

Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke [Revised version 2023]

# 脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂2023]

編集：日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会（改訂2023）

ここに公開する『脳卒中治療ガイドライン 2021（改訂2023）』の66項目を、  
『脳卒中治療ガイドライン 2021』の該当項目と差し換えます。

2023年6月30日

一般社団法人日本脳卒中学会 理事長 小笠原邦昭

一般社団法人日本脳卒中学会

脳卒中ガイドライン委員会（改訂2023）委員長 黒田 敏

脳卒中ガイドライン委員会（2021）委員長 宮本 享

---

## 【引用文献の表示】

- ◆改訂2023 策定に当たり追加した引用文献の番号は「追●）」と表示した。
- ◆改訂2023 策定に当たり削除した引用文献の番号は欠番とした。

---

## 【転載許諾、二次利用】

『脳卒中治療ガイドライン 2021（改訂2023）』の内容を無断で複製・転載することを禁じます。転載許諾、二次利用などの申請については日本脳卒中学会ホームページ（<https://www.jsts.gr.jp/>）を参照してください。

---

# 『脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂2023]』 の発刊に寄せて

一般社団法人日本脳卒中学会  
脳卒中ガイドライン委員会(改訂2023) 委員長  
富山大学脳神経外科 教授

黒田 敏

「脳卒中治療ガイドライン」は2004年に初めて発刊されて以来、2009年、2015年と数年ごとに全面改訂されてきた。しかし、2000年代半ば以降、この分野ではt-PA静注療法、機械的血栓回収療法、脳動脈瘤に対する血管内治療などの治療手段が矢継ぎ早に開発されて、新たな知見が発信されるスピードが急速に増しており、5～6年ごとの改訂では治療概念の変化をいち早くガイドラインに反映させることが困難となってきた。そこで、「脳卒中治療ガイドライン2015」を発刊した際、2年ごとに新たなエビデンスを「追補」して、最新のエビデンスをできるだけ早くガイドラインに反映させることとした。その結果、発刊されたのが〔追補2017対応〕、〔追補2019対応〕であることは周知の通りである。

2021年7月に全面改訂した「脳卒中治療ガイドライン2021」を策定した際も、発刊時から2年ごとに最新エビデンスを追補することを基本方針とした。今回は、従来の追補版策定の手法に則って2020年1月から2021年12月までの2年間に発表された日本語、英語の論文のうち、「レベル1のエビデンス」、「レベル3以下だったエビデンスがレベル2となっていて、かつ、特に重要と考えられるもの」を採用する方針とした。文献検索は、これまでと同様、一般財団法人国際医学情報センターに委託した。ただし、2022年1月以降に発表された論文でも、特に重要と考えられた論文はハンドサーチ文献として引用した(例:遅発性脳血管攣縮の治療におけるクラゾセタン)。また、エビデンスレベル1、2には該当しない層別解析や日本から発信された重要な内容の論文についても、脳卒中ガイドライン委員会での審議を経て例外として一部引用した(例:RESCUE-Japan LIMITの二次解析論文)。

今回は従来通り〔追補2023対応〕とせず、〔改訂2023〕としたことについて説明を加えたい。今回の策定作業を通してガイドライン全体を再度精査したところ、直近の2年間に新たなエビデンスの報告はないものの、一部の項目で推奨度が現実と乖離していると考えられるものが散見された。たとえば、これまでは（1）出血脳動静脈奇形、そして（2）症候性もしくは脳血管撮影にて脳皮質静脈への逆流を認める硬膜脳動静脈瘻に対する治療については、そのエビデンスレベルが低いために「考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル低）」とせざるを得なかった。しかし、リアルワールドではこれらの病態あるいは疾患に対する治療は既に広く一般化しており、治療そのものを考慮しないことによって患者に不利益をもたらす可能性が危惧された。今後もこれらの疾患あるいは病態を対象としたランダム化臨床試験が実施される可能性はきわめて低いと考えられ、今回の「追補」版を策定するに際して、推奨度を変更すべきところは変更することとした。その可否については脳卒中ガイドライン委員会、各章の班長との間で十分に議論を重ねたつもりである。今回は〔追補2023対応〕とはせず、〔改訂2023〕と命名した所以である。

今回の「脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂2023〕」が、脳卒中に苦しむ患者を一人でも多く救うための一助になることを祈念している。

2023年5月 雪融けが進む立山を望みながら記す。

表 1 引用文献のエビデンスレベルに関する本委員会の分類 (2021)

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence — 和訳

質問	ステップ1 (レベル1*)	ステップ2 (レベル2*)	ステップ3 (レベル3*)	ステップ4 (レベル4*)	ステップ5 (レベル5*)
その問題はどの程度よくあるのか?	特定の地域かつ最新のランダム化サンプル調査 (または全数調査)	特定の地域での照合が担保された調査のシステマティックレビュー**	特定の地域での非ランダム化サンプル**	症例集積**	該当なし
この診断検査またはモニタリング検査は正確か? (診断)	一貫した参照基準と盲検化を適用した横断研究のシステマティックレビュー	一貫した参照基準と盲検化を適用した個別の横断的研究	非連続的研究、または一貫した参照基準を適用していない研究**	症例対照研究、または質の低いあるいは非独立な参照基準**	メカニズムに基づく推論
治療を追加しなければどうなるのか? (予後)	発端コホート研究のシステマティックレビュー	発端コホート研究	コホート研究またはランダム化試験の比較対照群*	症例集積研究または症例対照研究、または質の低い予後コホート研究**	該当なし
この介入は役に立つのか? (治療利益)	ランダム化試験またはn-of-1試験のシステマティックレビュー	ランダム化試験または劇的な効果のある観察研究	非ランダム化比較コホート/追跡研究**	症例集積研究、症例対照研究、またはヒストリカルコントロール研究**	メカニズムに基づく推論
よくある被害はどのようなものか? (治療被害)	ランダム化試験のシステマティックレビュー、ネステッド・ケース・コントロール研究のシステマティックレビュー、問題が提起されている患者でのn-of-1試験、または劇的な効果のある観察研究	個別のランダム化試験または (例外的に) 劇的な効果のある観察研究	一般にみられる被害を特定するのに十分な症例数がある場合、非ランダム化比較コホート/追跡研究 (市販後調査) (長期的被害については、追跡期間が十分でなければならない)**	症例集積研究、症例対照研究、またはヒストリカルコントロール研究**	メカニズムに基づく推論
まれにある被害はどのようなものか? (治療被害)	ランダム化試験またはn-of-1試験のシステマティックレビュー	ランダム化試験または (例外的に) 劇的な効果のある観察研究			
この (早期発見) 試験は価値があるか? (スクリーニング)	ランダム化試験のシステマティックレビュー	ランダム化試験	非ランダム化比較コホート/追跡研究**	症例集積研究、症例対照研究、またはヒストリカルコントロール研究**	メカニズムに基づく推論

\* 試験間での不一致、または絶対的な効果量が極めて小さいと、レベルは試験の質、不正確さ、間接性 (試験のPICOが質問のPICOに合致していない) に基づいて下がる可能性がある。効果量が大いいか、または極めて大きい場合には、レベルは上がる可能性がある。

\*\* 従来通り、一般にシステマティックレビューのほうが個別試験よりも好ましい。

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.  
[http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/12LPM0488\\_CEBM-LoE-2-1\\_和訳.pdf](http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/12LPM0488_CEBM-LoE-2-1_和訳.pdf)

## [引用文献]

- 1) <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-Introduction-2.1.pdf>
- 2) <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-Background-Document-2.1.pdf>

表 2 推奨文のエビデンスレベルに関する本委員会の分類 (2021)

エビデンスレベル	定義
高	良質な複数RCTによる一貫したエビデンス、もしくは観察研究などによる圧倒的なエビデンスがある。今後の研究により評価が変わることはまずない。
中	重要なlimitationのある(結果に一貫性がない、方法論に欠陥、非直接的である、不精確である)複数RCTによるエビデンス、もしくは観察研究などによる非常に強いエビデンスがある。もしさらなる研究が実施された場合、評価が変わる可能性が高い。
低	観察研究、体系化されていない臨床経験、もしくは重大な欠陥をもつ複数RCTによるエビデンス。あらゆる効果の推定値は不確実である。

[引用文献]

1) <https://www.uptodate.com/ja/home/grading-tutorial#>

2) Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 53S-70S.

表 3 推奨度に関する本委員会の分類 (2021)

推奨度	定義	内容
A	強い推奨	行うよう勧められる 行うべきである
B	中等度の推奨	行うことは妥当である
C	弱い推奨	考慮しても良い 有効性が確立していない
D	利益がない	勧められない 有効ではない
E	有害	行わないよう勧められる 行うべきではない

## 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会（改訂 2023） 担当一覧

\*五十音順に掲載、所属は 2023 年 4 月時点のもの。

### 委員長

黒田 敏 富山大学脳神経外科／教授

### 副委員長

北園 孝成 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学／教授  
中瀬 裕之 平成記念病院／院長補佐

### 臨床疫学担当委員

板橋 亮 岩手医科大学内科学講座脳神経内科・老年科分野／教授

### 脳卒中一般

#### 班長

伊藤 義彰 大阪公立大学大学院医学研究科脳神経内科学／教授

### 脳梗塞・TIA

#### 班長

井口 保之 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／教授

#### 副班長

古賀 政利 国立循環器病研究センター脳血管内科／部長

#### 委員

塩川 芳昭 富士脳障害研究所附属病院／病院長  
井上 学 国立循環器病研究センター脳血管内科・脳卒中集中治療科／特任部長  
石上 晃子 国立循環器病研究センター脳血管内科  
高下 純平 国立循環器病研究センター脳血管内科  
小松 鉄平 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／講師  
坂井健一郎 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／講師  
作田 健一 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／講師  
佐藤 健朗 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／助教  
塩澤 真之 国立循環器病研究センター脳血管内科  
高橋潤一郎 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／助教  
田中 寛大 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科  
中富 浩文 杏林大学医学部脳神経外科／主任教授  
福田 真弓 国立循環器病研究センターデータサイエンス部・脳血管内科／室長  
三村 秀毅 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／准教授  
三輪 佳織 国立循環器病研究センター脳血管内科／医長  
山上 宏 大阪医療センター脳神経内科／科長  
吉村 壮平 国立循環器病研究センター脳血管内科／医長

### 脳出血

#### 班長

高木 康志 徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科分野／教授

#### 副班長

大槻 俊輔 近畿大学病院救急災害センター脳卒中センター／センター長、  
総合医学教育研修センター／副センター長

#### くも膜下出血

班長	木内 博之	山梨大学医学部脳神経外科／教授
委員	橋本 幸治	山梨大学医学部脳神経外科／学部内講師
	吉岡 秀幸	山梨大学医学部脳神経外科／講師
	若井 卓馬	山梨大学医学部脳神経外科／学部内講師

#### 無症候性脳血管障害

班長	高橋 淳	近畿大学医学部脳神経外科／主任教授
副班長	猪原 匡史	国立循環器病研究センター脳神経内科／部長

#### その他の脳血管障害

班長	岡田 靖	九州医療センター／副院長
副班長	高橋 淳	近畿大学医学部脳神経外科／主任教授
	中瀬 裕之	平成記念病院／院長補佐
委員	足立 智英	東京都済生会中央病院総合診療内科／部長、脳神経内科／医長
	伊藤 康幸	平成とうや病院脳神経内科
	稲富雄一郎	済生会熊本病院脳神経内科／副部長
	植田 光晴	熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学講座／教授
	遠藤 英徳	東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野／教授
	大屋 祐輔	琉球大学病院／病院長
	勝又 雅裕	慶應義塾大学医学部神経内科／助教
	木村 尚人	岩手県立中央病院／脳神経センター長、脳神経外科／科長
	崎間 洋邦	琉球大学病院循環器・腎臓・神経内科学／講師
	佐藤 健一	仙台医療センター脳神経外科／科長
	下山 隆	日本医科大学脳神経内科／講師
	新堂 晃大	三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学／教授
	高橋 慎一	埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科／教授
	富本 秀和	三重大学大学院医学系研究科／特定教授、三重県済生会明和病院／院長
	中川 一郎	奈良県立医科大学脳神経外科・脳卒中センター／病院教授
	西川 祐介	名古屋市立大学脳神経外科／助教
	間瀬 光人	名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学／教授、同大学病院／病院長
	吉田 和道	滋賀医科大学脳神経外科／教授

#### 亜急性期以後のリハビリテーション診療

班長	角田 亘	国際医療福祉大学医学部リハビリテーション医学教室／教授
副班長	伊藤 義彰	大阪公立大学大学院医学研究科脳神経内科学／教授

※日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(改訂2023)の構成員は、日本医学会が定める診療ガイドライン策定参加資格ガイドラインに則りconflict of interest(COI)に関する自己申告を行い、各委員の申告内容を同ガイドラインに照らして委員長が判断した結果に従って、CPG策定プロセスに参画しています。

COI自己申告の内容は、日本脳卒中学会ホームページ(<https://www.jsts.gr.jp/>)の〈脳卒中治療ガイドライン〉で公開しています。



## 『脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2023〕』 策定協力

\*五十音順に掲載、所属は 2023 年 4 月時点のもの。

### 医学専門家

江面 正幸 仙台医療センター／院長  
薬師寺祐介 関西医科大学神経内科学講座／主任教授

### 日本脳卒中学会

#### 理事長

小笠原邦昭 岩手医科大学脳神経外科学講座／教授、同大学附属病院／病院長

### 日本脳卒中学会 ガイドライン改訂委員会

#### 委員長

黒田 敏 富山大学脳神経外科／教授

#### 副委員長

北園 孝成 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学／教授  
中瀬 裕之 平成記念病院／院長補佐

### 委員

板橋 亮 岩手医科大学内科学講座脳神経内科・老年科分野／教授  
ト部 貴夫 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科／教授、副院長  
角田 亘 国際医療福祉大学医学部リハビリテーション医学教室／教授  
木内 博之 山梨大学医学部脳神経外科／教授  
木村 和美 日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野／大学院教授  
高木 康志 徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科分野／教授  
高橋 淳 近畿大学医学部脳神経外科／主任教授  
豊田 一則 国立循環器病研究センター／副院長、脳血管部門長  
藤村 幹 北海道大学大学院医学研究院脳神経外科学教室／教授  
吉田 和道 滋賀医科大学脳神経外科／教授  
吉村 紳一 兵庫医科大学脳神経外科学講座／主任教授

### 顧問

宮本 享 京都大学医学部附属病院脳卒中療養支援センター・もやもや病支援センター／センター長、特任病院教授

### 編集協力

一般財団法人国際医学情報センター



# 脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2023〕

## CONTENTS

『脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕』の発刊に寄せて .....	ii
『脳卒中治療ガイドライン2021』のエビデンスレベルと推奨度 .....	iv
日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(改訂2023) 担当一覧 .....	vi
『脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕』策定協力 .....	viii

## I 脳卒中一般

<b>CQ I-a</b> 非弁膜症性心房細動(NVAF)による心原性脳塞栓症の一次予防に、直接阻害型経口抗凝固薬(DOAC)は有用か? .....	2(1)
<b>1 脳卒中発症予防</b>	
1-1 危険因子の管理 (1) 高血圧 .....	6(3)
1-1 危険因子の管理 (2) 糖尿病 .....	9(6)
1-1 危険因子の管理 (3) 脂質異常症 .....	12(9)
1-1 危険因子の管理 (5) 心疾患 .....	16(11)
1-1 危険因子の管理 (6) 肥満・メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸症候群、末梢動脈疾患など .....	20(16)
1-1 危険因子の管理 (7) 慢性腎臓病(CKD) .....	22(18)
<b>2 脳卒中急性期</b>	
2-1 全身管理 (2) 血圧、脈、心電図モニター .....	27(20)
2-2 合併症予防・治療 (5) 深部静脈血栓症および肺塞栓症 .....	40(22)
2-5 地域連携 .....	50(24)

## II 脳梗塞・TIA

<b>1 脳梗塞急性期</b>	
1-1 経静脈的血栓溶解療法 .....	57(27)
1-2 経動脈的血行再建療法 .....	60(30)
1-3 抗血小板療法 .....	64(35)
1-4 抗凝固療法 .....	66(38)
1-9 その他の内科治療 (1) 低体温療法 .....	73(41)
<b>2 TIA急性期・慢性期</b> .....	80(42)
<b>3 脳梗塞慢性期</b>	
3-1 非心原性脳梗塞 (1) 抗血小板療法 .....	84(46)
3-1 非心原性脳梗塞 (2) 頸動脈内膜剥離術(CEA) .....	88(51)
3-1 非心原性脳梗塞 (3) 経動脈的血行再建療法(頸部頸動脈) .....	90(53)
3-1 非心原性脳梗塞 (4) 経動脈的血行再建療法(頸部頸動脈以外) .....	92(55)
3-2 心原性脳塞栓症 (1) 抗凝固療法 .....	96(57)
3-3 危険因子の管理 (1) 高血圧 .....	99(61)
3-3 危険因子の管理 (2) 糖尿病 .....	101(63)
3-5 奇異性脳塞栓症(卵円孔開存を合併した塞栓源不明の脳塞栓症を含む) .....	109(65)

### Ⅲ 脳出血

<b>CQ</b> Ⅲ-a 脳出血急性期における血圧高値に対する厳格な降圧療法は推奨されるか? .....	116(68)
<b>CQ</b> Ⅲ-b 抗血栓療法(ビタミンK阻害薬、直接阻害型経口抗凝固薬、抗血小板薬、ヘパリン)中の 脳出血急性期における血液製剤・中和薬投与は推奨されるか? .....	118(70)
2 高血圧性脳出血の急性期治療 .....	
2-1 血圧の管理 .....	121(72)
2-2 止血薬の投与 .....	124(75)
5 高血圧以外の原因による脳出血の治療 .....	
5-1 脳動静脈奇形 .....	134(76)
5-2 硬膜動静脈瘻 .....	137(79)
5-5 脳腫瘍に合併した脳出血 .....	144(83)
5-6 抗血栓療法に伴う脳出血 .....	145(84)

### Ⅳ くも膜下出血

2 初期治療 .....	154(87)
4 脳動脈瘤—外科的治療 .....	
4-2 種類と方法 .....	161(90)
4-3 周術期管理 .....	163(92)
7 遅発性脳血管攣縮 .....	
7-1 遅発性脳血管攣縮の治療 .....	171(93)

### Ⅴ 無症候性脳血管障害

1 無症候性脳梗塞および大脳白質病変 .....	
1-1 無症候性脳梗塞 .....	177(97)
3 無症候性頸部・頭蓋内動脈狭窄・閉塞 .....	
3-1 無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞 .....	186(100)
4 未破裂脳動静脈奇形 .....	191(103)
5 未破裂脳動脈瘤 .....	
5-3 治療 .....	197(105)

### Ⅵ その他の脳血管障害

<b>CQ</b> Ⅵ-a 動脈解離に対して抗血栓薬の投与は推奨されるか? .....	202(109)
1 動脈解離 .....	
1-1 内科的治療 .....	205(111)
4 小児の脳血管障害(もやもや病を除く) .....	
4-1 頭蓋内狭窄・閉塞 .....	218(114)
5 妊娠・分娩に伴う脳血管障害 .....	223(116)

6 脳静脈・静脈洞閉塞症	225(118)
7 可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)	228(121)
8 片頭痛	230(123)
10 脳アミロイド血管症	233(124)
11 血管性認知症	236(127)
12 全身疾患に伴う脳血管障害	
12-1 凝固亢進状態(Trousseau症候群ほか)	239(130)
12-2 遺伝性脳血管障害	241(133)
12-4 高安動脈炎	244(135)

## VII 亜急性期以後のリハビリテーション診療

<b>CQ VII-c</b> 亜急性期以後の服薬アドヒアランスの低下は、脳卒中再発予防にどう影響するか?	252(137)
1 亜急性期以後のリハビリテーション診療の進め方	
1-2 生活期のリハビリテーション診療	255(139)
2 亜急性期以後の障害に対するリハビリテーション診療	
2-1 運動障害	259(141)
2-2 日常生活動作(ADL)障害	260(142)
2-3 歩行障害 (1)歩行訓練	263(145)
2-3 歩行障害 (2)装具療法	265(148)
2-4 上肢機能障害	266(149)
2-5 痙縮	268(151)
2-7 摂食嚥下障害	273(154)
2-10 失語症および構音障害	279(157)
2-11 高次脳機能障害(失語症を除く)	282(160)
2-12 脳卒中後うつ	285(163)
2-13 精神症状(脳卒中後うつを除く)	288(166)
2-14 体力低下	290(168)

CQ  
I-a

## 非弁膜症性心房細動（NVAF）による心原性脳塞栓症の一次予防に、直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）は有用か？

- ▶ 非弁膜症性心房細動（NVAF）による心原性脳塞栓症の一次予防には、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上の場合は、直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）の投与が第一に勧められ（推奨度 A エビデンスレベル高）、次いでワルファリンの投与も妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。

ワルファリン療法における prothrombin time-international normalized ratio（PT-INR）の目標値は、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点、2 点の場合は年齢によらず 1.6～2.6 とし、CHADS<sub>2</sub> スコア 3 点以上の場合 70 歳未満では 2.0～3.0 で、70 歳以上では 1.6～2.6 を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。CHADS<sub>2</sub> スコアが 0 点であっても心筋症、年齢 65～74 歳、血管疾患の合併（心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患など）、持続性・永続性心房細動、腎機能障害、低体重（50 kg 以下）、左房径拡大（45 mm 超）のいずれかを満たす場合は、DOAC またはワルファリン（PT-INR1.6～2.6）の投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解 説

非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation：NVAF）では、脳卒中リスクの層別化に CHADS<sub>2</sub> スコアの使用が推奨される<sup>1)</sup>。CHADS<sub>2</sub> スコアは、心不全、高血圧、年齢 75 歳以上、糖尿病（各 1 点）、脳卒中または一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）の既往（2 点）からなる。CHADS<sub>2</sub> スコア 0、1、2、 $\geq 3$  点での脳卒中発症率は、海外の大規模臨床試験では 1、1.5、2.5、 $\geq 5$  %/年<sup>2)</sup>、日本人のレジストリーでは 0.5、0.9、1.5、 $\geq 2.7$  %/年とされている<sup>3)</sup>。

NVAF 患者における心原性脳塞栓症の予防には、一次・二次予防を含めた大規模試験にて直接阻害型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）がワルファリンと同等もしくはそれを上回る抑制効果を有すること、しかもいずれの DOAC もワルファリンよりも頭蓋内出血率が有意に低いことが示されている<sup>4-7)</sup>。

NVAF に対するダビガトランとワルファリンの塞栓症予防効果をランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）にて比較した RE-LY では、脳卒中および TIA の既往についてのサブグループ解析で、一次予防の群では 110 mg×2 回/日ではワルファリンと同等、150 mg×2 回/日ではワルファリンよりも有意に脳卒中および全身性塞栓症

を抑制した<sup>4)</sup>。

リバーロキサバンをワルファリンと比較した ROCKET-AF<sup>5)</sup> は対象者を CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上に限定した大規模試験である。サブグループ解析では脳卒中、TIA、全身性塞栓症の既往がない集団において、リバーロキサバンはワルファリンよりも有意に高い効果、安全性を示した。さらに後方視的な医療保険データベースにて CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア 1 点の一次予防群を検討した試験では、リバーロキサバンはワルファリンよりも有意に脳卒中および全身性塞栓症を抑制した<sup>8)</sup>。

NVAF に対するアピキサバンとワルファリンの塞栓症予防効果を RCT にて比較した ARISTOTLE ではアピキサバンはワルファリンよりも有意に脳卒中および全身性塞栓症を抑制したが、脳卒中および TIA の既往についてのサブグループ解析ではこの交絡因子には有意差がなく、一次予防、二次予防とも同等にアピキサバンはワルファリンよりも脳卒中および全身性塞栓症を抑制した<sup>6)</sup>。

ENGAGE AF-TIMI 48 は対象を CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上に限定している。エドキサバン高用量群（60 mg、用量調整基準に該当する場合は 30 mg）、低用量群（30 mg、用量調整基準に該当する場合は 15 mg）をワルファリンと RCT にて比較し両群とも脳卒中および全身性塞栓症の発症率についての非劣性を示したが、脳卒中および TIA の

既往についてのサブグループ解析では、一次予防群、二次予防群ともにエドキサバンはワルファリンと同等の脳卒中および全身性塞栓症への抑制効果を認めている<sup>7)</sup>。ELDERCARE-AFは80歳以上の高齢者で出血への懸念から標準用量のDOAC投与が困難なNVAF患者を対象にエドキサバン15mg/日をプラセボと比較したRCTで、有意に脳卒中・全身性塞栓症が抑制された一方、大出血に有意差はつかなかった<sup>追1)</sup>。これにより出血リスクが高い高齢の患者ではエドキサバン1日1回15mgの減量投与が保険適用となった。

NVAF患者の脳梗塞一次予防には、長らくワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた。大規模RCTのメタ解析では、ワルファリンはプラセボに対して脳卒中発症リスクをおよそ6割抑制した<sup>9)</sup>。NVAFに対するワルファリン療法では、脳塞栓症を予防し、かつ重篤な出血合併症を最小限にする強度をprothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)の目標値として設定すべきである。近年の日本人心房細動患者レジストリーの結果から、これまで高齢者のみに適用してきたPT-INR1.6~2.6が、年齢に関係なく至適治療域である可能性が示された<sup>10,11)</sup>。わが国においては比較的低リスク(目安としてCHADS<sub>2</sub>スコア≤2点)の患者の一次予防では、PT-INRの治療域は年齢によらず1.6~2.6とすることを考慮しても良いが、その場合もなるべく2.0に近づけることが望ましい。70歳未満の高リスク(CHADS<sub>2</sub>スコア≥3点)ではPT-INR2.0~3.0も考慮できる<sup>12)</sup>。

CHADS<sub>2</sub>スコア1点以上の症例にはDOACによる抗凝固療法が推奨される。CHADS<sub>2</sub>スコア0点であっても65歳以上や血管疾患、心筋症の合併などは他の危険因子と同等のリスクがある可能性があるため<sup>13-16)</sup>、DOACまたはワルファリン(PT-INR1.6~2.6)の投与を考慮しても良い。女性は単独では、心房細動に起因する脳梗塞のリスク因子とはならない<sup>17,18)</sup>。

## 引用文献

- 1) Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA 2003; 290: 2685-2692. (レベル2)
- 2) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-1833. (レベル2)
- 3) Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. Circ J 2015; 79: 432-438. (レベル2)
- 4) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151. (レベル2)
- 5) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-891. (レベル2)
- 6) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. (レベル2)
- 7) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104. (レベル2)
- 8) Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019; 5: 64-69. (レベル3)
- 追1) Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2020; 383: 1735-1745. (レベル2)
- 9) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-867. (レベル1)
- 10) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. Circ J 2013; 77: 2264-2270. (レベル3)
- 11) Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Warfarin anticoagulation intensity in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients: a J-RHYTHM Registry analysis. J Cardiol 2015; 65: 175-177. (レベル3)
- 12) 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. 2020. Available at [https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020\\_Ono.pdf](https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf) (レベル5)
- 13) Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011; 342: d124. (レベル3)
- 14) Tomita F, Kohya T, Sakurai M, et al. Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation: analysis of 20,000 cases in Japan. Jpn Circ J 2000; 64: 653-658. (レベル3)
- 15) Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1634-1640. (レベル4)
- 16) Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2006; 109: 59-65. (レベル4)
- 17) Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, et al. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA Score Rather Than CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc? Circulation 2018; 137: 832-840. (レベル2)
- 18) Tomita H, Okumura K, Inoue H, et al. Validation of Risk Scoring System Excluding Female Sex From CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. Circ J 2015; 79: 1719-1726. (レベル3)



## 1-1 危険因子の管理

### (1) 高血圧

#### 推奨

1. 脳卒中発症予防のため高血圧患者では降圧治療を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 降圧目標として、75 歳未満、冠動脈疾患、CKD（蛋白尿陽性）、糖尿病、抗血栓薬服用中の場合は、130/80 mmHg 未満が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 一方、75 歳以上、両側頸動脈狭窄や主幹動脈閉塞がある場合、CKD（蛋白尿陰性）では降圧目標は 140/90 mmHg 未満が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
4. 降圧薬の選択としては、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）などが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。

#### 解説

疫学的に高血圧は脳卒中および脳卒中を含めた心血管イベントの最大の危険因子である<sup>1-3)</sup>。血圧値と脳卒中発症率との関係は直線的な正の相関関係にあり、血圧が高いほど脳卒中および心血管イベントの発症率は高くなる<sup>2-4)</sup>。

高血圧治療は脳卒中の予防にきわめて有効であることが示されている<sup>5,6)</sup>。治療には、食事、運動<sup>追1)</sup>などの生活習慣の改善が勧められる。食事では、減塩（6 g/日未満）、代替塩（低ナトリウム塩）の利用<sup>追2、追3)</sup>、野菜や果物の積極的摂取<sup>追4)</sup>、コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える、魚（魚油）の積極的摂取、減量（適正体重維持）のための適切なカロリー摂取、節酒<sup>追5)</sup>などが血圧低下、さらには脳卒中予防に効果があることが示されている<sup>追6)</sup>。降圧薬投与をプラセボ投与と比較したランダム化比較試験（RCT）についての Cochrane のメタ解析では、降圧による脳血管障害の発症率低下（相対リスク〔RR〕0.66）は全年齢層で認められ、冠動脈疾患の低下よりも大きかった<sup>5)</sup>。年齢別では、60～79 歳での降圧による脳卒中抑制効果は 80 歳以上よりも高く<sup>5)</sup>、さらに 18～59 歳の若年ではより強く抑制された<sup>6)</sup>。

