

図4 TIA患者を診察するときに困ること

状でも、診察時に症状が消失しておりTIAが疑われる場合には「ただちに専門施設へ紹介する」は42.9%であり、「ただちにではないが専門施設に紹介する」と回答した施設36%とほぼ同数であった。この結果により、開業医は症状が消失している場合、TIAを緊急疾患として対応する割合が低くなっていることが示された。

専門病院との連携に関して(図4)、TIA患者診察時に困ることがあると回答した施設は70%であった。開業医と脳卒中専門病院の連携を不十分であるとする施設が多く、開業医はTIAの診断や紹介に関する情報の提供、受け入れ病院の体制の整備、良好な医療連携を希望していることが明らかになった。

本稿には示していないが、同じアンケート調査を名古屋地区でも施行しており、同様の結果を得た。すなわち今回のアンケート調査の結果はわが国の開業医の特徴を表している可能性があった。

3 TIA診療における開業医と脳卒中病院との医療連携に関する海外の報告

開業医から専門病院受診までの時間と予後の関係について、Rorhwellらが、EXPRESS(The Early use of existing PREventive Strategies for Stroke study)という試験で検討しており、TIAの早期診断・治療により、90日以内の脳卒中発症率が減少することが示された。またLavalleyらにより開業医と専門施設との医療連携を改善させることを目的としたTIAクリニックが開設され(SOS-TIA)、TIAクリニックにより90日以内の脳卒中発症率が減少することが示された。詳細はI-6(p.36)を参照されたい。

これらの報告より、適切な開業医と専門病院の連携があれば、脳卒中が予防でき、患者の予後が改善できる可能性が示された。

㊦ 開業医と脳卒中専門病院との医療連携に関する海外のガイドライン

アメリカでは、TIA の管理に関するガイドライン⁸⁾、ケアシステムに関するガイドラインが報告されており⁹⁾、開業医と専門病院の連携についても記載されている。1 週間以内に発症した TIA 患者を専門病院へ紹介することは望ましく、発作の頻度が増加するクレッシェンド TIA、症状が 1 時間以上持続する場合、50% 以上の症候性内頸動脈狭窄、心房細動などの心原性塞栓の原因がある場合、凝固亢進状態が存在する場合、脳卒中発症予測スコアが高値の場合には、入院が推奨されている。開業医と専門病院で、患者紹介や入院の適応基準を決めておくべきであり、頭部画像検査、血管評価、心臓検査、採血検査といった初期スクリーニング検査と、血管造影、経食道心エコー検査などの専門的な検査の適応についてのプロトコルの作成が推奨されている。

4 わが国における TIA クリニックの試み

筆者らは、TIA の開業医へのアンケート調査や過去の報告を基に、わが国における開業医と脳卒中専門施設との医療連携を改善させることを目的に、医療連携システムモデルを作成し試験運用を行った。開業医へ TIA に関するパンフレット(図 5)を配布し、開業医と専門医が直接電話相談できる TIA ホットラインシステムを導入した。紹介患者は、紹介日中に診察と頭部の画像検査を施行され、TIA と診断された場合、即日中に治療が開始された。3 カ月間の期間限定で行い、1 年前の同期間の紹介患者と比較した。システム開始後の TIA 疑いの患者紹介は 16 例であり、運用前は 10 例であった。発症当日中に来院した数は、運用後は 13 例(81%)、運用前は 3 例(30%)であり、TIA と最終診断したのは、運用後は 7 例(44%)、運用前は 2 例(20%)であった。TIA 以外の診断は頸椎症、失神、末梢性めまい、一過性全健忘などであった。筆者らの施設においても、TIA 診療において、開業医と専門施設の医療連携システムを構築することにより、紹介までの時間が短縮し、診断率が向上し、TIA 患者を多く抽出し、治療を開始することができた。

㊦ TIA 診療における医療連携の展望

わが国でのアンケート調査や、過去の報告により、開業医へ TIA に関する情報を明示し、専門病院は医療システムを整え、開業医が専門病院にスムーズに患者を紹介できる医療連携のシステムを構築することが必要であることが明らかになった。すでに、欧米では TIA の緊急診療体制が確立しつつあるが、わが国でも同様のシステムを用いることで、TIA 患者の治療開始までの時間が短縮される可能性が示された。欧米とわが国では医療環境が大きく異なるため、欧米のシステムをそのまま適応することは難しいが、欧米を参考にしながら、わが国の医療環境に則した独自の診断・治療システムを確立し、TIA 患者の脳卒中発症予防をより多くの患者に実践できることが望まれる。

■ 参考文献

- 1) Calanchini PR, et al. : Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. Iv. The reliability of diagnosis. *JAMA* 1977 ; 238 : 2029-2033
- 2) Kraaijeveld CL, et al. : Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1984 ; 15 : 723-725
- 3) Ferro JM, et al. : Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. *Stroke* 1996 ; 27 : 2225-2229

一過性脳虚血発作(TIA)患者さんをご紹介ください*

Q.一過性脳虚血発作(Transient Ischemic Attack:TIA)とは

■脳血管の閉塞による局所的な脳虚血が、一過性に起こる病態です。

■下記のような神経症状が一時的に出現し、

長くても24時間以内に消失します。

■治療しないで放置すると脳梗塞を発症する可能性が高い状態ですが、

早期に治療を開始するとそのリスクを軽減できます。

TIAの神経症状

1. 運動障害(片麻痺, 上・下肢の単麻痺)
2. 構音障害(呂律が回らない), 失語(言葉が出てこない・理解できない)
3. 感覚障害(半身のしびれ・感覚鈍麻)
4. 同名半盲(視野の半分が欠ける)
5. 一過性黒内障(一過性に片側の目が見えなくなる)

※上記以外の症状もありますので, ご不明な場合は気軽に御相談ください

TIAを疑う場合は即日ご連絡ください

TIAホットライン(直通) 

