を教えてください。

岡田氏 心原性脳塞栓症は1度起こすと、寝たきりになるケースも多いと言われています。このことより“ロックアウト梗塞”と呼ばれることもあります。多面的な治療（全身管理）を行い、発症を未然に防ぐことが必要です。

現在用いられているのはワルファリンですが、直接トロンビン阻害剤のダビガトラン、ファクターXa阻害剤のエドキサバン、アピキサバン、リバロキサバンなどの新薬の開発が進められています。これまでワルファリンで指摘されていた血中濃度のモニタリング（INR）の必要性や、薬物や食物との相互作用が少ないとされています。これらの薬剤の臨床現場への登場も待たれるところですよ。

一プライマリケア医の先生方へのメッセージをお願いします。

岡田氏 ABCD<sup>2</sup>スコア、CHADS<sub>2</sub>スコアは、比較的簡便に脳梗塞の発症リスクを把握できるツールです。是非念頭に置いて、これまで診てきた患者さんが急変した際に活用して欲しいと思います。この診療行動が、患者さんのその後のQOLやADLにも大きく影響します。

緊急性が高いと判断した患者さんは、電話やFAXで脳卒中急性期中核病院に紹介して欲しいですね。そうすれば、その日のうちにMRIや血管イメージング、心臓の評価、血液検査などで精査することができます。循環器内科や神経内科、脳外科の診療所は、脳卒中急性期中核病院との連携を深め、欧米で言う“TIAクリニック”の役割を果たして頂きたいですね。



## ABCD<sup>2</sup>スコア

### 高リスクでは脳卒中再発率8.1%に

ABCD<sup>2</sup>スコアは、TIA後の脳卒中発症リスクを簡便に評価するスコア。A（年齢）、B（血圧）、C（臨床症候）、D（継続時間、糖尿病）をリスクファクターとしてスコア化する。

合計点数は最大で、7点。合計点数が0～3点の低リスク群、4～5点の中等度リスク群、6～7点の高リスク群の3層に層別化される。TIA発症2日後の脳卒中リスクは、リスクが高くなるにつれ増加し、最も高リスクの6～7点の患者では、再発率は8.1%とされている。

#### ABCD<sup>2</sup>スコアの普及が課題に

脳卒中の発症・再発リスクを測る良いスケールとされる一方で、このスコアが実地臨床に十分浸透しきっていないとの報告がある。2010年度厚生労働科学研究費補助金による「一過性脳虚血発作

(TIA)の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班が2009年11月上旬に、日本脳卒中学会認定研修教育施設683施設を対象に行ったアンケート調査によると、TIAの入院を決める方針として最も多いのが、「原則として全例、当日入院させる」(60.5%)で、ABCD<sup>2</sup>スコアなどの「脳卒中リスク予測スコアを用いて判断する」は7.3%にとどまる結果となった。

このアンケート結果によると、非脳卒中専門医から紹介される患者のうち、実際にTIAである患者の割合が「50%以下」と回答している施設も約8割にのぼる。誤診されてくる症例

としては、「失神」(51.6%)、「めまい」(27.5%)などの症状が最も多いという。

今後は、脳卒中の中核病院からプライマリケア医まで含めたABCD<sup>2</sup>スコアの普及が望まれるところだ。

ABCD<sup>2</sup>スコア

項目	点数	スコア
<b>A</b> (age: 年齢) ≥60歳	1	
<b>B</b> (blood pressure: 血圧) SBP≥140mmHgまたはDBP≥90mmHg	1	
<b>C</b> (clinical features: 臨床症候)	片側性脱力	2
	脱力を伴わない発語障害	1
	その他	0
<b>D</b> (duration: 継続時間)	≥60分	2
	10～59分	1
	<10分	0
<b>D</b> (diabetes: 糖尿病)	あり	1
合計		

## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア

### 年齢、性差を考慮してリスク管理を

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアは、心房細動(AF)患者の心原性脳塞栓症発症リスクを測るスコア。2010年8月にスウェーデン・ストックホルムで開かれた欧州心臓病学会議(ESC)で改訂された「心房細動の管理ガイドライン(Guidelines for the management of atrial fibrillation)」の中で紹介された。

GLでは、発症リスクを“低”“中”“高”の3段階に分けることに重きを置いている考えを説明した。

その上で、心原性脳塞栓症の“主要危

険因子”として、①脳卒中、TIA、全身性塞栓症の既往②75歳以上——を挙げた。“臨床的に意義がある非主要危険因子”としては、①心不全、または、中等度～重症の左室収縮機能不全(LVEF≤40%)②高血圧③糖尿病④女性⑤65～74歳⑥血管病——とした。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアはこれを組み込んだものだ。

年齢は2項目に及ぶが最高点数が2点のため、最高スコアは9点となる。これまで汎用されていたCHADS<sub>2</sub>スコアに年齢、女性の因子を加えた。

CHADS<sub>2</sub>スコアは、脳卒中発症リスクとの高い相関が示されていた一方で、スコアが0点であっても、脳卒中発症リスクは1.9%/年(95%CI:1.2～3.0)、1点の患者では2.8%/年(95%CI:2.0～3.8)と報告されている。

一方で、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアでは、0点の患者は0%/年、1点の患者では1.3%/年、2点の患者で2.2%/年となり、課題となっていたCHADS<sub>2</sub>で低スコアだった患者の脳卒中発症リスクに対応したもとなっている。

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score

危険要因	スコア
<b>C</b> うっ血(性)心不全/左室障害	1
<b>H</b> 高血圧	1
<b>A</b> 年齢≥75	2
<b>D</b> 糖尿病	1
<b>S</b> 脳卒中/TIA/血栓塞栓症	2
<b>V</b> 血管病	1
<b>A</b> 年齢65～74歳	1
<b>Sc</b> 性別(即ち、女性)	1

危険要因	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAScスコア	推奨の抗血栓治療法
重要なリスクファクター1項目または、臨床関連の重要でない危険因子2項目	≥2	経口抗凝固療法
臨床関連の重要でないリスクファクター1項目	1	経口抗凝固療法又は1日75～325mgのアスピリンのいずれか。 アスピリンに比べ経口抗凝固療法がより好ましい。
リスクファクターなし	0	1日75～325mgのアスピリン又は抗血栓治療法なしのいずれか。 アスピリン投与より抗血栓治療法なしがより好ましい。

モーニング・セッション“Discuss TIA more with global experts”

非心原性TIA後、CEA/CAS施行後の抗血小板療法の在り方を探る

【司会】

岡田 靖氏

国立病院機構九州医療センター脳血管内科部長

橋本 洋一郎氏

熊本県立熊本市民病院神経内科部長

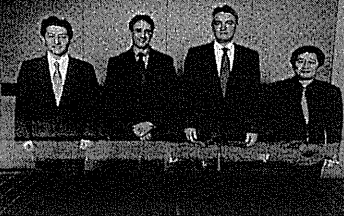
【パネリスト】

Larry B. Goldstein氏

米国、デューク大学神経学教授

Peter M. Rothwell氏

英国、オックスフォード大学ラドクリフ病院臨床神経学 教授



非心原性TIAの抗血小板単剤療法

第一選択薬はアスピリン

岡田 本日は、昨日実施したTIA治療に関するアンケートの結果を紹介しながら、会場の先生方と意見交換したいと思います。昨日のクリニカル・セッションで提示された課題も踏まえて議論し、TIA診療に対する理解がもっと深まれば幸いです。



アンケートの回答は、脳卒中/TIA診療に携わっている医師121人から得ました。専門の内訳は脳神経外科47.1%、神経内科38.0%、循環器内科7.4%などとなっています。

最初に非心原性TIAの抗血小板単剤療法の実態を尋ねたところ、選択薬の第1位はアスピリンで80.6%でした。また、アスピリン投与の対象(複数回答可)について「第一選択薬として常に」65.3%、「アテローム血栓性TIAに」35.5%、「ラクナ型TIAに」22.3%という結果を得ました。

