

③抗血栓療法：発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者に対するアスピリン160～300 mg(グレードA)。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(グレードB)→「⑦アドバンスド」参照

④降圧療法：rt-PA投与予定例では、収縮期血圧 ≥ 185 mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 110 mmHgで静脈投与による降圧療法を推奨(グレードB)。日本脳卒中学会のrt-PAチェックリストでは、180/105 mmHg未満への降圧が必須。

⑤脳浮腫管理：頭蓋内圧亢進を伴う急性期脳梗塞に対する高張グリセオール(10%)の静脈投与(グレードB)。

⑥開頭外減圧療法：→「専門医へのコンサルト」参照

⑦ **アドバンスド** 急性期抗血栓療法

1) 心原性以外の脳梗塞：症状が動揺，進行する症例では抗血小板薬(アスピリン，クロピドグレル，シロスタゾールなど)の追加やスタチンの投与，低分子デキストランの静注を考慮。

2) 心原性脳塞栓症：発症48時間以内の例ではヘパリンの投与を考慮してもよい(グレードC1)。投与条件：①非感染性，②出血がない，③高齢でない，④2枝以上の大梗塞でない，⑤著しい高血圧がないことなど。APTTが正常の1.5～2.0倍程度になるよう調節。高齢者では低用量のヘパリン(1日10000単位程度)を用いる場合も多い。神経症状とCTで経過を追い，出血性梗塞への移行をチェック。病態が安定したら速やかにワルファリンへ移行。

⑧ 脳梗塞再発防止のための慢性期抗血栓療法

①非心原性脳梗塞に対する抗血小板療法：アスピリン75～150 mg/日，クロピドグレル75 mg/日(グレードA)，シロスタゾール200 mg/日，チクロピジン(200 mg/日)(グレードB)。

②心原性脳塞栓症に対する抗凝固療法：弁膜症を伴わない心房細動例ではワルファリンが第一選択，INRは2.0～3.0(グレードA)，ただし，70歳以上の例では，出血性合併症の危険性が高まるため，INR1.6～2.6(グレードB)。ワルファリン禁忌例ではアスピリンが適応となるが，ワルファリンと比べてその効果は明らかに劣る(グレードB)。→「最近の話題」参照

③ **アドバンスド** 抗凝固療法中の脳出血：抗凝固療法中に発症した脳出血は，速やかにINRを1.35以下に正常化(グレードB)。血液製剤としては，新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第Ⅸ因子複合体)を推奨(グレードB)。ただし，これは保険適用外。第Ⅸ因子複合体を単独投与した場合，半減期に応じてINRは12～24時間後に再上昇するが，ビタミンKを同時に投与すれば，肝での凝固因子の合成が加わるため，INRの再上昇は防止可能。

◆脳出血

- ①脳出血：高血圧性脳出血，その他の脳出血(アミロイドアンギオパチー，脳動静脈奇形，腫瘍など)に分類。
 - ②急性期の血圧管理：→「最近の話題」参照
 - ③急性期の脳浮腫管理：頭蓋内圧亢進を伴う急性期脳出血に対するグリセオール静注(グレード B)。
 - ④手術適応：→「専門医へのコンサルト」参照
 - ⑤慢性期の降圧療法：脳出血の再発予防には血圧管理が重要。拡張期血圧 \leq 75~90 mmHg にコントロール(グレード B)。
- ◆クモ膜下出血→「専門医へのコンサルト」参照

最近の話題

- ①新たな経口抗凝固薬：2011年3月，「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身塞栓症の発症抑制」を適応症とした経口抗凝固薬ダビガトラン(ブラザキサ)が発売された。ビタミンK拮抗薬であるワルファリンとは異なり，ダビガトランはトロンビンの酵素活性を直接阻害して抗血栓作用を示す。非弁膜症性心房細動症例を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY試験)において，ワルファリンを対照薬としてダビガトラン220 mg/日(低用量)投与と同300 mg/日(高用量)投与の有効性と安全性が検討された。ダビガトラン高用量はワルファリンに比べて脳卒中(出血性を含む)または全身性塞栓症の発症リスクを有意に低下させた。大出血リスクは，ダビガトラン低用量療法でワルファリン療法に比べて有意に低下した。ダビガトランは，ワルファリンのような薬物や食事との相互作用が少なく，定期的な血液凝固能のモニタリングや投与量の調整を必要としないため，今後，ワルファリンに代わる新たな抗凝固薬として注目されている。
- ②脳出血患者へのニカルジピンの使用：これまで静注用ニカルジピン(ペルジピン)製剤の添付文書に，「(1)頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者(出血を促進させる可能性がある。)(2)脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者(頭蓋内圧を高めるおそれがある。)」との禁忌項目の記載があった。海外の添付文書にはこれらの記載がなく，欧米のガイドラインではむしろ急性期脳出血患者への推奨薬剤の1つとして記載されている。このため厚生労働省に対し，日本脳卒中学会を含む3学会よりニカルジピン静注薬の禁忌事項の見直しに関する要望書が提出され，2011年6月，添付文書の禁忌項目からの上記の文が削除された。
- ③脳卒中对策基本法：rt-PA承認後3年間の都道府県別，二次医療圏別のrt-PA静注療法実施状況報告により，脳梗塞急性期医療の地域格差が明らかとなった。今後わが国のいずれの地域においても先進的な脳卒中治療を実現するためには，超早期受診促進のための市民啓発や，救急隊との連携，急性期診療体制の再構築が必須の課題である。こうした取り組みを全国的に継続して行うためには法の整備が不可欠であり，「脳卒中对策基本法」の早期の制定が期待される。

専門医へのコンサルト

以下の症例では専門医(脳外科)へのコンサルトを検討する。

- ①脳梗塞に対する開頭外減圧療法：中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞において，①年齢18～60歳 ②NIHSS>15 ③NIHSS Ia≥1 ④発症≤48時間で，CTやDWIにて広範囲の梗塞巣を認める例では，発症48時間以内に硬膜形成を伴う開頭外減圧療法が推奨される(グレードA)。
- ②脳出血の脳外科手術：表4参照。
- ③クモ膜下出血：クモ膜下出血は迅速で的確な診断と専門医による治療が必要(グレードA)。発症直後は再出血予防のため，十分な鎮痛，鎮静，降圧(グレードB)。破裂脳動脈瘤では再出血の予防処置として，開頭術あるいは血管内治療(グレードA)。
- ④頸動脈内膜剝離術(CEA)，経皮的血管形成術/ステント留置術(CAS)
 - a) 脳梗塞急性期：CEA，CASを行うことには十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
 - b) 脳梗塞慢性期：症候性頸動脈狭窄例(≥中等度)では最良の内科的治療に加えて，熟達した術者と施設においてCEA推奨(中等度狭窄：グレードB，高度狭窄：グレードA)。
 - c) 無症候性狭窄：無症候性高度狭窄例では最良の内科的治療に加えて，熟達した術者と施設においてCEA推奨(グレードB)。