降圧目標値については、19 件の RCT のメタ解析の結果、厳格降圧群（平均 133/76 mmHg）は、標準降圧群（平均 140/81 mmHg）よりも主

要心血管イベントの発症率が 14% 低く、脳卒中も 22% 低いこと、特に高リスク群では降圧による効果が大きいことが示された<sup>7)</sup>。また、2015 年までの降圧についての RCT 全 123 件のメタ解析では、得られた降圧の程度と主要心血管イベントの発症抑制には介入前血圧が < 130 mmHg に至るまで比例関係を認め、脳卒中の発症についてのサブグループ解析も介入前血圧が < 130 mmHg の群を除き全血圧で有意な抑制効果を認めた<sup>8)</sup>。その後の SPRINT では、収縮期血圧の標的を 120 mmHg 未満にした群は 140 mmHg 未満にした群よりも心血管イベントの発症率が 25% 低下したが脳卒中の発症率は変わらず、逆に厳格降圧群では低血圧による重篤な副作用が増加した<sup>9、追7)</sup>。

高齢者では、血圧と心血管イベント発症率との相関はゆるやかになり、一方で無症候性の臓器障害を複数有することが多いため、注意して降圧する必要がある<sup>3、10、追8、追9)</sup>。Cochrane のメタ解析では、65 歳以上の高齢者では 140/90 mmHg 以下の降圧群と 150～160/95～105 mmHg 以下への降圧群とを比較して心血管イベントの発生に有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。日本の JATOS でも上記のメタ解析と同様に高齢者での積極治療群と標準治療群とで脳卒中、心血管イベントの発生に差は認めていない<sup>12)</sup>。80 歳以上の高齢者を対象に 150/80 mmHg 未満を降圧目標とした HYVET でも一次エンドポイントである脳卒中の年間発症率は 30% 減少したが有意差

はなかった<sup>13)</sup>。一方、中国の60～80歳を対象とした試験では、厳格降圧群(110～130 mmHg/)では標準降圧群(130～150 mmHg/)よりも脳卒中の発症率が低下した<sup>追10)</sup>。

一般的に血圧以外にも心疾患、腎疾患、糖尿病などの心血管リスク因子の合併が増えるほど心血管病を発症するリスクが高くなるため、積極的な降圧が望ましいと考えられる<sup>14)</sup>。120 mmHg未満を目標としたSPRINT<sup>9, 追7)</sup>や130 mmHg未満を目標としたCardio-Sis<sup>15)</sup>、介入群の達成血圧が平均128/76 mmHgであったHOPE-3<sup>16)</sup>は、いずれも危険因子や合併症を有する症例を対象として厳格降圧の効果が認められている。これらの試験のメタ解析では、心血管リスクの高い高血圧患者における厳格降圧は標準降圧に比較して、心不全を中心とした心血管イベントの発症を抑制するが、急性腎障害や失神などの副反応も増加するため注意が必要とされた<sup>17, 追9, 追11, 追12)</sup>。

両側頸動脈狭窄症や主幹動脈狭窄症についての血圧とイベント発生については、病態に基づき、かつ多数の経験的な報告から過度な降圧を避けることが強く推奨されるが、質の高い大規模なRCTはほとんどみられない。

高血圧は腎硬化症などの腎障害を引き起こして慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の原因となり、いったんCKDが発症すると高血圧が重症化するという悪循環となる。特に軽度な腎機能障害であっても蛋白尿陽性の場合、脳卒中などの心血管病を高率に発症することがコホート研究のメタ解析で明らかとなっており、130/80 mmHg未満の血圧管理が推奨される<sup>18)</sup>。一方、尿蛋白陰性の場合には厳格な降圧が心血管病発症予防に有用であるというエビデンスは乏しい。

また抗血栓薬は脳出血のリスクを高めるため、130/80 mmHg未満の厳格な血圧管理により脳出血の発症を抑制できることが大規模RCTにて報告されている(SPS3、詳細は「Ⅲ 脳出血 3 高血圧性脳出血の慢性期治療 3-1 高血圧」の項を参照)。

降圧薬の心血管病抑制効果の大部分は、その種類よりも降圧度によって規定されていることが、大規模臨床試験のメタ解析から示されている<sup>19)</sup>。カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensinⅡ receptor blocker: ARB)、β遮断薬の5種類

の主要降圧薬は、いずれも心血管病抑制効果が証明されている<sup>19, 20)</sup>。一方で各降圧薬にはそれぞれ積極的適応、禁忌、慎重投与となる病態があり、それらの病態を合併している場合はそれに合致した降圧薬を選択する。一般的に最初に投与すべき降圧薬としては、カルシウム拮抗薬、利尿薬、ACE阻害薬、ARBが挙げられる<sup>19, 20)</sup>。第一選択薬としてβ遮断薬を他の降圧薬と比較したCochraneのメタ解析では、脳卒中発症率、死亡率などでβ遮断薬は他薬よりも劣った<sup>21)</sup>。世界保健機関/国際高血圧学会によるメタ解析では利尿薬あるいはβ遮断薬に比してカルシウム拮抗薬は脳卒中発症リスクの低減効果が有意に優れていた<sup>22)</sup>。

第一選択薬で降圧が不十分な場合の併用薬について質の高いエビデンスは少ない<sup>23)</sup>。ASCOT-BPLAでは、β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用群よりも、カルシウム拮抗薬とACE阻害薬の併用群では脳卒中発症が有意に少なかった<sup>24)</sup>。日本でのCOPEではカルシウム拮抗薬との併用薬としてβ遮断薬よりも利尿薬の脳卒中リスク抑制効果が示されている<sup>25)</sup>。

## 引用文献

- 1) Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 795-808. (レベル3)
- 2) Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2019; 381: 243-251. (レベル3)
- 3) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35: 947-953. (レベル3)
- 4) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774. (レベル2)
- 5) Musini VM, Tejani AM, Bassett K, et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD000028. (レベル1)
- 6) Musini VM, Gueyffier F, Puil L, et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD008276. (レベル1)
- 追1) Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, et al. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e018487. (レベル1)
- 追2) Jafarnejad S, Mirzaei H, Clark CCT, et al. The hypotensive effect of salt substitutes in stage 2 hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 98. (レベル1)
- 追3) Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021; 385: 1067-1077. (レベル2)
- 追4) Mosallanezhad Z, Mahmoodi M, Ranjbar S, et al. Soy intake is associated with lowering blood pressure in adults: A system-



- atic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Complement Ther Med* 2021; 59: 102692. (レベル 1)
- 追5) Acin MT, Rueda Jose-Ramon, Saiz LC, et al. Alcohol intake reduction for controlling hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9: CD010022. (レベル 1)
- 追6) Lari A, Sohouli MH, Fatahi S, et al. The effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on metabolic risk factors in patients with chronic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31: 2766–2778. (レベル 1)
- 7) Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–443. (レベル 1)
- 8) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967. (レベル 1)
- 9) Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116. (レベル 2)
- 追7) Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921–1930. (レベル 2)
- 10) Port S, Demer L, Jennrich R, et al. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175–180. (レベル 3)
- 追8) Huang CJ, Chiang CE, Williams B, et al. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens* 2019; 32: 163–174. (レベル 1)
- 追9) Anonymous. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398: 1053–1064. (レベル 1)
- 11) Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD011575. (レベル 1)
- 12) Principal Results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JA-TOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115–2127. (レベル 2)
- 13) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898. (レベル 2)
- 追10) Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385: 1268–1279. (レベル 2)
- 14) Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, et al. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res* 2019; 42: 567–579. (レベル 3)
- 15) Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533. (レベル 2)
- 16) Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–2020. (レベル 2)
- 17) Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD010315. (レベル 1)
- 追11) Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD004349. (レベル 1)
- 追12) Anonymous. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1625–1636. (レベル 1)
- 18) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081. (レベル 3)
- 19) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. (レベル 1)
- 20) Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD001841. (レベル 1)
- 21) Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD002003. (レベル 1)
- 22) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955–1964. (レベル 1)
- 23) Garjón J, Saiz LC, Azparren A, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD010316. (レベル 1)
- 24) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906. (レベル 2)
- 25) Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res* 2012; 35: 441–448. (レベル 3)

## 1-1 危険因子の管理

### (2) 糖尿病

#### 推奨

1. 2 型糖尿病では、脳卒中を含めた心血管イベントの抑制に食事療法、運動療法と合わせて薬物治療を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 成人 2 型糖尿病における血糖コントロールおよび心血管イベントの抑制に、メトホルミンは第一選択薬として妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。さらに血糖コントロール不良な場合には、glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 受容体作動薬または sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬の投与は妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 2 型糖尿病では、血圧や脂質異常症などの心血管リスク因子の厳格な管理が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。

#### 解説

多数のコホート研究およびそのメタ解析により、糖尿病は脳卒中を含めた心血管イベントの主要リスク因子であることが確立している<sup>1)</sup>。

食事療法は 2 型糖尿病の中心となる治療法であり、減量を促し、血糖コントロールを改善する。1 万人ほどの 2 型糖尿病患者を対象としたコホート研究で、良質な食事、禁煙、運動療法を守った群では、守らなかった群と比較して心血管イベントの発症率、死亡率が低かった<sup>2)</sup>。さらに食物繊維の豊富な炭水化物を摂取すること、赤み肉を避けること<sup>3)</sup>、地中海風の食事<sup>4)</sup>が 2 型糖尿病における心血管イベントの抑制につながるとされる。

適切な運動療法は血糖コントロールを改善し、心血管イベントの発症を抑制する<sup>2,4)</sup>。

薬剤治療による血糖コントロールと心血管イベントの抑制を検討したランダム化比較試験 (RCT) のうち、UKPDS では 5 年間の厳格血糖コントロール vs. 従来型の血糖コントロール後に 10 年間の経過観察を行ったところ、心筋梗塞発症が有意に抑制され、脳卒中発症もメトホルミン治療群で相対リスク (RR) 0.80、スルホニル尿素-インスリン群で RR0.91 の低下傾向を示した<sup>5)</sup>。VADT では、介入開始 5 年後では厳格血糖コントロールによる心血管イベントの抑制効果を認めなかったが<sup>6)</sup>、さらに 10 年間の経過観察では有意な抑制効果が認めら

れ<sup>7)</sup>、その後 15 年経つと有意差は消失した<sup>8)</sup>。一方、ACCORD では過度に厳格な血糖コントロールでは脳卒中発症を抑制せずに死亡率を上昇させることが示された<sup>9)</sup>。

薬剤の選択としては、成人 2 型糖尿病においてメトホルミンがスルホニル尿素よりも心血管イベントの発症率を低下させ、血糖コントロール、体重管理の面でも優れるとのメタ解析があり、第一選択薬として妥当である<sup>10)</sup>。また、メトホルミンでコントロール不良の 2 型糖尿病患者において、リナグリプチン (dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬) とグリメピリド (スルホニル尿素) の効果を検討した RCT では、二次エンドポイントではあるが前者で心血管イベントの発症率は有意に低かった<sup>11)</sup>。

新規糖尿病治療薬のうち glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 受容体作動薬についてセマグルチド<sup>12)</sup>、リラグルチド<sup>13)</sup>、albiglutide<sup>14)</sup> (本邦未承認)、デュラグルチド<sup>15)</sup> は脳卒中を含めた主要な心血管イベント (major adverse cardiovascular events: MACE) の発症を有意に抑制した。このうちセマグルチドおよびデュラグルチドは非致死性脳卒中の発症をも有意に抑制したが、リラグルチドおよび albiglutide ではプラセボと有意な差は認められなかった。一方、リキシセナチド<sup>16)</sup>、エキセナチド<sup>17)</sup>、経口セマグルチド<sup>18)</sup> は、MACE の発症を抑制しなかった。こうした試験のメタ解析にて GLP-1 受容体作動薬は有意に脳卒中の発症を抑制

した<sup>追2)</sup>。

また sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬であるエンパグリフロジン (EMPA-REG OUTCOME)<sup>19)</sup> およびカナグリフロジン (CANVAS Program)<sup>20)</sup> はいずれも MACE を抑制したが非致死脳卒中の発症については有意差がなかった。ダパグリフロジン (DECLARE-TIMI 58)<sup>21)</sup> では有意な MACE の発症抑制は認めなかった。これら 3 試験のメタ解析では、アテローム硬化性心血管イベントの既往のある症例群では SGLT-2 阻害薬は有意にさらなる心血管イベントの発症を抑制するが、リスク因子を有するのみの症例群では心血管イベントの発症抑制は認めなかった<sup>22)</sup>。SGLT-2 阻害薬はいずれも心不全による入院の頻度、腎機能障害の進展を抑制するが、脳卒中の予防効果は GLP-1 ほど明らかではない上に、脱水およびそれに引き続き脳梗塞が起きた症例が報告されており注意が必要である<sup>追3-追6)</sup>。

インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン<sup>23)</sup> は、一次エンドポイントであるすべての大血管イベントの発症を抑制しなかったが、「全死亡、非致死的心筋梗塞、脳卒中」からなる二次エンドポイントを有意に低下した (PROactive)<sup>23)</sup>。

脳卒中の発症予防には、糖尿病を含む危険因子 (高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙) を包括的にコントロールすることが必要である<sup>24,25)</sup>。UKPDS 38 試験は 2 型糖尿病を合併した高血圧患者の血圧コントロールについての RCT であり、厳格血圧コントロール群では標準血圧コントロール群に比較して脳卒中発症率は 44% 低かった<sup>26)</sup>。また 2 型糖尿病における脂質管理として HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) をプラセボと比較した RCT としては MRC/BHF Heart Protection Study<sup>27)</sup> および Collaborative Atorvastatin Diabetes Study<sup>28)</sup> があるが、いずれもスタチンにより脳卒中発症率が抑制された。さらにスタチンと心血管イベントについての 14 件の RCT をメタ解析した研究 (CTT) では、血管病変の有無や試験開始時の LDL-コレステロールの値に関係なく、2 型糖尿病を有する症例でスタチンは脳卒中および脳卒中を含めた心血管イベントの発症率を低下させた<sup>29)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222. (レベル 3)
- 2) Liu G, Li Y, Hu Y, et al. Influence of Lifestyle on Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2867-2876. (レベル 3)
- 3) Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121: 2271-2283. (レベル 3)
- 追1) Becerra-Tomas N, Blanco MS, Viguiouk E, et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 1207-1227. (レベル 1)
- 4) Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227. (レベル 3)
- 5) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. (レベル 2)
- 6) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139. (レベル 2)
- 7) Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206. (レベル 2)
- 8) Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2019; 380: 2215-2224. (レベル 2)
- 9) Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818-828. (レベル 2)
- 10) Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620-1629. (レベル 1)
- 11) Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475-483. (レベル 2)
- 12) Marso SP, Bain SC, Conso A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. (レベル 2)
- 13) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. (レベル 2)
- 14) Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. (レベル 2)
- 15) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. (レベル 2)
- 16) Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. (レベル 2)
- 17) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. (レベル 2)
- 18) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. (レベル 2)
- 追2) Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. (レベル 1)
- 19) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. (レベル 2)
- 20) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. (レベル 2)

1) Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a

- 21) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. (レベル 2)
- 22) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39. (レベル 2)
- 追3) Salah HM, Al'Aref Subhi J, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021; 232: 10–22. (レベル 1)
- 追4) Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573. (レベル 1)
- 追5) Barkas F, Ntekouan SF, Liberopoulos E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105708. (レベル 1)
- 追6) Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014908. (レベル 1)
- 23) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289. (レベル 3)
- 24) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951–964. (レベル 2)
- 25) Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, et al. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res* 2019; 42: 567–579. (レベル 3)
- 26) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–713. (レベル 2)
- 27) Collins R, Armitage J, Parish S, et al, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016. (レベル 2)
- 28) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696. (レベル 2)
- 29) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125. (レベル 1)



## 1-1 危険因子の管理

### (3) 脂質異常症

#### 推奨

1. 脂質異常症患者には LDL-コレステロールをターゲットとした、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の投与が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. スタチンの効果が不十分な場合、エゼチミブや proprotein convertase subtilisin-kexin type 9（PCSK9）阻害薬の併用は妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 高トリグリセライド血症に対する薬物療法の脳卒中予防効果は、有効性が確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。

#### 解説

アジアを含む海外の研究では高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であることが報告されている<sup>1-5)</sup>。日本人を対象とした脳梗塞を病型別に検討した研究では、動脈硬化との関連が強いアテローム血栓性脳梗塞においては血清総コレステロール値と脳梗塞発症リスクが相関するが、その他の病型では関連が弱いことが示されている<sup>6)</sup>。脂質に關与する遺伝子の影響をランダム化しても、LDL-コレステロール値の上昇は脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞のイベントリスクを上昇させることが示された<sup>7)</sup>。

スタチンを用いた LDL-コレステロール低下療法による脳卒中発症リスク低下に関するメタ解析はこれまでにいくつか行われ、すべてにおいて出血性脳卒中を増加させることなく、脳梗塞および脳卒中全体の抑制効果が示されている<sup>8-11)</sup>。複数のメタ解析により、スタチンの脳卒中イベント抑制効果は 75 歳超の高齢者でもそれ以下の層と同様であることが示された<sup>12, 追1)</sup>。また、スタチンによる主要血管イベントの抑制効果には、性差を認めないことが報告されている<sup>13)</sup>。

スタチン以外の薬剤による LDL-コレステロールの低下に伴う脳卒中抑制効果が報告されている。IMPROVE-IT では、スタチンにエゼチミブを追加することで主要血管イベントの抑制が示され、脳梗塞発症率も 21%と有意に低下した<sup>14)</sup>。エゼチミブのシステマティックレビューでも有意な脳卒中イベント抑制効果が報告されている<sup>15, 16)</sup>。

Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9（PCSK9）阻害薬であるエボロクマブをスタチンに併用する効果を検討した FOURIER では、LDL-コレステロールを平均 92 mg/dL から 30 mg/dL へと減少させ、脳卒中イベントを 21%、脳梗塞イベントを 25%抑制した<sup>17)</sup>。同様にアリロクマブも脳梗塞イベントを抑制した（特許問題で販売停止）<sup>18)</sup>。PCSK9 阻害薬のシステマティックレビューでは有意な脳卒中イベント抑制効果が報告された<sup>追2)</sup>。

スタチン以外の薬剤をスタチンと比較したメタ解析にて、LDL-コレステロール低下作用と主要血管疾患イベント抑制効果は直線相関すること、すなわち LDL-コレステロール低下作用が同等ならば主要血管イベント抑制効果は同程度期待できる可能性が示された<sup>20)</sup>。

トリグリセライドと心血管リスクは相関することが疫学的に示されている<sup>21)</sup>。主作用としてトリグリセライドを低下させる薬剤は、フィブラート、ナイアシン、オメガ 3 脂肪酸の 3 種類あるが、REDUCE-IT 以外にトリグリセライドの低下作用による心血管イベントの一次予防効果を示すエビデンスは乏しい<sup>22, 追3, 追4)</sup>。これらの薬剤の LDL-コレステロール低下作用や脂質プロファイル改善以外の効果が大きく影響するためかもしれない<sup>21)</sup>。

#### (引用文献)

- 1) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988; 19: 1345-1353. (レベル 4)

- 2) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910. (レベル 4)
- 3) Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* 1998; 352: 1801-1807. (レベル 3)
- 4) Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563-572. (レベル 3)
- 5) Ebrahim S, Sung J, Song YM, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333: 22. (レベル 4)
- 6) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 565-569. (レベル 3)
- 7) Hindy G, Engström G, Larsson SC, et al. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke* 2018; 49: 820-827. (レベル 2)
- 8) Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 117: 596-606. (レベル 1)
- 9) Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278. (レベル 1)
- 10) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681. (レベル 1)
- 11) Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 316: 2008-2024. (レベル 1)
- 12) Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407-415. (レベル 1)
- 追1) Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396: 1637-1643. (レベル 1)
- 13) Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405. (レベル 1)
- 14) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397. (レベル 2)
- 15) Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, et al. Safety and efficacy of ezetimibe: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 247-252. (レベル 1)
- 16) Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018: CD012502. (レベル 1)
- 17) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722. (レベル 2)
- 18) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107. (レベル 2)
- 追2) Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD011748. (レベル 1)
- 20) Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289-1297. (レベル 1)
- 21) Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation* 2019; 140: 1308-1317. (レベル 1)
- 22) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22. (レベル 2)
- 追3) Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD003177.
- 追4) Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD011737. (レベル 1)

## 1-1 危険因子の管理

### (5) 心疾患

#### 推奨

1. 非弁膜症性心房細動（NVAF）による心原性脳塞栓症の一次予防には、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上の場合は、直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）の投与が第一に勧められ（推奨度 A エビデンスレベル高）、次いでワルファリンの投与も妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。  
ワルファリン療法における prothrombin time-international normalized ratio（PT-INR）の目標値は、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点、2 点の場合は年齢によらず 1.6～2.6 とし、CHADS<sub>2</sub> スコア 3 点以上の場合には 70 歳未満では 2.0～3.0 で、70 歳以上では 1.6～2.6 を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。CHADS<sub>2</sub> スコアが 0 点であっても心筋症、年齢 65～74 歳、血管疾患の合併（心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患など）、持続性・永続性心房細動、腎機能障害、低体重（50 kg 以下）、左房径拡大（45 mm 超）のいずれかを満たす場合は、DOAC またはワルファリン（PT-INR1.6～2.6）の投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
2. 弁膜症性心房細動（中等度から重度の僧帽弁狭窄症を伴う心房細動、機械弁置換術後の心房細動）では、ワルファリン（PT-INR2.0～3.0）の投与が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）が、DOAC には科学的な根拠がなく勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。生体弁術後の心房細動は術後 3 か月間はワルファリン、その後は DOAC の投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 脳卒中のリスクが高い NVAF 患者で出血の危険性が高い場合は、長期的抗凝固療法の代替として左心耳閉鎖システムによる治療を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。心房細動を合併した心疾患の手術時には、本来の手術に左心耳閉鎖術を追加することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
4. 虚血性心疾患合併心房細動では経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行後の時期に合わせて、DOAC をベースに抗血小板薬の併用が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。慢性期の安定冠動脈疾患を有する心房細動患者には抗凝固薬単独療法が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
5. 心房細動に対する発症早期からのリズムコントロールは、心血管イベントおよび脳梗塞の予防の点から妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
6. 洞調律の心不全患者において心血管イベントの抑制のために経口抗凝固薬の投与は科学的な根拠がなく勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。
7. 脳卒中の一次予防としての経皮的卵円孔閉鎖術には科学的な根拠がなく、勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。

#### 解説

##### 1. 心房細動

心房細動は脳梗塞の危険因子であるため<sup>1-3)</sup>、血栓塞栓症および出血合併症のリスク評価を行い、適切に抗凝固療法を実施することが重要である。高齢

の地域住民を対象に心房細動のスクリーニングと診断後の抗凝固療法を行う群と非スクリーニング群とをランダム化比較試験（RCT）にて比較したところ、脳梗塞を含めた心血管イベントが有意に低下した<sup>追1)</sup>。一方、ハイリスク群を対象に植込み型ループ心電計をスクリーニングに用いた RCT では、治



表 非弁膜症性心房細動（NVAF）による心原性脳塞栓症の一次予防

CHADS <sub>2</sub>	条件	推奨	考慮可
0 点	以下のリスクがある場合 心筋症 年齢（65～74 歳） 血管疾患（心筋梗塞既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患など） 持続性・永続性心房細動 腎機能障害 低体重（≤50 kg） 左房径（>45 mm）		DOAC ワルファリン （年齢によらず INR 1.6～2.6）
1、2 点		DOAC	ワルファリン （年齢によらず INR 1.6～2.6）
3 点以上	70 歳未満	DOAC	ワルファリン（INR 2.0～3.0）
	70 歳以上	DOAC	ワルファリン（INR 1.6～2.6）

療後の脳梗塞および全身性塞栓症に有意差は認めなかった<sup>追2)</sup>。

心房細動は、抗凝固療法選択の観点から「弁膜症性」と「非弁膜症性」に分類される。

## 2. 非弁膜症性心房細動（表）

非弁膜症性心房細動（NVAF）では、脳卒中リスクの層別化に CHADS<sub>2</sub> スコアの使用が推奨される<sup>4)</sup>。CHADS<sub>2</sub> スコアは、心不全、高血圧、年齢 75 歳以上、糖尿病（各 1 点）、脳卒中または一過性脳虚血発作（TIA）の既往（2 点）からなる。CHADS<sub>2</sub> スコア 0、1、2、≧3 点での脳卒中発症率は、海外の大規模臨床試験では 1、1.5、2.5、≧5%/年<sup>5)</sup>、日本人のレジストリーでは 0.5、0.9、1.5、≧2.7%/年とされている<sup>6)</sup>。

NVAF 患者における心原性脳塞栓症の予防には、一次・二次予防を含めた大規模試験にて直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）がワルファリンと同等もしくはそれを上回る抑制効果を有すること、しかもいずれの DOAC もワルファリンよりも頭蓋内出血率が有意に低いことが示されている<sup>7-10)</sup>。

NVAF に対するダビガトランとワルファリンの塞栓症予防効果を RCT にて比較した RE-LY では、脳卒中および TIA の既往についてのサブグループ解析で、一次予防の群では 110 mg×2 回/日ではワルファリンと同等、150 mg×2 回/日ではワルファリンよりも有意に脳卒中および全身性塞栓症を抑制した<sup>7)</sup>。

リバーロキサバンをワルファリンと比較した ROCKET-AF<sup>8)</sup> は、対象者を CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上に限定した大規模試験である。サブグループ解析では脳卒中、TIA、全身性塞栓症の既往がない集団において、リバーロキサバンはワルファリンよりも有意に高い効果、安全性を示した。さらに後方視

的な医療保険データベースにて CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア 1 点の一次予防群を検討した試験では、リバーロキサバンはワルファリンよりも有意に脳卒中および全身性塞栓症を抑制した<sup>11)</sup>。

NVAF に対するアピキサバンとワルファリンの塞栓症予防効果を RCT にて比較した ARISTOTLE ではアピキサバンはワルファリンよりも有意に脳卒中および全身性塞栓症を抑制したが、脳卒中および TIA の既往についてのサブグループ解析ではこの交絡因子には有意差がなく、一次予防、二次予防とも同等にアピキサバンはワルファリンよりも脳卒中および全身性塞栓症を抑制した<sup>9)</sup>。

ENGAGE AF-TIMI 48 は対象を CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上に限定している。エドキサバン高用量群（60 mg、用量調整基準に該当する場合は 30 mg）、低用量群（30 mg、用量調整基準に該当する場合は 15 mg）をワルファリンと RCT にて比較し両群とも脳卒中および全身性塞栓症の発症率についての非劣性を示したが、脳卒中および TIA の既往についてのサブグループ解析では、一次予防群、二次予防群ともにエドキサバンはワルファリンと同等の脳卒中および全身性塞栓症への抑制効果を認めている<sup>10)</sup>。ELDERCARE-AF は 80 歳以上の高齢者で出血への懸念から標準用量の DOAC 投与が困難な NVAF 患者を対象にエドキサバン 15 mg/日をプラセボと比較した RCT で、有意に脳卒中・全身性塞栓症が抑制された一方、大出血に有意差はつかなかった<sup>追3)</sup>。これにより出血リスクが高い高齢の患者では 1 日 1 回 15 mg への減量が保険適用に追加された。

NVAF 患者の脳梗塞一次予防には、長らくワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた。大規模 RCT のメタ解析では、ワルファリンはプラセボに

対して脳卒中発症リスクをおよそ6割抑制した<sup>12)</sup>。NVAFに対するワルファリン療法では、脳塞栓症を予防し、かつ重篤な出血合併症を最小限にする強度を prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) の目標値として設定すべきである。近年の日本人心房細動患者レジストリーの結果から、これまで高齢者のみに適用してきた PT-INR 1.6~2.6 が、年齢に関係なく至適治療域である可能性が示された<sup>13,14)</sup>。わが国においては比較的低リスク（目安として CHADS<sub>2</sub> スコア ≤ 2 点）の患者の一次予防では、PT-INR の治療域は年齢によらず 1.6~2.6 とすることを考慮しても良いが、その場合もなるべく 2.0 に近づけることが望ましい。70 歳未満の高リスク（CHADS<sub>2</sub> スコア ≥ 3 点）では PT-INR 2.0~3.0 も考慮できる<sup>15)</sup>。

CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上の症例には DOAC による抗凝固療法が推奨される。CHADS<sub>2</sub> スコア 0 点であっても 65 歳以上や血管疾患、心筋症の合併などは他の危険因子と同等のリスクがある可能性があるため<sup>16-19)</sup>、DOAC またはワルファリン（PT-INR 1.6~2.6）の投与を考慮しても良い。女性は単独では、心房細動に起因する脳梗塞のリスク因子とはならない<sup>20,21)</sup>。

### 3. 弁膜症性心房細動

国内外の他のガイドライン<sup>15,22-23)</sup>に準じ、「弁膜症性」とはリウマチ性僧帽弁疾患（主に中等度から重度の僧帽弁狭窄症）および機械弁置換術後を指す。弁膜症性心房細動の抗凝固療法としては、DOAC の有効性および安全性は証明されていない。特にダビガトランは機械弁置換術後患者に対する有用性を示すことができず<sup>24)</sup>、Xa 因子阻害薬は臨床試験が実施されていない。PT-INR 2.0~3.0 のワルファリン療法が推奨される。

一方、生体弁術後は術後 3 か月間を除き DOAC の有効性、安全性が少数例で報告された<sup>25-27)</sup>。

### 4. 出血高リスク心房細動例での左心耳閉鎖システム

出血高リスク例での塞栓症予防について、PROTECT AF<sup>29)</sup>、PREVAIL<sup>30)</sup> およびこれらの統合解析<sup>31)</sup>において、NVAF に対する左心耳閉鎖システムの使用が抗凝固療法と同等の塞栓症予防効果を示し、出血イベントや死亡は抗凝固療法よりも少なかった。わが国では 2019 年、NVAF 患者のうち、脳卒中・全身性塞栓症のリスクが高いが長期間の抗凝固療法が困難である患者を対象に、左心耳閉鎖システムが初めて承認された。本治療法を考慮す