Goldstein先生、Rothwell先生、欧米の現状はいかがでしょうか。

Goldstein たいいていの場合、AHA/ASAガイドラインで推奨されているアスピリンが第一選択薬として使わ

れています。

Rothwell 欧州のガイドラインも同様で、英国でも経済性に優れるアスピリン単剤療法が主流です。

会場(神経内科医) 日本ではアスピリンを処方する際、消化性潰瘍を来さないようプロトンポンプ阻害薬(PPI)の併用を考慮することがあります。欧米でも同様の予防措置を取ることはありますか。

Goldstein 通常そうした対策は講じません。消化管出血リスクは用量依存性に高まるため、高用量を用いないことが先決です。現にアスピリンの心血管イベント抑制効果は低用量でも確認されていますから、AHA/ASAは最低有効用量を50mg/日としています。剤形は、自主研究などで出血リスクが低いことが示されているアスピリン腸溶錠がよいでしょう。

Rothwell PPI併用は消化性潰瘍既往例に限定し、それ以外は原則として対象外と考えています。

橋本 続いて非心原性TIA例に対するクロビドグレル、シロスタゾールの使い方(複数回答可)を尋ねました。その結果、クロビドグレルはアテローム血栓性TIA例(39.7%)、シロスタゾールはラクナ型TIA例(43.0%)に使われるほか、アスピリンを投与できない場合に代替薬としてクロビド

グレル(40.5%)、アスピリン単独で十分な効果が得られない場合に併用薬としてクロビドグレル(39.7%)またはシロスタゾール(46.3%)が用いられていることが示されました。

欧米でも使用されているクロビドグレルについて、パネリストの先生方の意見を伺いたいと思います。

Goldstein クロビドグレルを第一選択として使うのはアスピリンアレルギー例と、臨床試験で高い有効性が認められた活動性の末梢動脈疾患例\*1です。

Rothwell アレルギーや消化管障害でアスピリンを使えない場合は、私もクロビドグレルを選択します。高リスクの軽症脳卒中/TIA例には、急性期に限りアスピリンとクロビドグレルを併用することもあります。

岡田 その場合の併用法は、先生らがEXPRESS試験(2007)の際に採用されたのと同じものでしょうか。

Rothwell はい。脳卒中/TIA後、初日のみアスピリン300mg+クロビドグレル300mg、2日目からアスピリン300mg/日+クロビドグレル75mg/日、1か月以降はクロビドグレルの投与を中止しアスピリン単剤療法で管理します。併用期間を限定するのは出血リスクを抑えるためです。

\*1:クロビドグレルの末梢動脈疾患への使用は本邦未承認

非心原性TIAの抗血小板併用療法  
実施対象・期間を限定し慎重に

橋本 では、非心原性TIAの抗血小板併用療法の実態はどうか。



アンケートの結果、併用療法の実施頻度は80%以上(33.9%)、20%未満(29.8%)、20~40%(19.0%)の順に多く、代表的な組み合わせはアスピリン+シロスタゾール(60.7%)とアスピリン+クロビドグレル(36.4%)でした。内科と外科の先生方の回答結果に差は見られませんでした。

併用理由(複数回答可)としては「TIAを繰り返す(76.9%)」、「頸動脈狭窄度が高い(67.8%)」、「生活習慣病リスクを有している(47.9%)」が挙げられました。

Goldstein アスピリン+クロビドグレル併用が多いというのはたいへん気掛かりです。これら2剤の併用は出血リスクを高めるうえ、CAS施行例を除いて梗塞イベントを抑制する効果も証明されていませんから、今のところエビデンスに基づいて行えるのは、脳梗塞再発予防を目的とするアスピリン+徐放性ジビラゲモール\*\*併用のみです。