表4 高血圧性脳出血の手術適応

- 部位に関係なく，血腫量10 mL未満の小出血または軽症例は手術適応とはならない(グレードD)。深昏睡(JCSⅢ-300)に血腫除去を勧める根拠はない(グレードC2)
- ・被殻出血：血腫量31 mL以上，かつ血腫による圧迫所見が高度(グレードC1)
 - ・視床出血：一般的に保存的治療。脳室穿破，脳室拡大時に脳室ドレナージ術(グレードC1)
 - ・皮質下出血：脳表からの深さが1 cm以下のものは特に手術を考慮してもよい(グレードC1)
 - ・小脳出血：最大径3 cm以上，症状の進行または水頭症を来している場合(グレードC1)
 - ・脳幹出血：適応なし(グレードC1)



ガイドライン活用のポイント

▶急性期血行再開療法の今後の展開

- ①治療時間の延長：欧州の臨床試験(ECASSⅢ)やその後のメタ解析の結果，発症3～4.5時間の脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の有効性と安全性が示された。現在わが国でのrt-PA静注療法は3時間以内に限定されているが，今後は治療可能時間が4.5時間に延長される可能性がある。
- ②新たな治療薬：発症9時間以内の脳梗塞例を対象に，新しいrt-PAの1つで，血栓選択性・特異性の高いdesmoteplase静注療法の治験が進行中。わが国でも独自の国内第Ⅱ相治験を実施中。これらの結果次第では，国内外で治療可能時間

が大幅に延長する可能性がある。

③血管内治療デバイス：2010年10月より発症後8時間以内の急性期脳梗塞において、rt-PA 静注療法の治療適応外、またはrt-PA 静注療法でも血流再開が得られなかった患者を対象に Merci リトリーバーを用いた再開通療法が日本でも施行可能となった。2011年6月には新たに Penumbra システムも認可された。ただし、Merci や Penumbra を用いた再開通療法には、内科治療や他の再開通療法と比較して有効であるという十分な科学的根拠はない。これらデバイスの使用にあたっては、日本脳卒中学会の適正治療指針を遵守することが求められている。

④その他の併用療法：超音波血栓溶解療法，低体温療法の併用や新しい脳保護薬の開発による適応時間の延長が期待される。

▶ 頸動脈狭窄例に対する治療戦略

①頸動脈狭窄症に対する CAS は、CEA よりも低侵襲な治療法として、本邦でも2008年4月より保険収載されている。2010年以降に相次いで発表された欧州の CEA/CAS のランダム化比較試験およびメタアナリシスにより、短期的/長期的な脳卒中予防および死亡率低下は、CEA のほうが CAS よりも優れていた。この傾向は高齢者(>68歳)で特に顕著であり、若年者(<68歳)では CEA の優位性は明らかでない。CAS は周術期により脳卒中を合併しやすく、CEA は周術期に心筋梗塞を合併しやすい。患者背景に応じた治療法選択が望ましい。無症候性頸動脈高度狭窄に対しては、最善の内科的治療が外科的治療に勝るとの報告もある。

▶ TIA の早期診断・治療の有用性

①救急疾患として TIA と虚血性脳卒中は同一スペクトラム上にあり、両者を持続時間のみで区別せず、両者を包括する新しい臨床概念として急性脳血管症候群 (acute cerebrovascular syndrome; ACVS) が提唱されている。

② ABCD² スコア：TIA の脳卒中早期発症リスク評価のための臨床スケール。A (Age), B (Blood pressure), C (Clinical features), D (Duration), D (Diabetes) の合計点で評価。MRI 拡散強調画像 (DWI) の陽性所見や大血管動脈硬化病変の有無を加算することで予測精度が高まるとの報告もある。

文献

- 1) 篠原幸人, 他 編: 脳卒中ガイドライン 2009. 協和企画, 2009
- 2) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針, 2005 (<http://www.jsts.gr.jp>)
- 3) National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Stroke 21: 637-676, 1990
- 4) Adams HP Jr, et al: Stroke 24: 35-41, 1993
- 5) Economopoulos KP, et al: Stroke 42: 687-692, 2011
- 6) Abbott AL, et al: Stroke 40: e573-e583, 2009
- 7) Connolly SJ, et al: N Engl J Med 361: 1139-1151, 2009

具体的処方

虚血性脳血管障害

病型分類	処方例	ポイント
【治療方針】 TIA を疑った場合は可及的速やかに発症機序を確定，脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始する。脳梗塞では，発症からの時間経過，重症度，臨床病型により治療方針が異なるため迅速かつ的確な診断が必要となる。		
▶急性期 TIA	①アスピリン 160～300 mg/日，発症後 48 時間以内	①グレード A。
▶慢性期 TIA (脳梗塞発症予防)		
i) 非心原性 TIA	①アスピリン 75～150 mg×1 回/日 ②プラビックス 75 mg×1 回/日 ③プレタール 200 mg/日 (100 mg×2 回) ④パナルジン (100 mg×2 回または) 200 mg×1 回/日	①②グレード A。 ③④グレード B。
ii) 非弁膜症性心房細動を中心とする心原性 TIA	①ワーファリン	①目標 INR：70 歳未満で 2.0～3.0 (グレード A)，70 歳以上で 1.6～2.6 (グレード B)。
▶超急性期脳梗塞 発症 3 時間以内 (病型は問わない)	①アクチバシン またはグルトパ 0.6 mg/kg，総量の 10% を急速静注し，残りを 1 時間かけて静注，上限 60 mg	①グレード A。使用に際し，日本脳卒中学会のチェックリストの適応条件を満たす必要がある。欧州の研究で発症 4.5 時間までの有効性が示されたが，日本では 2011 年 8 月現在，発症 3.0～4.5 時間での使用は保険適応外。
▶急性期脳梗塞		
i) アテローム血栓性脳梗塞	①シバスタチン HI またはスロンノン HI 最初の 2 日間：60 mg/日，24 時間かけて持続静注。次の 5 日間：10 mg×2 回/日，3 時間かけて点滴静注	①グレード B。半減期 (30～40 分) を考慮し，少量持続点滴を行う場合もある (この場合も総量は保険診療内とする)。発症から 48 時間以内に投与を開始。