TEL:〇〇〇〇-××××(平日9:00-17:00)

*夜間窓口:06-〇〇〇〇-△△△△(脳内科当直医(休日勤務医)が対応します)

*TIA以外の脳卒中中はTEL:06-〇〇〇〇-△△△△(内線:〇〇〇〇(専門医療連携室)へ)

図5 開業医へ配布したTIAに関するパンフレット

- 4) Gibbs RG, *et al.* : Diagnosis and initial management of stroke and transient ischemic attack across UK health regions from 1992 to 1996 : Experience of a national primary care database. *Stroke* 2001 ; 32 : 1085-1090
- 5) Manawadu D, *et al.* : Emergency department or general practitioner following transient ischaemic attack? A comparison of patient behaviour and speed of assessment in England and Canada. *Emerg Med J* 2010 ; 27 : 364-367
- 6) Rothwell PM, *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
- 7) Lavalley PC, *et al.* : A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (sos-tia) : Feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 953-960
- 8) Johnston SC, *et al.* : National stroke association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 301-313
- 9) Johnston SC, *et al.* : National stroke association recommendations for systems of care for transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 872-877

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

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。

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場合は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

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。

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 <ul style="list-style-type: none"> 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、心房梗塞(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 <ul style="list-style-type: none"> 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

<p>A. 必須項目 塞栓源となりうる心疾患の検出</p> <p>B. 2次的項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 発症様式: 神経徴候の突発完成 他臓器への塞栓(既往、併発) 特徴的なCT, MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞 出血性梗塞(早期、皮質部広範、基底核部) 塞栓性閉塞に特徴的な脳血管造影所見 <ol style="list-style-type: none"> 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動、消失) 栓子陰影 <p>C. 補助的項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 一過性脳虚血発作(TIA): 異なる血管支配領域のTIAの前駆 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 CT, MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 境界明瞭な皮質梗塞 出血性梗塞(B3bの特徴以外のもの) 脳血管造影所見 <ol style="list-style-type: none"> アテローム硬化性病変の欠如 遠位分枝閉塞 梗塞巣の広がりや説明できる血管閉塞所見の欠如 <p>●確定診断: A+B 2項目以上, A+B 1項目+C 2項目</p> <p>●疑似診断: A+B 1項目, A+C 2項目以上</p>

(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バ注 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[®]リトリバーシステムが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タ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】

グリセロール注 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(Con-gestive 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	3
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点の場合に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

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(ペラピマル、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

ブラザキサカプセル(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

静脈瘻などの右左シャントを介して、脳動脈に流入して発症する脳塞栓症である。奇異性脳塞栓症の診断には、脳梗塞の存在と右左シャントの確認が必須であり、右左シャントの確認は経食道心エコー図検査や経頭蓋超音波検査で行う。

PFO を有する脳梗塞例の治療については、深部静脈血栓症がある場合はワルファリン療法(INR 2.0-3.0)が推奨される。深部静脈血栓症がない場合は、抗血小板療法を選択してもよい。卵円孔を外科的もしくは経カテーテル的に閉鎖する治療もあるが、その長期的予後や閉鎖後の抗血栓療法の指針に関するデータは十分ではない。

3 急性期脳卒中の診断と治療

①脳梗塞・TIAの臨床病型診断・治療

A 検査からのアプローチ

1 脳梗塞の病型分類

a NINDS CVD-III 分類¹⁾

- 1990年に米国の国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS) より発表された脳血管疾患分類第3版 (CVD-III).
- 脳梗塞は、①機序、②臨床的カテゴリー、③部位による症候、の3つの階層で分類され、臨床的カテゴリーでは、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の4つに分類されている。
- 今も広く用いられているが、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の具体的な診断基準が明記されていない。

b TOAST 分類²⁾ (表 1-24)

- 1993年に発表されたTOAST (Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment) 臨床試験で用いられた分類。
- 明確な基準が設定されているので、臨床現場では、NINDS CVD-III 分類のアテローム血栓性脳梗塞 (TOAST 分類では Large artery 梗塞に相当する)、心原性脳塞栓症を診断するための具体的な基準として準用されている。

2 病型診断のアルゴリズム (検査からのアプローチ)

a 頭部 CT, MRI 検査を行って脳梗塞巣を同定する

- 臨床症状としてラクナ症候群を呈し、穿通枝領域 (内包、放線冠、基底核、視床、橋など) に径1.5cm以下の梗塞を認めた場

表 1-24. TOAST 分類による脳梗塞病型分類のための診断基準
(文献 2 より改変)

特徴	梗塞サブタイプ			
	Large artery 梗塞	心原性 脳塞栓 症	ラクナ 梗塞	その他 の脳梗 塞
臨床症候 皮質, 小脳の障害 ラクナ症候群	+ -	+ -	- +	+/- +/-
画像 皮質, 小脳, 脳幹, 皮質下の 梗塞 (> 1.5cm) 皮質下, 脳幹部梗塞 (≤ 1.5cm)	+ -	+ -	- +/-	+/- +/-
検査所見 頭蓋外内頸動脈の狭窄* 塞栓源心疾患 その他の検査異常	+ - -	- + -	- - -	- - +

*頸動脈あるいは頭蓋内主幹動脈に、梗塞の責任病変と考えられるアテローム硬化に基づく50%以上の狭窄・閉塞が存在する。

その他の脳梗塞には、① Large artery 梗塞, 心原性脳塞栓症, ラクナ梗塞のいずれのカテゴリーにも相当せず、ほかに明らかな原因のある脳梗塞 (大動脈原性脳塞栓症, 脳動脈解離, もやもや病, 抗リン脂質抗体症候群, SLE・結節性多発動脈炎・側頭動脈炎・高安病などによる血管炎, 脳静脈洞血栓症, AT-III, プロテインC・S欠損症など), ② 2つ以上の原因が同時に存在してカテゴリーの確定が困難な脳梗塞, ③ 種々の検索を行っても原因不明の脳梗塞, の3種類が含まれる。