Rothwell 併用療法の基本はGoldstein先生が説明された通りですが、急性期における1日当たりの梗塞イベント発生リスクが慢性期と比べて100~200倍高いことから、特に高リスクの頸動脈狭窄例などには、先述した短期限定のアスピリン+クロビドグレル併用を考慮します。しかし、あくまで小規模試験の結果に基づく見解にすぎませんが。

会場(脳神経外科医) 頸動脈狭窄症を扱う機会が多い脳外科では、Rothwell先生が紹介されたような抗

## 特別企画 ● Bayer Stroke Forum 2009

血小板薬の短期併用を行うことが多いと思います。頸動脈狭窄TIAの急性期治療に際しては、抗血小板作用を速やかに発揮するアスピリンと他の抗血小板薬の併用という担保を取っておくことがよくあります。

**橋本** やはり抗血小板療法の基本はアスピリン単剤投与であり、より高い出血リスクを伴う2剤併用は対象・期間を限定して慎重に行う必要があるということですね。

\*2: 脳梗塞に対するジピリダモールの使用は本邦未承認

### TIA例のリスク評価: ABCD<sup>2</sup>スコア普及の促進は日米欧の共通課題

**橋本** 次にTIA例のリスク評価における、ABCDスコアまたはABCD<sup>2</sup>スコアの活用状況を見てみましょう。

アンケート回答者のうち、いずれかのスコアを使っているのは36.8%にとどまり、専門領域別では内科49.1%、外科25.5%でした。また、重視するリスク因子(複数回答可)を挙げてもらったところ、糖尿病19.0%、血圧16.5%、臨床症状15.4%、発作持続時間14.0%、年齢10.7%という結果が示されました。

**Rothwell** 英国でもABCDやABCD<sup>2</sup>を活用している医師は少なく、普及していないのが現状です。

**岡田** 私は迅速かつ簡便な評価法と

してABCD<sup>2</sup>を支持していますが、現在の評価項目にDWI-MRI所見を加え、リスク評価の感度を上げて普及を図るべきであるという声も聞きます。

**Rothwell** DWI-

MRI追加で予測精

度が向上しますか

ら、「ABCD<sup>2</sup>」も有

用でしょうね。家庭

医や救急医が手早

く簡単に使えるスコアと、それとは

若干異なる病院専門医向けスコアが

あるといいかもしれません。

**橋本** NSA (National Stroke Asso-

ciation)はABCD<sup>2</sup>スコアの活用を推

奨していますが、米国では普及が進

んでいるのでしょうか。

**Goldstein** 専門の医療機関では活

用されていますが、一般施設ではほ

んど使われていないようです。で

すから米国でも、入院を要するか外

来で対応可能かの見極めがなされず、

適正な診療が施されていないTIA患

者が少なくないと推察されます。

**会場(神経内科医)** Rothwell先生、

ABCD<sup>2</sup>スコアはTIA例のスクリーニ

ングにとっても便利ですが、リスク因

子としてAFが含まれなかったのは

なぜでしょうか。

**Rothwell** とてもいい質問です。われ

われは、英米のコホート研究でAF

が脳卒中リスクの増加因子である

ことを確認しました。しかしTIA後



2日、7日、30日以内の脳卒中リスクを吟味した結果、強力な予測因子ではないと判断しました。1~2年の長期で見ると、AFも独立したリスク因子と評価されたかもしれません。

### CEA/CAS施行後の抗血小板療法

#### 低用量アスピリン継続投与が柱

**岡田** 最後に外科治療後の抗血小板薬単剤・併用療法に関して、CEA/CASを実施している医師が回答したアンケート結果を紹介します。

CEA施行後の抗血小板薬単剤療法ではアスピリン使用が最も多く、併用法の継続期間については半数以上の医師が「3年超」と回答。併用療法ではアスピリン+シロスタゾール、アスピリン+クロピドグレルの組み合わせが多く、半数の医師が「3年超」継続しているとしています。いずれにしてもアスピリンを基礎薬とし、長期投与することが多いようです。