病型分類	処方例	ポイント
ii) ラクナ梗塞 a) 発症早期(48時間以内)	①アスピリン 160~300mg/日	症候が発症48時間を超えて進行する例では、より強力な抗血栓療法が必要となる場合がある。 ①グレードA。
b) 発症5日以内	①カタクロット またはキサンボン 80mg×2回/日、2時間かけて点滴静注、14日以内	①グレードB。グリセオール200mLに溶解することも可能。クモ膜下出血後の脳血管攣縮およびそれに伴う脳虚血症状にも使用される。
iii) 心原性脳塞栓症	①ヘパリン APTTが投与前値の1.5~2.0倍程度になるよう調整	①グレードC1。発症48時間以内では考慮してもよいが十分な科学的根拠はない。症例ごとに適応を検討。具体的条件は、1. 非感染性、2. 出血の合併がない、3. 高齢でない(具体的基準はない)、4. 大便秘でない、5. 著しい高血圧(180/100mmHg以上)がないなど。
iv) その他病型を問わず使用を考慮する薬剤	①ラジカット 30mg×2回/日、30分かけて点滴静注、14日以内 ②グリセオール 200mL×2~6回/日、2時間かけて点滴静注 ③マンニゲン 200mL×1~3回/日、30分かけて点滴静注 ④低分子デキストラン 500mL×1回/日	①グレードB。脳保護薬。発症から24時間以内に投与を開始。 ②グレードB。頭蓋内圧亢進を伴う大きな急性期脳梗塞に推奨。年齢、重症度などに応じて適宜増減。 ③グレードC1。切迫脳ヘルニア時に使用することがあるが十分な科学的根拠なし。 ④グレードC1。アテローム血栓性梗塞急性期などで症状が進行、動揺する症例に用いることがあるが、十分な科学的根拠なし。
▶慢性期脳梗塞		
i) 非心原性脳梗塞	①アスピリン 75~150mg×1回/日 ②プラビックス 75mg×1回/日 ③プレタール 100mg×2回/日 ④パナルジン 100mg×2回または200mg×1回/日	①②グレードA。 ③グレードB。

病型分類	処方例	ポイント
ii) 心原性脳梗塞	①ワーファリン	①非弁膜症性心房細動例での目標 INR: 2.0~3.0(グレード A)。70 歳以上の場合: 1.6~2.6(グレード B)。2011 年より新たな経口抗凝固薬が日本でも使用可能(最近の話題 ①)。
▶ リスク因子管理: 高血圧	①ノルバスク 2.5~10 mg/日, 1~2 回に分服 ②オルメテック 10~20 mg/日, 1~2 回に分服 ③ニューロタン 25~100 mg/日, 1~2 回に分服	慢性期の降圧目標は 140/90 mmHg 未満(グレード A)。脳卒中再発予防における特定のクラスの降圧薬の優位性は示されていない。
▶ リスク因子管理: 糖尿病	①アクトス 15~30 mg × 1 回/日	①グレード B。再発予防のための血糖コントロールはグレード C1。インスリン抵抗性改善薬の使用は、全死亡および脳卒中を含む血管イベントの発生を有意に抑制したとの報告あり。
▶ リスク因子管理: 脂質異常症	①メバロチン 5~20 mg × 1 回/日 ②リピトール 10~20 mg × 1 回/日 ③クレストール 5~10 mg × 1 回/日 ④エパデールカプセル 600 mg × 3 回/日, 毎 食後	高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効(グレード B)。低用量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(グレード B)。

出血性脳血管障害

▶ 急性期	①ペルジピン注用 またはヘルベッサ注用 持続静注 ②グリセオール 200 mL × 2~6 回/日, 2 時間かけて点滴静注 ③マンニゲン 200 mL × 1~3 回/日, 30 分かけて点滴静注	①脳出血急性期の降圧目標 収縮期 血圧 < 180 mmHg または平均血 圧 < 130 mmHg(グレード C1)。 ②グレード B。頭蓋内圧亢進を伴う 大きな急性期脳出血に推奨。年齢, 重症度などに応じて適宜増減。 ③グレード C1。切迫脳ヘルニア時 に考慮してもよい。
▶ 慢性期	特定降圧薬の指定なし。 リスク管理: 高血圧と同 様に処方する	拡張期血圧 ≤ 75~90 mmHg にコン トロール(グレード B)。

しんりょう
診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013

定価 本体 3,800 円(税別)

2012 年 5 月 1 日 第 1 版第 1 刷発行©

監修者／^{かどわき}門脇 ^{たかし}孝・^{こむろ}小室 ^{いっせい}一成・^{みやち}宮地 ^{よしき}良樹

発行者／松岡 光明

発行所／株式会社 メディカルレビュー社

〒541-0045 大阪府中央区道修町 1-5-18 朝日生命道修町ビル
電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪 6-307302

編集部 電話/06-6223-1667 FAX/06-6223-1338

✉ onaka@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
電話/03-3835-3041(代)

販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075

✉ sale@m-review.co.jp

URL <http://www.m-review.co.jp>

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

● <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

印刷・製本／(株)アイワード
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-0894-2 C3047

Carotid Atherosclerosis in Kidney Disease

Yoshihiro Kokubo

Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Disease, Suita, Japan

Abstract

Recently, chronic kidney disease (CKD) has become a major public health problem and a risk factor for all-cause mortality, cardiovascular disease (CVD). To prevent cardiovascular disease as early as possible, subclinical studies for CKD are essential. Recently, carotid atherosclerosis has been evaluated by measurement of the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery wall, which is a good predictor of incidence of CVD. In this manuscript, I reviewed subclinical studies on the relationship between the carotid atherosclerosis and kidney dysfunction in a general population. Cross-sectional studies for general populations have shown an inverse association of carotid IMT with renal function. In one large cross-sectional study in a US population, the cystatin C level had no independent association with carotid IMT. However, in cross-sectional studies for outpatients, a significant association was observed between the two in subjects with kidney dysfunction. The association between CKD and carotid IMT tends to be weaker in apparently healthy populations than in patients. A higher level of blood pressure decreases renal function, and a decreased GFR raises blood pressure. In other words, increases in blood pressure and decreases of renal function exacerbate each other. Therefore, an investigation of the incidence of CVD and subclinical analyses of both renal dysfunction and blood pressure categories is called for. The impact of high-normal blood pressure and hypertension on stenosis were more evident in subjects with CKD. Carotid atherosclerosis tended to be more severe in subjects with CKD and high blood pressure. These findings pointed to the importance of early detection of subjects with decreased renal function and the strict management of blood pressure in general populations.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