合は (原因となり得る心疾患や血管病変がなければ), ラクナ梗塞 [p.61] と診断する。ラクナ梗塞の場合, 病巣が検出できないこともある。

- アテローム血栓性脳梗塞 [p.58] は, ひとつの血管系支配領域に一致した脳梗塞巣を呈し, 皮質から皮質下に及ぶもの, 皮質下深部のみ, 境界域, 多発散在性小梗塞など梗塞巣の大きさや分布は多様である。
- 心原性脳塞栓症 [p.63] は, 境界明瞭な皮質梗塞を形成することが多く, 広汎で高度の脳浮腫や出血性梗塞を伴いやすい。異なる血管領域に多発することもある。

COPY 498-12873

b 頸動脈および経頭蓋超音波検査, MR angiography (MRA), CT angiography (CTA), 必要な場合はさらに脳血管造影検査によって脳血管評価を行う

- アテローム血栓性梗塞と診断するためには, 頸動脈あるいは頭蓋内主幹動脈に梗塞の責任病変と考えられるアテローム硬化に基づく50%以上の狭窄・閉塞を証明する必要がある。
- 閉塞血管の再開通所見が得られれば, 塞栓症の診断の決め手となる。
- 本邦では, 従来考えられていたよりも頭蓋内脳動脈解離 (特に椎骨動脈, 前大脳動脈) の頻度が高く, 特に, リスクファクターに乏しい若年者での頭痛, 頸部痛を伴う脳梗塞では, 積極的に動脈解離 [p.74] を疑って, MRA や脳血管造影検査による経時的な血管評価を行う必要がある。

c 胸部 X 線写真, 心電図, 経胸壁および経食道心エコー図検査によって心臓および大動脈弓部の評価を行う

- 心原性脳塞栓と診断するためには, 塞栓源心疾患 [p.66, 表 1-29] の検出が必須である。
- シヤント性心疾患による奇異性脳塞栓症を疑う場合は, 動脈血液ガス測定に加え, 肺血流シンチグラム, RI 静脈造影法や下肢静脈エコー検査にて, 肺塞栓や深部静脈血栓の検索を行う。

d 血液検査を行う

- 糖尿病, 脂質異常症などのリスクファクターの評価を行う。
- 凝血系マーカー (D-dimer, TAT など) をチェックする。
- 特に若年性脳梗塞の場合は, 抗カルジオリオピン抗体, ループスアンチコアグラントなどのリン脂質抗体 [p.77], プロテインC・Sなどの凝固阻止因子, 抗核抗体などの免疫学的検査 [p.261] を行う。

③ その他の脳梗塞について

- NINDS CVD-III 分類では, アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓症, ラクナ梗塞以外の脳梗塞は, すべてその他の脳梗塞に分類される。その他の脳梗塞には, ① 上記3つのいずれのカテゴリーにも相当せず, ほかに明らかな原因のある脳梗塞 (大動脈原性脳塞栓症, 脳動脈解離, もやもや病, 抗リン脂質抗体症候群, SLE・結節性多発動脈炎・側頭動脈炎・高安病などに

COPY 498-12873

よる血管炎、脳静脈洞血栓症、AT-III、プロテインC・S欠損症など）〔☞ p.70〕、②2つ以上の原因が同時に存在してカテゴリーの確定が困難な脳梗塞（たとえば、50%以上の頸動脈狭窄と心房細動がある症例など）、③種々の検索を行っても原因不明の脳梗塞〔☞ p.78〕、の3種類が含まれる。

- TOAST分類では、その他の原因の明らかな脳梗塞（上記①）と原因不明の脳梗塞（上記②と③を含む）に分けられている。
- 1990年以降、branch atheromatous disease (BAD)〔☞ p.71〕や大動脈原性脳塞栓症〔☞ p.70〕などの新しい分類概念が登場し、臨床現場での混乱が生じつつあるが、これらはその他の脳梗塞に分類する。

■文献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke. 1990; 21: 637-76.
- 2) Adams HP Jr, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993; 24: 35-41.

[上原敏志]

B 一過性脳虚血発作 (TIA)

a 定義

- 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) は従来、「24時間以内に消失する虚血による一過性の神経症状で、画像上での脳梗塞巣の有無は問わない」と定義されていた¹⁾。
- 2002年、米国TIAワーキンググループは、「神経症状がより短期間、典型的には1時間以内に消失し、かつ画像上脳梗塞巣が認められないもの」とする新しい定義を提案した〔2006年の米国心臓病協会 (AHA) / 米国脳卒中協会 (ASA) “脳梗塞およびTIA患者の再発防止のためのガイドライン”にもこの定義が記載された〕。
- 2009年に出されたAHA/ASA声明では、TIA診断基準を症状持続時間で区切ることはあまり意味がないと考え、「局所の脳、脊髄、網膜の虚血により生じる一過性神経学的機能障害

ICOPY 498-12873

表 1-25 TIA に特徴的でない症状, TIA とは考えがたい症状¹⁾

(1) TIA に特徴的でない症状	• 動揺性 (浮遊性) めまいのみ
• 椎骨脳底動脈系の他の症状を伴わない意識障害	• 嚥下障害のみ
• 強直性 and/or 間代性痙攣	• 構音障害のみ
• 身体のいくつかの領域にわたって遷延性に進行する症状	• 複視のみ
• 閃輝性暗点	• 便あるいは尿失禁
(2) TIA とは考えがたい症状	• 意識レベルの変動に伴う視力障害
• 感覚障害の進行	• 片頭痛に伴う局所症状
• 回転性めまいのみ	• 錯乱のみ
	• 健忘のみ
	• 失立発作 (drop attack) のみ