る際は日本循環器学会の定める「左心耳閉鎖システムに関する適正使用指針」<sup>32)</sup>も参照すること。

### 5. 心臓手術時の左心耳閉鎖術

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc が 2 点以上の心房細動を合併した心疾患に対して心臓手術が予定されている症例を対象に、本来の手術時に左心耳閉鎖術の追加 vs. 非追加を検討した RCT では、閉鎖術により脳梗塞および全身性塞栓症の発症が有意に抑制された (LAAOS III)<sup>33)</sup>。

### 6. 冠動脈疾患合併心房細動

心房細動合併冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) 施行患者の抗血栓療法は、DOAC + P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬の 2 剤投与は、抗凝固薬と dual antiplatelet therapy (DAPT) の 3 剤併用療法と比較し、虚血性イベントを増やすことなく出血合併症を減少させる点から勧められる<sup>37)</sup>。慢性期の安定冠動脈疾患を有する心房細動患者の抗血栓療法について、過去のレジストリー研究および 2019 年にわが国より発表された 2 つの RCT (OAC-ALONE、AFIRE) で、抗凝固療法単独群が有効性と安全性で抗血小板薬併用群より優れる可能性を示した<sup>38-40)</sup>。

### 7. 心房細動の発症早期リズムコントロール

心房細動では、発症早期（診断早期）からリズムコントロールすることで心血管イベントならびに脳卒中発症を有意に予防することが示された (EAST-AFNET 4)<sup>41)</sup>。これまでの試験では早期のリズムコントロールの有効性が認められていなかったが、今回の試験では発症早期に治療介入していることと、アブレーション治療の頻度が高くなっていることが寄与している可能性がある。

### 8. 心不全

心房細動の認められない心不全患者を対象としたメタ解析にて、経口抗凝固薬は脳卒中を有意に抑制したが、出血のリスクも増加し、総死亡率は変わらなかった<sup>42,43)</sup>。SGLT2 阻害薬は糖尿病の有無にかかわらず心不全などの心血管イベントを有意に抑制することが複数の RCT のメタ解析で示されたが、脱水の頻度も増加するため脳卒中発症のリスクに注意が必要である<sup>44-46)</sup>。

### 9. 卵円孔開存

経皮的卵円孔開存閉鎖術に関する近年の 3 つの RCT (RESPECT<sup>47)</sup>、REDUCE<sup>48)</sup>、CLOSE<sup>49)</sup> は、いずれも潜在的脳梗塞を発症した例を対象としており、脳梗塞の一次予防に本治療を用いることに

については科学的根拠がない。

## 〔引用文献〕

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988. (レベル 4)
- 2) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484. (レベル 4)
- 3) Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028-3035. (レベル 4)
- 追1) Svennberg E, Friberg L, Frykman V, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 1498-1506. (レベル 2)
- 追2) Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 1507-1516. (レベル 2)
- 4) Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685-2692. (レベル 2)
- 5) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833. (レベル 2)
- 6) Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 432-438. (レベル 2)
- 7) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. (レベル 2)
- 8) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891. (レベル 2)
- 9) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992. (レベル 2)
- 10) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104. (レベル 2)
- 11) Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA2DS2-VASc score of 1. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 64-69. (レベル 3)
- 追3) Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1735-1745. (レベル 2)
- 12) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867. (レベル 1)
- 13) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2013; 77: 2264-2270. (レベル 3)
- 14) Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Warfarin anticoagulation intensity in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients: a J-RHYTHM Registry analysis. *J Cardiol* 2015; 65: 175-177. (レベル 3)
- 15) 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. 2020. Available at [https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020\\_Ono.pdf](https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf) (レベル 5)
- 16) Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124. (レベル 3)
- 17) Tomita F, Kohya T, Sakurai M, et al. Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation: analysis of 20,000 cases in Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 653-658. (レベル 3)
- 18) Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1634-1640. (レベル 4)
- 19) Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006; 109: 59-65. (レベル 4)
- 20) Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TE, et al. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? *Circulation* 2018; 137: 832-840. (レベル 2)
- 21) Tomita H, Okumura K, Inoue H, et al. Validation of Risk Scoring System Excluding Female Sex From CHA2DS2-VASc in Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2015; 79: 1719-1726. (レベル 3)
- 22) Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 1757-1758. (レベル 1)
- 23) January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 104-132. (レベル 5)
- 24) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214. (レベル 2)
- 25) Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation* 2017; 135: 1273-1275. (レベル 2)
- 26) Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, et al. Dabigatran Versus Warfarin After Bioprosthesis Valve Replacement for the Management of Atrial Fibrillation Postoperatively: DAWA Pilot Study. *Drugs R D* 2016; 16: 149-154. (レベル 2)
- 27) Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 268-272. (レベル 4)
- 29) Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534-542. (レベル 2)
- 30) Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1-12. (レベル 2)
- 31) Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964-2975. (レベル 2)
- 32) 日本循環器学会. 左心耳閉鎖システムに関する適正使用指針. Available at: [http://www.j-circ.or.jp/WatchMan/wm\\_tekisei\\_shishin.pdf](http://www.j-circ.or.jp/WatchMan/wm_tekisei_shishin.pdf). (レベル 5)
- 追4) Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med* 2021; 384: 2081-2091. (レベル 2)
- 37) Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 747-755. (レベル 1)
- 38) Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Cir-*



- culuation 2014; 129: 1577-1585. (レベル 3)
- 39) Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. *Circulation* 2019; 139: 604-616. (レベル 3)
- 40) Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1103-1113. (レベル 2)
- 追5) Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1305-1316. (レベル 2)
- 42) Ntaios G, Vemmos K, Lip GY. Oral anticoagulation versus antiplatelet or placebo for stroke prevention in patients with heart failure and sinus rhythm: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2019; 14: 856-861. (レベル 1)
- 追6) Shantsila E, Koziel M, Lip GYH. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2021. (レベル 1)
- 追7) Li X, Zhang Q, Zhu L, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal, and major safety outcomes in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2021; 332: 119-126. (レベル 1)
- 追8) Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019463. (レベル 1)
- 追9) Kumar K, Kheiri B, Simpson TF, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Med* 2020; 133: e625-e630. (レベル 1)
- 43) Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1022-1032. (レベル 2)
- 44) Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033-1042. (レベル 2)
- 45) Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011-1021. (レベル 2)

## 1-1 危険因子の管理

(6) 肥満・メタボリックシンドローム、  
睡眠時無呼吸症候群、末梢動脈疾患など

## 推奨

1. 脳卒中の予防のため肥満の改善を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
2. メタボリックシンドロームに対しては、運動・食事療法による適切な減量や内臓脂肪の軽減に努めるとともに、脂質異常症、高血圧、糖尿病への薬物療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 脳卒中の予防を目的として睡眠時無呼吸症候群の治療を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. 末梢動脈疾患は脳梗塞のリスクを高めるため、共通の危険因子である喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症などのリスク因子をより厳格にコントロールすることが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。症候性末梢動脈疾患に対して脳卒中予防のために抗血小板薬を投与することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

## 解説

## 1. 肥満・メタボリックシンドローム

肥満には内臓脂肪型と皮下脂肪型がある。メタボリックシンドローム（Met S）の主徴である内臓脂肪型肥満はインスリン抵抗性を高め、糖尿病、脂質異常症、高血圧を引き起こし、心血管イベントの発症リスクを高めるが<sup>1)</sup>、肥満そのものが脳卒中リスクであるとの報告も多い<sup>2-6)</sup>。22 の追跡研究のメタ解析では、Met S を合併しない肥満は正常体重に比べ、脳卒中を含む心血管イベント発症を 1.50 倍高めた<sup>7)</sup>。97 の観察研究のメタ解析では、body mass index（BMI）値が 5 上昇するごとに脳卒中発症が 4% 増え、BMI 30 以上は脳卒中リスクを 1.14 倍高めることを示した<sup>8)</sup>。

多数の観察研究が Met S は脳卒中発症の独立した危険因子であることを示している<sup>9-12)</sup>。特に複数の観察研究が、Met S による脳卒中発症は女性のほうが男性よりもリスクが高いことを報告している<sup>13-15)</sup>。Met S の各要因に対する薬物療法を必要に応じて行うことは妥当であるが<sup>16)</sup>、Met S の改善による脳卒中発症予防効果は十分に証明されていない。

## 2. 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群は脳梗塞の合併頻度が高い。5 つの観察研究のメタ解析では、睡眠時無呼吸症候群は脳卒中発症リスクを 2.24 倍高め、特に男性で発症リスクを高めた<sup>17)</sup>。大規模観察研究では睡眠時無呼吸症候群は持続的気道陽圧（continuous positive airway pressure：CPAP）の有無にかかわらず、脳梗塞発症リスクと関連した<sup>18)</sup>。CPAP 治療による脳卒中発症予防効果は証明されていない。2 つのランダム化比較試験（RCT）では CPAP 治療の介入群と非介入群において、脳卒中を含めた心血管イベント新規発症に差はなかった<sup>19,20)</sup>。

## 3. 末梢動脈疾患

末梢動脈疾患は症候の有無にかかわらず脳卒中のハイリスク群であり、リスク管理が必要である。脳卒中と共通の血管危険因子を有し、下肢症状の有無にかかわらず血管危険因子に対して適切な管理を受けるべきである<sup>21)</sup>。43 の観察研究のメタ解析から、末梢動脈疾患は脳血管障害を 2.17 倍、致命的脳卒中を 2.28 倍高め、無症候性末梢動脈疾患でも同様に脳卒中発症リスクを高めた<sup>22)</sup>。システマティックレビューでは、末梢動脈疾患患者におけるリスク管理（禁煙、血圧管理、スタチン、アスピリンまたはクロピドグレル）を脳卒中発症予防の上で

推奨する<sup>23)</sup>。

末梢動脈疾患は抗血小板薬の投与が勧められる。末梢動脈疾患患者における脳卒中発症予防において、RCTのメタ解析では、アスピリン投与は非致死性脳卒中の発症予防効果を示した（相対リスク0.64、95%信頼区間0.42～0.99）<sup>24)</sup>。多施設共同無作為化試験（CAPRIE）のサブグループ解析では、クロピドグレルはアスピリンよりも脳卒中を含む心血管イベント抑制効果（相対リスク減8.7%）を示した<sup>25)</sup>。CASTLEの事後解析では、シロスタゾールは間欠性跛行を改善するだけでなく、脳卒中の発症抑制効果を示した<sup>26)</sup>。COMPASSは慢性期の安定した末梢動脈疾患においてアスピリンにリバーロキサバン（2.5 mgを1日2回）を上乗せした（保険適用外）効果を検討したRCTで、上乗せは下肢虚血や脳梗塞を含めた心血管イベントからなる複合アウトカムを有意に抑制し、かつ大出血は増加したが致死性出血は増加しなかった<sup>追1)</sup>。VOYAGER PADは末梢動脈疾患の血行再建術後に同様な上乗せ効果を検討したRCTで、同様に複合アウトカムを有意に抑制しかつTIMI基準での大出血は増加しなかった<sup>追2)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 2005; 94: 794-809. (レベル5)
- 2) Ohashi Y, Shimamoto K, Sato S, et al. [Association of obesity and other cardiovascular risk factors with stroke the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-- Existing Cohorts Combined (JALS-ECC)]. Nihon Koshu Eisei Zasshi 2011; 58: 1007-1015. (レベル3)
- 3) Andersen SS, Andersson C, Berger SM, et al. Impact of metabolic disorders on the relation between overweight/obesity and incident myocardial infarction and ischaemic stroke in fertile women: a nationwide cohort study. Clin Obes 2015; 5: 127-135. (レベル3)
- 4) Mitchell AB, Cole JW, McArdle PF, et al. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. Stroke 2015; 46: 1690-1692. (レベル4)
- 5) Schmiegelow MD, Andersson C, Køber L, et al. Prepregnancy obesity and associations with stroke and myocardial infarction in women in the years after childbirth: a nationwide cohort study. Circulation 2014; 129: 330-337. (レベル3)
- 6) Colpani V, Baena CP, Jaspers L, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018; 33: 831-845. (レベル2)
- 7) Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health 2016; 70: 1024-1031. (レベル2)
- 8) Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1. cntdot. 8 million participants. Lancet 2014; 383: 970-983. (レベル2)
- 9) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004; 109: 42-46. (レベル3)
- 10) Wannamethee SG. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. Int J Obes (Lond) 2008; 32: S25-S29. (レベル3)
- 11) Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, et al. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in Finnish and Swedish cohorts. Stroke 2009; 40: 337-343. (レベル3)
- 12) Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. Stroke 2007; 38: 1744-1751. (レベル3)
- 13) Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. Intern Med 2007; 46: 643-648. (レベル3)
- 14) Niwa Y, Ishikawa S, Gotoh T, et al. Association between stroke and metabolic syndrome in a Japanese population: Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. J Epidemiol 2010; 20: 62-69. (レベル3)
- 15) Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, et al. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. Int J Obes (Lond) 2008; 32: S21-S24. (レベル3)
- 16) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 3754-832. (レベル5)
- 17) Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 720-728. (レベル3)
- 18) Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, et al. Association of incident obstructive sleep apnea with outcomes in a large cohort of US veterans. Thorax 2015; 70: 888-895. (レベル3)
- 19) Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 2161-2168. (レベル2)
- 20) Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 613-620. (レベル2)
- 21) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197-1206. (レベル1)
- 22) Hajibandeh S, Hajibandeh S, Shah S, et al. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. Vascular 2017; 25: 208-224. (レベル2)
- 23) Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2006; 295: 547-553. (レベル1)
- 24) Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009; 301: 1909-1919. (レベル1)
- 25) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-1339. (レベル2)
- 26) Stone WM, Demaerschalk BM, Fowl RJ, et al. Type 3 phosphodiesterase inhibitors may be protective against cerebrovascular events in patients with claudication. J Stroke Cerebrovasc Dis 2008; 17: 129-133. (レベル2)
- 追1) Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 391: 219-229. (レベル2)
- 追2) Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. N Engl J Med 2020; 382: 1994-2004. (レベル2)

## 1-1 危険因子の管理

### (7) 慢性腎臓病 (CKD)

#### 推奨

1. 慢性腎臓病 (CKD) で蛋白尿を認める場合は、脳卒中発症予防のための降圧目標として 130/80 mmHg 未満が妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。降圧薬としてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) を選択することは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
2. CKD で 2 型糖尿病を有する場合、脳卒中予防のために厳格に血糖を管理する有効性は確立していない (推奨度 C エビデンスレベル低)。
3. CKD で脂質異常症を有する場合は、スタチン単独、もしくはエゼチミブ併用による脂質低下療法を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
4. CKD に非弁膜症性心房細動 (NVAf) が合併した場合、クレアチンクリアランスが 30 mL/分以上であれば、直接阻害型経口抗凝固薬 (DOAC) またはワルファリンによる抗凝固療法を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。クレアチンクリアランスが 15~30 mL/分である場合は、DOAC またはワルファリンによる抗凝固療法を行うことを考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
5. 血液透析では脳出血、脳梗塞どちらのリスクも高まるが、高血圧や脂質異常症などのリスク管理や抗血栓療法による脳卒中一次予防の有効性は確立していない (推奨度 C エビデンスレベル低)。

#### 解説

慢性腎臓病 (CKD) 患者において、CKD 進行と脳卒中発症の予防には血圧の管理が重要である。管理目標として糖尿病あるいは蛋白尿を認める場合は 130/80 mmHg 未満で脳卒中発症率が抑制されることが示されている<sup>1-3)</sup>。一方、糖尿病非合併 CKD で蛋白尿を認めない場合に、標準的な管理目標に比して 130/80 mmHg 未満の厳格な降圧により脳卒中発症が抑制されることを示す報告はない。降圧薬としては糖尿病あるいは蛋白尿を認める場合は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が勧められる<sup>1-3)</sup>。ただし重度の腎機能低下例では、さらなる腎機能低下や高カリウム血症に注意する必要がある。また CKD における心血管イベント、特に心不全の抑制に、糖尿病の有無によらず SGLT2 阻害薬ダグリフロジンが有効であると報告された<sup>追1)</sup>。

糖尿病合併 CKD では、厳格な血糖管理により CKD 進行が抑制されることが示されている<sup>4)</sup>。し

かし脳卒中発症抑制効果については示されていない<sup>4,5)</sup>。さらには、厳格な血糖管理では心血管死亡の上昇が示されており<sup>5)</sup>、低血糖発作の点から注意を要する。フィネレノンは新規の鉍質コルチコイド受容体拮抗薬であるが、糖尿病合併 CKD において心血管イベントの抑制効果が報告された<sup>追2)</sup>。

CKD 患者におけるスタチンの脳心血管イベント抑制効果を検証したメタ解析では、スタチン療法による有意な脳卒中発症抑制効果は示されなかった<sup>6)</sup>。一方、わが国で実施された MEGA ではスタチンによる有意な脳卒中発症抑制効果が示されている<sup>7)</sup>。またスタチンにエゼチミブを併用した SHARP でも有意な脳卒中発症抑制効果が報告されている<sup>8)</sup>。

心房細動合併 CKD では、塞栓症リスクが高い場合 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア 2 点以上) はワルファリンによる抗凝固療法が塞栓症予防のために有効であるが、出血性合併症を増加させるリスクもある<sup>9)</sup>。さらに血液透析患者における心房細動では抗凝固療法の有用性は示されていない<sup>10)</sup>。直接阻害型



経口抗凝固薬（DOAC）のうちアピキサバンはクレアチニンクリアランス（Ccr）30 mL/分以上のCKD例において、出血発症リスクはアスピリンと同程度と報告されている<sup>11)</sup>。非弁膜症性心房細動（NVAf）合併CKDに対してワルファリンとDOACの有効性と安全性を比較した研究のメタ解析では、ともにDOACのほうが有利であったと報告されている<sup>12)</sup>。クレアチニンクリアランスが15～30 mL/分である例についてはあまりデータがないが、アピキサバンはワルファリンに比して出血性合併症が少なかったと報告されている<sup>13)</sup>。

血液透析は脳出血、脳梗塞のリスクを高めるが、一般的なリスク因子である高血圧や脂質異常症への介入や、抗血栓療法による脳卒中一次予防への有効性についてのエビデンスは乏しく、個々の症例で慎重に適応を考慮する必要がある<sup>14)</sup>。メタ解析にてアルドステロン拮抗薬は透析患者の心不全および心血管イベントを抑制することが示された<sup>追3)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661. (レベル 2)
- 2) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869. (レベル 2)
- 3) Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-2816. (レベル 3)
- 追1) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. (レベル 2)
- 4) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853. (レベル 2)
- 5) Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818-828. (レベル 2)
- 追2) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263. (レベル 2)
- 6) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD007784. (レベル 1)
- 7) Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-517. (レベル 2)
- 8) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192. (レベル 2)
- 9) Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625-635. (レベル 2)
- 10) Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129: 1196-1203. (レベル 2)
- 11) Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 429-435. (レベル 3)
- 12) Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019; 92: e2421-e2431. (レベル 1)
- 13) Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD011373. (レベル 1)
- 14) Herrington W, Haynes R, Staplin N, et al. Evidence for the prevention and treatment of stroke in dialysis patients. *Semin Dial* 2015; 28: 35-47. (レベル 3)
- 追3) Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E, et al. Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; CD013109. (レベル 1)

## 2-1 全身管理

## (2) 血圧、脈、心電図モニター

## 推奨

1. 急性期脳卒中の患者では血圧、脈、心電図を継続的にモニターすることが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 脳梗塞急性期の高血圧に降圧は勧められない（推奨度 D エビデンスレベル高）。収縮期血圧 >220 mmHg または拡張期血圧 >120 mmHg の高血圧が持続する場合や、大動脈解離、急性心筋梗塞、心不全、腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 血栓溶解療法を予定する患者で収縮期血圧 185 mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上の場合と、血栓溶解療法施行後 24 時間以内の患者において収縮期血圧 180 mmHg または拡張期血圧 105 mmHg を超えた場合、降圧療法が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
4. 機械的血栓回収療法を施行する場合、血栓回収前の降圧は必ずしも必要ないが、血栓回収後には速やかな降圧を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。一方、血栓回収中および回収後の過度な血圧低下は、避けるよう勧められる（推奨度 E エビデンスレベル中）。
5. 神経症状が安定している高血圧合併症例では、禁忌などが無い限り、発症前から用いている降圧薬を脳卒中発症後 24 時間以降に再開することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
6. 著しい低血圧（ショック）は輸液、昇圧薬などで速やかに是正するよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。

## 解説

Cochrane レビューでは、脳卒中急性期における継続的な生理学的モニタリングが、予後の改善と合併症の防止に効果があることを示した<sup>1)</sup>。特に脳卒中急性期の心電図モニターは心房細動を含め重要な不整脈の検出に有用であると多数報告されている<sup>2,3)</sup>。

脳梗塞急性期に血圧を低下させた 22 試験のメタ解析では短期、長期ともに予後や死亡率を改善しなかった<sup>4)</sup>。脳卒中初期の高血圧に対して nimodipine（本邦未承認）を用いて強力に降圧した検討では、死亡や重度後遺症は高用量群で多かった<sup>5)</sup>。

米国の診療ガイドラインでは、発症 24 時間以内は血栓溶解療法を受けない場合、収縮期血圧 >220 mmHg または拡張期血圧 >120 mmHg の異常高値に限り 15% 程度の降圧療法が推奨されてい

る<sup>6)</sup>。

同ガイドラインでは、経静脈的血栓溶解療法（recombinant tissue-type plasminogen activator : rt-PA）の適応がある場合は、labetalol（本邦未承認）、ニカルジピン、clevidipine（本邦未承認）、ヒドララジン、enalaprilat（本邦未承認）などにて収縮期血圧 185 mmHg 以下、拡張期血圧 110 mmHg 以下に降圧すべきとしている<sup>6,7)</sup>。rt-PA 療法とプラセボ投与の比較では血圧が 140～170/80～100 mmHg の群で「後遺症なし～軽微」が最も多かった<sup>8)</sup>。rt-PA 投与開始 24 時間以内の高血圧は転帰不良と関連するため<sup>9,10)</sup>、180/105 mmHg 以下に保つようガイドラインで推奨されている<sup>6)</sup>。一方、血栓溶解後の収縮期血圧を 140 mmHg 以下にコントロールした ENCHANTED では、頭蓋内出血は減少したが 90 日後の機能予後は改善しなかった<sup>11)</sup>。

機械的血栓回収後の厳格な降圧は予後不良に相関することが、ENCHANTED2/MT<sup>追1)</sup>、BP-TARGET<sup>追2)</sup>の2つのRCTにて示された。

発症3日ほどで降圧薬を開始した13試験のメタ解析では、脳卒中を含めた血管イベントの再発、死亡率などを増加させなかった<sup>14)</sup>。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、経口および経静脈的カルシウム拮抗薬、ニトログリセリンはいずれも血圧を低下させたが、死亡および機能転帰に差は認めなかった<sup>15)</sup>。脳梗塞急性期の一律な降圧療法に関する検討試験（ACCESS、SCAST、CHHIPS、COSSACS）の多くでも予後は改善していない<sup>16-19)</sup>。日本でもラクナ梗塞急性期における厳格降圧の安全性の報告がある<sup>20)</sup>。

一方、著しい低血圧は死亡リスクを大幅に増加させた<sup>21)</sup>。また非心原性脳塞栓症の急性期脳梗塞患者に対して昇圧剤による意図的な高血圧の導入が予後を改善させたとの報告がある<sup>22)</sup>。

脳出血、くも膜下出血の血圧管理については、「Ⅲ 脳出血 2 高血圧性脳出血の急性期治療 2-1 血圧の管理」、「Ⅳ くも膜下出血 2 初期治療」の項を参照。

## 〔引用文献〕

- 1) Ciccone A, Celani MG, Chiamonte R, et al. Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD008444. (レベル 1)
- 2) Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, et al. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors—a systematic, prospective analysis. Stroke 2012; 43: 2892–2897. (レベル 4)
- 3) Fernández-Menéndez S, García-Santiago R, Vega-Primo A, et al. [Cardiac arrhythmias in stroke unit patients. Evaluation of the cardiac monitoring data]. Arritmias cardiacas en la unidad de ictus: análisis de los datos de la monitorización cardiaca. Neurologia 2016; 31: 289–295. (レベル 4)
- 4) Zhao R, Liu FD, Wang S, et al. Blood Pressure Reduction in the Acute Phase of an Ischemic Stroke Does Not Improve Short- or Long-Term Dependency or Mortality: A Meta-Analysis of Current Literature. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e896. (レベル 1)
- 5) Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. Stroke 2000; 31: 1250–1255. (レベル 2)
- 6) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Manage-

ment of Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50: e344–e418. (レベル 5)

- 7) Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Stroke 1998; 29: 1504–1509. (レベル 2)
- 8) Yong M, Diener HC, Kaste M, et al. Long-term outcome as function of blood pressure in acute ischemic stroke and effects of thrombolysis. Cerebrovasc Dis 2007; 24: 349–354. (レベル 2)
- 9) Endo K, Kario K, Koga M, et al. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2013; 44: 816–818. (レベル 3)
- 10) Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL, et al. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. Eur J Neurol 2016; 23: 1757–1762. (レベル 3)
- 11) Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet 2019; 393: 877–888. (レベル 2)
- 追1) Yang P, Song L, Zhang Y, et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. Lancet 2022; 400: 1585–1596. (レベル 2)
- 追2) Mazighi M, Richard S, Lapergue B, et al. Safety and efficacy of intensive blood pressure lowering after successful endovascular therapy in acute ischaemic stroke (BP-TARGET): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2021; 20: 265–274. (レベル 2)
- 14) Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. Stroke 2015; 46: 1883–1889. (レベル 1)
- 15) Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD000039. (レベル 1)
- 16) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34: 1699–1703. (レベル 2)
- 17) Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377: 741–750. (レベル 2)
- 18) Potter J, Mistri A, Brodie F, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post stroke (CHHIPS)—a randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009; 13: iii–i73. (レベル 2)
- 19) Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol 2010; 9: 767–775. (レベル 2)
- 20) Yamamoto Y, Nagakane Y, Ohara T, et al. Intensive blood pressure-lowering treatment in patients with acute lacunar infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: 1273–1278. (レベル 4)
- 21) Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, et al. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. J Hypertens 2015; 33: 339–345. (レベル 3)
- 22) Bang OY, Chung JW, Kim SK, et al. Therapeutic-induced hypertension in patients with noncardioembolic acute stroke. Neurology 2019; 93: e1955–e1963. (レベル 2)



## 2-2 合併症予防・治療

## (5) 深部静脈血栓症および肺塞栓症

## 推奨

1. 深部静脈血栓症予防のためには早期離床を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。早期離床が困難な脳卒中患者では、理学療法（下肢の挙上、マッサージ、自動的および他動的な足関節運動）を実施するよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
2. 体動困難な急性期脳卒中患者に対する深部静脈血栓症の予防として間欠的空気圧迫法の施行が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。段階的弾性ストッキングは深部静脈血栓症の予防効果はなく行うべきではない（推奨度 E エビデンスレベル中）。
3. 体動困難な脳梗塞急性期の患者では、深部静脈血栓症および肺塞栓症の予防に抗凝固療法（未分画ヘパリン皮下注、低分子ヘパリン）を考慮して良いが、原疾患への抗血栓療法に追加する場合は出血性梗塞や脳出血の発症リスクを高めるため、有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。低分子デキストラン点滴は深部静脈血栓症の予防効果について、科学的根拠がないので勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。
4. 脳出血、くも膜下出血、重篤な出血性梗塞では出血を助長する可能性があるため、抗凝固療法以外の深部静脈血栓の予防法が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解説

麻痺や臥床は深部静脈血栓症発症リスク因子である<sup>1)</sup>。歩行困難な急性期脳卒中患者では、入院1か月以内の深部静脈血栓症の検出率は14.5%であり、約80%は10日以内に発症していた。約8割は片側性に発症、4分の3は麻痺側に発症していた<sup>2)</sup>。

足関節の自動運動は同側下肢の静脈血流や静脈血流量を増加させる<sup>3,4)</sup>。下肢麻痺を伴う亜急性期脳梗塞患者に対して、足関節他動運動を行ったところ、麻痺側下肢の大腿静脈速度が増加した<sup>5)</sup>。早期離床が困難な患者では、下肢の挙上やマッサージ、自動的および他動的な足関節運動を実施することで静脈血栓症のリスクを減らせる<sup>6)</sup>。

脳梗塞発症14日以内の抗凝固療法（未分画ヘパリン皮下注、低分子ヘパリンまたはヘパリノイド）の効果についてのCochraneのメタ解析では、抗凝固療法は深部静脈血栓症や症候性肺塞栓症のリスクを減少させたが、この効果は頭蓋外出血の増加によって相殺された<sup>7)</sup>。同様な解析結果が欧州脳卒中学会のガイドラインでも紹介されている<sup>8)</sup>。

急性期脳出血患者に対する早期抗凝固療法（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド）は、

非薬物療法と比較して肺塞栓症は有意に減少したが、深部静脈血栓症の抑制、血種の増大に有意差は認めなかったとメタ解析で報告された<sup>9)</sup>。

またアスピリンは、急性期脳梗塞を対象とした2件の大規模臨床研究<sup>10,11)</sup>のプール分析では、肺塞栓症に対する有意な予防効果が認められたが、重大な頭蓋外出血が増加した<sup>12)</sup>。低分子デキストランには深部静脈血栓症予防効果は認められていない<sup>13)</sup>。