Recently, in prospective follow-up studies for general populations, chronic kidney disease (CKD) has become a major public health problem and a risk factor for all-cause mortality, cardiovascular disease (CVD), and its subtypes such as stroke and myocardial infarction (MI) [1]. In end-stage renal disease, the cardiovascular disease mortality rate is more than 10 times as high as that in the

© S. Karger AG, Basel **PROOF Copy for personal use only**

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

general population [2]. Even at relatively high glomerular filtration rates (GFRs), renal dysfunction is an independent risk factor for incident CVD [1, 3]. In a large population sample from California (approximately 1.1 million people, mean age 52 years, 2.8 years of mean follow-up), compared with the estimated GFR (eGFR) ≥ 60 ml/min/1.73 m² group, the adjusted hazard ratios (95% CI) of all-cause mortality for eGFR = ranges of 45–59, 30–44, 15–29, and <15 ml/min/1.73 m² were 1.2 (1.1–1.2), 1.8 (1.7–1.9), 3.2 (3.1–3.4), and 5.9 (5.4–6.5). In an urban Japanese population sample, compared with the eGFR ≥ 90 ml/min/1.73 m² group, the hazard ratios (95% CIs) for the incidence of CVD and stroke were 1.8 (1.2–2.5) and 1.9 (1.3–3.0) in the eGFR = 50–59 ml/min/1.73 m² group and 2.5 (1.6–3.9) and 2.2 (1.2–4.1) in the eGFR <50 ml/min/1.73 m² group, respectively.

In order to prevent cardiovascular disease as early as possible, subclinical studies for CKD are essential. Recently, carotid atherosclerosis has been evaluated by measurement of the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery wall, which is a good predictor of incidence of CVD [4]. It is important for persons with cardiovascular risk factors to be evaluated for carotid atherosclerosis before the onset of CVD. In this section, I would like to review subclinical studies on the association between carotid atherosclerosis and kidney dysfunction in a general population.

Kidney Dysfunction and Carotid Atherosclerosis

Table 1 shows a review of published articles on the association between kidney dysfunction and carotid atherosclerosis in various general populations. Among the three studies of Westerners, a cross-sectional study for Germany population showed that carotid IMT was increased by 0.02 mm (95% confidence intervals; 0.02 to 0.03 mm) in the 1st quartile, compared with the 4th quartile creatinine clearance [5]. In a study from Finland, carotid IMT was observed to be inversely associated with estimated GFR, although this study had a small sample size [6]. However, in a relatively large US population, the cystatin C level had no independent association with carotid IMT. Due to the wide age ranges in the US population, various cardiovascular risk factors are involved in carotid IMT. In Caucasian populations, kidney dysfunction may be weak but still a significant risk factor for carotid atherosclerosis nonetheless.

On the other hand, in Asian populations, CKD increases the risk of carotid atherosclerosis [7, 8]. A recent Japanese study has examined whether combinations of CKD with blood pressure category were associated with carotid arteriosclerosis. In hypertensive subjects, albuminuria and CKD were each associated with IMT (odds ratios = 1.85 and 1.79; 95% CIs = 1.13–3.03 and 1.09–2.94; $p = 0.015$ and 0.022 , re-

Table 1. Review of the association between renal dysfunction and carotid atherosclerosis (general population)

Population	Number	Sex	Age, years	Study design	Results	Journal
<i>Caucasian</i>						
Germany	3,364	M/F	≥55	cross-sectional	compared with the 4th quartile creatinine clearance, IMT was increased by 0.02 (0.02–0.03) in the 1st quartile.	Am J Kidney Dis 2008;51:584–593
Finland	247 (M) 258 (F)	M/F	40–62	cross-sectional	IMT is inverse associated with eGFR	Nephrol Dial Transplant 2009;24:2767–2772
US	6,557	M/F	45–84	cross-sectional	cystatin C level had no independent association with carotid IMT	Am J Kidney Dis 2009;53:389–398
<i>Asian</i>						
China	1,046	MF	63±9	cross-sectional	IMT = 0.74±0.27 mm (eGFR >90), 0.82±0.30 (eGFR = 60–89), 0.94±0.38 (eGFR <60); p < 0.001	Am J Kidney Dis 2007;49:786–792
Japan	1,351	M	58±10	cross-sectional	hypertension+CKD(+): HR = 1.79 (1.09–2.94, p = 0.022); normotension+CKD(+): no association, albuminuria+CKD(+)+IFG or DM: increase risk of carotid early atherosclerosis, albuminuria+CKD(+)+IFG or DM: no association	Hypertens Res 2007;30:1035–1041

IFG = Impaired fasting glucose; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio.

spectively), but neither was associated with carotid IMT in subjects with normotension. In addition, combination of albuminuria and CKD was significantly associated with IMT in subjects with impaired fasting glucose (fasting plasma glucose levels ≥ 110 mg/dl or current use of antidiabetic medication), but not in those without. In order to evaluate the association between CKD and IMT, other cardiovascular risk factors, that is blood pressure should be also considered.

Table 2 summarizes the previous published articles on the association between kidney dysfunction and carotid atherosclerosis in patients. In Caucasian outpatients, a significant association was observed in subjects with kidney dysfunction [9–12]. In Chinese predialysis patients, carotid IMT shows statistically significant increases according to the stage of CKD [13]. Overall, the association between CKD and carotid IMT tend to be weaker in apparently healthy populations than in patients. Therefore, to detect the association between kidney dysfunction and carotid atherosclerosis, present illnesses should be considered, especially cardiovascular disease, i.e., higher blood pressure. The total population-attributable fractions of higher blood pressure for cardiovascular disease have been estimated as approximately 50% in men and 30% in women [14].