表 1-26 TIA の鑑別疾患²⁾

• 前兆のある片頭痛・片麻痺性片頭痛	• 低血圧に伴う失神・失神前状態
• てんかん発作	• 低血糖
• 一過性全健忘	• ナルコレプシー
• Ménière 症候群	• カタレプシー
• 過換気に関連した感覚症状	• 周期性四肢麻痺

で、画像上脳梗塞巣を伴っていないこと」を基準とする立場を示した²⁾。

b TIA 発症後早期の脳卒中発症リスク

- TIA は、従来考えられていた以上に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高い (90日以内に15~20%, うち約半数が2日以内)。

c 診断

- TIA の場合、来院時にはほぼ症状が消失していて、詳細な病歴、既往歴、合併症の聴取のみが診断の決め手となることが多い。表1-25にTIAに特徴でない症状およびTIAとは考えがたい症状、表1-26にTIAの鑑別疾患を示す。

d TIA 発症後早期の脳卒中発症リスクに関する予測尺度

- TIA 発症後早期の脳卒中発症リスクを予測する尺度として、ABCD²スコアが用いられている〔☞ p.271〕³⁾。
- ABCD²スコアは、A (Age), B (Blood pressure), C (Clinical features), D (Duration of symptoms), および D (Diabetes) の合計点で脳卒中中の発症リスクを評価するものである。点数が高いほどその後の脳卒中発症リスクは高い。DWI陽性所見の

ICOPY 498-12873

有無、大血管の動脈硬化病変の有無を加えることにより、TIA後の早期脳卒中発症リスクの予測精度をより高めることができるとの報告もある。

e TIA患者への対応に関するガイドライン

①米国脳卒中協会 (NSA) の TIA 管理のためのガイドライン⁴⁾

- 発症 24～48 時間の TIA: 血栓溶解療法や他の内科的治療の適応となる可能性があるため入院を考慮すべきであり、多発性で頻度が増加する症状 (クレッシェンド TIA) の場合も入院の必要がある。
- 発症後 1 週間以内の TIA: 常に注意を払う必要があり、クレッシェンド TIA の場合、
 - ①症状が 1 時間以上持続する場合
 - ② 50% 以上の頸動脈狭窄を伴う場合

表 1-27 TIA の急性期治療と脳梗塞発症防止に関するガイドライン (脳卒中治療ガイドライン 2009, 文献 5 より抜粋)

1. TIA を疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない (グレード A)。
2. TIA の急性期 (発症 48 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 (グレード A)。
3. 非心原性 TIA の脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン 75～150mg/日、クロピドグレル 75mg/日 (以上、グレード A)、シロスタゾール 200mg/日、チクロピジン 200mg/日 (以上、グレード B) である。必要に応じて降圧薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)、スタチンの投与も推奨される (グレード A)。
4. 非弁膜症性心房細動 (NVAf) を中心とする心原性 TIA の再発予防には、第一選択はワルファリンによる抗凝固療法 (目標 INR: 70 歳未満では 2.0～3.0, 70 歳以上では 1.6～2.6) である (前者グレード A, 後者グレード B)。
5. 狭窄率 70% 以上の頸動脈病変による TIA に対しては、頸動脈内膜剥離術 (CEA) が推奨される (グレード A)。狭窄率 50～69% の場合は年齢、性、症候などを勘案し CEA を考慮する (グレード B)。狭窄率 50% 未満の場合は、積極的に CEA を勧める科学的根拠に乏しい (グレード C1)。CEA 適応症例ではあるが、心臓疾患合併症、高齢など CEA ハイリスクの場合は、適切な術者による頸動脈ステント留置術 (CAS) を行ってもよい (グレード B)。
6. TIA および脳卒中発症予防に、喫煙 (グレード A)、適切な体重維持と運動の励行が推奨される (グレード C1)。飲酒は適量であればよい (グレード C1)。

COPY 498-12873

③心房細動のような心内塞栓源が存在する場合

④過凝固状態が存在する場合

⑤脳卒中発症の予測尺度であるカリフォルニアスコアや ABCD スコアが高い場合

は一般的に入院が推奨される。

- 初期評価のタイミングについては、最近生じた TIA を診断する医師および施設は CT/CT angiography, MRI/MR angiography, 超音波などの画像検査を当日行うべきであり、TIA が疑われ、入院しなかった患者には迅速な評価 (12 時間以内に CT または MRI, 心電図, 頸動脈超音波) を行うべきである。

②AHA/ASA 声明²⁾

- 72 時間以内に TIA のイベントがあった場合は、ABCD² スコアが 3 点以上、もしくは 0～2 点でも、2 日以内に外来で診断的精密検査が完了できない場合は入院させるのが妥当である。

③わが国のガイドライン⁵⁾

- 脳卒中治療ガイドライン 2009 の中の「TIA の急性期治療と脳梗塞発症防止」の項を表 1-27 に示す。

■文献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke. 1990; 21: 637-76.
- 2) Easton JD, 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: 2276-93.
- 3) Johnston SC, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. Lancet. 2007; 369: 283-92.
- 4) Johnston SC, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. Ann Neurol. 2006; 60: 301-13.
- 5) 阿部康二. TIA の急性期治療と脳梗塞発症防止. In: 篠原幸人, 他, 編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京: 協和企画; 2009. p.78-84.