段階的弾性ストッキングの急性期脳卒中患者に対する深部静脈血栓症や肺塞栓症の予防効果は認められていない<sup>14,15)</sup>。一方、段階的弾性ストッキングは皮膚損傷の頻度が高率であった<sup>15)</sup>。また膝下のストッキング着用は、大腿部までのストッキング着用と比較し、深部静脈血栓症、特に近位部の深部静脈血栓が多かった<sup>16)</sup>。急性期頭蓋内出血の患者に対して弾性ストッキングに間欠的空気圧迫法を併用することで無症候性深部静脈血栓症の発症率が大幅に減少した<sup>17)</sup>。歩行困難な急性期脳梗塞患者に対して、ヘパリン皮下注に間欠的空気圧迫法を併用することで深部静脈血栓症および肺塞栓症の発症率が減少した<sup>18)</sup>。体動困難な脳卒中急性期患者（くも膜下出血および皮膚炎、下腿潰瘍、重度浮腫、末梢血管疾患、うっ血性心不全などの間欠的空気圧迫禁忌患者

を除く) に対して間欠的空気圧迫法を行うことで中枢型の深部静脈血栓症の発症率が3分の1減少したが、皮膚損傷の頻度は間欠的空気圧迫法使用例で高く、6か月後の生存率は間欠的空気圧迫法使用例で高かった<sup>19,20)</sup>。

脳出血後の深部静脈血栓症の予防として間欠的空気圧迫法群および薬剤的血栓予防法群を対照群と比較したRCTのメタ解析では、間欠的空気圧迫法群は有意に血栓症を予防した(オッズ比〔OR〕0.43)が、薬剤的血栓予防法群ではOR 0.93と有意な効果を認めなかった<sup>追1)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 2006; 295: 199-207. (レベル1)
- 2) Dennis M, Mordi N, Graham C, et al. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. J Thromb Haemost 2011; 9: 2193-2200. (レベル1)
- 3) McNally MA, Cooke EA, Mollan RA. The effect of active movement of the foot on venous blood flow after total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 1198-1201. (レベル2)
- 4) Sochart DH, Hardinge K. The relationship of foot and ankle movements to venous return in the lower limb. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 700-704. (レベル4)
- 5) 木内和江, 川西千恵美, 折部知子. 麻痺のある脳梗塞患者における深部静脈血栓症予防としての足関節底背屈運動の効果 運動前後の大腿静脈流速の変化より. 国立看護大学校研究紀要 2015; 14: 11-19. (レベル4)
- 6) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版). 2018. Available at [https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017\\_ito\\_h.pdf](https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf) (レベル5)
- 7) Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015: CD000024. (レベル1)
- 8) Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. Eur Stroke J 2016; 1: 6-19. (レベル1)
- 9) Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. J Thromb Haemost 2011; 9: 893-898. (レベル1)
- 10) CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1641-1649. (レベル2)
- 11) The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1569-1581. (レベル2)
- 12) Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systemic review of published articles. Eur J Neurol 2007; 14: 21-32. (レベル1)
- 13) Mellbring G, Strand T, Eriksson S. Venous thromboembolism after cerebral infarction and the prophylactic effect of dextran 40. Acta Med Scand 1986; 220: 425-429. (レベル2)
- 14) Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD001922. (レベル1)
- 15) Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 1958-1965. (レベル2)
- 16) Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 153: 553-562. (レベル2)
- 17) Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology 2005; 65: 865-869. (レベル2)
- 18) Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. Neurology 1998; 50: 1683-1688. (レベル2)
- 19) Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 516-524. (レベル2)
- 20) Dennis M, Sandercock P, Graham C, et al. The Clots in Legs or sStockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. Health Technol Assess 2015; 19: 1-90. (レベル2)
- 追1) Yogendrakumar V, Lun R, Khan F, et al. Venous thromboembolism prevention in intracerebral hemorrhage: A systematic review and network meta-analysis. PloS one 2020; 15: e0234957. (レベル1)

## 2-5 地域連携

## 推 奨

1. 脳卒中発症後に可及的速やかに治療を受ける有用性について、市民公開講座やマスメディアを通じての市民啓発活動を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 救急隊員の脳卒中への対応を向上させるため、脳卒中病院前救護についての教育コースの受講や病院前脳卒中評価ツールの習得が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
3. 脳卒中が疑われる患者は、可及的速やかに脳卒中治療が可能な施設（ストロークセンター）に搬送することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。遠隔地では航空医療搬送を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. Drip and Ship 法や Drip, Ship and Retrieve 法により、急性期脳梗塞患者に対する再開通療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。主幹動脈閉塞が疑われる脳梗塞症例は、Drip, Ship and Retrieve 法ではなく、Mothership 法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。また状況によって、Drip and Drive 法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
5. 脳卒中専門医が不在の地域において、急性期脳卒中が疑われる患者の頭部 CT・MRI の画像診断として遠隔画像診断を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
6. 遠隔脳卒中診療により、脳卒中専門医がいない施設においても遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA）の静脈内投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
7. 地域における病院・施設間の連携強化の目的で、脳卒中地域連携パスを用いることを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。積極的に早期退院させ地域でリハビリテーションを行う方法については、日本においては十分な有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解 説

## 1. 市民啓発

市民が脳卒中の症状や緊急受診の必要性を良く知る必要がある。市民啓発の手段として各種の公開講座やテレビなどの報道媒体を通じての市民教育<sup>1)</sup>、学校教育としての ACT FAST キャンペーン<sup>2,3)</sup>などの有効性が報告されている<sup>4)</sup>。

## 2. 病院前救護（PSLS）

救急隊員が脳卒中の症状を迅速に覚知し、適切に専門施設に搬送することにより、治療開始までの時間短縮や病院前治療の可能性が増す<sup>5, 追1)</sup>。救急隊員が脳卒中を疑う患者を、適切に専門施設に搬送するための患者観察・処置や、病院前トリアージの標準化手法として、PSLS が考案され救急隊の教育コー

スとして用いられている<sup>7)</sup>。

海外では CT を装備した移動型治療室である mobile stroke unit の有効性が報告されている<sup>8,9)</sup>。わが国において導入が有効と考えられる地域や費用対効果についての議論が必要である。

## 3. 病院間搬送

日本脳卒中学会は、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA）静注療法が 24 時間 365 日可能な 1 次脳卒中センターの認定を 2019 年 9 月に開始した。rt-PA 治療が必要な脳卒中患者を迅速に 1 次脳卒中センターに搬送する必要があり、遠隔地では、発症から治療開始までの時間を考慮した上で航空医療搬送などによる病院間搬送<sup>10,11)</sup>を考慮しても良い。

他施設で rt-PA 静注療法を開始した後に 1 次脳



卒中センターに搬送する Drip and Ship 法<sup>12)</sup>や、rt-PA 静注療法後さらに機械的血栓回収療法可能施設に搬送する Drip, Ship and Retrieve 法<sup>13)</sup>が提案されている。また転搬送においては、1 次脳卒中センター搬入から転搬送先への出発までの時間 (Door-in-door-out time : DIDO) の短縮が重要である<sup>14)</sup>。主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞症例は、機械的血栓回収療法可能施設に他施設から転搬送するよりも、発症地点から直接搬送する Mothership 法のほうが、機能予後を改善させる可能性が高いことを示す複数の報告がある<sup>15-19)</sup>。一方で、RCT にて Drip and Ship 法と Mothership 法に差がつかなかったという報告もある<sup>20)</sup>。しかし医療圏をまたぐ搬送の取り扱い、機械的血栓回収療法可能施設に過度に患者が集中する恐れなどの問題がある。また血管内治療医が血栓回収療法を行うために移動する Drip and Drive 法の有効性と安全性についての少数の報告がある<sup>20)</sup>。どの方法が最も患者予後を改善させるのかについては、地理的条件、医療体制、脳卒中重症度などによって異なる可能性があり、予測モデルを用いたシミュレーションと検証が必要と考えられる<sup>21,22)</sup>。

#### 4. 遠隔医療 (telemedicine)

専門医が不在の地域での脳卒中診断において遠隔画像診断 (teleradiology) の有効性が示されている<sup>23)</sup>。脳卒中遠隔医療 (telestroke) は、地域の基幹施設の脳卒中専門医がテレビ会議システムを用いて地方の関連施設の医師の rt-PA 静注療法を支援するものである<sup>24,25)</sup>。海外の報告に基づくメタ解析においては、本治療は対人診療と同等の有効性と安全性が検証されているが<sup>24,25)</sup>、日本においてはまだ施設、体制が不十分で、検証もわずかである。日本でも脳卒中遠隔医療の整備が進み、rt-PA 静注療法の地域格差が解消されることが望まれる。

#### 5. 地域連携パス (地域連携診療計画書)

2008 年の診療報酬改定で脳卒中の地域連携パスが保険診療として認められ、全国各地で脳卒中地域連携パスが作成されている。脳卒中地域連携パス導入の効果も報告され始めているがエビデンスレベルはまだ低い<sup>26)</sup>。

また積極的に早期に退院させて地域でリハビリテーションを支援する方法により、死亡および長期観察後の日常生活動作 (ADL) の依存状態の割合が有意に低下したとの報告がある<sup>27)</sup>が、日本での検証は不十分である。

#### (引用文献)

- 1) Miyamatsu N, Kimura K, Okamura T, et al. Effects of public education by television on knowledge of early stroke symptoms among a Japanese population aged 40 to 74 years: a controlled study. *Stroke* 2012; 43: 545-549. (レベル 3)
- 2) Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke* 2007; 38: 2864-2868. (レベル 3)
- 3) Bray JE, Finn J, Cameron P, et al. Temporal Trends in Emergency Medical Services and General Practitioner Use for Acute Stroke After Australian Public Education Campaigns. *Stroke* 2018; 49: 3078-3080. (レベル 4)
- 4) Teuschl Y, Brainin M. Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke* 2010; 5: 187-208. (レベル 1)
- 5) Peurala SH, Airaksinen O, Jäkälä P, et al. Effects of intensive gait-oriented physiotherapy during early acute phase of stroke. *J Rehabil Res Dev* 2007; 44: 637-648. (レベル 1)
- 追1) Zhelev Z, Walker G, Henschke N, et al. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD011427. (レベル 1)
- 7) 加藤貴之, 酒井秀樹, 西村康明. rt-PA 静注療法における Prehospital Stroke Life Support (PSLS) /Immediate Stroke Life Support (ISLS) 導入による効果. *脳卒中* 2010; 32: 12-18. (レベル 4)
- 8) Cerejo R, John S, Buletko AB, et al. A Mobile Stroke Treatment Unit for Field Triage of Patients for Intraarterial Revascularization Therapy. *J Neuroimaging* 2015; 25: 940-945. (レベル 3)
- 9) Kunz A, Ebinger M, Geisler F, et al. Functional outcomes of pre-hospital thrombolysis in a mobile stroke treatment unit compared with conventional care: an observational registry study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1035-1043. (レベル 3)
- 10) Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB. Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006; 25: 170-172. (レベル 4)
- 11) Bekelis K, Marth NJ, Wong K, et al. Primary Stroke Center Hospitalization for Elderly Patients With Stroke: Implications for Case Fatality and Travel Times. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1361-1368. (レベル 3)
- 12) Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med* 2011; 41: 135-141. (レベル 4)
- 13) Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, et al. Drip, Ship, and Retrieve: Cooperative Recanalization Therapy in Acute Basilar Artery Occlusion. *Stroke* 2010; 41: 722-726. (レベル 4)
- 14) McTaggart RA, Moldovan K, Oliver LA, et al. Door-in-Door-Out Time at Primary Stroke Centers May Predict Outcome for Emergent Large Vessel Occlusion Patients. *Stroke* 2018; 49: 2969-2974. (レベル 4)
- 15) Nikoubashman O, Pauli F, Schürmann K, et al. Transfer of stroke patients impairs eligibility for endovascular stroke treatment. *J Neuroradiol* 2018; 45: 49-53. (レベル 3)
- 16) Nickles AV, Roberts S, Shell E, et al. Characteristics and Outcomes of Stroke Patients Transferred to Hospitals Participating in the Michigan Coverdell Acute Stroke Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 265-274. (レベル 3)
- 17) Venema E, Groot AE, Lingsma HF, et al. Effect of Interhospital Transfer on Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019; 50: 923-930. (レベル 3)
- 18) Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation* 2017; 136: 2311-2321. (レベル 3)
- 19) Rinaldo L, Brinjikji W, Rabinstein AA. Transfer to High-Volume Centers Associated With Reduced Mortality After Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Stroke* 2017; 48: 1316-1321. (レベル 3)
- 追2) Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, et al. Effect of Direct Transportation to Thrombectomy-Capable Center vs Local Stroke Center on Neurological Outcomes in Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion Stroke in Nonurban Areas:



- The RACECAT Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 327: 1782-1794. (レベル 2)
- 20) Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, et al. 'Drip-and-drive': shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. J Neurointerv Surg 2018; 10: 932-936. (レベル 3)
  - 21) Morris S, Ramsay AIG, Boaden RJ, et al. Impact and sustainability of centralising acute stroke services in English metropolitan areas: retrospective analysis of hospital episode statistics and stroke national audit data. BMJ 2019; 364: 11. (レベル 3)
  - 22) Ernst M, Schlemm E, Holodinsky JK, et al. Modeling the Optimal Transportation for Acute Stroke Treatment: The Impact of the Drip-and-Drive Paradigm. Stroke 2020; 51: 275-281. (レベル 5)
  - 23) Johnston KC, Worrall BB. Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study. Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. Telemed J E Health 2003; 9: 227-233. (レベル 4)
  - 24) Zhai YK, Zhu WJ, Hou HL, et al. Efficacy of telemedicine for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. J Telemed Telecare 2015; 21: 123-130. (レベル 1)
  - 25) Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, et al. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: A systematic review and meta-analysis. Neurology 2016; 87: 1344-1351. (レベル 1)
  - 26) 本田省二, 徳永誠, 渡邊進, 他. 脳卒中の病型ごとの急性期から回復期までの実態調査 熊本脳卒中地域連携パスの9年間のデータを用いて. 脳卒中 2018; 40: 343-349. (レベル 3)
  - 27) Langhorne P, Baylan S. Early supported discharge services for people with acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017: CD000443. (レベル 1)

## 1-1 経静脈的血栓溶解療法

## 推奨

1. 遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA、アルテプラザー）の静脈内投与（0.6 mg/kg）は、発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも 1 時間以内に）アルテプラザー静注療法を始めることが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
3. 発症時刻が不明な時、頭部 MRI 拡散強調画像の虚血性変化が FLAIR 画像で明瞭でない場合には、アルテプラザー静注療法を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
4. 現時点において、アルテプラザー以外の t-PA 製剤は、わが国において十分な科学的根拠がないので勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。

## 解説

発症 3 時間以内の脳梗塞患者に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA、アルテプラザー）0.9 mg/kg の静脈内全身投与法の臨床試験では、症候性頭蓋内出血の頻度を有意に増加させたものの、3 か月後の死亡率に有意差はなく、転帰良好群を有意に増加させた<sup>1)</sup>。発症 3～4.5 時間の患者を対象とした臨床試験（ECASS III）でも、転帰良好群を有意に増加させた<sup>2)</sup>。2010 年のランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）の統合解析では、アルテプラザーによる転帰良好を増加させる効果は 4.5 時間を超えると消失し、巨大な頭蓋内出血の発生は発症から治療開始までの時間に関連なく、死亡は 4.5 時間を超えると増加した<sup>3)</sup>。

わが国では、2002 年より 2003 年にかけて、発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラザー静注療法のオープン試験（第Ⅲ相治験、J-ACT）が行われ、海外での臨床試験と同等の有効性と安全性が得られたこともあり<sup>4)</sup>、2005 年 10 月に厚生労働省の適応拡大承認を得た。J-ACT においては海外で承認されている 0.9 mg/kg よりも少ない 0.6 mg/kg での臨床試験であったため、わが国での承認投与量は 0.6 mg/kg となっている。わが国で使用しているアルテプラザー 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg の安全性や有効性を比較した国際共

同試験 ENCHANTED では、主要評価項目である発症 90 日後の転帰不良（modified Rankin Scale (mRS) 2～6）の割合では 0.6 mg/kg の非劣性は示されなかった<sup>5)</sup>。しかし、発症 90 日後の mRS のシフト解析では 0.6 mg/kg の非劣性が示され、症候性の脳内出血や発症 7 日以内の致死的事件発生が 0.6 mg/kg で有意に少なかった。実臨床では「静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針第三版（2019 年 3 月）」に記載された除外項目、慎重投与項目に基づき治療適否を判断する。

国内外におけるアルテプラザー静脈内投与の市販後調査では、これまでの臨床試験と同等の有効性と安全性が確認されているが<sup>6-9)</sup>、プロトコル違反が多いと症候性頭蓋内出血を含めた合併症の頻度が増加するという報告もある<sup>10)</sup>。特に治療前に広汎な早期虚血性変化を伴う場合に症候性頭蓋内出血や転帰不良例が多いことが確認された<sup>11,12)</sup>。また無作為化試験の統合解析結果と同様に、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できることが示されている<sup>13)</sup>。さらに、最終末発症確認時から 4.5～9.0 時間、あるいは発症時刻不明で、灌流画像を用いてミスマッチを有する虚血性脳血管障害患者に対し、アルテプラザーの有効性をみる RCT が行われた。3 か月後の機能転帰はアルテプラザー投与群でプラセボ群と比べて mRS 0～1 が有意に多かった<sup>14)</sup>。また、2019 年に行われた RCT の統合解析では、症候性頭蓋内出血がアルテプラザー投与群でプラセボ群と

比べて多かったものの、3 か月後の機能転帰についてはアルテプラーゼ投与群で mRS 0~1 が有意に多かった<sup>15)</sup>。発症時刻が不明な時、頭部 MRI 拡散強調画像の虚血性変化が FLAIR 画像で明瞭でない場合 (DWI/FLAIR ミスマッチ陽性) は、発症 4.5 時間以内の可能性が高い。起床時に発見もしくは発症時刻不明で、かつ DWI/FLAIR ミスマッチ陽性を認める患者に、MRI 撮影から 1 時間以内かつ発見から 4.5 時間以内に治療を開始した場合の効果を検証した臨床試験 (WAKE-UP) では、アルテプラーゼ投与群でプラセボ群に比べて mRS 0~1 が有意に多かった<sup>16)</sup>。また、わが国で行われた臨床試験 (THAWS trial) では有効性は示せなかったが、安全性に関しては、症候性頭蓋内出血、死亡率ともに両群で差を認めず<sup>17)</sup>、DWI-ASPECTS 9~10 に該当する、梗塞巣が非常に小さい患者を除外して解析すると、アルテプラーゼ投与群でプラセボ群よりも 90 日後の転帰良好の割合が有意に高かった<sup>18)</sup>。起床時発見もしくは発症時刻不明の虚血性脳血管障害患者に対し、アルテプラーゼの有効性をみるメタ解析では、DWI/FLAIR ミスマッチ陽性または灌流ミスマッチ陽性の対象者において、アルテプラーゼ投与群でプラセボ群もしくは内科的標準治療よりも 90 日後の転帰良好の割合が有意に高かったことが報告されている<sup>追1)</sup>。

発症 3~9 時間の虚血性脳血管障害患者を対象に国内外で行われた desmoteplase (本邦未承認) の臨床試験では、90  $\mu$ g/kg の静注は安全で、動脈再開通を増加させたが、3 か月後の機能転帰については有意な改善がなく<sup>19-22)</sup>、開発が中止された。tenecteplase (本邦未承認) はアルテプラーゼに比べ高いフィブリン親和性を有しており、安全性が高く、半減期が長いこと、ボーラス投与が可能である。tenecteplase は第 II b 相臨床試験でアルテプラーゼと比較して有効性が示されている<sup>23)</sup>。発症 4.5 時間以内または起床時症状確認から 4.5 時間以内の比較的軽症な虚血性脳血管障害を対象とした臨床試験で、tenecteplase はアルテプラーゼに対する転帰の優越性はみられなかったが、安全性は同等であった<sup>24)</sup>。さらに発症 4.5 時間以内に血栓溶解療法可能で CT 血管造影検査にて内頸動脈、中大脳動脈 (M1 部、M2 部) もしくは脳底動脈閉塞があり、発症から 6 時間以内に血管内治療が施行可能な症例に対する血管内治療前の tenecteplase 投与はアルテプラーゼに比べ、投与直後の再開通率およ

び 90 日後の機能的転帰が改善した<sup>25)</sup>。5 つの RCT のメタ解析では、急性期虚血性脳血管障害において、tenecteplase がアルテプラーゼと比較して非劣性であると報告されており、tenecteplase をアルテプラーゼの代替薬とすることを推奨する最近のガイドラインを正式に裏付けるものである<sup>追2)</sup>。最近報告のあった AcT 試験では 0.25 mg/kg の tenecteplase 投与はアルテプラーゼの代用になるとされた<sup>追3)</sup>。国内でも T-FLAVOR 試験が始まっており、日本人への安全性・有効性の解明が期待される。モンテプラーゼは半減期の長い rt-PA としてわが国で開発され、急性期心筋梗塞および急性肺塞栓症の肺動脈血栓の溶解に保険適用されているが、現在はほとんど使用されていない。虚血性脳血管障害については開発が中止され、保険適用外である。

## (引用文献)

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587. (レベル 2)
- 2) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329. (レベル 2)
- 3) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPI-THET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695-1703. (レベル 1)
- 4) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815. (レベル 3)
- 5) Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313-2323. (レベル 2)
- 6) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145-1150. (レベル 2)
- 7) Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-1312. (レベル 4)
- 8) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282. (レベル 2)
- 9) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009; 40: 3591-3595. (レベル 3)
- 10) Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850. (レベル 3)
- 11) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2008; 39: 2388-2391. (レベル 3)
- 12) Nezu T, Koga M, Kimura K, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010; 75: 555-561. (レベル 3)
- 13) Aoki J, Kimura K, Koga M, et al. NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: the SAMURAI rt-PA registry.

- J Neurol Sci 2013; 327: 6–11. (レベル 3)
- 14) Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med 2019; 380: 1795–1803. (レベル 2)
  - 15) Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4・5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019; 394: 139–147. (レベル 1)
  - 16) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. N Engl J Med 2018; 379: 611–622. (レベル 2)
  - 17) Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al. Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. Stroke 2020; 51: 1530–1538. (レベル 3)
  - 18) Toyoda K, Inoue M, Yoshimura S, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Thrombolysis (0.6 mg/kg) Was Beneficial for Unknown Onset Stroke Above a Certain Core Size: THAWS RCT Substudy. Stroke 2021; 52: 12–19. (レベル 3)
  - 追1) Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2020; 396: 1574–1584. (レベル 1)
  - 19) Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol 2009; 8: 141–150. (レベル 2)
  - 20) Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3–9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2015; 14: 575–584. (レベル 2)
  - 21) von Kummer R, Mori E, Truelsen T, et al. Desmoteplase 3 to 9 Hours After Major Artery Occlusion Stroke: The DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). Stroke 2016; 47: 2880–2887. (レベル 2)
  - 22) Li X, Ling L, Li C, et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e6667. (レベル 2)
  - 23) Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2012; 366: 1099–1107. (レベル 2)
  - 24) Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NORTEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet Neurol 2017; 16: 781–788. (レベル 2)
  - 25) Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. N Engl J Med 2018; 378: 1573–1582. (レベル 2)
  - 追2) Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. Stroke 2019; 50: 2156–2162. (レベル 1)
  - 追3) Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 161–169. (レベル 2)



## 1-2 経動脈的血行再建療法

## 推 奨

1. 発症早期の脳梗塞では、①内頸動脈または中大脳動脈 M1 部の急性閉塞、②発症前の modified Rankin Scale (mRS) スコアが 0 または 1、③頭部 CT または MRI 拡散強調画像で Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) が 6 点以上、④ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが 6 以上、⑤年齢 18 歳以上、のすべてを満たす症例に対して、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA、アルテプラゼ) 静注療法を含む内科治療に追加して、発症から 6 時間以内に (可及的速やかに) ステントリトリバーまたは血栓吸引カテーテルを用いた機械的血栓回収療法を開始することが勧められる (推奨度 A エビデンスレベル高)。
2. 最終健常確認時刻から 6 時間を超えた内頸動脈または中大脳動脈 M1 部の急性閉塞による脳梗塞では、神経徴候と画像診断に基づく治療適応判定を行い、最終健常確認時刻から 16 時間以内に機械的血栓回収療法を開始することが勧められる (推奨度 A エビデンスレベル中)。また、16~24 時間以内に同療法を開始することは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. 内頸動脈または中大脳動脈 M1 部の急性閉塞が原因で、頭部 CT または MRI 拡散強調画像で ASPECTS が 3~5 点の広範囲虚血領域を有し、発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内の脳梗塞では、機械的血栓回収療法を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル高)。
4. 前方循環系の脳主幹動脈の急性閉塞による脳梗塞では、NIHSS スコアが 6 未満の軽症例、中大脳動脈 M2 部閉塞例、発症前 mRS スコアが 2 以上の症例に対して、発症 6 時間以内に機械的血栓回収療法を開始することを考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
5. 脳底動脈の急性閉塞による脳梗塞では、①発症前の mRS スコアが 0~2、② NIHSS スコアが 10 以上、③ Posterior circulation -ASPECTS (PC-ASPECTS) が 6 点以上の場合に、発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内に機械的血栓回収療法を開始することは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
6. 内頸動脈、中大脳動脈 M1 部の急性閉塞による脳梗塞では、機械的血栓回収療法を迅速に行える施設において、発症から 4.5 時間以内にアルテプラゼ静注療法を行わずに、機械的血栓回収療法を開始することを考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル高)。
7. 中大脳動脈の急性塞栓性閉塞による脳梗塞では、来院時の症候が中等症から重症で、CT 上梗塞巣を認めないか軽微な梗塞にとどまる症例に対して、発症から 6 時間以内に経動脈的な選択的局所血栓溶解療法を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル高)。
8. 頭蓋内脳動脈または頸部頸動脈の急性閉塞や高度狭窄による脳梗塞急性期では、経動脈的な血管形成術やステント留置術を行うことは、有効性が確立していない (推奨度 C エビデンスレベル低)。

## 1. 機械的血栓回収療法

前方循環系主幹脳動脈の急性閉塞による脳梗塞に対して、機械的血栓回収療法とアルテプラゼ静注療法を含む内科治療を比較する5つの多施設共同無作為化試験が海外で行われ（MR CLEAN、ESCAPE、EXTEND-IA、SWIFT PRIME、REVASCAT）、MR CLEAN 以外は中間解析で終了したものの、すべての試験において一貫して機械的血栓回収療法は発症90日後の転帰改善効果を示した<sup>1-5)</sup>。これらの5試験の統合解析であるHERMESでは、主要評価項目の90日後modified Rankin Scale（mRS）スコアは、機械的血栓回収療法群で有意に良好な方向にシフトし、90日後mRSスコア0～2も有意に高率であった<sup>6)</sup>。また、90日後死亡率および5日以内の症候性頭蓋内出血には有意な差はなかった。登録症例のうち90.8%が内頸動脈または中大脳動脈M1部の閉塞、90.5%がAlberta Stroke Program Early CT Score（ASPECTS）6点以上、機械的血栓回収療法群の83%と内科治療群の87%で遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA）静注療法が施行されていた。また、5試験のうち2試験でNational Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）スコアが6以上であった<sup>6)</sup>。発症から治療開始までの時間は、5試験のうち3試験で6時間以内の症例を対象とし、血管内治療に割り付けられた634例において再開通までの時間が早いほど転帰良好（90日後mRSスコア0～2）を獲得する可能性が高く、1時間の遅延によりその可能性が5.2%減少した<sup>7)</sup>。

機械的血栓回収療法に用いる第一選択の治療機器について、ステントリトリーバーと血栓吸引カテーテルとの比較試験（ASTER、COMPASS）<sup>8,9)</sup>および両者の併用とステントリトリーバー単独との比較試験（ASTER2）<sup>10)</sup>が海外で行われ、いずれの試験においても再開通率および90日後転帰には差がなかった<sup>8,9)</sup>。

最終健常確認時刻から6時間を超えた内頸動脈または中大脳動脈M1部閉塞による脳梗塞に対する機械的血栓回収療法と内科治療を比較する多施設共同無作為化試験が海外で行われ（DAWN、DEFUSE3）、神経徴候と画像診断に基づいて対象症例を選択することで、機械的血栓回収療法は発症90

日後の転帰を改善することが示された<sup>10,11)</sup>。DAWNでは、最終健常確認時刻から6～24時間で、神経徴候と虚血コア体積のミスマッチ（clinical imaging mismatch：CIM）を有する症例を対象とし、虚血コア体積はDWIまたはCT perfusionの脳血流画像で自動解析ソフトRAPID（iSchemaView社）を用いて計測、CIMの定義は80歳以上ではNIHSS $\geq$ 10+虚血コア<21 mL、80歳未満ではNIHSS $\geq$ 10+虚血コア<31 mLまたはNIHSS $\geq$ 20+虚血コア<51 mLとされた<sup>10)</sup>。DEFUSE3では、最終健常確認時刻から6～16時間で、RAPIDによりtarget mismatch（虚血コア<70 mLかつmismatch ratio $\geq$ 1.8）を有すると判定された症例を対象とした<sup>11)</sup>。また、最終健常確認時刻から6～24時間の患者を対象とした比較試験の統合解析において、90日後のmRSスコアは機械的血栓回収療法群で有意に良好な方向にシフトしていた<sup>12)</sup>。ただし、わが国においては、RAPIDをはじめとする虚血コア体積を迅速に計測可能なソフトウェアが普及していないことから、症例ごとに適応を慎重に検討する必要がある。

内頸動脈または中大脳動脈M1部の急性閉塞によるASPECTSが3～5点の脳梗塞に対する機械的血栓回収療法と内科治療を比較する多施設共同無作為化比較試験が行われ（RESCUE-Japan LIMIT、ANGEL-ASPECT、SELECT2）、発症あるいは最終健常確認時刻から24時間以内に機械的血栓回収療法を行うことで90日後の転帰が改善することが示された<sup>13-15)</sup>。ただし、機械的血栓回収療法により頭蓋内出血が増加すること、ASPECTSが3点以下の場合には機械的血栓回収療法の有効性がみられなかったこと<sup>16)</sup>に注意し、症例ごとに適応を慎重に検討する必要がある。