Table 2. Review of the association between renal dysfunction and carotid atherosclerosis (outpatients)

Population	Subjects	Number	Sex	Age, years	Study design	Results	Journal
<i>Caucasian</i>							
UK	cases, outpatients plasma creatinine >1.4 mg/dl; control, 13 healthy normotensive	cases/control: 114/13	MF	66 (55–71)	cross-sectional	common carotid artery-IMT: cases, 0.59±0.22 mm; control, 0.44±0.08 mm; p = 0.0012	Am J Kidney Dis 2005;46:856–862
France	CKD/hypertension /normotension patients	273	MF	58±15/ 59± 11/ 56±6	cross-sectional	IMT: no association; internal diastolic diameter = 6.3±1.1/ 5.8±0.7/5.5±0.6 (p < 0.001)	Kidney Int 2006;69:350–357
Australia	chronic renal failure patients	159:159	MF	64±8	case-control	0.89±0.17 vs. 0.73±0.13 mm, p < 0.05	Clin Exp Pharmacol Physiol 2000;27:639–641
Brazil	outpatients	122	MF	55±11	cross-sectional	IMT = 0.62±0.19 (eGFR <60) vs. 0.53±0.10 mm (eGFR >60); p = 0.030	Nephron Clin Pract 2010;115: c189–194
<i>Asian</i>							
China	predialysis CKD patients	227	MF	56±16	cross-sectional	0.64±0.18 (CKD I-II), 0.74±0.25 (CKD III), 0.81±0.25 (CKD IV), 0.86±0.20 (CKD V), p < 0.01	Eur J Int Med 2012;23:539–544

IFG = Impaired fasting glucose; DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio.

Subclinical Organ Damage

According to the 2007 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) Guidelines for the management of arterial hypertension [15] and the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) [16], the risk of CVD was stratified by blood pressure categories and cardiovascular risk factors. The strata of the 2007 ESC/ESH Guideline consist of the first stratum (no risk factors), the second stratum (1–2 risk factors), the third stratum (3 or more risk factors, metabolic syndrome, or subclinical organ damage), and the fourth stratum. CKD is categorized in third stratum as subclinical organ damage (the third stratum), based on slight increases in plasma creatinine (men 1.3–1.5 mg/dl; women 1.2–1.4 mg/dl), microalbuminuria (30–300 mg), and low estimated glomerular filtration rate by the MDRD formula (<60 ml/min/1.73 m²) or creatinine clearance by the Cockcroft Gault formula (<60 ml/min). According to the 2007 ESC/ESH Guideline, the blood pressure category should be optimal blood pressure in order to prevent CVD from contributing to subclinical kidney damage.

In an urban cohort, compared with optimal blood pressure subjects without CKD, the normal blood pressure, high-normal blood pressure, and hypertensive subjects without CKD showed increased risks of CVD, whereas the impact of each blood pressure category on CVD was more evident in subjects with CKD, especially in men (p for interaction = 0.04) [3]. Results of stroke were similar (p for interaction = 0.03 in men).

Recently, in a prospective cohort study, CKD in the high-normal blood pressure category at the baseline survey has been a risk factor for incident hypertension (multivariable-adjusted hazard ratio = 1.41) [17]. In an urban population cohort of Nagoya, Japan, the adjusted hazard ratio (95% CI) of incident hypertension in the highest tertile of GFR (4.4–76.1 ml/min/1.73 m²) was 1.40 (1.26–1.57) compared with the first tertile [18]. A reduction in GFR of 10 ml/min/1.73 m² was associated with an 11% increase in risk for incident hypertension. In other studies, renal dysfunction has been associated with increased levels of inflammatory factors [19, 20], abnormal apolipoprotein levels [19], elevated plasma homocysteine [19], enhanced coagulability [20], anemia, left ventricular hypertrophy, increased arterial calcification, endothelial dysfunction and arterial stiffness [21]. These factors may contribute to elevated blood pressure.

On the other hand, The Multiple Risk Factor Intervention Trial study, one of the coronary heart disease prevention trials recommended to the National Heart and Lung Institute in US, showed that elevations of blood pressure are a strong independent risk factor for end-stage renal disease [22]. Compared with optimal blood pressure, hypertension is a risk factor for end-stage renal disease, with adjusted relative risks (95% CIs) for stages 1–4 hypertension of 3.1 (2.3–4.3), 6.0 (4.3–8.4), 11.2 (7.7–16.2) and 22.1 (14.2–34.3), respectively. A higher level of blood pressure decreases renal function [22], and a decreased GFR raises blood pressure. In other words, increases in blood pressure and decreases of renal function exacerbate each other.

Recently, the Suita Study has shown that CKD is independently associated with carotid atherosclerosis, especially in GFR <50 ml/min/1.73 m² (odds ratio = 1.91; 95% CI = 1.16–3.14) in a general urban population (1,602 men and 1,844 women) [23].

The impact of high-normal blood pressure and hypertension on stenosis were more evident in subjects with CKD (high-normal blood pressure: odds ratios (95% CIs) = 1.58 (1.08–2.31) and 2.74 (1.63–4.61); hypertension: odds ratios = 1.94 (1.36–2.77) and 2.36 (1.49–3.73) in non-CKD and CKD groups, respectively). Carotid atherosclerosis tended to be more severe in subjects with CKD and high blood pressure. This study suggests the importance of early detection of subjects with decreased renal function and the strict management of blood pressure in the general population.

Conclusions

This review found that the association between renal function and carotid IMT tends to be weaker in general populations than that in outpatients. Increases in blood pressure and decreases of renal function exacerbate each other. A cross-sectional study in an urban population has shown that the impact of high-normal blood pressure and hypertension on stenosis were more evident in subjects with CKD. These findings stress the importance of early detection of subjects with decreased renal function and the strict management of blood pressure in general populations in order to prevent CVD in early stage. Additional studies are required to assess whether lowering of eGFR can actually increase the risk of carotid atherosclerosis according to blood pressure category in cohort study.

Acknowledgement

The present study was supported by the Intramural Research Fund of the National Cerebral and Cardiovascular Center (22-4-5) and by a grant (No. 23390178) from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan.

References

- 1 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
- 2 USRDS: The United States renal data system. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1–230.
- 3 Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, et al: Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita study. *Stroke* 2009;40:2674–2679.
- 4 Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Ono Y, Miyamoto Y, Nagatsuka K: Impact of carotid plaque on the risk of stroke and ischemic heart disease in a Japanese urban population: the Suita study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(suppl 2):7.
- 5 Desbien AM, Chonchol M, Gnahn H, Sander D: Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:584–593.
- 6 Kastarinen H, Ukkola O, Kesaniemi YA: Glomerular filtration rate is related to carotid intima-media thickness in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2767–2772.
- 7 Zhang L, Zhao F, Yang Y, Qi L, Zhang B, Wang F, et al: Association between carotid artery intima-media thickness and early-stage CKD in a Chinese population. *Am J Kidney Dis* 2007;49:786–792.
- 8 Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, et al: Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2007;30:1035–1041.
- 9 Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Carvalho AB, et al: Intima-media thickness is associated with inflammation and traditional cardiovascular risk factors in non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c189–c194.