[上原敏志]

COPY 498-12873

16

一過性脳虚血発作は救急疾患か？

上原敏志

400字で
言い切ると

早期診断・治療が肝心な救急疾患！
TIAは

▶一過性脳虚血発作(TIA)は、症状が短時間で自然に消失するため軽視されがちである。

1 p97

▶TIAは、従来考えられていた以上に短期間のうちに完成型脳卒中を発症するリスクが高い。

▶症候性の頸動脈あるいは頭蓋内動脈狭窄例においては、脳卒中例よりもむしろTIA例のほうがその後の脳卒中発症率が高い。

▶TIAや軽症脳卒中に特化した専門クリニック、24時間態勢でTIAを受け入れるシステムなどの新しい救急診療体制でTIA後早期に診断・治療を行えば、脳卒中発症リスクが劇的に改善することが相次いで報告されている。

2 p99

▶海外では、TIAを救急疾患の対象とし、脳卒中発症を水際で予防しようというコンセプトが急速に浸透してきている。

▶TIA後短期間で発症するリスクの高い脳卒中を予防するという意味では、脳卒中発症後の急性期治療および再発予防以上に重大な問題であり、TIA後早期の診断・治療はきわめて重要である。

3 p99

1

TIA 後早期の脳卒中発症リスクは高い

- TIA 発症後 90 日以内の脳卒中発症リスクは 15~20% でその約半数は 2 日以内であることが示されています¹⁾。
- 英国の一般住民を対象とした前向き観察研究である Oxford Vascular Study (OX-VASC) によると、TIA 後 24 時間以内の脳卒中発症率は 5.1% であり、1 カ月以内に発症した全脳卒中の 42% を占めていました (図 1)²⁾。
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) による症候性頸動脈高度狭窄 (70~99%) 例の内科的治療群のデータ解析では、2 日および 3 カ月以内の脳卒中発症率は hemispheric stroke 例よりも hemispheric TIA 例のほうが高いことが示されました (図 2)³⁾。
- 症候性頭蓋内動脈狭窄症例におけるワルファリンとアスピリンの脳卒中再発抑制効果を比較検討した WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) 試験のサブ解析では、脳卒中例よりも TIA 例において 7 日、30 日、90 日以内の狭窄病変領域の脳卒中発症率が高いという結果でした (図 3)⁴⁾。
- TIA 患者の 2.6% が 90 日以内に重大な心血管イベント (心筋梗塞, 不安定狭心症もしくは心室性不整脈) で入院したという報告もあります⁵⁾。

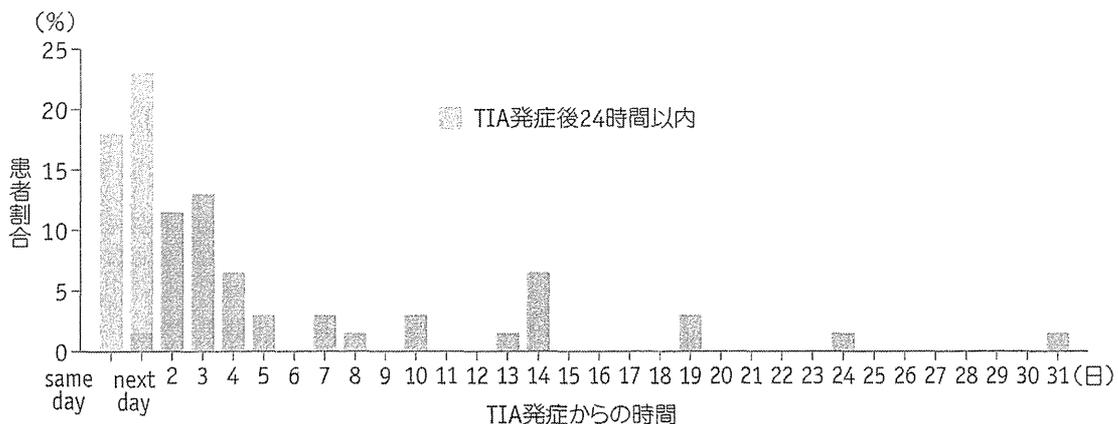


図 1 ▶ TIA 後 1 カ月以内に脳卒中を発症した全患者における TIA 発症から脳卒中発症までの時間

(文献 2 より引用)

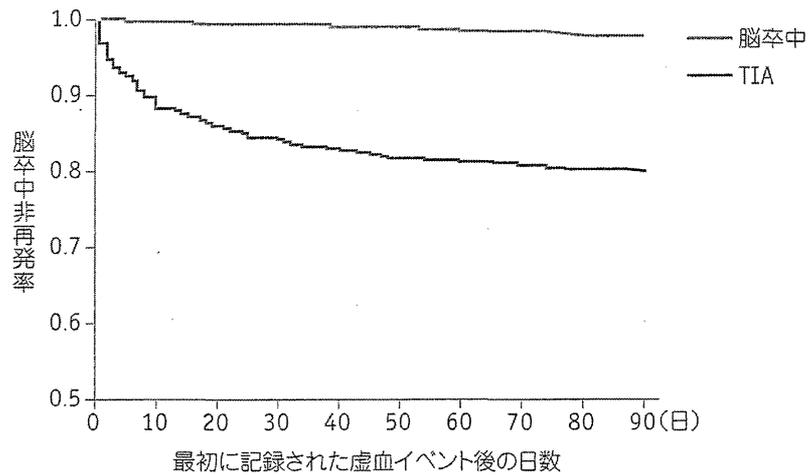


図2 ▶ 脳卒中およびTIA発症後の狭窄病変側脳卒中非再発率

NASCET試験の症候性頸動脈高度狭窄(70~99%)例の内科的治療群のデータ解析。hemispheric stroke例の2日および3カ月以内の脳卒中発症率は0%と2.3%であったのに対して、hemispheric TIA例ではそれぞれ5.5%と20.1%であった。(文献3より引用)