NIHSSスコアが6未満の軽症例に対する機械的血栓回収療法の有効性は示されておらず、観察研究の統合解析では臨床転帰、症候性頭蓋内出血の発生は、内科単独治療と差がなかった<sup>13)</sup>。中大脳動脈M2部の急性閉塞による脳梗塞については、HERMESによる7試験の統合解析において、機械的血栓回収療法が90日後のmRSスコアを改善する傾向が認められた<sup>14)</sup>。発症前mRSスコアが2以上の主幹脳動脈の急性閉塞例に対する機械的血栓回収療法の有効性は示されていないが、治療前の機能障害が同療法の治療結果や転帰の悪化とは関連しないことが報告されている<sup>15)</sup>。

発症 8 時間以内の脳底動脈の急性閉塞例を対象とした機械的血栓回収療法と内科治療の多施設共同無作為化試験 (BEST) が海外で行われ、90 日後転帰良好例 (mRS スコア 0~3) に有意差を認めなかったが<sup>16)</sup>、per-protocol 解析と as-treated 解析では血管内治療群の転帰が良好であった。また、発症 6 時間以内の脳底動脈閉塞例を対象とした機械的血栓回収療法と内科治療の比較試験 (BASICS) でも 90 日後転帰良好例 (mRS スコア 0~3) に差が無かったが、NIHSS スコアが 10 以上の重症例では機械的血栓回収療法の有効性が示唆された<sup>7)</sup>。発症 12 時間以内および発症 6~24 時間以内で、NIHSS スコアが 10 以上の脳底動脈閉塞例を対象とした機械的血栓回収療法と内科治療の多施設共同無作為化試験 (ATTENTION および BAOCH) が中国で行われ、いずれも機械的血栓回収療法が 90 日後の転帰を改善することが示された<sup>8,9)</sup>。これらの 4 試験のメタ解析では、機械的血栓回収療法群で 90 日後転帰良好例 (mRS スコア 0~3) が有意に増加し、死亡率が低下したが、症候性頭蓋内出血は増加した<sup>10)</sup>。ただし、ATTENTION では 80 歳以上で発症前 mRS スコアが 1 以上または PC-ASPECTS が 8 未満の患者は除外され、BAOCH では 80 歳を超える患者は除外されていることから、80 歳以上の高齢者では症例ごとに適応を慎重に検討する必要がある。

発症から 4.5 時間以内の内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞に対して、機械的血栓回収療法の単独治療と、アルテプラザー静注療法との併用治療を比較した多施設共同無作為化試験 (DIRECT-MT、SKIP、DEVT、MR CLEAN-NO IV、SWIFT-DIRECT、DIRECT-SAFE) が行われ、90 日後の転帰について 2 試験で単独治療の非劣性が示され、4 試験で非劣性は証明されなかった<sup>18,11-15)</sup>。また、これら 6 試験の結果を統合しても非劣性は示されていないが<sup>16)</sup>、メタ解析では 90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0~2) や死亡率、症候性頭蓋内出血の発生には有意差はなかった<sup>17)</sup>。これらの試験では、機械的血栓回収療法が迅速に行える施設に直接搬送された患者を対象としていることを考慮し、その条件を満たさない場合には適応があればアルテプラザー静注療法を先行して行うべきである。

## 2. 経動脈的局所血栓溶解療法

遺伝子組み換え prourokinase (r-proUK) を用

いた経動脈的局所血栓溶解療法は、来院時の NIHSS スコアが 4~29 で、CT 上梗塞巣がなく、発症 6 時間以内に治療開始可能な中大脳動脈塞栓性閉塞において有効であると報告された<sup>20,21)</sup>。さらにわが国で行われたウロキナーゼを用いた経動脈的局所血栓溶解療法の試験でも、脳梗塞の画像診断の標準化や局所血栓溶解療法の治療手技の標準化がなされたが、来院時の NIHSS スコアが 4~22 と中等症から重症で、CT 上梗塞巣がないまたは軽微な所見に留まり、発症 6 時間以内に治療開始可能な中大脳動脈 M1 または M2 部閉塞において社会復帰率に優れると報告された<sup>22)</sup>。これらの 3 試験の統合解析結果も示され、一定条件を満たした中大脳動脈塞栓性閉塞例に対する急性期経動脈的局所血栓溶解療法は、3 か月後転帰は良好、死亡は対照群と同等との結果であったが、24 時間以内の症候性頭蓋内出血は治療群に多く見られた<sup>23)</sup>。ただし、これらの治療法はアルテプラザー静注療法との併用は行えず、かつ発症後 4.5 時間以内に薬剤投与が可能な患者に対しては、アルテプラザー静注療法が第一選択となっていること、機械的血栓回収療法とは異なり症候性頭蓋内出血の発症率が高いことに留意する必要がある。

発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内の脳主幹動脈閉塞例で、機械的血栓回収療法施行後に有効再開通が得られた症例を対象としてアルテプラザー動注療法の有効性を検証する第 II 相無作為化試験が行われ、アルテプラザー動注療法群はプラセボ群に比して 90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0~1) が増加することが示された<sup>18)</sup>。

その他の条件における、多くの局所急性血栓溶解療法の報告は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており、勧告を行うための十分な資料がない<sup>24)</sup>。なお、わが国ではウロキナーゼおよびアルテプラザーの動脈内投与は保険適用外である。

## 3. 経皮的血管形成術 / ステント留置術

脳梗塞急性期の経皮的頭蓋内動脈または頸部頸動脈の血管形成術 / ステント留置術についての報告は、患者対照研究、症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており、勧告を行うための十分な資料がない<sup>25-29)</sup>。

## (引用文献)

- 1) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N



- Engl J Med 2015; 372: 11-20. (レベル 2)
- 2) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 1019-1030. (レベル 2)
  - 3) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015; 372: 1009-1018. (レベル 2)
  - 4) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2285-2295. (レベル 2)
  - 5) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2296-2306. (レベル 2)
  - 6) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016; 387: 1723-1731. (レベル 1)
  - 7) Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1279-1288. (レベル 1)
  - 8) Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318: 443-452. (レベル 2)
  - 9) Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. Lancet 2019; 393: 998-1008. (レベル 2)
  - 追1) Lapergue B, Blanc R, Costalat V, et al. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 326: 1158-1169. (レベル 2)
  - 10) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21. (レベル 2)
  - 11) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018; 378: 708-718. (レベル 2)
  - 追2) Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet 2022; 399: 249-258. (レベル 1)
  - 追3) Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. N Engl J Med 2022; 386: 1303-1313. (レベル 2)
  - 追4) Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. N Engl J Med 2023; 388: 1272-1283. (レベル 2)
  - 追5) Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. N Engl J Med 2023; 388: 1259-1271. (レベル 2)
  - 追6) Uchida K, Shindo S, Yoshimura S, et al. Association Between Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score and Efficacy and Safety Outcomes With Endovascular Therapy in Patients With Stroke From Large-Vessel Occlusion: A Secondary Analysis of the Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism-Japan Large Ischemic Core Trial (RESCUE-Japan LIMIT). JAMA Neurol 2022; 79: 1260-1266. (レベル 3)
  - 13) Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, et al. Medical Management vs Mechanical Thrombectomy for Mild Strokes: An International Multicenter Study and Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol 2019; 77: 16-24. (レベル 3)
  - 14) Menon BK, Hill MD, Davalos A, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. J Neurointerv Surg 2019; 11: 1065-1069. (レベル 3)
  - 15) Goldhoorn RB, Verhagen M, Dippel DWJ, et al. Safety and Outcome of Endovascular Treatment in Prestroke-Dependent Patients. Stroke 2018; 49: 2406-2414. (レベル 3)
  - 16) Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2020; 19: 115-122. (レベル 2)
  - 追7) Langezaal LCM, van der Hoeven EJ, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. N Engl J Med 2021; 384: 1910-1920. (レベル 2)
  - 追8) Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. N Engl J Med 2022; 387: 1361-1372. (レベル 2)
  - 追9) Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. N Engl J Med 2022; 387: 1373-1384. (レベル 2)
  - 追10) Xu J, Chen X, Chen S, et al. Endovascular treatment for basilar artery occlusion: a meta-analysis. Stroke Vasc Neurol 2023; 8: 1-3. (レベル 1)
  - 18) Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. N Engl J Med 2020; 382: 1981-1993. (レベル 2)
  - 追11) Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 325: 244-253. (レベル 2)
  - 追12) Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 325: 234-243. (レベル 2)
  - 追13) LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. N Engl J Med 2021; 385: 1833-1844. (レベル 2)
  - 追14) Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 104-115. (レベル 2)
  - 追15) Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4?5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. Lancet 2022; 400: 116-125. (レベル 2)
  - 追16) Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, et al. European Stroke Organisation - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. Eur Stroke J 2022; 7: 1-XXVI. (レベル 1)
  - 追17) Zheng W, Lei H, Lin X, et al. Intravenous thrombolysis prior to endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. Neurol Sci 2022; 43: 5993-6002. (レベル 1)
  - 20) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase · randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke 1998; 29: 4-11. (レベル 2)
  - 21) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999; 282: 2003-2011. (レベル 2)
  - 22) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke 2007; 38: 2633-2639. (レベル 2)
  - 23) Fields JD, Khatri P, Nesbit GM, et al. Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. J Neurointerv Surg 2011; 3: 151-155. (レベル 1)
  - 追18) Renú A, Millán M, San Román L, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 327: 826-835. (レベル 2)
  - 24) Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. Stroke 2006; 37: 922-928. (レベル 4)



- 25) Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, et al. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery* 2006; 58: 458-463. (レベル 4)
- 26) Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 2872-2876. (レベル 4)
- 27) Jovin TG, Gupta R, Uchino K, et al. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. *Stroke* 2005; 36: 2426-2430. (レベル 4)
- 28) Moratto R, Veronesi J, Silingardi R, et al. Urgent carotid artery stenting with technical modifications for patients with transient ischemic attacks and minor stroke. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 627-635. (レベル 4)
- 29) Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, et al. Emergent Management of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019; 50: 428-433. (レベル 4)

## 1-3 抗血小板療法

## 推 奨

1. アスピリン 160～300 mg/日の経口投与は、発症早期（48 時間以内）の脳梗塞患者の治療法として勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 抗血小板薬 2 剤併用（アスピリンとクロピドグレル）投与は、発症早期の軽症非心原性脳梗塞患者の、亜急性期（1 か月以内を目安）までの治療法として勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
3. シロスタゾール 200 mg/日の単独投与や、低用量アスピリンとの 2 剤併用投与は、発症早期（48 時間以内）の非心原性脳梗塞患者の治療法として考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
4. オザグレルナトリウム 160 mg/日の点滴投与は、非心原性脳梗塞患者の急性期治療法として考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解 説

アスピリン 160～300 mg/日の経口投与は、発症 48 時間以内に開始した場合の脳梗塞患者の転帰改善に有効である<sup>1-3)</sup>。アスピリンの重篤な血管事故再発予防効果の number needed to treat (NNT)（注）は平均約 3 週間の投与で 111 であり<sup>3)</sup>、症候性頭蓋内出血の頻度をわずかながら増加させる。アスピリン開始からの時間経過と効果の関係を調べた無作為割付試験の統合解析では、割付から 12 週間まではアスピリンによりすべての脳梗塞、および後遺症（死亡を含む）を残す脳梗塞を抑制し、その効果は早期ほど高かった<sup>4)</sup>。

発症 24 時間以内の軽症非心原性脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作（TIA）患者で、クロピドグレル（初回 300 mg、以後 75 mg/日）とアスピリン（初回 75～300 mg、以後 75 mg/日）の 21 日間の併用（22 日目以降はクロピドグレルのみ服用）は、アスピリン単剤（初回 75～300 mg で以後 75 mg/日）に比べて 3 か月後までの有効性と安全性を示した（CHANCE）<sup>5)</sup>。この CHANCE を加えた発症 3 日以内の非心原性脳梗塞もしくは TIA 患者で抗血小板薬 2 剤併用と単剤の有効性と安全性を評価した 14 試験のシステマティックレビューおよびメタ解析でも、抗血小板薬 2 剤併用は単剤に比べて脳卒中再発を有意に抑制し、重篤な出血事故

が増加することはなかった<sup>6)</sup>。メタ解析に用いられた各臨床試験の使用薬剤、治療開始時期、継続期間は多様であるが、対象患者の半数以上が CHANCE からの患者であるため、薬剤としてはアスピリンとクロピドグレルの併用をアスピリンと比べたもの、治療開始時期は発症 24 時間以内、継続期間は 21 日までが最も多かった。POINT は発症 12 時間以内の軽症非心原性脳梗塞もしくは TIA 患者にクロピドグレル（初回 600 mg で以後 75 mg/日）とアスピリン（50～325 mg）の併用もしくはアスピリン単剤（50～325 mg）の 90 日間投与の比較がなされた。結果、併用群で脳梗塞、心筋梗塞もしくは心血管死が有意に減少したが、大出血が有意に増加した<sup>7)</sup>。POINT でクロピドグレル初回投与量 600 mg であったこと、併用期間が 90 日間であったことが大出血の増加と関連していた可能性がある。CHANCE や POINT を含めた 10 試験を用いたシステマティックレビューおよびメタ解析で、抗血小板薬 2 剤併用の至適投与期間が検討された。アスピリンとクロピドグレルの併用群とアスピリンの単剤群に分け、投与期間を 1 か月以内、1～3 か月間、3 か月以上に分けて検証すると、1 か月以内の短期間の併用が脳出血や大出血を増加させることなく再発予防に有効であった<sup>8)</sup>。最近のシステマティックレビューおよびメタ解析では、抗血小板薬単剤に比べて 2 剤併用は脳梗塞、TIA の発症から

7日以内に導入され、3か月以内継続された場合に脳梗塞再発予防効果があり、大出血の有意な増加がなかった<sup>追1)</sup>。2剤併用1か月以内に比べると1～3か月と3か月以上で大出血が多かった<sup>追1)</sup>。なお、急性期非心原性脳梗塞、TIAの再発抑制に対するクロピドグレルの初回300mg投与は、診療報酬審査上認められる。

シロスタゾール200mg/日は、発症早期（48時間以内）の非心原性脳梗塞患者に単独で経口投与した場合、アスピリン非心原性300mg/日と同等の有効性と安全性が示された<sup>9)</sup>。シロスタゾール200mg/日とアスピリンの併用が発症早期（48時間以内）の非心原性脳梗塞患者に対する神経症候増悪を抑制し、発症半年後の機能予後改善に関連、さらに安全に実施可能であることが国内の多施設共同研究で報告された<sup>10,11)</sup>。

発症2日以内の非心原性脳梗塞もしくはTIA患者に対して抗血小板薬3剤併用（アスピリン、クロピドグレル、ジピリダモール）はクロピドグレル単剤もし

くはアスピリンとジピリダモール併用に比べて、脳卒中やTIA再発を抑制せず大出血を有意に増やした<sup>12)</sup>。

オザグレルナトリウム160mg/日の点滴は、発症5日以内の本邦非心原性脳梗塞患者の転帰改善に有効であった<sup>13)</sup>。メタ解析では、オザグレルナトリウムの80～160mg/日の急性期投与が、神経症状改善に有効であること、またその安全性が示されたが、日常診療で推奨しうる高品質なデータに乏しいことが示された<sup>14)</sup>。オザグレルナトリウムを含めた抗血小板薬2剤投与に関する有効性や安全性は確かめられていない。アルガトロバンやヘパリンなどの注射抗凝固薬と抗血小板薬2剤服用の併用に関する有効性や安全性も確かめられていない。

注：number needed to treat (NNT)：1人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の患者に、どの位の期間、行う必要があるかを表した治療効果の指標。

### 急性期非心原性脳梗塞もしくはTIA患者に対するチカグレロル、急性期脳梗塞に対する糖蛋白Ⅱb/Ⅲa阻害薬

急性期非心原性脳梗塞もしくはTIA患者に対するチカグレロルの効果について、同薬剤単剤<sup>15)</sup>、および同薬剤とアスピリンとの2剤併用（THALES）<sup>16)</sup>に関する臨床試験（対アスピリン）が行われたが、同薬剤の本邦脳梗塞患者への使用認可はない。THALESを含む24時間以内～3日以内急性期非心原性脳梗塞もしくはTIA患者に対する抗血小板薬2剤併用と抗血小板薬単剤の効果を検討したRCTのメタ解析では、2剤併用は脳梗塞再発を減少させるが、大出血を増加させた<sup>追2-追5)</sup>。

また、急性期脳梗塞に対する糖蛋白Ⅱb/Ⅲa阻害薬に関してはシステマティックレビューおよびメタ解析があるが<sup>17,追6)</sup>、本邦では同薬剤は認可されていない。

### 〔引用文献〕

- 1) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke 2000; 31: 1240-1249. (レベル1)
- 2) Sandercock P, Gubitz G, Foley P, et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD000029. (レベル1)
- 3) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86. (レベル1)
- 4) Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. Lancet 2016; 388: 365-375. (レベル1)
- 5) Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013; 369: 11-19. (レベル2)
- 6) Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. Circulation 2013; 128: 1656-1666. (レベル1)
- 7) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med 2018; 379: 215-225. (レベル2)
- 8) Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke 2019; 50: 947-953. (レベル1)
- 追1) Brown DL, Levine DA, Albright K, et al. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2021; 52: e468-e479. (レベル1)
- 9) Lee YS, Bae HJ, Kang DW, et al. Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. Cerebrovasc Dis 2011; 32: 65-71. (レベル2)
- 10) Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S. Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. J Neurol Sci 2012;

- 313: 22-26. (レベル 3)
- 11) Aoki J, Iguchi Y, Urabe T, et al. Acute Aspirin Plus Cilostazol Dual Therapy for Noncardioembolic Stroke Patients Within 48 Hours of Symptom Onset. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012652. (レベル 2)
- 12) Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 39: 850-859. (レベル 2)
- 13) 大友英一, 香沢尚之, 小暮久也. 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性 プラセボを対照とした多施設二重盲検試験. *臨床医薬* 1991 ; 7 : 353-388. (レベル 2)
- 14) Zhang J, Yang J, Chang X, et al. Ozagrel for acute ischemic stroke: a meta-analysis of data from randomized controlled trials. *Neurol Res* 2012; 34: 346-353. (レベル 1)
- 15) Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 375: 35-43. (レベル 2)
- 16) Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; 383: 207-217. (レベル 2)
- 追2) Medranda GA, Zhang C, Doros G, et al. Meta-Analysis of Usefulness of Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Cardiol* 2021; 153: 129-134. (レベル 1)
- 追3) Trifan G, Gorelick PB, Testai FD. Efficacy and Safety of Using Dual Versus Monotherapy Antiplatelet Agents in Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Circulation* 2021; 143: 2441-2453. (レベル 1)
- 追4) Bhatia K, Jain V, Aggarwal D, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2021; 52: e217-e223. (レベル 1)
- 追5) Li ZX, Xiong Y, Gu HQ, et al. P2Y12 Inhibitors Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2021; 52: 2250-2257. (レベル 1)
- 17) Ciccone A, Motto C, Abraha I, et al. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD005208. (レベル 1)
- 追6) Gong J, Shang J, Yu Hai, et al. Tirofiban for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 475-481. (レベル 1)



## 1-4 抗凝固療法

## 推 奨

1. 発症 48 時間以内の非心原性・非ラクナ梗塞に、選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンを静脈投与することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
2. 脳梗塞急性期に、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン（保険適用外）、ヘパリノイド（保険適用外）を使用することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
3. 非弁膜症性心房細動を伴う急性期脳梗塞患者に、出血性梗塞のリスクを考慮した適切な時期に直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）を投与することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解 説

発症後 14 日以内の脳梗塞患者を対象にした計 24 試験 23,748 例のメタ解析で、抗凝固療法は脳梗塞再発などを減少させたが、症候性頭蓋内出血などを増加させた<sup>1)</sup>。欧米では脳梗塞の再発予防や症候改善を目的に急性期に抗凝固療法を行うことを推奨していないが、わが国では非ラクナ梗塞患者の過半数にアルガトロバンや未分画ヘパリンによる抗凝固療法が行われていると報告されている<sup>2)</sup>。わが国で開発された選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンは、発症後 48 時間以内の脳血栓症に有用であり出血性合併症が少ない<sup>3-5)</sup>。発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期患者（ラクナ梗塞を除く）を対象とした無作為化比較試験で、アルガトロバンはオザグレルナトリウムと同等の有効性と安全性を示した<sup>5)</sup>。国内の診療群分類包括評価データベースに登録されたアテローム血栓性脳梗塞患者を用いた後ろ向き研究では、傾向スコアマッチング法で抽出された 2,289 例の退院時の modified Rankin Scale (mRS) の分布に同薬使用群と非使用群で差がなく、出血性合併症の発症頻度も同程度であった<sup>6)</sup>。

海外で発症 48 時間以内の脳梗塞急性期患者に対し未分画ヘパリン皮下注とアスピリン 1 日 300 mg 内服の効果を比較した IST では、未分画ヘパリン使用群で 14 日以内の再発が有意に少なかったが、出血性脳卒中が増加し、死亡または非致死性脳卒中の再発に有意差はみられなかった<sup>7)</sup>。発症 3 時間以内の非ラクナ性脳梗塞 418 例に活性化

部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time : APTT）をベースライン値の 2~2.5 倍に調整した未分画ヘパリンないし生理食塩水の 5 日間静注を比較した無作為化試験では、3 か月後の mRS 2 以下の自立患者が有意に増加したが、症候性頭蓋内出血も有意に増加した<sup>8)</sup>。脳梗塞急性期患者を対象とした低分子ヘパリンやヘパリノイドと対照治療との無作為化比較試験や<sup>9-12)</sup>、未分画ヘパリンと比較したメタ解析では<sup>13)</sup>、総じて有意な転帰改善効果を認めなかった。海外では、低分子ヘパリンやヘパリノイドの脳梗塞患者への使用に推奨を得るには至らず、わが国では保険診療として脳梗塞患者に用いることはできない。

慢性期心原性脳塞栓症に病態を限った場合には、心内血栓の形成予防を目的に経口抗凝固薬の服用が推奨されるが（「II 脳梗塞・TIA 3 脳梗塞慢性期 3-2 心原性脳塞栓症（1）抗凝固療法」の項を参照）、発症後早期に服用を開始すると出血性脳梗塞を惹起し得るため、その至適開始時期は定まっていない。このうち直接阻害型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant : DOAC）は速やかに抗凝固作用が得られ、出血合併症はワルファリンより概して少ない。しかしながら DOAC 開発時の非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation : NVAf）患者に対するワルファリンとの無作為化比較試験では、急性期脳梗塞患者が対象から除外されていた。したがって現時点での DOAC 開始時期は、観察研究の結果や専門家の意見に基づいて提唱されている。たとえば欧州の治療指針では、一過性脳虚血発

作 (TIA) では発症翌日、軽症脳梗塞では 3 日後以降、中等症では 6~8 日後以降、重症例では 12~14 日後以降に DOAC を開始することを推奨している<sup>14)</sup>。

DOAC 早期開始に関する数少ない無作為化比較試験として韓国で行われた Triple AXEL では、NVAf を有する発症後 5 日以内の軽症脳梗塞患者 183 例を、リバーロキサバン服用群とワルファリン服用群とに無作為に分け、4 週間後の MRI における無症候性を含めた新規脳梗塞ないし頭蓋内出血の複合エンドポイント発現に差を認めなかった<sup>15)</sup>。NVAf を伴う脳梗塞患者に対する DOAC 開始時期の無作為化比較試験である TIMING では、DOAC 早期開始群 (脳梗塞発症後 4 日以内) の後期群 (同 5~10 日) に対する脳梗塞再発、脳出血、全死亡からなる複合エンドポイント発現の非劣性が示された<sup>16)</sup>。国内多施設共同観察研究の SAMURAI-NVAf では、NVAf を有する脳梗塞ないし TIA 患者のうち 466 例が急性期入院中に DOAC 服用を開始したが、その開始日中央値は発症 4 日後 (4 分位値 2~6 日) で、入院中の大出血は消化管出血の 1 例のみであった<sup>16,17)</sup>。同じく国内の RELAXED では、NVAf を有する脳梗塞、TIA 患者 1,309 例に早期にリバーロキサバンの内服を開始し (梗塞体積 22.5 cm<sup>2</sup> 未満で中央値 2.9 日後、22.5 cm<sup>2</sup> 以上で 5.8 日後)、90 日後までの大出血発症は 0.8%、頭蓋内出血発症は 0.4% であった<sup>18)</sup>。欧州を中心とした多施設共同観察研究の RAF-NOACs では、NVAf を有する脳梗塞患者 1,161 例が発症後に DOAC 内服を開始し、脳卒中、TIA、症候性全身塞栓症、症候性頭蓋内出血、頭蓋外大出血の複合エンドポイントは発症後 2 日以内の DOAC 開始群 153 例で 12.4%、3~14 日後開始群 710 例で 2.1%、14 日後以降の開始群 264 例で 9.1% であった<sup>19)</sup>。

SAMURAI-NVAf、RAF-NOACs と欧州の 5 つの観察研究とのプール解析では、NVAf を有して脳梗塞ないし TIA 発症後に DOAC 服用を開始した 2,656 例とビタミン K 拮抗薬服用を開始した 2,256 例を比較した<sup>20)</sup>。どちらの群も発症後中央値 5 日で抗凝固薬を開始し、脳梗塞、頭蓋内出血および死亡の複合エンドポイント発症率は DOAC 群が有意に低かった。SAMURAI-NVAf、RAF-NOACs と他の国内の 5 研究、海外の 8 研究を統合した解析では、脳梗塞発症後 2 週間以内に DOAC 内

服を開始した 2,920 例が登録された<sup>21)</sup>。DOAC 開始日の中央値は発症後 2~8 日に分布しており、90 日以内の脳卒中ないし TIA の再発率は 2.25%、症候性出血性梗塞ないし頭蓋内出血の発生率は 0.90%、死亡率は 1.5% であった。

これらの研究結果から、NVAf を伴う急性期脳梗塞の患者に対して DOAC の早期開始は概して安全であり、脳卒中再発リスク、出血リスク、死亡率の低下に関連すると考えられた。

NVAf を伴う脳梗塞患者に対する DOAC の早期開始について、いくつかの無作為化比較試験 (ELAN、OPTIMAS、START など) が現在進行中である。

## 〔引用文献〕

- 1) Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD000024. (レベル 1)
- 2) 山本康正, 永金義成. 脳梗塞における保険適応治療薬の病型別使用頻度とその年次別変化. In: 小林祥泰 (編). 脳卒中データバンク 2015. 東京: 中山書店 2015: 88-89. (レベル 3)
- 3) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他. 脳血栓症急性期に対する抗ロニン薬 MD-805 の臨床的有用性 プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992; 161: 887-907. (レベル 2)
- 4) Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. Semin Thromb Hemost 1997; 23: 531-534. (レベル 2)
- 5) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 他. 脳血栓症急性期における argatroban の効果 sodium ozagrel との比較臨床試験. 神経治療学 2001; 18: 273-282. (レベル 2)
- 6) Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of Argatroban Treatment in Patients With Atherothrombotic Stroke: Observational Nationwide Study in Japan. Stroke 2016; 47: 471-476. (レベル 3)
- 7) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1569-1581. (レベル 2)
- 8) Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, et al. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. Stroke 2005; 36: 2415-2420. (レベル 2)
- 9) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet 2000; 355: 1205-1210. (レベル 2)
- 10) Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1588-1593. (レベル 2)
- 11) Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. Lancet 2001; 358: 702-710. (レベル 2)
- 12) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. JAMA 1998; 279: 1265-1272. (レベル 2)
- 13) Sandercock PA, Leong TS. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD000119. (レベル 1)
- 14) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European

- Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393. (レベル 3)
- 15) Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1206–1215. (レベル 2)
  - 追1) Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early versus delayed non-vitamin k antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation*. 2022; 146: 1056–1066. (レベル 2)
  - 16) Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 2015; 10: 836–842. (レベル 3)
  - 17) Yoshimura S, Koga M, Sato S, et al. Two-Year Outcomes of Anticoagulation for Acute Ischemic Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation: SAMURAI-NVAF Study. *Circ J* 2018; 82: 1935–1942. (レベル 3)
  - 18) Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PLoS One* 2019; 14: e0212354. (レベル 3)
  - 19) Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007034. (レベル 3)
  - 20) Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol* 2019; 85: 823–834. (レベル 2)
  - 21) Masotti L, Grifoni E, Dei A, et al. Direct oral anticoagulants in the early phase of non valvular atrial fibrillation-related acute ischemic stroke: focus on real life studies. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47: 292–300. (レベル 2)

## 1-9 その他の内科治療

### (1) 低体温療法

#### 推奨

- ▶ 低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として有効性が確立されておらず、勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。

#### 解説

低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、明確な有効性は示されていない<sup>1,2)</sup>。広範な脳梗塞に対して発症 48 時間以内に低体温療法を導入することで生存者の神経症状を改善する傾向にはあった<sup>3)</sup>ものの、死亡率は改善しなかった。発症 6 時間以内の急性期脳梗塞患者に対する遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ（rt-PA）静注による血栓溶解療法に併用した場合も、有効性は示されていない<sup>4)</sup>。発症 3 時間以内の rt-PA 静注療法に併用した場合<sup>5)</sup>、開頭減圧術に併用した場合<sup>追1、追2)</sup>も、有効性は示されていない。解熱薬を用いた平温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、有効性の検討が十分になされていない<sup>6)</sup>。