- 10 Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiel LM, et al: Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:639–641.
- 11 Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:350–357.
- 12 Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA: Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:856–862.
- 13 Zhou W, Ni Z, Yu Z, Shi B, Wang Q: Brain natriuretic peptide is related to carotid plaques and predicts atherosclerosis in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Int Med* 2012;23:539–544.
- 14 Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension* 2008;52:652–659.
- 15 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al: 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
- 16 Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, et al: The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009;32:3–107.
- 17 Kokubo Y, Nakamura S, Watanabe M, Kamide K, Kawano Y, Kawanishi K, et al: Cardiovascular risk factors associated with incident hypertension according to blood pressure categories in non-hypertensive population in the Suita Study: an urban cohort study. *Hypertension* 2011;58:e100.
- 18 Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H, et al: Evaluation of risk for incident hypertension using glomerular filtration rate in the normotensive general population. *J Hypertens* 2012;30:505–512.
- 19 Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J: The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9–17.
- 20 Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87–92.
- 21 Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, et al: The chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: Design and methods. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S148–S153.
- 22 Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18.
- 23 Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Koga M, Nagatsuka K, Nakamura S, et al: The impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in a general Japanese urban population: the Suita study. *Stroke* 2012;43:A2642.

Yoshihiro Kokubo, MD, PhD, FAHA, FACC, FESC
 Department of Preventive Cardiology
 National Cerebral and Cardiovascular Center
 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565 (Japan)
 E-Mail ykokubo@hsp.ncvc.go.jp

心原性脳塞栓症

cardioembolic stroke

上原敏志 国立循環器病研究センター・脳血管内科医長
豊田一則 国立循環器病研究センター・脳血管内科部長

疾患概念

A 病態

心原性脳塞栓症とは、心臓内に形成された血栓(栓子)によって生じる脳塞栓症、あるいは下肢などの静脈系に形成された血栓が右左シャントを介して心臓内を経由して生じる脳塞栓症(奇異性脳塞栓症)を指し、脳梗塞全体の約20-30%を占める。原因となる心疾患としては、非弁膜症性心房細動 non-valvular atrial fibrillation (NVAF)が最も多く、70歳以上では心原性脳塞栓症の約70%を占めるといわれている。

B 経過・予後

それまで狭窄もなく正常であった脳動脈が、心臓由来あるいは心臓を経由して運ばれてきた血栓(栓子)によって突然閉塞するため、側副血行路の発達も悪く、閉塞血管支配領域に一致した、皮質を含む境界明瞭な広範囲梗塞を呈することが多い。脳浮腫、圧迫所見も高度になりやすい。したがって、臨床症候はしばしば重篤で、転帰も不良であることが多い。

脳動脈を閉塞した血栓(栓子)は数日の経過で自然溶解することが多く、閉塞部位の末梢への移動あるいは消失がみられる(再開通現象)。発症24時間以内に自然再開通した例の中で約10%に臨床症候の劇的な改善がみら

れる(spectacular shrinking deficit)。一方、脳組織が梗塞に陥った後の再開通は、血液脳関門の破綻した血管からの血液漏出をきたし、梗塞巣内への出血(出血性梗塞)を生じる。出血性梗塞は全体の約40%にみられるが、臨床症候の悪化を伴う血腫型のは5-10%程度である。出血性梗塞の起こりやすい時期は、脳塞栓症発症数日以内と2-4週間後の二峰性を示すとされている。

症候

神経症候が突然に出現して短時間のうちに完成するいわゆる“突発完成型”の発症様式をとり、意識障害や皮質症状を伴うことが多い。失語、失認、半盲、共同偏視などの出現頻度が高い。片麻痺を伴わない全失語(global aphasia without hemiparesis)、脳底動脈遠位側の急性閉塞に伴う意識障害、眼球運動障害や運動麻痺(脳底動脈先端症候群 top of basilar artery syndrome)、感覚障害や片麻痺を伴わない突然発症する皮質盲(isolated PCA syndrome)は本症に特徴的な症候である。

検査

A 梗塞巣の確認

1. 頭部 CT

撮像時間が短く急性期出血性病変の診断能も高いため、脳卒中を疑った場合の病巣確認において最初に行うことが多い。

2. 頭部 MRI

CTに比べて頭蓋内病変の詳細な評価が可能である。特に、拡散強調画像は発症早期の梗塞部位の確認に有用である。

B 塞栓源の検索

1. 胸部 X 線、標準 12 誘導心電図

急性期診断検査においては不可欠である。

2. ホルター心電図、心電図モニター

発作性心房細動の検出に有用である。

3. 経胸壁および経食道心エコー

左房内血栓や右左シャントの診断には、経胸壁心エコー図検査のみではなく経食道心エコー図検査も行う。大動脈原性脳塞栓症との

鑑別が必要な場合は、経食道心エコー図検査によって大動脈プラークの有無を評価する。

4. 下肢静脈エコー

奇異性脳塞栓症が疑われる場合、下肢深部静脈血栓症の評価のために行う。

◎ 頸動脈・頭蓋内動脈閉塞性病変の評価

閉塞血管の有無および部位、再開通所見の確認、またアテローム血栓性脳梗塞との鑑別のために脳血管評価が必要である。まず、頸動脈および経頭蓋超音波検査、MRA、CTアンギオグラフィーなどの非侵襲的検査を行い、必要な場合は脳血管造影検査にて詳細な評価を行う。

▷ 血液検査

心原性脳塞栓症では凝固線溶系の活性化の指標となるトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(thrombin-antithrombin III complex; TAT)やD-ダイマーが高値を示すことが多いため、血算、生化学検査に加え、凝固系検査も行う。

■ 診断

心原性脳塞栓症を診断するうえで、原因となる塞栓源心疾患の同定が不可欠である。表1にTOAST分類で示された塞栓源となりうる心疾患を示す。

心原性脳塞栓症の診断基準については、国内外からいくつかの診断基準が発表されているが、峰松による心原性脳塞栓症の臨床的診断基準が有用である(表2)。

■ 治療方針

「脳卒中治療ガイドライン2009」に基づいて記載し、その後に可能となった新たな治療法についても追記する。

▲ 急性期

1. 血栓溶解療法(静脈内投与)

遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA, アルテプラゼ)の静脈内投与は、発症から4.5時間以内に治療可能で慎重に適応判断された患者に対して強く推奨される。

rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療

表1 TOAST分類で示された塞栓源となりうる心疾患

<ul style="list-style-type: none"> ● 高リスク塞栓源 人工弁, 心房細動を伴う僧帽弁狭窄, 心房細動(孤立性を除く), 左房血栓, 洞不全症候群, 心筋梗塞(4週未満), 左室血栓, 拡張型心筋症, 左室壁運動消失, 左房粘液腫, 感染性心内膜炎 ● 中リスク塞栓源 僧帽弁逸脱, 僧帽弁輪石灰化, 心房細動を伴わない僧帽弁狭窄, 左房もやもやエコー, 心房中隔瘤, 卵円孔開存, 心房粗動, 孤立性心房細動, 生体弁, 非細菌性血栓性心内膜炎, うっ血性心不全, 左室壁運動障害, 心筋梗塞(4週以上6か月未満) 	3
---	---

(Adams HP Jr, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993; 24: 35-41.)