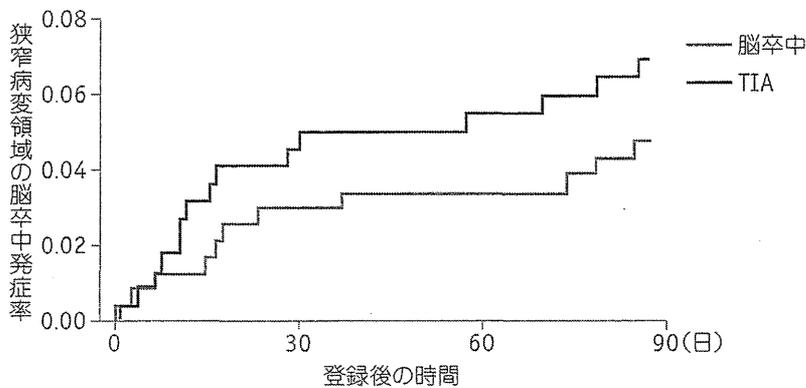


図3 ▶ 症候性頭蓋内動脈狭窄例における狭窄病変領域の脳卒中発症リスク

WASID試験のサブ解析。脳卒中例における7日、30日、90日以内の狭窄病変領域の脳卒中発症率が1.3%、3.0%、4.7%であったのに対して、TIA例における脳卒中発症率はそれぞれ1.4%、4.5%、6.9%であった。

(文献4より引用)

ここがポイント

- ▶ 最近の研究により、TIAは、従来考えられていた以上に短期間で完成型脳卒中を発症するリスクが高いことが明らかになってきた。
- ▶ 症候性の頸動脈および頭蓋内動脈狭窄例においては、脳卒中例よりもむしろTIA例のほうがその後の脳卒中発症率が高い。
- ▶ TIA発症後は、脳卒中のみならず心血管イベント発症のリスクもある。

2 TIA後の早期診断・治療がその後の脳卒中発症を著しく減少させる

- 英国で行われた、TIAおよび軽症脳卒中患者を対象としたEXPRESS (Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke) 試験で、早期診断・治療により脳卒中発症リスクが80%低減することが示されました⁶⁾。
- フランスからの報告では、専門家がTIA患者を24時間態勢で受け入れるシステム (SOS-TIA; A transient ischemic attack clinic with round-the-clock access) を構築して24時間以内にTIAの治療を開始すれば、その後の脳卒中発症を著しく減少できることが明らかにされました⁷⁾ (ABCD²スコアから予測された90日以内の脳卒中発症率は5.96%でしたが、実際の脳卒中発症率は1.24%でした)。

ここがポイント

- ▶ TIAや軽症脳卒中に特化した専門クリニック、24時間態勢でTIAを受け入れるシステムなどの新しい救急診療体制によりTIA後早期に診断・治療を行えば、脳卒中発症リスクが劇的に改善することが欧州より相次いで報告された。
- ▶ 海外では、TIAを救急疾患の対象として脳卒中を水際で予防しようというコンセプトが急速に浸透してきている。

3 TIAは軽視されがち

- 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 (主任研究者: 峰松一夫) が行った一般市民1万人を対象としたWebによるアンケート調査では、片麻痺、失語や単眼の視力消失が持続している場合は「すぐに医療機関を受診する」との回答率が約9割であったのに対して、症状が一過性 (10分もしくは60分で消失) の場合は約5~6割でした⁸⁾。
- TIA発症後の医療機関受診状況に関する英国からの報告によると、一般開業医が休みである夜間や週末に発症すると医療機関受診が有意に遅く、また、TIA患者は脳卒中患者よりも救急車を利用することが少なかったという結果が示されました⁹⁾。
- 上記峰松班が行った一般開業医を対象としたアンケート調査では、脳卒中やTIAを疑う患者が受診した際の対応について、「1時間前に発症し、診察時にも症状が持続

している場合」は、「直ちに脳卒中専門施設に紹介する」との回答が85.1%を占めていましたが、「診察時には症状が消失している場合」は、「直ちに脳卒中専門施設に紹介する」との回答が42.9%に減り、「直ちにではないが脳卒中専門施設に紹介する」との回答が36.8%という結果でした(図4)⁸⁾。

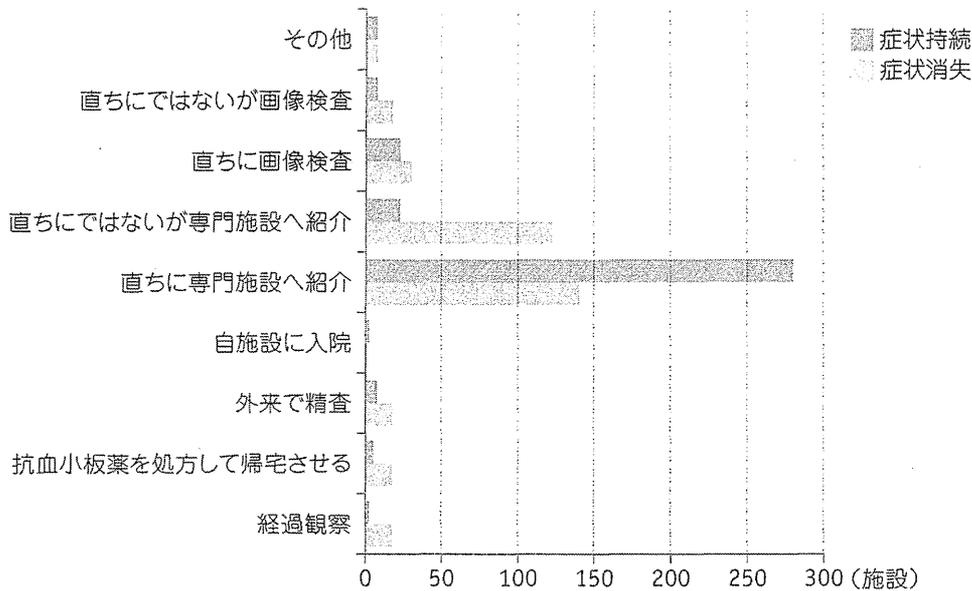


図4 ▶ 診察時に神経症状が持続している患者および消失している患者への対応
大阪府北部地域の一般開業医を対象としたTIA診療に関するアンケート調査。

(文献8より引用)