#### 引用文献

- 1) Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, et al. Cooling therapy for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD001247. (レベル 1)
- 2) Wan YH, Nie C, Wang HL, et al. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2736-2747. (レベル 1)
- 3) Su Y, Fan L, Zhang Y, et al. Improved Neurological Outcome With Mild Hypothermia in Surviving Patients With Massive Cerebral Hemispheric Infarction. Stroke 2016; 47: 457-463. (レベル 2)
- 4) Bi M, Ma Q, Zhang S, et al. Local mild hypothermia with thrombolysis for acute ischemic stroke within a 6-h window. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113: 768-773. (レベル 2)
- 5) Lyden P, Hemmen T, Grotta J, et al. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). Stroke 2016; 47: 2888-2895. (レベル 2)
- 追1) Chen Z, Zhang X, Liu C. Outcomes of therapeutic hypothermia in patients treated with decompressive craniectomy for malignant Middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg 2020; 188: 105569. (レベル 1)
- 追2) Neugebauer H, Schneider H, Bosel J, et al. Outcomes of Hypothermia in Addition to Decompressive Hemicraniectomy in Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Stroke: a Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2019; 76: 571-579. (レベル 1)
- 6) Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke 2001; 32: 1607-1612. (レベル 2)



## TIA 急性期・慢性期

## 推奨

1. 一過性脳虚血発作（TIA）を疑えば、可及的速やかに発症機序を評価し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始するよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。TIA 後の脳梗塞発症の危険度予測と治療方針の決定には、ABCD<sup>2</sup> スコアをはじめとした予測スコアの使用が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
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 160～300 mg/日の投与が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。ABCD<sup>2</sup> スコア 4 点以上の高リスク TIA 例では、急性期に限定した抗血小板薬 2 剤併用療法（アスピリンとクロピドグレル）が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
3. 急性期以後の TIA に対する治療は、脳梗塞の再発予防に準じて行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。

## 解説

一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）後の脳梗塞は、TIA 発症 90 日以内<sup>1)</sup> 24～48 時間の比較的早期に発症する<sup>2-4)</sup>。TIA 発症後早期に治療を受けた場合、90 日以内の大きな脳卒中発症率が 80% 軽減された<sup>5-7)</sup>。脳梗塞発症予防のためには、TIA の発症機序を明らかにすることが重要である<sup>8-11)</sup>。TIA 後の脳梗塞発症の危険度予測には、ABCD スコア<sup>12)</sup>、ABCD<sup>2</sup> スコア<sup>13)</sup>、ABCD<sup>3</sup> スコアおよび ABCD<sup>3</sup>-I スコア<sup>14)</sup>らが有用であり、それぞれのスコアの特性を活かした評価がされている<sup>8,15)</sup>（表）。21 か国、4,789 例の TIA または軽症脳卒中を対象とした大規模臨床試験では、

ABCD<sup>2</sup> スコア 6～7 点が 1 年以内の脳卒中再発高リスクと関連した<sup>16)</sup>。本邦で行われた TIA を対象とした多施設研究では、1 年以内の脳卒中再発率は 8% であり、ABCD<sup>2</sup> スコア高値例での再発リスクが高かった<sup>17)</sup>。

脳梗塞もしくは TIA の急性期再発防止には、アスピリン 160～300 mg/日が有効であった<sup>18)</sup>。アスピリンに関するメタ解析では、TIA と軽症脳梗塞に対する早期再発抑制効果が高かった<sup>19)</sup>。発症 24 時間以内で National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが 3 点以下の軽症脳梗塞か、ABCD<sup>2</sup> スコアが 4 点以上のハイリスク TIA 症例において、急性期 21 日間にアスピリンとクロピドグレルを併用した群と、アスピリン単独群の検討

表 ABCD<sup>2</sup>、ABCD<sup>3</sup>、ABCD<sup>3</sup>-I スコアによる脳梗塞リスクの評価

		ABCD <sup>2</sup>	ABCD <sup>3</sup>	ABCD <sup>3</sup> -I
年齢 (Age)	60 歳以上= 1 点	○	○	○
血圧 (Blood pressure)	収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上= 1 点	○	○	○
臨床症状 (Clinical features)	片側の運動麻痺= 2 点 麻痺を伴わない言語障害= 1 点	○	○	○
持続時間 (Duration)	60 分以上= 2 点 10～59 分= 1 点	○	○	○
糖尿病 (Diabetes)	糖尿病= 1 点	○	○	○
再発性 TIA (Dual TIA)	7 日以内の TIA 既往= 2 点		○	○
画像所見 (Imaging)	同側内頸動脈の 50%以上狭窄= 2 点			○
	DWI での急性期病変= 2 点			○
合計スコア		7	9	13

では、90 日間の脳卒中発症は併用群で有意に少なかった。また、出血性脳卒中の発症は、両群間で有意差を認めなかった (CHANCE)<sup>20)</sup>。同様に軽症脳梗塞 (NIHSS $\leq$ 3) およびハイリスク TIA (ABCD<sup>2</sup> スコア $\geq$ 4) を対象とした試験では、アスピリンおよびクロピドグレルの 2 剤投与は 90 日間の虚血性脳卒中を有意に抑制したが、出血性合併症を増加させた (POINT)<sup>21)</sup>。併用療法の期間については、その後の POINT の副解析によって、CHANCE で示された 21 日間程度が妥当であることが報告された<sup>22)</sup>。2 つの試験 (POINT and CHANCE trials) の統合解析から、抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual antiplatelet therapy : DAPT) は 21 日以内の投与が勧められ、21~90 日間の検討では有効性が示されず、出血性合併症の増加が危惧された<sup>23)</sup>。また、複数のメタ解析<sup>24,25)</sup>においても、急性期の DAPT 療法は再発抑制に有効であったが、長期的には出血性合併症のリスクが高まった。DAPT 療法の期間について 90 日以上 of 長期使用 (POINT、CHANCE) と 90 日以内の短期使用 (MATCH、SPS3) を含むシステマティックレビューでも 90 日以内の短期使用では出血性合併症を増やすことなく 3 か月後の脳梗塞再発率を低下させたが、90 日以上 of 長期使用では脳梗塞再発率を低下させずに出血性合併症が増加した<sup>21)</sup>。

TIA 発症後の慢性期治療は、脳梗塞の再発予防に準じて行う。慢性期再発防止にはアスピリン 75~150 mg/日<sup>18)</sup>、クロピドグレル 75 mg/日あるいはチクロピジン 200 mg/日<sup>26,27)</sup> が有効であった。慢性期における DAPT 療法に関しては、脳梗塞再発の抑制効果が認められず (CHARISMA)<sup>28)</sup>、出血性合併症発症のリスクが高まった試験 (MATCH)<sup>29)</sup> がある一方で、メタ解析の副解析では脳卒中再発率が有意に減少した試験もある<sup>30)</sup>。6 つの RCT (CAPRIE、ESPS-2、MATCH、CHARISMA、ESPRIT、PROFESS) のメタ解析で非心原性脳梗塞/TIA の亜急性期-慢性期治療における抗血小板薬使用の脳梗塞再発抑制効果と主要出血イベント発生率が net clinical benefits を用いて評価された。すべての治療において出血リスクが高い (S2TOP-BLEED score が高い) ほど、年間脳梗塞再発率が高かった<sup>21)</sup>。本邦で行われた抗血栓療法に関する大規模観察研究では、慢性期における抗血栓薬 2 剤併用は出血性合併症の発症が多いことが示された<sup>31)</sup>。急性期脳梗塞または TIA に対す

る DAPT 療法 (クロピドグレル+アスピリン) の継続について、短期間 (1 か月以内)、中期間 (1 か月~3 か月)、長期間 (3 か月以上) の投与期間別のメタ解析では、短期使用期間 (1 か月以内) でのみ再発抑制効果を認めた<sup>32)</sup>。

非弁膜症性心房細動 (NVAf) を合併した脳梗塞、TIA 症例に対する再発防止にはワルファリンによる抗凝固療法 (prothrombin time-international normalized ratio : PT-INR : 2.0~3.0 目標)<sup>33-37)</sup> もしくは、直接阻害型経口抗凝固薬 (DOAC) が選択される<sup>38-41)</sup>。各 DOAC の 3 試験 (RE-LY、ROCKET AF、ARISTOTLE) によるメタ解析の結果、ワルファリンと比較して DOAC は脳卒中と全身塞栓症、大出血、出血性脳卒中、および頭蓋内出血を有意に減少させた<sup>42)</sup>。DOAC のメタ解析では、対照群 (ワルファリンまたはアスピリン) に比べ、有意に頭蓋内出血を抑制した<sup>43)</sup>。本邦での脳梗塞または TIA 後の二次予防研究では、DOAC とワルファリン間で脳梗塞/TIA の再発率は同程度であったが、脳出血の発症率は DOAC で有意に低かった<sup>44)</sup>。

TIA、脳梗塞の原因として頸動脈病変が考えられた場合、狭窄率が 50% 以上の症候性頸動脈狭窄に対しては、頸動脈内膜剥離術 (CEA) や頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting : CAS) を考慮する<sup>45-47)</sup>。頭蓋内動脈狭窄 (70~99%) による軽症脳梗塞もしくは TIA に対しては、強化された内科治療を優先し、ステント治療は勧められない<sup>48-50)</sup>。

(補足)

TIA の定義は「局所脳または網膜の虚血に起因する神経機能障害の一過性エピソードであり、急性梗塞の所見がないもの。神経機能障害のエピソードは、長くとも 24 時間以内に消失すること。」であり、明確に tissue-based definition に統一された (2019 年 10 月、日本脳卒中学会)。これにより、画像上で梗塞巣のある TIA という概念は存在しなくなった。今後、tissue-based definition によるエビデンスの構築が待たれる。

## 引用文献

- 1) Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2007; 167: 2417-2422. (レベル 1)

- 2) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-2906. (レベル 2)
- 3) Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke* 2004; 35: 1842-1846. (レベル 2)
- 4) Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* 2009; 72: 1941-1947. (レベル 2)
- 5) 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. (レベル 2)
- 6) Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009; 8: 235-243. (レベル 2)
- 7) Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; 6: 953-960. (レベル 2)
- 8) Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617. (レベル 3)
- 9) Gao S, Wong KS, Hansberg T, et al. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004; 35: 2832-2836. (レベル 3)
- 10) Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40: 2276-2293. (レベル 3)
- 11) Taguchi H, Hasegawa Y, Bando K, et al. Implementation of a Community-Based Triage for Patients with Suspected Transient Ischemic Attack or Minor Stroke Study: A Prospective Multicenter Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 745-751. (レベル 3)
- 12) 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. (レベル 3)
- 13) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-292. (レベル 3)
- 14) Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD (2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1060-1069. (レベル 3)
- 15) Knoflach M, Lang W, Seyfang L, et al. Predictive value of ABCD2 and ABCD3-I scores in TIA and minor stroke in the stroke unit setting. *Neurology* 2016; 87: 861-869. (レベル 3)
- 16) Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 1533-1542. (レベル 2)
- 17) Uehara T, Minematsu K, Ohara T, et al. Incidence, predictors, and etiology of subsequent ischemic stroke within one year after transient ischemic attack. *Int J Stroke* 2017; 12: 84-89. (レベル 2)
- 18) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. (レベル 1)
- 19) Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365-375. (レベル 1)
- 20) Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-19. (レベル 2)
- 21) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 215-225. (レベル 2)
- 22) Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. *Circulation* 2019; 140: 658-664. (レベル 2)
- 23) Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1466-1473. (レベル 1)
- 24) Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 363: k5108. (レベル 1)
- 25) Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47: 233-247. (レベル 1)
- 追1) Brown DL, Levine DA, Albright K, et al. Benefits and Risk of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2021; 52: e468-e479. (レベル 1)
- 26) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-1784. (レベル 1)
- 27) Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001246. (レベル 1)
- 28) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717. (レベル 2)
- 29) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337. (レベル 2)
- 30) Zhang Q, Wang C, Zheng M, et al. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 13-22. (レベル 2)
- 追2) Hilken NA, Algra A, Diener HC, et al. Balancing Benefits and Risk of Long-Term Antiplatelet Therapy in Noncardioembolic Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke* 2021; 52: 3258-3265. (レベル 1)
- 31) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740-1745. (レベル 3)
- 32) Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2019; 50: 947-953. (レベル 1)
- 33) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262. (レベル 2)
- 34) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501. (レベル 1)
- 35) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial.

- Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000; 31: 817-821. (レベル 2)
- 36) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188. (レベル 3)
- 37) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2013; 77: 2264-2270. (レベル 3)
- 38) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. (レベル 2)
- 39) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891. (レベル 2)
- 40) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992. (レベル 2)
- 41) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104. (レベル 2)
- 42) Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298-3304. (レベル 1)
- 43) Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1486-1490. (レベル 1)
- 44) Yoshimura S, Koga M, Sato S, et al. Two-Year Outcomes of Anticoagulation for Acute Ischemic Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation: SAMURAI-NVAF Study. *Circ J* 2018; 82: 1935-1942. (レベル 3)
- 45) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. (レベル 3)
- 46) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23. (レベル 2)
- 47) Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 2015; 46: 3288-3301. (レベル 3)
- 48) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993-1003. (レベル 2)
- 49) Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 333-341. (レベル 2)
- 50) Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1240-1248. (レベル 2)



### 3-1 非心原性脳梗塞 (1) 抗血小板療法

#### 推奨

1. 非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防に有効な抗血小板薬（本邦で使用可能なもの）は、アスピリン 75～150 mg/日、クロピドグレル 75 mg/日、シロスタゾール 200 mg/日（以上、推奨度 A エビデンスレベル高）、プラスグレル 3.75 mg/日（推奨度 B エビデンスレベル中）である。
3. アスピリンとジピリダモールの併用は、わが国では勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。
4. 長期の抗血小板薬 2 剤併用は、単剤と比較して有意な脳梗塞再発抑制効果は実証されておらず、むしろ出血性合併症を増加させるため、勧められない（推奨度 D エビデンスレベル高）。ただし、頸部・頭蓋内動脈狭窄・閉塞や血管危険因子を複数有する非心原性脳梗塞には、シロスタゾールを含む抗血小板薬 2 剤併用は妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
5. 出血時の対処が容易な処置・小手術（抜歯、白内障手術など）の施行時は、アスピリンの内服を続行することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。また、その他の抗血小板薬の内服を継続することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。出血高危険度の消化管内視鏡治療の場合は、血栓塞栓症の発症リスクが高い症例では、アスピリンまたはシロスタゾールへの置換を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

#### 解説

##### 1. 抗血小板薬の有効性

抗血小板療法は、非心原性脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者の再発予防に有用であることが、多くのエビデンスで示されている<sup>1,2)</sup>。2002 年の Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) のメタ解析によれば、抗血小板薬の投与による主要血管イベント（脳梗塞、心筋梗塞、血管死）のリスク低下率は 22%であった<sup>1)</sup>。

##### 2. アスピリン

2009 年の ATT によるメタ解析では、アスピリンはプラセボに比べて脳梗塞再発を 22% 有意に減少し、一方で出血性脳卒中を 1.67 倍増加する傾向があったが、全脳卒中は 19% 有意に減少した<sup>3)</sup>。50 件の無作為化比較試験のネットワークメタ解析では、アスピリンはプラセボに比べて、脳卒中再発を 19% 有意に減少し、また全死亡を 14% 減少し

た<sup>1)</sup>。2 次予防例においては、アスピリンの虚血イベント予防効果によるベネフィットは、頭蓋内外の出血性合併症のリスクを上回ると考えられている。

1994 年の Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) の報告では、アスピリンの至適用量は 75～325 mg/日で、500～1,500 mg/日の高用量では胃粘膜障害が増加するとされている<sup>2)</sup>。2002 年の ATT の報告では、アスピリンの血管イベント低減効果には J カーブ現象がみられ、75～150 mg/日に最も大きな効果（32% リスク低下）があるとされている<sup>1)</sup>。

##### 3. チエノピリジン（クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン）

2000 年のメタ解析では、チエノピリジン（チクロピジンまたはクロピドグレル）はアスピリンに比べて脳卒中再発を 12% 有意に抑制した<sup>4)</sup>。一方 2009 年の Cochrane レビューによるメタ解析では、チエノピリジンはアスピリンと比較して主要血

管イベントが6%減少する傾向があり、脳梗塞は15%有意に減少し、出血性脳卒中には差がなかった<sup>5)</sup>。ネットワークメタ解析では、アスピリンと比較して、クロピドグレルは、全脳卒中、心血管イベント、頭蓋内出血のリスクを有意に減少させた<sup>追1)</sup>。なおチクロピジンはクロピドグレルよりも顆粒球減少、血栓性血小板減少性紫斑病などの副作用の頻度が高かったことから<sup>4,5)</sup>、新規処方例の第一選択薬としては推奨されない。

脳梗塞、心筋梗塞、動脈硬化性末梢血管疾患のいずれかを有する患者を対象としたCAPRIEでは、クロピドグレルはアスピリンに比べて主要血管イベントの再発率が8.7%有意に低かった<sup>6)</sup>。そのサブグループ解析によれば、クロピドグレルの効果は、脂質異常症合併、糖尿病合併、冠動脈バイパス術既往、虚血性疾患既往、複数血管床の障害を有する、といったハイリスク例でより大きかった<sup>7)</sup>。

プラスグレルは、クロピドグレルよりも迅速にadenosine diphosphate (ADP) 受容体阻害作用を示し、CYP2C19の遺伝子多型の影響が少ないとされる。急性冠症候群患者を対象とした無作為化比較試験における脳卒中既往患者のサブ解析では、プラスグレルはクロピドグレルに比べて有意に頭蓋内出血を含む出血性合併症が多く、主要血管イベントの発生も多かった<sup>33)</sup>。そのため、欧米ではプラスグレルは脳梗塞やTIAに禁忌とされている。わが国で行われた試験(PRASTRO-I)では、プラスグレルのクロピドグレルに対する非劣性は証明されなかったが、出血性合併症の頻度は両群に差はなかった<sup>34)</sup>。脳梗塞再発リスク因子を1つ以上有する血栓性脳梗塞患者234名を対象に、プラスグレルとクロピドグレルの有効性および安全性を検討した比較試験(PRASTRO-III)では、クロピドグレルと同等のイベント抑制効果を認め、出血性合併症の頻度は両群に差はなかった<sup>追2)</sup>。なおプラスグレルの保険適用上の効能または効果は虚血性脳血管障害(大血管アテローム硬化、または小血管の閉塞に伴う)後の再発抑制(脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)である。

#### 4. シロスタゾール

CSPSでは、シロスタゾールはプラセボに比べて41.7%の有意な脳卒中再発低減効果を示し、層別解析ではラクナ梗塞の再発予防に有効であった<sup>8)</sup>。わが国から報告されたCSPS2では、シロスタゾールはアスピリンに比べて全脳卒中が25.7%有意に

減少し、主要な出血イベントが54.2%有意に減少した<sup>9)</sup>。なお、頭痛や頻脈の副作用が多かった。ネットワークメタ解析ではシロスタゾールはプラセボに比べて、脳梗塞再発を49%減少した<sup>追1)</sup>。2020年のメタ解析では、シロスタゾールはプラセボ、アスピリンやクロピドグレルと比較して、脳梗塞再発、頭蓋内出血、全死亡、出血イベントのいずれも有意に減少した<sup>追3)</sup>。2021年のCSPS.com試験を含む5つのRCTのメタ解析では、シロスタゾールはアスピリンに比べて、脳梗塞再発、頭蓋内出血、全出血イベントのいずれのリスクも低減した<sup>追4)</sup>。

### 5. 抗血小板薬の併用

#### 1) アスピリンとクロピドグレルの併用

ハイリスク脳梗塞・TIAが対象のMATCH<sup>11)</sup>、冠動脈疾患、脳梗塞・TIA、末梢動脈疾患の既往か、血管危険因子を複数有する患者が対象のCHARISMA<sup>12)</sup>、ラクナ梗塞が対象のSPS3<sup>13)</sup>、いずれの試験においても、アスピリン+クロピドグレル併用は、アスピリンまたはクロピドグレル単剤と比較して主要血管イベントリスクに差はなく、出血性合併症が2倍程度有意に増加するとの結果であった。メタ解析では、脳梗塞再発はアスピリン単剤に比べてアスピリン+クロピドグレル併用で減少したが、重篤な出血は増加した<sup>14,追5)</sup>。さらにアスピリンとクロピドグレルの併用期間を1か月未満、1~3か月、3か月以上に分類したところ、脳梗塞再発リスクは、1か月未満、1~3か月では単剤に比して併用で有意に低下していたが、3か月以上の併用によるベネフィットは示されなかった。一方大出血のリスクは、1か月未満の併用では単剤と有意差はなかったが、1~3か月および3か月以上の併用で有意に上昇していた<sup>15)</sup>。17件のRCTのメタ解析では、単剤と比較して、併用群(アスピリン+クロピドグレル併用11件、アスピリン+シロスタゾール併用2件、アスピリン+ジピリダモール併用2件、アスピリン+チカグレロル併用1件)は脳梗塞再発を29%と複合イベントを24%減少したが、大出血は2.17倍増加した<sup>追6)</sup>。アスピリン+クロピドグレル併用は、脳梗塞発症後7日以内の開始もしくは3か月以内で使用終了した場合により効果的だった<sup>追7)</sup>。アスピリン+クロピドグレル併用による再発予防効果には、発症時の脳梗塞重症度、動脈硬化ハイリスク、または頸動脈狭窄の存在に有効性を示した<sup>追6)</sup>。ネットワークメタ解析では、アス

ピリン+クロピドグレルによる併用とクロピドグレル単剤の比較では、脳卒中再発の長期リスクは同等であったが、併用群は出血リスクを2.77倍上昇した<sup>追8)</sup>。長期間よりも短期間のアスピリン+クロピドグレル併用が最もベネフィット・リスクプロファイルが良好であった<sup>追8)</sup>。短期間のアスピリン+クロピドグレル併用に関する3件のRCTの統合解析では、併用群は単剤群に比べて、脳梗塞再発を32%減少したが、頭蓋内出血や出血イベントに差はなかった<sup>追9)</sup>。6件のRCTのネットワークメタ解析では、アスピリン+クロピドグレル併用は、アスピリン単剤、アスピリン+ジピリダモール併用、およびクロピドグレル単剤よりも多くの大出血を引き起こしたが、この傾向は65歳以上よりも65歳未満の集団に多く認められた<sup>追10)</sup>。

## 2) アスピリンまたはクロピドグレルとシロスタゾールの併用

頭蓋内主幹動脈狭窄を有する脳梗塞を対象としたTOSSでは、狭窄病変の進展はアスピリン単剤よりもアスピリン+シロスタゾール併用で有意に少なかったが、脳梗塞の再発は両群ともゼロであった<sup>16)</sup>。同様の組み入れ基準を用いたTOSS2では、アスピリン+シロスタゾール併用とアスピリン+クロピドグレル併用の2群間で、頭蓋内動脈狭窄の進展や脳梗塞再発、出血性合併症に差はなかった<sup>17)</sup>。頸部または頭蓋内の主幹動脈に50%以上の狭窄性病変を認めるか、2つ以上の血管危険因子を有するハイリスク非心原性脳梗塞を対象とし、アスピリンあるいはクロピドグレル単剤療法と、それらにシロスタゾールを加えた併用療法を比較したCSPS.comでは、脳梗塞再発率は併用群で単剤群よりも有意に低く、出血性脳卒中の発症率に差はなかった<sup>18)</sup>。

## 3) アスピリンとジピリダモールの併用

欧米で実施された複数の無作為化比較試験およびネットワークメタ解析でアスピリンと徐放性ジピリダモールの併用の有用性が示されており<sup>19-21)</sup>、欧州や米国の脳卒中治療ガイドラインで推奨されている<sup>22,23,追1)</sup>。わが国での臨床試験では、アスピリンと徐放性ジピリダモールの併用は、アスピリン単剤に比べて脳梗塞および脳出血のリスクが高い傾向にあった<sup>24)</sup>。アスピリンとクロピドグレルもしくはジピリダモールの併用療法と、アスピリンまたはクロピドグレル単剤療法と比較したネットワークメタ解析では、アスピリンとジピリダモールの併用はベネ

フィット・リスクプロファイルが最も少なかった<sup>追7)</sup>。

## 4) 1年間以上の抗血小板薬2剤併用のエビデンス

1年間以上の長期にわたる抗血小板薬2剤併用を単剤と比較した7つの無作為化比較試験のメタ解析によれば、脳梗塞再発リスクは併用群では単剤群と比較して差はなく、脳出血リスクはアスピリン単剤群と差はなかったが、クロピドグレル単剤群よりも有意に高かった<sup>25)</sup>。脳梗塞・TIA症例に対して1年間以上の抗血小板療法を行った24件の無作為化比較試験のネットワークメタ解析でも、脳梗塞再発予防効果には差がない一方、出血性合併症は併用群で増加した<sup>26)</sup>。長期間のアスピリン+クロピドグレル併用に関する2件のRCTの統合解析では、併用群と単剤群の間に脳梗塞再発リスクに有意差はなく、併用群は単剤群に比べて、大出血イベントが2.42倍増加した<sup>追8)</sup>。

## 6. 手術・検査時の対応

わが国の歯科三学会合同の「科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン2015年版」<sup>31)</sup>や日本消化器内視鏡学会の「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」<sup>32)</sup>などでは、出血時の対処が容易な処置・小手術（抜歯、白内障手術など）の施行時は、抗血小板薬の内服続行が勧められている。出血低危険度の消化器内視鏡では、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬はいずれも休薬なく施行して良い。出血高危険度の消化器内視鏡では、血栓塞栓症のリスクが高いアスピリン服用者では休薬なく施行しても良いが、血栓塞栓症のリスクが低い場合は3～5日間の休薬を考慮する。アスピリン以外の抗血小板薬内服の場合には休薬を原則として、休薬期間はチエノピリジン誘導体が5～7日間、チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬は1日間の休薬とし、血栓塞栓症の発症リスクが高い症例では、アスピリンまたはシロスタゾールへの置換を考慮する。その他詳細は、上記ガイドラインを参照してほしい。

### 非心原性脳梗塞再発予防目的でのチカグレロルの投与

非心原性脳梗塞再発予防目的でのチカグレロルの投与は、現時点では勧められない。  
50件の無作為化比較試験のネットワーク



メタ解析ではチカグレロルはプラセボに比べて全脳卒中再発リスクを35%減少した<sup>追1)</sup>。一方、軽症脳梗塞もしくはTIAに対し、CY-P2C19機能喪失対立遺伝子の保因者では、チカグレロルはクロピドグレルよりも発症90日間の脳卒中再発リスクはわずかに低減した。重度または中等度の出血の頻度は両群間に差はなかったが、チカグレロルはクロピドグレルよりも全出血イベントを多く認めた<sup>追11)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. (レベル 1)
- 2) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106. (レベル 1)
- 3) Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860. (レベル 1)
- 追1) Del GC, Boncoraglio GB, Bertu L, et al. Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Neurol* 2021; 21: 319. (レベル 1)
- 4) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-1784. (レベル 1)
- 5) Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001246. (レベル 1)
- 6) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339. (レベル 2)
- 7) Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-2110. (レベル 3)
- 追2) Kitazono K, Kamouchi M, Matsumaru Y, et al. Efficacy and Safety of Prasugrel vs Clopidogrel in Thrombotic Stroke Patients With Risk Factors for Ischemic Stroke Recurrence: A Double-blind, Phase III Study (PRASTRO-III). *J Atheroscler Thromb* 2023; 30: 222-236. (レベル 2)
- 8) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-157. (レベル 2)
- 9) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised noninferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 959-968. (レベル 3)
- 追3) McHutchison C, Blair GW, Appleton JP, et al. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2020; 51: 2374-2385. (レベル 1)
- 追4) Lin MP, Meschia JF, Gopal N, et al. Cilostazol Versus Aspirin for Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105581. (レベル 1)
- 11) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337. (レベル 2)
- 12) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717. (レベル 2)
- 13) Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-825. (レベル 2)
- 14) Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD005158. (レベル 1)
- 追5) Yang Y, Huang Z, Zhang X. Efficacy and safety of clopidogrel and/or aspirin for ischemic stroke/transient ischemic attack: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Medicine* 2021; 100: e27804. (レベル 1)
- 15) Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2019; 50: 947-953. (レベル 1)
- 追6) Trifan G, Gorelick PB, Testai FD. Efficacy and Safety of Using Dual Versus Monotherapy Antiplatelet Agents in Secondary Stroke Prevention: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Circulation* 2021; 143: 2441-2453. (レベル 1)
- 追7) Patti G, Sticchi A, Bisignani A, et al. Meta-Regression to Identify Patients Deriving the Greatest Benefit from Dual Antiplatelet Therapy after Stroke or Transient Ischemic Attack Without Thrombolytic or Thrombectomy Treatment. *Am J Cardiol* 2019; 124: 627-635. (レベル 1)
- 追8) Pugliese F, Arasaratnam P, Moellenberg M, et al. Short- vs. long-term dual antiplatelet therapy in secondary prevention for ischaemic stroke: a network metanalysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; 5: 298-309. (レベル 1)
- 追9) Brown DL, Levine DA, Albright K, et al. Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2021; 52: e468-e479. (レベル 1)
- 追10) Greving JP, Diener Hans-Christoph, Reitsma JB, et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke* 2019; 50: 1812-1818. (レベル 1)
- 16) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebocontrolled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005; 36: 782-786. (レベル 2)
- 17) Kwon SU, Hong KS, Kang DW, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke*. 2011; 42: 2883-2890. (レベル 2)
- 18) Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 539-548. (レベル 2)
- 19) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13. (レベル 2)
- 20) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-1251. (レベル 2)
- 21) Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 1358-1363. (レベル 1)
- 22) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507. (レベル 5)
- 23) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.