表2 心原性脳塞栓症の臨床的診断基準

A. 必須項目 塞栓源となりうる心疾患の検出
B. 2次的項目
1. 発症様式: 神経徴候の突発完成
2. 他臓器への塞栓(既往, 併発)
3. 特徴的なCT, MRI所見
a. 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞
b. 出血性梗塞(早期, 皮質部広範, 基底核部)
4. 塞栓性閉塞に特徴的な脳血管造影所見
a. 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動, 消失)
b. 栓子陰影
C. 補助的項目
1. 一過性脳虚血発作(TIA): 異なる血管支配領域のTIAの前駆
2. 特異的な脳卒中症候群: global aphasia without hemiparesis, top of the basilar syndrome, isolated PCA syndrome, spectacular shrinking deficit
3. CT, MRI所見
a. 境界明瞭な皮質梗塞
b. 出血性梗塞(B3bの特徴以外のもの)
4. 脳血管撮影所見
a. アテローム硬化性病変の欠如
b. 遠位分枝閉塞
c. 梗塞巣の広がりをも説明できる血管閉塞所見の欠如
● 確定診断: A+B 2項目以上, A+B 1項目+C 2項目
● 疑似診断: A+B 1項目, A+C 2項目以上

[峰松一夫: 心原性脳塞栓症の現状. 脳と循環. 1998; 3(4): 293-297.]

指針については、[血栓溶解薬]の項(→p. 115)参照のこと。

処方例

アクチバシン注またはグルトパ注 0.6 mg/kg (最大投与量 60 mg) 添付溶解液で溶解し、その10%を迅速投与(1-2分かけて)したあと、残りを1時間で点滴静注

2. 血栓溶解療法(動脈内投与)

中等度以下[脳卒中スケール(National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS)が4-22]の神経脱落症候を有する中大脳動脈閉塞で、CTで梗塞巣を認めないか軽微な梗塞にとどまり、発症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用いられることがある。ウロキナーゼを12万IU/5分ずつ、再開通の有無を確認しながら経動脈的に投与する(総量は60万IUまで)。ただし、発症後3時間以内に薬剤投与が可能な患者に対してはrt-PA静注療法が第1選択となっていることに留意する。

3. 経皮経管的脳血栓回収術

経皮経管的脳血栓回収用機器であるMerci[®]リトリーバルシステムが2010年4月、Penumbra[®]システムが2011年6月に国内承認された。原則として発症後8時間以内の急性脳血管閉塞例で、rt-PA静注療法の治療適応外、またはrt-PA静注療法でも血流再開通が得られなかった患者を対象とする。しかし、これらを用いた再開通療法が有効であるとの科学的根拠は十分ではないことに留意する。

4. 抗凝固療法

発症48時間以内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。また、低分子ヘパリンとヘパリノイドは保険適用外であり、十分な科学的根拠もない。

急性期のヘパリンについては、投与を考慮する条件として、①感染性心内膜炎、②2枝領域以上の大梗塞、③著しい高血圧(180/100

mmHg以上)、および④出血性素因がないことが挙げられる。通常、24時間後の頭部CTで血腫型や広範囲の出血性梗塞がないことを確認してから開始する。活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time; APTT)もしくは全血凝固時間が正常の約1.5-2.0倍程度になるように調節する。高齢者では低用量のヘパリン(1日量として5,000-10,000単位程度)を用いる場合が多い。神経症候と頭部CTで経過を追い、出血性梗塞への移行をチェックする。病態が安定すれば、ワルファリン、ダビガトランなどの経口抗凝固薬に切り替える。

処方例

1日量として10,000単位を点滴静注する場合：ヘパリン注 10,000単位(10 mL) 生理食塩液 14 mLに溶解して(合計24 mLにして)1 mL/時で持続点滴

5. 脳保護薬

脳保護作用が期待されるエダラボンの使用が推奨される。肝・腎機能障害、心不全、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation; DIC)などの有害事象が報告されており、臨床症状の観察と血液検査のモニタリングが必要である。重篤な腎機能障害のある例は腎機能障害が悪化するおそれがあるため禁忌である。発症から24時間以内に投与開始し、投与期間は14日以内とする。

処方例

ラジカット注 1回30 mg 生理食塩液 100 mL(心不全例などの場合は50 mL)に溶解して30分かけて1日2回点滴静注

6. 抗脳浮腫療法

高張グリセロール(10%)静脈内投与は、脳梗塞が広範で頭蓋内圧亢進を伴う場合に推奨される。投与量は年齢や重症度によるが、1日量10-12 mL/kgを数回に分けて点滴静注する。心機能低下例への投与には十分注意が必要である。また高ナトリウム血症、非ケトン性高浸透圧性高血糖にも注意が必要である。

処方例

ゲリセオール注 1回 200 mL 2時間かけて1日 3-4回点滴静注

7. 開頭外減圧療法

a. 硬膜形成を伴う外減圧術(中大脳動脈領域を含む一側大脳半球梗塞)

①年齢 18-60 歳, ②NIHSS > 15, ③NIHSS の 1a ≥ 1, ④CT にて中大脳動脈領域の脳梗塞が少なくとも 50% 以上あるか, 拡散強調画像にて梗塞体積 > 145 cm³, ⑤症状発現後 48 時間以内を満たす場合, に推奨される。

b. 脳室ドレナージ

CT で水頭症を認め, 水頭症による昏睡など中等度の意識障害をきたしている場合に推奨されるが, 十分な科学的根拠はない。

c. 減圧開頭(小脳梗塞)