ここがポイント

- ▶ 一般市民や開業医を対象としたアンケート調査の結果から、TIAが救急疾患であるという認識が脳梗塞に比べて低いことが示唆された。
- ▶ TIA後の早期診断・治療は、まず一般市民がTIAを発症した際に医療機関を早期受診することから始まる。
- ▶ TIAが救急疾患であることを一般市民に啓発することが必要である。
- ▶ 一般開業医がTIAを救急疾患と認識するとともに、TIA診療における一般開業医と脳卒中専門施設との間の連携を良くすることが重要である。



- ▶ TIA例では、最初に一般開業医を受診する場合が少ないため、TIA診療における一般開業医と脳卒中専門施設との間の連携はきわめて重要である。
- ▶ 一般開業医がTIA例の診断や紹介に困らないような医療システムの確立や専門施設の受け入れ体制の整備が必要である。

● 文献

- 1) Wu CM, et al: Arch Intern Med 167:2417-2422, 2007.
- 2) Chandratheva A, et al: Neurology 72:1941-1947, 2009.
- 3) Eliasziw M, et al: CMAJ 170:1105-1109, 2004.
- 4) Ovbiagele B, et al: Arch Neurol 65:733-737, 2008.
- 5) Elkins JS, et al: Arch Neurol 59:1437-1441, 2002.
- 6) Rothwell PM, et al: Lancet 370:1432-1442, 2007.
- 7) Lavalley PC, et al: Lancet Neurol 6:953-960, 2007.
- 8) 峰松一夫:平成22年度厚生労働科学研究 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.平成22年度総括・分担研究報告書,2011.
- 9) Sprigg N, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:871-875, 2009.

Introduction

Toyoda K (ed): Brain, Stroke and Kidney.
Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 179, pp 1–6 (DOI: 10.1159/000346944)

Cerebrorenal Interaction and Stroke

Kazunori Toyoda

Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,
Suita, Osaka, Japan

Abstract

Beyond the original meaning of chronic kidney disease (CKD) as high-risk state for future dialysis, CKD is now known as an established risk factor for cardiovascular diseases. Stroke is a major player of cardiovascular disease and has deep two-way relationships with CKD. CKD is an evident risk factor for stroke. Meta-analyses of cohort studies and trials indicate that proteinuria/albuminuria increases the risk of stroke by 71–92%, and reduced glomerular filtration rate increases the risk by 43%. In addition, CKD has a strong relationship with subclinical brain damage including white matter changes, microbleeds, cognitive impairment, and carotid atherosclerosis. CKD is prevalent in acute stroke patients; patients with estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m² or proteinuria amounted to 46% of total ischemic stroke patients and 39% of total intracerebral hemorrhage patients in our institute. Acute and chronic management of stroke are influenced by CKD. Therapeutic effects of several antithrombotic and thrombolytic agents, including recently-developed novel oral anticoagulants, are affected by renal function. Moreover, reduced glomerular filtration rate is independently associated with increased 1- and 10-year mortalities in the end. Stroke also has deep relationships with end-stage kidney disease. Stroke occurs much more commonly in dialysis patients than general population or CKD patients without need for dialysis. The triggers of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with end-stage kidney disease include special characteristics unique to dialysis, such as drastic hemodynamic change, dialysate and anticoagulants, and vascular calcification. As cohorts of dialysis patients become older, more hypertensive, and more diabetic than before, stroke become more prevalent and more serious events in dialysis clinics. Now, clinicians should have much interest in the association between CKD and cerebrovascular diseases, so-called the cerebro-renal interaction.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

More than ten years have passed since the National Kidney Foundation in the United States first advocated the concept of chronic kidney disease (CKD) [1], and it is now seen as a major public health problem. According to the 2002 ver-

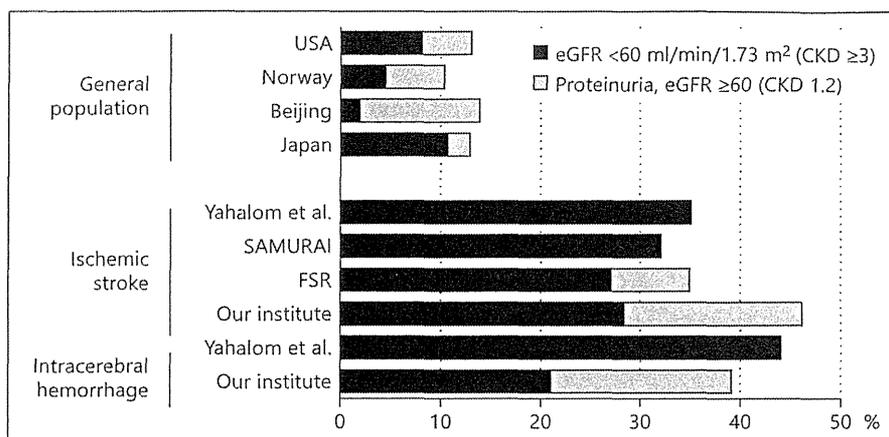


Fig. 1. The prevalence of eGFR <60 ml/min/1.73 m² or proteinuria in both the general population and stroke patients. Cited from refs. 2–5 and 12–14. Note that both eGFR and proteinuria in stroke patients were measured during the acute stage of stroke, and thereby might have been affected by stroke damage.

sion of the guideline, the prevalence estimates of CKD in the United States (1999–2004) were as follows [1]: 1.8% (95% CI 1.4–2.3%) for stage 1 (estimated glomerular filtration rate (eGFR) >90 ml/min/1.73 m² and albuminuria); 3.2% (95% CI 2.6–3.9%) for stage 2 (GFR 60–89 ml/min/1.73 m² and albuminuria); 7.7% (95% CI 7.0–8.4%) for stage 3 (GFR 30–59 ml/min/1.73 m²), and 0.35% (0.25–0.45%) for stage 4 (GFR 15–29 ml/min/1.73 m²) [2]. Estimates were 2.7 ± 0.3, 3.2 ± 0.4, 4.2 ± 0.1, and 0.2 ± 0.01%, respectively, in Norway (1995–1997) [3]; 7.4% (95% CI 6.9–7.8%), 4.7% (4.4–5.1%), 1.8% (1.5–2.0%), and none, respectively, in Beijing [4], and 0.6, 1.7, 10.4, and 0.2% (including CKD stage 5 without dialysis), respectively, in Japan (2005) [5] (fig. 1). Thus, more than one tenth of the general population worldwide is estimated to have CKD, and its prevalence increases dramatically with age.