- tion. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. (レベル 5)
- 24) Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, et al. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 601-613. (レベル 2)
- 25) Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 463-470. (レベル 1)
- 26) Xie W, Zheng F, Zhong B, et al. Long-Term Antiplatelet Mono- and Dual Therapies After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002259. (レベル 1)
- 31) 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 日本老年歯科医学会編. 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015 年改訂版. 2015. (レベル 5)
- 32) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 2012; 54: 2074-2102. (レベル 5)
- 33) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015. (レベル 2)
- 34) Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *Lancet Neurol* 2019; 18: 238-247. (レベル 2)
- 追11) Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2021; 385: 2520-2530. (レベル 1)

## 3-1 非心原性脳梗塞

## (2) 頸動脈内膜剥離術 (CEA)

## 推 奨

1. 症候性頸動脈高度狭窄（70～99%狭窄、NASCET 法）では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剥離術（CEA）を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。狭窄末梢が虚脱した高度狭窄（near occlusion）には、CEA を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
2. 症候性頸動脈中等度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において CEA を行うことが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
3. 内頸動脈狭窄症において、血行再建術を考慮すべき高齢者に対しては、頸動脈ステント留置術よりも CEA を行うことが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
4. 症候性頸動脈狭窄に対して症状発症後早期に CEA を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

## 解 説

狭窄率 50% 以上すなわち中等度ないし高度の症候性頸動脈狭窄病変に対しては、内科的治療（抗血小板薬と脂質異常症改善薬を含む最良の内科的治療）+ 頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy：CEA）のほうが、最良の内科的治療よりも脳卒中再発予防効果が優れている<sup>1-8)</sup>。特に 70% 以上の症候性頸動脈狭窄病変では、双方の治療効果に関する差はより明らかである<sup>1-3,6-8)</sup>。

2017 年に発表された Chochrane レビューでは狭窄末梢が虚脱した高度狭窄である near occlusion を除く 70～99% 狭窄に対しては CEA 群は 5 年後の同側虚血性脳梗塞、周術期全脳卒中、周術期死亡を有意に減少させたが、near occlusion 群では CEA の効果はみられなかったとしている<sup>9, 追1)</sup>。この near occlusion については、94% が full collapse ではなかったとする指摘もあり、full collapse を呈した狭義の near occlusion に対する CEA の効果は未確定である<sup>10, 11)</sup>。

症候性頸動脈狭窄患者を対象とした CEA と頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting：CAS）に対するランダム化比較試験（RCT）である EVA-3S、ICSS では、ともに CEA の結果が良好であり

長期的には CEA を支持するとしている<sup>12, 13)</sup>。症候性と無症候性頸動脈狭窄患者を対象とした RCT である CREST では、複合主要エンドポイント（周術期の死亡、すべての脳卒中、心筋梗塞、追跡中の同側脳卒中）は症候性患者と無症候性患者を別々に分析した場合でも治療群間で有意差はなかった<sup>14)</sup>。

先述した EVA-3S、ICSS と CREST に SPACE を加えた 4 つの RCT で症候性症例のみを対象とした研究において、120 日以内の死亡と脳卒中、10 年後までの同側脳卒中を解析したところ、120 日以内の死亡と脳卒中は CEA 5.5%、CAS 8.6% にみられた。120 日以後の年間同側脳卒中率は年率 CEA 0.60%、CAS 0.64% と類似していた。CEA と CAS は周術期以後の結果は同等であるが、周術期とその後の結果を合わせると CEA が支持されるという結果であった<sup>15)</sup>。

年齢に関しては CAS の非劣性を証明したとする SAPHIRE では CEA ハイリスクとして高齢者が含まれていたが、4 つの RCT（EVA-3S、ICSS、CREST、SPACE）の解析により、CEA の結果は 70 歳以上の患者において CAS より優れていた。高齢者の CAS は周術期脳卒中が多いとしている<sup>16)</sup>。

症候性頸動脈狭窄症に対する手術の時期は、4 つの RCT（EVA-3S、ICSS、CREST、SPACE）で症

状発症後0～7日のCEA、CASが検討されている。7日以内に治療された患者のうち、CASで治療された患者は、CEAと比較して脳卒中または死亡のリスクが高かった(8.3% vs 1.3%)。このため、症候性頸動脈狭窄に対する早期手術はCEAがCASよりも安全であるとしている<sup>17)</sup>。同様に複数のメタ解析でも、症状発症後早期の血行再建術は安全で、可能な限り早期にCEAを実施することを推奨している<sup>18,19)</sup>。また2017年に発表されたChochraneレビューでも14日以内のCEAが最も効果が高かったとしている<sup>9)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425. (レベル 1)
- 2) Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 209-212. (レベル 1)
- 3) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387. (レベル 1)
- 4) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428. (レベル 2)
- 5) Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-227. (レベル 2)
- 6) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266: 3289-3294. (レベル 2)
- 7) Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453. (レベル 1)
- 8) Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, et al. Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 1994; 25: 2440-2444. (レベル 2)
- 9) Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD001081. (レベル 2)
- 追1) Rerkasem A, Orrapin S, Howard DPJ, et al. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD001081. (レベル 2)
- 10) Johansson E, Fox AJ. Carotid Near-Occlusion: A Comprehensive Review, Part 1—Definition, Terminology, and Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 2-10. (レベル 4)
- 11) Johansson E, Fox AJ. Carotid Near-Occlusion: A Comprehensive Review, Part 2—Prognosis and Treatment, Pathophysiology, Confusions, and Areas for Improvement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 200-204. (レベル 4)
- 12) Mas JL, Arquizan C, Calvet D, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke* 2014; 45: 2750-2756. (レベル 2)
- 13) Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 529-538. (レベル 2)
- 14) Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1021-1031. (レベル 2)
- 15) Brott TG, Calvet D, Howard G, et al. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2019; 18: 348-356. (レベル 1)
- 16) Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1305-1311. (レベル 2)
- 17) Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, et al. Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2017; 48: 1580-1587. (レベル 2)
- 18) Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, et al. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015; 56: 845-852. (レベル 2)
- 19) De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, et al. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. *Stroke* 2015; 46: 3423-3436. (レベル 2)

## 3-1 非心原性脳梗塞

## (3) 経動脈的血行再建療法（頸部頸動脈）

## 推 奨

1. 症候性内頸動脈高度狭窄では、頸動脈内膜剥離術（CEA）の危険因子（表）を持つ症例に対して、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈ステント留置術（CAS）を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
2. 症候性内頸動脈高度狭窄では、CEA の危険因子を持たない症例に対して、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において CAS を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解 説

内頸動脈狭窄症で、頸動脈内膜剥離術（CEA）の治療成績を不良にする因子（表）を持つ症例に対して、遠位塞栓を予防する embolic protection device（EPD）を使用した頸動脈ステント留置術（CAS）は、CEA に劣らない短期および長期治療効果および安全性が証明された<sup>1,2)</sup>。

一方、CEA の危険因子を有する群に限定しない内頸動脈高度狭窄に対する CAS と CEA の多施設共同無作為化試験（RCT）が海外で行われ（EVA-3S、SPACE、ICSS、CREST）<sup>3-7)</sup>、これらを含む 22 試験のシステマティックレビューにおいて、症候性内頸動脈狭窄に対する CAS は CEA に比して周術期（術後 30 日以内）の脳卒中または死亡のリスクが高く、周術期以降の同側脳卒中の発症リスクは同等であった。周術期の脳卒中または死亡のリスクは、特に 70 歳以上の高齢者において CAS で有意に高く、70 歳未満では同等であった<sup>8)</sup>。ただし、EPD を使用することで周術期の脳卒中または死亡の発生リスクは低減するが<sup>9)</sup>、EPD の使用が必須ではなかった試験が含まれていることを考慮する必要がある。症候性および無症候性頸動脈狭窄症患者の CAS、CEA を比較した RCT のうち、50 例以上の登録症例数で、CAS においては 50% 以上の患者で遠位塞栓防止デバイスを用いた 5 試験（ACT I<sup>10)</sup>、CREST、EVA-3S、ICSS、SAPPHIRE）、6,526 人（CEA：2,890 人、CAS：3,636 人）、平均追跡期間 5.3 年のデータを用いたメタ解析では、

表 CEA の危険因子（少なくとも 1 つが該当）

・心臓疾患 （うつ血性心不全、冠動脈疾患、開胸手術が必要、など）
・重篤な呼吸器疾患
・対側頸動脈閉塞
・対側喉頭神経麻痺
・頸部直達手術、または頸部放射線治療の既往
・CEA 再狭窄例

周術期の死亡、全脳卒中、心筋梗塞および周術期以降の同側脳卒中の複合アウトカムは CAS、CEA 間で有意差がなかった。なお、5 研究における遠位塞栓防止デバイスの平均使用率は 90.4%（70.7～97.8%）であった<sup>9)</sup>。また、周術期以降の長期成績について、4 試験（EVA-3S、SPACE、ICSS、CREST）の統合解析では、術後 120 日以降の同側脳卒中の発生率は CEA（0.60%/年）と CAS（0.64%/年）で差がなかった<sup>追1)</sup>。

症候性内頸動脈高度狭窄に対する CAS は、CEA に対して周術期の心筋梗塞、脳神経麻痺、創部/穿刺部の血腫形成は有意に低いことを考慮する必要がある<sup>8)</sup>。

なお、CEA と CAS の治療成績比較については、前項「II 脳梗塞・TIA 3 脳梗塞慢性期 3-1 非心原性脳梗塞（2）頸動脈内膜剥離術（CEA）」の項に記載のエビデンスも参照すること。

## 〔引用文献〕

- 1) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J



- Med 2004; 351: 1493–1501. (レベル 2)
- 2) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 358: 1572–1579. (レベル 2)
  - 3) Mehta RH, Zahn R, Hochadel M, et al. Comparison of in-hospital outcomes of patients with versus without previous carotid endarterectomy undergoing carotid stenting (from the German ALKK CAS Registry). Am J Cardiol 2007; 99: 1288–1293. (レベル 2)
  - 4) Gray WA, Yadav JS, Verta P, et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 341–348. (レベル 2)
  - 5) Kastrup A, Groschel K, Krapf H, et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. Stroke 2003; 34: 813–819. (レベル 2)
  - 6) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2010; 363: 1–23. (レベル 2)
  - 7) Cruz-Flores S, Diamond AL. Angioplasty for intracranial artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD004133. (レベル 2)
  - 8) Müller MD, Lyrer P, Brown MM, et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2020: CD000515. (レベル 1)
  - 9) Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 2266–2275. (レベル 1)
  - 10) Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. N Engl J Med 2016; 374: 1011–1020. (レベル 2)
  - 追1) Brott TG, Calvet D, Howard G, et al. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. Lancet Neurol 2019; 18: 348–356. (レベル 1)

## 3-1 非心原性脳梗塞

## (4) 経動脈的血行再建療法（頸部頸動脈以外）

## 推 奨

1. 症候性の頭蓋内動脈狭窄症に対して、経皮的血管形成術とステント留置術を行うことの有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル中）。
2. 症候性の頭蓋外椎骨動脈狭窄症に対して、経皮的血管形成術とステント留置術（ステントは保険適用外）を行うことの有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解 説

SAMMPRIS<sup>1)</sup>は、頭蓋内主幹動脈に70～99%狭窄を有する発症30日以内の一過性脳虚血発作（TIA）または脳卒中患者を、積極的な内科治療（アスピリン＋クロピドグレル、脂質異常症治療薬、降圧薬、禁煙、生活習慣改善）のみ（薬物治療群）と積極的な内科治療に血管形成とWingspanステント留置を追加した治療（血管内治療群）の2群に無作為割付した。451例が登録されたが、主要エンドポイントである30日後脳卒中・死亡は血管内治療群14.7%、薬物治療群5.8%と血管内治療群で有意に高率であったため、早期に登録が中止された。1年後の主要エンドポイントでは血管内治療群で20.0%、薬物治療群で12.2%と明らかな有意差がみられた。頭蓋内動脈狭窄患者に対するステント留置は、周術期の脳卒中リスクが高かったためと考えられた。平均32.4か月の経過観察による最終報告<sup>2)</sup>で、主要エンドポイントは血管内治療群23%、薬物治療群15%で、累積主要エンドポイント率も薬物治療群で有意に低かった。両者の差は1年目7.1%、2年目6.5%、3年目9.0%と減少せず、特に全脳卒中（26% vs. 19%）と大出血（13% vs. 4%）の有意差が明らかで、長期経過観察でも血管内治療に対する積極的な内科治療の優位性が示された。

平均観察期間35か月の期間に脳梗塞は27例、TIAは16例に発症したが、そのうち24例に症候性ステント内狭窄がみられた。症候性ステント内狭窄の発生率は1年9.6%、2年11.3%、3年14.0%であり、ステント内狭窄は慢性期における脳梗塞の主要な原因であることが示された<sup>3)</sup>。

症候性頭蓋内動脈狭窄に対するステント留置と薬物治療の効果と安全性を比較したVISSIT trial<sup>4)</sup>は、balloon expandable stentを用いた初めてのランダム化比較試験（RCT）である。70%以上の症候性頭蓋内動脈狭窄を対象とし、59例に薬物治療に加えステント留置術を行い（ステント療法群）、53例には薬物治療のみ（薬物治療群）を行った。主要エンドポイントは12か月以内の同側脳梗塞または2日目から12か月以内のTIA、primary safety measureは30日以内の脳卒中・死亡・頭蓋内出血および2～30日のTIAとした。主要エンドポイントはステント療法群36.2%、薬物治療群15.1%（ $p=0.02$ ）、primary safety measureはステント療法群34%、薬物治療群9.4%（ $p=0.05$ ）であった。症候性頭蓋内動脈狭窄に対するballoon expandable stentを用いたステント療法群の薬物治療群に対する有効性を示すことはできなかった。

CASSISS<sup>追1)</sup>は、発症3週間以降の非穿通枝領域（脳幹または基底核領域以外）のTIAまたは脳梗塞で、責任血管に70～99%の頭蓋内動脈狭窄を有する患者を対象に、頭蓋内ステント留置術の有効性を検証したランダム化比較試験である。主要エンドポイント（30日以内の脳卒中または死亡、30日～1年以内の灌流領域の脳卒中）は、両群間で差がなかった（8.0% vs. 7.2%）。また、灌流領域の脳卒中発生率は、2年以内（9.9% vs. 9.0%）および3年以内（11.3% vs. 11.2%）でも差はなく、3年以内の死亡率にも差はなかった（4.4% vs. 1.3%）。

椎骨脳底動脈に対するステント留置術と薬物治療群を比較したRCTも複数行われている。VIST<sup>5)</sup>は症候性椎骨動脈狭窄症患者を血管形成術/ステント留置術と薬物治療の併用療法（ステント療法群）を

行った群と薬物治療のみを行った群（薬物治療群）に無作為に割り付けた。182例の登録があり、91例がステント療法群（頭蓋外狭窄が78.7%）、88例が薬物治療群に割り付けられ、平均観察期間は3.5年であった。

頭蓋内ステント留置中に2例の脳卒中が発症し、主要エンドポイントである致命的または非致命的脳卒中はステント療法群では5例、薬物治療群では12例に発症した（ハザード比0.4、95%信頼区間0.14~1.13  $p=0.08$ ）。ステント療法群では、1,000人/年あたり25例の脳卒中の絶対リスクが減少した。本研究では、症候性頭蓋外椎骨動脈に対するステント留置術は合併症の発生率が低く安全であったが、薬物治療群との有意差はなかった。

VAST<sup>6)</sup>は50%以上の症候性頭蓋内・頭蓋外の椎骨動脈狭窄患者を対象とし、ステント留置術と薬物治療の併用療法（ステント療法群）57例と薬物治療のみ（薬物治療群）の58例に無作為に割り付けたRCTである。115例が登録された時点で登録中止となった。

主要エンドポイントである治療30日以内の複合血管死・心筋梗塞・脳卒中は、ステント療法群3例（5%）、薬物治療群1例（2%）であり、平均3年の経過観察期間に椎骨動脈領域の脳梗塞はステン

ト療法群7例、薬物治療群4例であった。本研究では症候性椎骨動脈狭窄に対するステント留置術と薬物治療の併用療法の安全性と有効性を示すことはできなかった。

## 〔引用文献〕

- 1) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993-1003. (レベル2)
- 2) Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 25; 383: 333-341. (レベル2)
- 3) Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, et al. Nonprocedural Symptomatic Infarction and In-Stent Restenosis After Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial (Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis). *Stroke* 2017; 48: 1501-1506. (レベル2)
- 4) Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1240-1248. (レベル2)
- 追1) Gao P, Wang T, Wang D, et al. Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328: 534-542. (レベル2)
- 5) Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 606-614. (レベル2)
- 6) Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology* 2017; 89: 1229-1236. (レベル2)

## 3-2 心原性脳塞栓症

### (1) 抗凝固療法

#### 推 奨

1. 非弁膜症性心房細動（NVAF）を伴う脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）患者の再発予防には、直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）、ワルファリンによる抗凝固療法を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
2. NVAF に対するワルファリン療法は、70 歳未満では prothrombin time-international normalized ratio（PT-INR）2.0～3.0 が勧められ（推奨度 A エビデンスレベル中）、70 歳以上では、PT-INR1.6～2.6 が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
3. DOAC を使用可能な心房細動患者では、ワルファリンよりも DOAC を選択するよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
4. DOAC は、腎機能、年齢、体重、併用薬を考慮し、各薬剤の選択と用量調節を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
5. 機械弁置換術後の患者では、ワルファリンにより、PT-INR2.0～3.0 で維持することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。一方、DOAC は使用しないよう勧められる（推奨度 E エビデンスレベル中）。
6. 心房細動を伴うリウマチ性僧帽弁狭窄症の患者では、ワルファリンにより、PT-INR2.0～3.0 に維持するよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
7. 心房細動を合併する心筋症や心不全では抗凝固療法を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
8. 通常の抜歯や消化器内視鏡の場合、DOAC やワルファリン（治療域内 PT-INR）を休薬なく施行することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。出血高危険度の消化管内視鏡の場合、ワルファリン（治療域内 PT-INR）継続下あるいは NVAF の場合には DOAC への一時的変更を考慮し、DOAC 服用者では前日まで内服を継続し、処置当日の朝から内服を中止、処置翌日朝より出血がないことを確認して再開することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

#### 解 説

#### 1. NVAF を伴う脳梗塞または TIA の再発予防

プラセボまたはアスピリンに比較して、ワルファリンは非弁膜症性心房細動（NVAF）を伴う脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）の再発を有意に減少する<sup>1-5)</sup>。ワルファリンは、prothrombin time-international normalized ratio（PT-INR）によって強度を評価しながら用量調整を行う<sup>4,6)</sup>。PT-INR2.0 未満の群では脳梗塞再発率が高く、重症度が高い<sup>6-8)</sup>。高齢者では PT-INR が 1.6 未満で重篤な脳塞栓症が多く、2.6 を超えると重篤な出血合併

症が増加する<sup>9-11)</sup>。ワルファリンと直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）の非劣性を検討したランダム化比較試験（RCT）のうち、登録時に脳卒中または TIA の既往を有する症例のサブグループ解析（RE-LY<sup>12)</sup>、ROCKET AF<sup>13)</sup> および J-ROCKET AF<sup>14)</sup>、ARISTOTLE<sup>15)</sup>、ENGAGE AF-TIMI48<sup>16)</sup>）では、脳卒中および全身性塞栓症の発現率は同等であった。頭蓋内出血はダビガトラン<sup>12)</sup>、アピキサバン<sup>15)</sup>、エドキサバン<sup>16)</sup>で少なく、リバーロキサバンで同等<sup>13,14)</sup>であった。DOAC の RCT で登録時に脳卒中や TIA の既往を有する症例のメタ解析では、ワルファリン群と比較して DOAC 群は、脳卒中ま



たは全身性塞栓症、出血性脳卒中が有意に少なく<sup>17-19)</sup>、脳梗塞再発に有意差はなく<sup>19)</sup>、頭蓋内出血が有意に少なかった<sup>17-19)</sup>。75歳以上では、ワルファリンと比較して、ダビガトラン 150 mg×2 回では頭蓋外出血が有意に多く<sup>20)</sup>、リバーロキサバンでは重大または重大ではないが臨床的に問題となる出血が増加した<sup>21)</sup>。出血リスクの高い高齢患者ではエドキサバン 1 日 1 回 15 mg の投与が保険適用となっており、登録患者の 24% が脳梗塞または TIA 既往を有した ELDERCARE-AF では、80 歳以上の高齢者で出血への懸念から標準用量の DOAC 投与が困難な NVAf 患者がエドキサバン 15 mg/日あるいはプラセボへ無作為に割り付けられ、エドキサバン 15 mg/日群で有意に脳卒中・全身性塞栓症が抑制された一方、大出血リスクに有意差はなかった<sup>21)</sup>。腎機能が低下するほど、重大な出血は、DOAC、ワルファリンともに増加する<sup>20,22-26)</sup>。DOAC 各薬剤の添付文書を十分に確認し、薬剤選択と用量調節を行う。

## 2. 機械弁置換術後

機械弁置換術後の血栓塞栓症リスクはワルファリン療法により低下できる<sup>27,28)</sup>。欧米では PT-INR は目標 2.5 (範囲 2.0~3.0) や 3.0 (範囲 2.5~3.5)、抗血小板薬併用の記載がある<sup>29,30)</sup>が、本邦では出血リスクを考慮し、PT-INR 2.0~3.0 の範囲でのワルファリン管理が推奨され、抗血小板薬の併用は推奨されていない<sup>31,32)</sup>。機械弁置換術後の患者でワルファリンとダビガトランを比較した RCT では、血栓塞栓症および出血合併症がダビガトラン群で有意に多かった<sup>33)</sup>。機械弁置換術後の血栓塞栓症予防に DOAC は推奨できない。

## 3. 心房細動を伴うリウマチ性僧帽弁狭窄症

血栓塞栓症リスクが高く、ワルファリンによる抗凝固療法 (PT-INR 2.0~3.0) が推奨されている<sup>30,32,34)</sup>。

## 4. 心筋症や心不全

心房細動を伴う肥大型心筋症は脳梗塞を含めた血栓塞栓症の重要なリスクである<sup>35-37)</sup>。ワルファリン群は非抗凝固療法群や抗血小板薬群よりも脳卒中、血栓塞栓症発症が少なかった<sup>36,37)</sup>。観察研究では DOAC はワルファリンと同等の効果と安全性がみられた<sup>38-40)</sup>。

心房細動を伴う心不全患者では、脳卒中または全身性塞栓症、重大な出血、頭蓋内出血が、ワルファリンと比較して DOAC で少なかった<sup>41,42)</sup>。

## 5. 処置時の抗凝固薬休薬

抗凝固薬の中断による血栓塞栓症の発症リスクを考慮する必要がある。通常の抜歯や出血低危険度の消化器内視鏡の場合、ワルファリン (治療域内 PT-INR であることを確認する) や DOAC は継続投与のまま行っても重篤な出血合併症は少ない<sup>43,44)</sup>。生検などの処置を行う場合、DOAC の血中濃度のピーク期を避けるほうが良い。

## 6. 抗凝固薬休薬時のヘパリン置換

ワルファリン服用中の心房細動患者を、手術・処置に際しワルファリンを休薬して低分子ヘパリン皮下注射へ置換した場合、血栓塞栓症は減少せず、大出血が増加した<sup>45)</sup>。メタ解析ではヘパリン非置換群と比較して、ヘパリン置換群では大出血の頻度が高かった<sup>46)</sup>。一般的に、手術・処置に際して抗凝固薬を休薬する際のヘパリン置換は不要と考えられる。しかし、弁膜症性心房細動 (機械弁置換術後、リウマチ性僧帽弁狭窄症) でワルファリン服用中の患者や、血栓塞栓症リスクが非常に高い NVAf (脳梗塞の既往や、CHADS<sub>2</sub> スコアが非常に高いなど) においてはヘパリン置換を考慮しても良いと考えられる。

## (引用文献)

- 1) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAF (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262. (レベル 2)
- 2) Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000185. (レベル 1)
- 3) Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000187. (レベル 1)
- 4) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Jan 14; 328: 148]. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412. (レベル 3)
- 5) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867. (レベル 1)
- 6) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638. (レベル 2)
- 7) Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026. (レベル 3)
- 8) Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, et al. Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 2013; 44: 3239-3242. (レベル 4)
- 9) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atri-

- al fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000; 31: 817-821. (レベル 2)
- 10) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188. (レベル 3)
  - 11) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2013; 77: 2264-2270. (レベル 3)
  - 12) Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-1163. (レベル 3)
  - 13) Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315-322. (レベル 3)
  - 14) Tanahashi N, Hori M, Matsumoto M, et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation for the secondary prevention of stroke: A subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 1317-1325. (レベル 3)
  - 15) Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 503-511. (レベル 3)
  - 16) Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation -Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* 2016; 47: 2075-2082. (レベル 3)
  - 17) Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298-3304. (レベル 1)
  - 18) Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Stroke* 2017; 12: 589-596. (レベル 1)
  - 19) Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, et al. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One* 2013; 8: e77694. (レベル 1)
  - 20) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372. (レベル 3)
  - 21) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J* 2014; 78: 1349-1356. (レベル 3)
  - 追1) Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1735-1745. (レベル 2)
  - 22) Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961-970. (レベル 3)
  - 23) Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-2394. (レベル 3)
  - 24) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al.; J-ROCKET AF study investigators. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment. *Circ J* 2013; 77: 632-638. (レベル 3)
  - 25) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-2830. (レベル 3)
  - 26) Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134: 24-36. (レベル 3)
  - 27) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-641. (レベル 1)
  - 28) Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003464. (レベル 1)
  - 29) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791. (レベル 5)
  - 30) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. (レベル 5)
  - 31) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 他. 2020 年改訂版 弁膜症治療のガイドライン. 2020. Available at [https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020\\_Izumi\\_Eishi.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf) (レベル 5)
  - 32) 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. 2020. Available at [https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020\\_Ono.pdf](https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf) (レベル 5)
  - 33) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214. (レベル 2)
  - 34) Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019; 4: 198-223. (レベル 5)
  - 35) Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-307. (レベル 3)
  - 36) Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524. (レベル 4)
  - 37) Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100: 465-472. (レベル 2)
  - 38) Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; 248: 232-238. (レベル 3)
  - 39) Jung H, Yang PS, Jang E, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest* 2019; 155: 354-363. (レベル 3)
  - 40) Zhou Y, He W, Zhou Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 50: 311-317. (レベル 2)
  - 41) Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 870-880. (レベル 1)
  - 42) Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1192-1200. (レベル 1)
  - 43) 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 日本老年歯科医学会編. 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015 年改訂版. 東京: 学術社; 2015. (レベル 5)
  - 44) 加藤元嗣, 上堂文也, 掃本誠治, 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. *Gastroenterol Endosc* 2017; 59: 1547-1558. (レベル 5)
  - 45) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative

- Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.  
N Engl J Med 2015; 373: 823–833. [\(レベル 2\)](#)
- 46) Nazha B, Pandya B, Cohen J, et al. Periprocedural Outcomes of

Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular  
Atrial Fibrillation. Circulation 2018; 138: 1402–1411. [\(レベル 1\)](#)

### 3-3 危険因子の管理

#### (1) 高血圧

#### 推奨

1. 脳梗塞の再発予防には、降圧療法が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 両側内頸動脈高度狭窄がない、主幹動脈閉塞がない、ラクナ梗塞、抗血栓薬内服中では、可能であればより低い血圧レベルが推奨され、血圧は 130/80 mmHg 未満を目指すことが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 両側内頸動脈高度狭窄や主幹動脈閉塞がある例、または血管未評価例では、血圧 140/90 mmHg 未満を目指すことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

#### 解説

##### 1. 脳梗塞再発予防と降圧療法

脳血管障害の再発予防と血圧との関連を検討した大規模試験やメタ解析により、降圧療法は脳血管障害の再発を有意に抑制することが示されている<sup>1-5, 追1</sup>。脳卒中再発予防と降圧療法に関するランダム化比較試験（RCT）のメタ解析では、降圧療法により脳卒中再発が 27% 減少したことが報告されている<sup>5</sup>。脳卒中あるいは一過性脳虚血発作（TIA）患者を対象としてアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme : ACE）阻害薬単独または ACE 阻害薬と利尿薬併用群の効果を検討した PROGRESS では、プラセボ群と比べて脳卒中の再発が 28% 減少した<sup>3</sup>。他の報告でも利尿薬投与群では、脳卒中の再発が 29% 減少した<sup>4</sup>。それに対して利尿薬、β 遮断薬で再発予防効果に否定的な報告もある<sup>6, 7</sup>。

##### 2. 脳梗塞慢性期の降圧目標値

脳梗塞慢性期における降圧目標値について、「高血圧治療ガイドライン 2019（JSH2019）」では、両側頸動脈高度狭窄や主幹動脈閉塞がある例、または血管未評価例では 140/90 mmHg 未満、両側頸動脈高度狭窄や主幹動脈閉塞がない場合は 130/80 mmHg 未満を目指すという降圧目標が推奨されている<sup>8</sup>。

J カーブまたは U カーブ現象、すなわち過度の降圧に伴い再発率が上昇するか否かは、報告により一定しておらず、再発予防に最適な降圧レベルは確定していない<sup>9</sup>。TIA あるいは軽度の脳卒中において

収縮期血圧 130 mmHg および拡張期血圧 80 mmHg までは血圧が低いほど再発のリスクは低下し、J カーブ現象はないとする報告がある<sup>10</sup>。前述の PROGRESS のサブグループ解析でも、血圧が低くコントロールされた患者ほど脳梗塞および脳出血の発症率が低く、およそ 115/75 mmHg が最も脳卒中再発リスクが低いことが示され、J カーブ現象はみられなかった<sup>11</sup>。ラクナ梗塞症例を対象にした SPS3 では、収縮期血圧 130 mmHg 未満、130~149 mmHg にコントロールされた 2 群間で脳卒中再発率に差はなかったが、脳出血は 63% 有意に抑制された<sup>12</sup>。本邦で脳卒中既往患者を対象に行われた RESPECT では、降圧目標を 120/80 mmHg 未満とする厳格治療群において、140/90 mmHg 未満とする通常治療群と比較して有意ではないものの 27% 脳卒中再発が低下する傾向が示された。SPS3 を含む同様の 3 つの RCT と RESPECT を併わせたメタ解析では、130/80 mmHg 未満の厳格な血圧管理は通常血圧管理に比較して 22% 有意に脳卒中再発を抑制した<sup>13</sup>。脳卒中再発予防と降圧療法に関する RCT のメタ解析により、収縮期血圧 130 mmHg 未満、また拡張期血圧 85 mmHg 未満では、これらの血圧値より高い群と比較して有意に脳卒中再発が少なく、また収縮期血圧および拡張期血圧の低下と脳卒中再発リスク減少との間に直線的な関連が示されている<sup>5</sup>。