脳幹圧迫により昏睡などの重度の意識障害をきたしている症例に対して推奨されるが, 効果に対する十分な科学的根拠はない。

慢性期

心臓内または静脈内に形成される血栓は, 凝固系が関与したフィブリン血栓が主体である。したがって, 心原性脳塞栓症の再発予防治療の基本は凝固系の抑制, すなわち抗凝固療法を中心とした抗血栓療法である。

NVAF 患者の脳卒中リスク層別化スコアとして, CHADS₂ スコアが普及している。CHADS₂ スコアとは, うっ血性心不全 (Congestive heart failure), 高血圧 (Hypertension), 75 歳以上 (Age ≥ 75), 糖尿病 (Diabetes mellitus), 虚血性脳卒中または TIA の既往 (Stroke/TIA) の頭文字をとったもので, 脳梗塞または TIA の既往には 2 点, 残りの各項目にはそれぞれ 1 点を与えた合計点で算出される。この点数が増加するにつれて年間脳梗塞発症率がほぼ直線的に増加することが知られている。

CHADS₂ スコアの 0-1 点を低リスク, 2 点以上を中-高リスクと考え, 2 点以上では抗凝固療法が推奨されている。しかし, 0-1 点の低リスク患者は抗凝固療法を行わなくても

表 3 HAS-BLED スコア

高血圧 (Hypertension): 収縮期血圧 > 160 mmHg
腎・肝機能異常 (Abnormal renal or liver function): 各 1 点
腎機能異常: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン ≥ 2.26 mg/dL (200 μmol/L)
肝機能異常: 慢性肝障害 (肝硬変など) または検査値異常 (正常上限 2 倍超のビリルビン値, AST/ALT/ALP 正常上限の 3 倍超など)
脳卒中 (Stroke)
出血 (Bleeding): 過去の出血歴かつ/または出血傾向など
不安定な国際標準比 (Labile INRs): 不安定な/高値 INR または治療域内時間の不良: 60% 未満など
高齢者 (Elderly): 65 歳以上
薬剤とアルコール (Drug or alcohol): 各 1 点: 抗血小板薬や非ステロイド性抗炎症薬などの併用, またはアルコール依存症など

[Pisters R, Lane DA, et al: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010; 138: 1093-100.]

よいのかという問題があり, 低リスク患者を対象にさらなる層別化を行った CHA₂DS₂-VASc スコアが提唱された。CHADS₂ スコアの A (年齢 75 歳以上) を 2 点にして, それ以外に, 心筋梗塞の既往, 末梢動脈疾患, 大動脈プラーク (Vascular disease) があれば 1 点, 65 歳-74 歳 (Age) 1 点, 女性 (Sex category) 1 点を加えたスコアである。この新スコアでは 1 点の場合も抗凝固療法が推奨され (アスピリン 75-325 mg/日を投与可能), 0 点の場合はアスピリンか無治療で, むしろ無治療のほうが望ましいとされた。

また, 抗凝固療法を行う場合の大出血のリスク評価法として HAS-BLED スコアがある (表 3)。最大 9 点のスコアであり, 3 点以上は高リスク患者として, 抗凝固薬や抗血小板薬の導入に際して厳格な注意を喚起している。

1. 抗凝固薬

a. ワルファリン

a) NVAF のある脳梗塞または一過性脳虚血発作 (TIA) 患者の再発予防では, ワルファ

3

リンを投与してINRを2.0-3.0に維持することが推奨される。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR 1.6-2.6が推奨される。

- b) 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。
- c) 機械人工弁をもつ患者では、INR 2.0-3.0以下にならないようにコントロールすることが推奨される。
- d) ワルファリン治療開始の時期に関しては、脳梗塞発症後2週間以内が1つの目安となる。しかし大梗塞例や血圧コントロール不良例，出血傾向例など，投与開始を遅らせざるを得ない場合もある。
- e) ワルファリン禁忌例にはアスピリンが適応となるが，ワルファリンと比べてその効果は明らかに劣る。
- f) 出血時の対処が容易な処置・小手術（抜歯など）の施行時は，ワルファリンの内服続行が望ましい。消化管内視鏡検査・治療施行時は，ワルファリンを3-4日間休薬する。血栓・塞栓のリスクが低い症例における4-5日以内のワルファリン休薬では，ヘパリン投与などの橋渡し治療は通常行わない。血栓症や塞栓症のリスクが高い例では，脱水回避のための輸液，ヘパリン投与（橋渡し）などを症例に応じて考慮する。

処方例

ワルファリン錠(0.5・1・5 mg) 分1 夕食後。
INR値が目標治療域内になるように用量を調節する

b. ダビガトラン

従来，経口抗凝固薬はワルファリンのみであったが，わが国でも2011年より，直接トロンビン阻害薬であるダビガトランがNVAF患者に対して投与可能となった。ダビガトランは，ビタミンK非依存性であるため食物の影響を受け難く，薬剤相互作用も少なく，血液モニター不要である点でワルファリンに比べて投与しやすい薬剤である。

透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分未満），出血症状，臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6か月以内の出血性脳卒中を含む）のある患者に対しては禁忌である。

通常，成人には1回150 mgを1日2回経口投与する。なお，必要に応じて1回110 mgを1日2回投与に減量する〔中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50 mL/分）のある患者，P-糖蛋白阻害薬（ベラパミル，アミオダロン，キニジン，タクロリムス，シクロスポリン，クラリスロマイシンなど）を併用している患者，70歳以上の患者，消化管出血の既往を有する患者など〕。また，P-糖蛋白誘導薬（カルバマゼピン，リファンピシンなど）との併用によりダビガトランの血中濃度が低下することがあるので注意が必要である。

処方例

プラザキサカプセル(75 mg) 300 mg 分2
朝・夕食後

患者・家族への説明

- ・心原性脳塞栓症は，症状が重篤になりやすく，再発も起こしやすいことを家族に説明する。
- ・rt-PA 静注療法施行前には，本人もしくは家族に予想される効果および危険性を十分説明したうえで文書同意を得る。
- ・ワルファリンを内服している患者には，ビタミンKを含む食品を摂取するとワルファリンの効果が減弱するため，特にビタミンKを豊富に含む納豆，クロレラ，青汁は摂取しないように説明する。
- ・ワルファリン内服中に出血を伴う検査・治療が必要になった場合は，ワルファリンの中断などの対応について必ず主治医に相談するように説明する。

奇異性脳塞栓症

奇異性脳塞栓症とは，静脈系に生じた血栓が，卵円孔開存(patent foramen ovale: PFO)，心房中隔欠損，心室中隔欠損，肺動