Beyond the original meaning of CKD as a high-risk state for future dialysis, CKD is now known to be an established risk factor for cardiovascular diseases. This message was clarified by the Kaiser Permanente Renal Registry involving more than one million adults [6]. An independent, graded association was observed between a reduced eGFR and the risk of death and cardiovascular events including stroke. Since then, many studies have proven the positive association of CKD with risk and outcomes of cardiovascular disease. The reason for the positive association is partly the high prevalence of traditional cardiovascular risk factors in CKD patients. In addition, nontraditional risk factors, including endothelial dysfunction, maladaptive arterial remodeling,

homocysteinemia, coagulation disorders, impaired endothelial release of tissue plasminogen activator (t-PA), extravascular coagulation, anemia, and higher levels of inflammatory cytokines and oxidative stress, seem to increase the risk of cardiovascular disease. In 2008, a consensus conference on cardio-renal syndromes was held to identify and classify dysfunction of the heart and kidneys whereby acute or chronic dysfunction in one organ induces acute or chronic dysfunction in the other organ [7]. Now, cardiologists cannot overlook CKD.

Stroke is a major player in cardiovascular disease and it has strong two-way relationships with CKD. Nevertheless, clinicians are often more indifferent to the association between CKD and cerebrovascular diseases, the so-called cerebrorenal interaction, than the cardio-renal interaction [8]. For example, cerebrovascular disease was rarely discussed in the lengthy *Contributions to Nephrology* series. This may be due to the fact that both renal and cerebral pathophysiologies are quite difficult for nonexperts to grasp and fully understand. Therefore, we have prepared this volume entitled 'Brain, stroke, and kidney'.

Now, let us think about the cerebrorenal interaction, particularly with respect to stroke. First, the glomerular afferent arterioles of the juxtamedullary nephrons and the cerebral perforating arteries share an anatomical feature. These small, short vessels directly arise from large high-pressure arteries, and are thus exposed to high pressure. They have to maintain a strong vascular tone in order to provide a large pressure gradient over a short distance [9]. Severe hypertensive vascular damage occurs first in such strain vessels. Since albuminuria reflects glomerular damage distal to the juxtamedullary afferent arterioles, albuminuria may also be an early sign of damage to the cerebral perforating arteries.

Second, CKD is an evident risk factor for stroke. Meta-analyses of both cohort studies and trials indicate that proteinuria/albuminuria increases the risk of stroke by 71–92% [10], and reduced eGFR (<60 ml/min/1.73 m²) increases the risk by 43% [11]. In addition, CKD has a strong relationship with subclinical brain damage, including white matter changes, microbleeds, cognitive impairment, and carotid atherosclerosis. Of these, cognitive impairment and dementia are becoming as serious a burden as stroke worldwide.

Third, CKD is prevalent in acute stroke patients. Patients with eGFR <60 ml/min/1.73 m² based on the creatinine level during acute stroke accounted for 35% of total ischemic stroke patients and 44% of total intracerebral hemorrhage (ICH) patients in an Israeli hospital [12], and 32% of total patients receiving intravenous recombinant t-PA from the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry in Japan

[13]. Patients with eGFR <60 ml/min/1.73 m² or proteinuria accounted for 46% of total ischemic stroke patients and 39% of total ICH patients in our institute and 34.9% of total ischemic stroke patients in the Fukuoka Stroke Registry [14] (fig. 1).

Fourth, acute and chronic stroke management strategies are influenced by CKD. A good example of this is the recently developed novel oral anticoagulants. Atrial fibrillation is a major risk factor for initial and recurrent stroke. To judge the indications and dosage of dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke patients having atrial fibrillation, many neurologists are now familiar with the Cockcroft-Gault equations. Therapeutic effects of other antithrombotic and thrombolytic agents also seem to be affected by renal function. For example, in our multicenter SAMURAI rt-PA Registry [13], reduced eGFR was associated with early symptomatic ICH, mortality, and a modified Rankin scale score ≥ 4 at 3 months after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients.

Fifth, reduced eGFR is independently associated with increased 1- and 10-year mortalities [12, 15]. Two groups reported that proteinuria, but not a reduced eGFR, was associated with a poor functional outcome after ischemic stroke [14, 16]. Thus, the kidneys cannot be ignored by stroke neurologists.

Stroke also has strong relationships with end-stage kidney disease (ESKD). Stroke and other cardiovascular diseases occur much more commonly in dialysis patients than in the general population or in CKD patients who do not require dialysis [17, 18]. The triggers for ischemic and hemorrhagic strokes in ESKD patients include traditional cardiovascular risk factors, CKD-related nontraditional risk factors, and special characteristics unique to dialysis, such as drastic hemodynamic change, dialysate, anticoagulants, and vascular calcification. As cohorts of dialysis patients become older, more hypertensive, and more diabetic than before, strokes become more prevalent and more serious events in dialysis clinics. Strokes in ESKD patients pose problems, such as the contraindication to some pharmacotherapy (like dabigatran) and the difficulty of continuing dialysis under good conditions when severe neurological deficits remain. Though thrombolysis is not contraindicated for ESKD patients, even thrombolysis experts often have had limited experience with this therapy for ESKD patients [19].

In this volume, clinical and epidemiological specialists on 'Brain, stroke and kidney' present superb reviews for clinicians. I hope that you, the reader, enjoy this collection and that it promotes both further understanding and multidisciplinary collaboration between nephrologists and neurologists.