**Goldstein** 米国のメイヨークリニックによるCEA施行例とCEA施行+アスピリン併用例の比較研究で、CEA施行のみの場合で合併症発症率が著明に高いことが判明しました。単剤・併用療法を問わず、CEA施行後はアスピリンが必須と言えます。

**会場(脳神経外科医)** CEA施行後

3年間はアスピリン単剤療法を続け、その後中止することが多いのですが、続けたほうがよいのでしょうか。

**Goldstein** 頸動脈

疾患例は明らかに

脳・心血管イベント

リスクが高いですか

ら、アスピリンは期

限を設けず低用量

で使い続けるべきと

考えています。

**Rothwell** 私の見解も同じです。

**岡田** 一方、CAS施行後の抗血小

板薬単剤療法ではアスピリンかクロ

ピドグレルが選択され、継続期間は

「3年超」。併用療法ではアスピリン

+クロピドグレルまたはシロスタゾール

が大半で、継続期間は「3か月以内」

が最も多いという回答結果でした。

**Goldstein** 米国ではCAS施行後3か

月程度、ほぼ全例にアスピリン+ク

ロピドグレル併用を続け、以後はア

スピリン単剤療法に変更します。

**Rothwell** 英国も同じですが、併用

期間は3~6か月と幅があります。

**岡田** もう少し議論を続けたいとこ

ろですが、閉会時間になりました。

昨日から2日間にわたり、皆さんと

ともにTIA診療の現状と課題を問い直

しながら、たいへん充実した時間を

過ごすことができました。

どうもありがとうございました。



35~38ページはバイエル薬品株式会社の提供です

## TIA 患者における 頸動脈病変早期評価の意義

岡田 靖

OKADA Yasushi

国立病院機構九州医療センター脳血管内科

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は脳梗塞の前兆発作として重要である。早急に発症機序や合併リスクを評価し、適切な治療を開始すべきである。とくに頸動脈病変を伴う TIA は早期再発して脳梗塞へ移行する患者が多い。TIA 発症後 24 時間以内に頸部血管超音波検査を第一選択として、MR・CT 血管造影などの非侵襲的方法で頸動脈病変を評価する。頸動脈病変を伴う TIA は、複数の動脈硬化リスク因子を高頻度に合併し、長期的予後として冠動脈疾患やがんを発症する可能性もあり、超音波診断検査を含むその早期評価の臨床的意義は大きい。

### Key Words

一過性脳虚血発作, 頸動脈狭窄, リスク層別化, 超音波検査, 冠動脈疾患

### はじめに

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) とは、その原因が脳局所の血管の灌流が急に悪化することにより、半身の麻痺や構音障害などの症状が短期間生じるが、脳組織に損傷をきたすことなく完全に回復する脳虚血発作である。また短期間に続発する脳梗塞の前兆発作、将来の心血管イベントのリスク因子としても重要視されている。最近では TIA のリスク層別化をおこない、早期から時間軸に沿った診断と治療をおこなうことで、再発予防ができることが強調されている<sup>1)2)</sup>。このほど TIA の新しい定義として提唱された tissue-based TIA を是認する科学コメントが、米国心臓協会 (American Heart Association : AHA)/米国脳卒中協会 (American

Stroke Association : ASA) より発表され<sup>3)</sup>、今後、世界的なコンセンサスになっていくことが予想される。「TIA は脳、脊髄、網膜の局所の虚血による短時間の神経学的な機能障害で画像診断で脳梗塞を認めないもの」とされ、脳病変診断のための検査はとくに拡散強調画像を含む MRI 検査が望ましいとされている。一方で急性期の再発リスクの評価や治療選択を決定するうえで頸動脈血管の非侵襲的な評価もきわめて重要である。ここではとくに TIA 患者における頸動脈病変の早期評価の意義と、頸動脈病変を有する TIA 患者の診療について解説する。

### 1 TIA のリスクと頸動脈病変

TIA は放置するとその後 20~30%の患者に完成型脳