一方で、J カーブ現象があるとする報告もある<sup>14-16</sup>。特に主幹動脈病変を有する症例では注意が必要とされる。頸動脈に両側性の 70% 以上狭窄を有する TIA または脳卒中症例では、収縮期血圧



150 mmHg 未満の群で脳卒中再発リスクが有意に増加し、片側性の 70% 以上狭窄では脳卒中再発リスクは増加しなかったと報告されている<sup>17)</sup>。また、頭蓋外内頸動脈閉塞、頭蓋内内頸動脈あるいは中大脳動脈閉塞、50% 以上の狭窄を有する TIA または脳卒中症例で脳卒中再発を血圧と positron emission tomography (PET) による灌流障害の有無で比較した検討では、灌流障害のある群では収縮期血圧 130 mmHg 未満で再発が増加し、灌流障害がない群では血圧高値と再発が関連し、灌流障害の有無の評価が血圧コントロールに重要であるとしている<sup>18)</sup>。また WASID では、症候性頭蓋内動脈（内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈または脳底動脈）狭窄症例のうち、70% 以上の高度狭窄例では、血圧レベルは虚血性脳血管障害リスクとは関連せず、70% 未満の中等度狭窄では収縮期血圧が 160 mmHg 以上の場合に、虚血性脳血管障害リスクが高いとする結果であった<sup>19)</sup>。これらの結果は主幹動脈に閉塞や高度狭窄がある症例では、個々の病態に応じた降圧療法の検討が必要であることを示している。

BAT では脳梗塞再発予防などの目的で抗血栓薬を内服している症例において脳血管障害既往例で特に脳出血発症が多く、抗血栓薬内服例では発症直近の血圧が低いほど脳出血発症率は低く、130/81 mmHg 未満に降圧することが妥当としている<sup>20)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009; 2: 30. (レベル 1)
- 2) Gueyffier F, Boissel JP, Bouillon-Buonafina F, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562. (レベル 2)
- 3) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041. (レベル 2)
- 4) Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;

- 108: 710-717. (レベル 2)
- 5) Katsanos AH, Filippatos A, Manios E, et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension* 2017; 69: 171-179. (レベル 1)
- 追1) Boncoraglio Giorgio B, Del Giovane Cinzia, Tramacere Irene. Antihypertensive Drugs for Secondary Prevention After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2021; 52: 1974-1982. (レベル 1)
- 6) Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. *JAMA* 1974; 229: 409-418. (レベル 2)
- 7) De Lima LG, Saconato H, Atallah AN, et al. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD007890. (レベル 1)
- 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019. 東京：日本高血圧学会；2019. (レベル 5)
- 9) Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018: CD007858. (レベル 1)
- 10) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996; 313: 147. (レベル 1)
- 11) Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-1208. (レベル 3)
- 12) Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-515. (レベル 2)
- 13) Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: a Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1309-1318. (レベル 2)
- 14) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993; 24: 1844-1849. (レベル 4)
- 15) Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306: 2137-2144. (レベル 2)
- 16) Ovbiagele B. Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 633-638. (レベル 3)
- 17) Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship Between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2590. (レベル 3)
- 18) Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, et al. Impaired perfusion modifies the relationship between blood pressure and stroke risk in major cerebral artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1226-1232. (レベル 4)
- 19) 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. (レベル 4)
- 20) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440-1444. (レベル 3)

### 3-3 危険因子の管理 (2) 糖尿病

#### 推奨

1. 脳梗塞慢性期において血糖コントロールによる脳梗塞再発予防効果は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル中）。
2. 脳梗塞再発予防を目的とした、インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンによる糖尿病治療は妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

#### 解説

##### 1. 血糖コントロール

UKPDS や ACCORD などの大規模ランダム化比較試験（RCT）を含む 2 型糖尿病患者に対する血糖コントロールの有効性を検証した試験のメタ解析（心血管疾患の既往例 39%）では、積極的血糖コントロールは全死亡および心血管死を抑制しなかったが、非致死性心筋梗塞と微量アルブミン尿のリスクが有意に減少した。しかしながら脳卒中リスクの低下は示されなかった。一方で重症低血糖が有意に増加することが示された<sup>1)</sup>。本邦で行われた J-DOIT3 では、高血圧や脂質異常症を合併している 2 型糖尿病患者において、血糖コントロール（目標 HbA1c 値 6.2% 未満）とともに血圧、脂質の管理も合わせた統合的強化療法を行うと、標準療法と比較して脳血管イベントが有意に抑制されることが示された<sup>2)</sup>。現状において血糖コントロールによる脳卒中の再発予防効果を示すエビデンスはない。

##### 2. インスリン抵抗性改善薬（チアゾリン系）

大血管障害の既往がある 2 型糖尿病患者を対象に行われた PROactive において、ピオグリタゾンの投与により脳卒中は有意に減少しなかった<sup>3)</sup>。しかしながら脳卒中既往例を対象としたサブグループ解析（PROactive 04）では、ピオグリタゾンはプラセボと比較して有意に脳卒中再発率を抑制することが示された<sup>4)</sup>。IRIS は、脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）発症後 180 日以内でインスリン抵抗性を呈するが糖尿病を発症していない患者を対象としたピオグリタゾン治療の RCT で、ピオグリタゾン投与群はプラセボ群と比較して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

が、二次エンドポイントである脳卒中単独については有意差を認めなかった<sup>5)</sup>。その後、虚血性脳卒中の定義改訂により臨床症状の持続時間にかかわらず画像で新規脳梗塞が確認された場合には虚血性脳卒中と診断して二次解析が行われた結果、ピオグリタゾンはプラセボと比較して有意に脳卒中リスクを低下させることが示された<sup>6)</sup>。また耐糖能異常または新規に糖尿病と診断された脳梗塞および TIA 患者を対象として本邦で行われた J-SPIRIT では、ピオグリタゾン投与群は非投与群と比較して脳卒中再発が少ない傾向が示されたが有意差はみられなかった<sup>7)</sup>。PROactive、IRIS および J-SPIRIT を含めたメタ解析では、糖尿病、耐糖能異常あるいはインスリン抵抗性を有する患者に対するピオグリタゾンは、脳卒中再発を有意に抑制することが示された<sup>8,9)</sup>。

#### GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬、および SGLT-2 阻害薬による脳梗塞再発予防効果

Glucose-like peptide 1 (GLP-1) 受容体作動薬、dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 阻害薬、および sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬による脳梗塞再発予防効果は確立していない。メタ解析において GLP-1 受容体作動薬は脳卒中発症を減少させた<sup>10)</sup>。SUSTAIN-6 では、心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者に対するセマグルチドの投与により非致死性脳卒中が有意に減少した<sup>11)</sup>。また心血管疾患の既往あるいは心血管リスクを有する 50 歳以上の 2 型糖尿

病患者を対象とした REWIND では、デュラグルチド群でプラセボ群と比較して非致死性脳卒中が有意に少なかった<sup>12)</sup>。しかしながら脳卒中の再発予防に対する効果については、明らかでない。DPP-4 阻害薬および SGLT-2 阻害薬については、メタ解析において脳卒中発症予防効果は示されなかった<sup>13,14)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169. (レベル 1)
- 2) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951-964. (レベル 2)
- 3) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289. (レベル 2)
- 4) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro-Vascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865-873. (レベル 3)
- 5) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321-1331. (レベル 2)
- 6) Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone Prevents Stroke in Patients With a Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke: a Planned Secondary Analysis of the IRIS Trial (Insulin Resistance Intervention After Stroke). *Circulation* 2018; 137: 455-463. (レベル 3)
- 7) Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes: the J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 1305-1316. (レベル 3)
- 8) Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2019: CD010693. (レベル 1)
- 9) Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 388-393. (レベル 1)
- 追1) Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-662. (レベル 1)
- 11) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. (レベル 2)
- 12) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. (レベル 2)
- 13) Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017; 43: 1-8. (レベル 1)
- 14) Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 228: 352-358. (レベル 1)

### 3-5 奇異性脳塞栓症（卵円孔開存を合併した塞栓源不明の脳塞栓症を含む）

#### 推 奨

1. 奇異性脳塞栓症（確診および疑い）は、脳卒中医による病型診断が確実に行われた上で、再発予防治療の検討がなされるべきである（推奨度 A エビデンスレベル低）。また治療方針は、脳卒中医、循環器医、患者による共有意思決定（shared decision-making）のプロセスを介して決定されるよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
2. 卵円孔開存の関与が疑われる塞栓源不明の脳塞栓症の再発予防のための薬物療法として、抗血小板療法あるいは抗凝固療法のいずれかを実施することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。静脈血栓塞栓症を認める場合は抗凝固療法を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
3. 60 歳未満の卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例（奇異性脳塞栓症確診例を含む）に対して、経皮的卵円孔開存閉鎖術を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。特に再発リスクの高い卵円孔開存（シャント量が多い、心房中隔瘤合併など）を有する場合、経皮的卵円孔開存閉鎖術が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
4. 60 歳以上の卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例（奇異性脳塞栓症確診例を含む）に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。
5. 経皮的卵円孔開存閉鎖術施行後も抗血栓療法を継続することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
6. 肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の再発予防に経皮的カテーテル塞栓術を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

#### 解 説

##### 1. 診断と治療方針決定

一般剖検での卵円孔開存の有病率は平均 26%と報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら卵円孔開存があっても、静脈内血栓が形成され、かつ右左シャントが生じなければ奇異性脳塞栓症は生じ得ないことから、卵円孔開存が検出された脳梗塞のすべてが奇異性脳塞栓症とは限らない。したがってその病型診断は脳卒中医により慎重に行われるべきであり、脳塞栓症を示唆する神経放射線学的特徴、他の塞栓源の有無、腹圧のかかる動作との関連性を総合的に考慮し、奇異性脳塞栓症機序が推定される症例を選別しなければならない<sup>2)</sup>。

治療の選択にあたっては、奇異性脳塞栓症機序の確からしさ、患者年齢、卵円孔開存の機能的・解剖学的リスクによりその選択が異なるため、脳卒中医・循環器医の討議の下、患者自身が納得して治療方針

を決定する共有意思決定（shared decision-making）のプロセスが重要である<sup>3-6)</sup>。

##### 2. 抗血栓療法

卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例で、静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症）を認める症例のみを対象とした無作為化試験の報告はないが、そのような症例において抗凝固療法を行うことは標準的治療として広く認識されている<sup>7-11)</sup>。本邦では「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）」に基づき、ワルファリン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンなどによる抗凝固療法を適切な期間行うよう勧められる。

静脈血栓塞栓症を認めない場合における抗血小板療法と抗凝固療法の優劣に関しては、明確なエビデンスは得られていない。卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞を対象とした 3 つの無作為化試験（PICSS<sup>12)</sup>、CLOSE の薬物療法群比較<sup>13)</sup>、NAVI-



GATE-ESUS の副解析<sup>14)</sup>では、抗血小板療法（主にアスピリン）より抗凝固療法（ワルファリンまたは直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC））において虚血性脳卒中の発症が少ない傾向があったものの、有意差は認められなかった。また、複数の無作為化試験や観察研究を対象としたメタ解析では、抗凝固療法において有意に虚血性脳卒中が少ないという報告<sup>14-16)</sup>が多いが、有意差を認めないもの<sup>17)</sup>、有意差を認めないがその有効性は否定できないと結論づけたもの<sup>18)</sup>もあり、一貫した結果が得られていない。一方出血性有害事象に関しては、抗血小板療法より抗凝固療法において多く認められた<sup>15,16)</sup>。これらの結果より、卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例で静脈血栓塞栓症を認めない症例に対する抗血栓療法としては、抗凝固療法は抗血小板療法より有効性が高い可能性がありその実施を考慮しても良いかもしれないが、有効性と安全性に関する明確なエビデンスは確立していない。

### 3. 60 歳未満への経皮的卵円孔開存閉鎖術

卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞を対象とし、経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性を検討した無作為化臨床試験（CLOSURE I<sup>19)</sup>、PC<sup>20)</sup>、RESPECT<sup>21)</sup>）では、脳梗塞の再発予防の有効性を示すことはできなかった。しかし、その後の RESPECT の長期経過観察研究（RESPECT long-term）<sup>22)</sup>、REDUCE<sup>23)</sup>、CLOSE<sup>13)</sup> の多施設共同無作為化試験では、卵円孔開存の関与が疑われる 60 歳以下の若年性脳梗塞例を対象とした場合、主に抗血小板療法による内科治療を実施した対照群と比較し、経皮的卵円孔開存閉鎖術群は脳梗塞再発を含めたエンドポイントで有効性が示された。特に、シャント量が多い卵円孔開存や心房中隔瘤を合併している場合（ハイリスク PFO）に経皮的卵円孔開存閉鎖術の脳梗塞二次予防効果が高いことが報告された。最近のシステマティックレビューでは、過去に施行された無作為化試験の結果を統合解析し、薬物治療に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の有用性、およびハイリスク PFO に対する本治療の有用性が示されている<sup>24-26)</sup>。それらのデータをもとに開発された PASCAL（PFO-Associated Stroke Causal Likelihood）分類は、経皮的卵円孔開存閉鎖術が有益な集団であるかを層別化する分類で、閉鎖術の適応を決める上で有用な可能性がある<sup>追1)</sup>。適応を決定する上では、経皮的卵円孔開存閉鎖術後に発作性心房細動の新規発症リスクが上昇する可能性にも留意する必要がある

追2)

### 4. 60 歳以上への経皮的卵円孔開存閉鎖術

経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性が示された 3 つの無作為化臨床試験<sup>13,22,23)</sup>は 60 歳以下を対象としており、60 歳以上を対象群に限定した大規模臨床試験のエビデンスは存在しない。一方、80 歳までのハイリスク PFO を対象とした DEFENSE-PFO<sup>27)</sup>では、薬物療法群に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性が示されたが、年齢上昇に伴い脳梗塞の原因として動脈硬化性疾患や潜在性心房細動などの可能性が上昇するため、卵円孔開存以外の脳梗塞の原因を十分に検索する必要がある。治療方針は、ブレインハートチーム（脳卒中医、循環器医）で協議し、患者も含めた共有意思決定（shared decision-making）のプロセスを介して決定されるよう勧められる<sup>3-6)</sup>。

### 5. 閉鎖術後の抗血栓療法

経皮的卵円孔開存閉鎖術後は、閉鎖機器による血栓形成の予防のために抗血栓療法の継続が必要である。抗凝固療法を必要とする要因がなければ、アスピリン+クロピドグレルなどの抗血小板薬 2 剤併用療法を少なくとも 1 か月以上施行し（RESPECT<sup>22)</sup>では 1 か月、CLOSE<sup>13)</sup>では 3 か月、DEFENSE-PFO<sup>27)</sup>では 6 か月施行）、以降は抗血小板薬の単剤投与を継続する。その他の詳細（術前から抗凝固療法が導入されている症例に対する対応など）に関しては、「潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き（2019 年）」<sup>4)</sup>を参照し、手引きに則った抗血栓療法を行うことが妥当である。

閉鎖術後 6 か月以降の抗血栓薬の長期管理に関しては、RESPECT<sup>22)</sup>では各施設の判断に委ねられており抗血栓薬の中止も可能であるが、実際は 6 か月以降も継続された症例が多かった<sup>28)</sup>。REDUCE、CLOSE<sup>13,23)</sup>では試験期間中（中央値：3～5 年間）は抗血栓薬を継続とされている。また、閉鎖術後 18% の症例では 7 か月後（中央値）に抗血栓療法を中止しその後虚血性イベントは発生しなかったと報告する観察研究<sup>29)</sup>もあるが、現時点では術後長期管理における抗血栓療法中止の可否に関するエビデンスは確立しておらず、個々の症例に応じて慎重な判断が必要である。

### 6. 肺動静脈瘻に対する経皮的カテーテル塞栓術

肺動静脈瘻を介する奇異性脳塞栓症に対する肺動静脈瘻の経皮的カテーテル塞栓術に関しては、無作為化試験によるエビデンスは存在していない。しか

し、多くの観察研究によりその安全性と再発予防効果が示唆されており、実臨床において肺動静脈瘻に対する経皮的カテーテル塞栓術を行うことは妥当である<sup>30,31)</sup>。

## 〔引用文献〕

- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063-1072. (レベル 2)
- Yasaka M, Otsubo R, Oe H, et al. Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* 2005; 44: 434-438. (レベル 4)
- Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362: k2515. (レベル 5)
- 井口保之, 岩間亨, 大木宏一, 他. 潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開閉塞栓術の手引き 2019年5月. *脳卒中* 2019; 41: 417-441. (レベル 5)
- Mas JL, Derex L, Guérin P, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* 2019; 112: 532-542. (レベル 5)
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 2018; 40: 3182-3195. (レベル 5)
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665. (レベル 2)
- Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398. (レベル 2)
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-907, Erratum in: *N Engl J Med* 1999; 341: 298. (レベル 2)
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169. (レベル 2)
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-1415. (レベル 2)
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631. (レベル 2)
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011-1021. (レベル 2)
- Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 1053-1060. (レベル 2)
- Mir H, Siemieniuk RAC, Ge L, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open* 2018; 8: e023761. (レベル 1)
- Patti G, Pelliccia F, Gaudio C, et al. Meta-analysis of net long-term benefit of different therapeutic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2015; 115: 837-843. (レベル 1)
- Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 2381-2389. (レベル 3)
- Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, et al. Antithrombotic Treatment in Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2019; 50: 3135-3140. (レベル 1)
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991-999. (レベル 2)
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083-1091. (レベル 2)
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092-1100. (レベル 2)
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1022-1032. (レベル 2)
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033-1042. (レベル 2)
- Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke* 2018; 49: 1541-1548. (レベル 1)
- Turc G, Calvet D, Guérin P, et al. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008356. (レベル 1)
- Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1638-1649. (レベル 1)
- 追1) Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA* 2021; 326: 2277-2286. (レベル 1)
- 追2) Nasir UB, Qureshi WT, Jogu H, et al. Updated meta-analysis of closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20: 187-193. (レベル 1)
- Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: the DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2335-2342. (レベル 2)
- 医薬品医療機器総合機構. 審議結果報告書. 2019. Available at [https://www.pmda.go.jp/medical\\_devices/2019/M20190530001/381005000\\_30100BZX00024000\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190530001/381005000_30100BZX00024000_A100_1.pdf) (レベル 4)
- Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Impact of Discontinuation of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *Am J Cardiol* 2019; 123: 1538-1545. (レベル 3)
- Hsu CC, Kwan GN, Evans-Barns H, et al. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD008017. (レベル 4)
- Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1217-1228. (レベル 4)

CQ  
Ⅲ-a

## 脳出血急性期における血圧高値に対する厳格な降圧療法は推奨されるか？

1. 脳出血急性期における血圧高値をできるだけ早期に収縮期血圧 140 mmHg 未満へ降圧することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。その下限を 110 mmHg 超に維持することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。降圧目標は治療開始 24 時間以内および 7 日間まで維持することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
2. 降圧療法に伴う急性腎障害を回避するためには収縮期血圧降下幅が 90 mmHg 超の強化降圧療法は勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。

## 解 説

脳出血急性期の血圧高値に対して強化降圧療法（目標収縮期血圧 140 mmHg または 150 mmHg 未満）と標準降圧療法（180 mmHg 未満）を比較した無作為割付試験（INTERACT1<sup>1)</sup>、ICH<sup>2)</sup>、ICH ADAPT<sup>3)</sup>、INTERACT2<sup>4)</sup>、ATACH2<sup>5)</sup>）およびメタ解析<sup>6,7,追1)</sup>では強化降圧療法による転帰の改善効果はなかった。しかし、強化降圧療法による一定の血腫拡大抑制効果が示され、限定的な転帰改善効果はあった<sup>6,7,追1)</sup>。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2019 および 2022 年版 American Heart Association (AHA)/ American Stroke Association (ASA) のガイドライン<sup>追2,追3)</sup>は収縮期血圧 140 mmHg 未満、2021 年 European Stroke Organisation (ESO) のガイドライン<sup>追4)</sup>は収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ 110 mmHg 以上を保つことを推奨している。

INTERACT2 と ATACH2 の事前に計画された統合解析によると、治療開始 1 時間から 24 時間に実際に到達した血圧値が 140 mmHg 以上では高いほど、血腫拡大や神経学的増悪、および機能転帰不良が直線的に増加し、140 mmHg 未満への到達により機能転帰が良好であった<sup>追5)</sup>。

一方で ATACH2 のサブグループ解析から収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧により心腎関連の臓器障害が増加することが示された<sup>10)</sup>。収縮期血圧 140 mmHg 未満への降圧でも、特に 120 mmHg 未満で脳虚血出現や神経学的症候増悪が多かった<sup>13)</sup>。収縮期血圧 220 mmHg 超の脳出血患者に対する強化降圧で急性腎障害が多かった<sup>12)</sup>。収縮期血

圧 140 mmHg 未満への降圧療法で収縮期血圧低下幅が 90 mmHg を超えると急性腎障害が増加したと報告されており<sup>11)</sup>、2021 年 ESO のガイドラインでは、急性腎障害を合併させないために収縮期血圧低下幅が 90 mmHg 超にならないように注意を喚起している<sup>追4)</sup>。

本邦からは、超急性期脳出血のニカルジピン静注による急性期降圧を目指した研究（SAMURAI-ICH）が収縮期血圧 120～160 mmHg にコントロールし、発症 72 時間以内の神経症候増悪と 24 時間以内の重篤な有害事象、24 時間での血腫増大、および 90 日後の死亡と転帰不良は、予測 90% 信頼区間の下限と同等もしくは未満であることを示し、ニカルジピンの微量点滴静注の安全性を示した<sup>14)</sup>。SAMURAI-ICH と ATACH1、ATACH2 の統合解析でも、ニカルジピン静注によってより低い収縮期血圧値に到達することが、血腫拡大や機能転帰不良のリスク低下に関連した<sup>追6)</sup>。

SAMURAI-ICH のサブグループ解析では、来院時 CT 撮影から降圧目標達成までの時間が早いほど血腫拡大が少なかった<sup>15)</sup>。最も収縮期血圧が低下した四分位群において、神経症候増悪、血腫増大、転帰不良の症例が少なかった<sup>16)</sup>。降圧開始から 24 時間の血圧変動の大きいことが転帰不良に関連し<sup>17)</sup>、同様の結果が INTERACT2、ATACH2 の統合解析でも示され<sup>18,19,追5)</sup>、治療開始 24 時間および 7 日までの安定的な降圧維持が転帰良好に関連した。

## 〔引用文献〕

- 1) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTER-



- ACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–399. (レベル 2)
- 2) Koch S, Romano JG, Forteza AM, et al. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. *Neurocrit Care* 2008; 8: 316–321. (レベル 3)
  - 3) Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke* 2013; 44: 620–626. (レベル 2)
  - 4) Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–2365. (レベル 2)
  - 5) Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033–1043. (レベル 2)
  - 6) Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. How Should We Lower Blood Pressure after Cerebral Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2017; 43: 207–213. (レベル 1)
  - 7) Boulouis G, Morotti A, Goldstein JN, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 339–345. (レベル 1)
  - 追1) Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 6–13. (レベル 1)
  - 追2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 第6章臓器障害を合併する高血圧 1. 脳血管障害 高血圧治療ガイドライン 2019. 東京: 日本高血圧学会; 2019. p94–100. (レベル 5)
  - 追3) Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53: e282–e361. (レベル 5)
  - 追4) Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021; 6: XLVIII–LXXXIX, 2021. (レベル 5)
  - 追5) Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol* 2019; 18: 857–864. (レベル 1)
  - 10) Toyoda K, Koga M, Yamamoto H, et al. Clinical Outcomes Depending on Acute Blood Pressure After Cerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2019; 85: 105–113. (レベル 3)
  - 11) Burgess LG, Goyal N, Jones GM, et al. Evaluation of Acute Kidney Injury and Mortality After Intensive Blood Pressure Control in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008439. (レベル 3)
  - 12) Hewgley H, Turner SC, Vandigo JE, et al. Impact of Admission Hypertension on Rates of Acute Kidney Injury in Intracerebral Hemorrhage Treated with Intensive Blood Pressure Control. *Neurocrit Care* 2018; 28: 344–352. (レベル 3)
  - 13) Buletko AB, Thacker T, Cho SM, et al. Cerebral ischemia and deterioration with lower blood pressure target in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2018; 91: e1058–e1066. (レベル 3)
  - 14) Koga M, Toyoda K, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens* 2012; 30: 2357–2364. (レベル 3)
  - 追6) Toyoda K, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, et al. Intensive blood pressure lowering with nicardipine and outcomes after intracerebral hemorrhage: An individual participant data systematic review. *Int J Stroke* 2022; 17: 494–505. (レベル 1)
  - 15) Yamaguchi Y, Koga M, Sato S, et al. Early Achievement of Blood Pressure Lowering and Hematoma Growth in Acute Intracerebral Hemorrhage: Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46: 118–124. (レベル 3)
  - 16) Sakamoto Y, Koga M, Todo K, et al. Relative systolic blood pressure reduction and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH observational study. *J Hypertens* 2015; 33: 1069–1073. (レベル 3)
  - 17) Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 2014; 45: 2275–2279. (レベル 3)
  - 18) Manning L, Hirakawa Y, Arima H, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 364–373. (レベル 3)
  - 19) de Havenon A, Majersik JJ, Stoddard G, et al. Increased Blood Pressure Variability Contributes to Worse Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2018; 49: 1981–1984. (レベル 3)





## 抗血栓療法（ビタミンK阻害薬、直接阻害型経口抗凝固薬、抗血小板薬、ヘパリン）中の脳出血急性期における血液製剤・中和薬投与は推奨されるか？

1. ビタミンK阻害薬（ワルファリン）を服用し、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) が2.0以上に延長した脳出血患者へのプロトロンビン複合体製剤の投与は妥当である（推奨度B エビデンスレベル中）。その際、PT-INRの再上昇を避けるためビタミンKを併用することは妥当である（推奨度B エビデンスレベル低）。
2. 直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）に対し、トロンビン阻害薬（ダビガトラン）内服中の場合、イダルシズマブを投与することは妥当である（推奨度B エビデンスレベル低）。第Xa因子阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）内服中の場合、アンデキサネット アルファを投与することは妥当である（推奨度B エビデンスレベル低）。
3. 抗血小板薬服用中の脳出血患者に対し、血小板輸血をすることは勧められない（推奨度D エビデンスレベル中）。
4. 未分画ヘパリン療法中に合併した脳出血では、プロタミンの投与を考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル低）。

### 解 説

抗血栓療法の種類によって用いる血液製剤・中和薬は異なる。またその推奨度は一律ではない。

ビタミンK阻害薬関連脳出血患者に対してプロトロンビン複合体製剤投与により prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) は早急に抗凝固作用が是正され、血腫拡大が抑制され、転帰が改善されることが観察されている<sup>1,2)</sup>。凝固因子補充によるPT-INR是正が不十分な場合や遅れた場合（来院後4時間以内にPT-INR<1.3を未達成）では再出血や血腫拡大を十分に抑制できなかった<sup>1)</sup>。

PT-INRが2.0以上のビタミンK阻害薬服用中の脳出血患者に対して、ビタミンK併用下でプロトロンビン複合体製剤と新鮮凍結血漿の効果を比較したINCH研究では、長期機能転帰におけるプロトロンビン複合体製剤の優越性はなかったが、3時間以内にPT-INR 1.2以下を達成し、血腫拡大率および死亡率を有意に低下させた<sup>3)</sup>。PT-INR 2.0以上の場合、体重、PT-INR値によって用量調整した4因子含有プロトロンビン複合体製剤をできるだけ早く投与し、PT-INR 1.3未満を目安に是正することは妥当である。

ビタミンK製剤はPT-INR是正における即効性

はないが、プロトロンビン複合体製剤投与後のPT-INRの再上昇を抑制するためビタミンK 10 mgの単回もしくは再上昇時追加の静脈内投与は妥当である<sup>8,9)</sup>。

直接阻害型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）の中和薬として、直接トロンビン阻害薬ダビガトランには特異的抗体イダルシズマブ、第Xa因子阻害薬リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンにはデコイ蛋白アンデキサネット アルファの抗凝固作用への中和効果が症例集積研究で示された<sup>10,11)</sup>。ダビガトラン最終内服から24時間以内、また、高い血中濃度が持続する可能性がある腎機能障害患者やP糖蛋白阻害薬内服者では48時間以内の脳出血で、血腫拡大による重症化のリスクが高いと判断した場合は、イダルシズマブ投与は妥当である。また、アンデキサネット アルファの脳出血に対する血腫拡大抑制効果が示された<sup>12)</sup>。第Xa因子阻害薬の種類、最終投与量、経過時間、腎機能に応じて抗凝固作用が発現していると推定される場合にアンデキサネット アルファ投与は妥当である。なお、イダルシズマブおよびアンデキサネット アルファによる中和療法の止血効果は高いにもかかわらず死亡率は高く、また血栓塞栓症の続発も報告された<sup>13)</sup>。

抗血小板薬関連脳出血に対する血小板輸血の観察

研究では有用性の一貫性がなかったが、主としてシクロオキシゲナーゼ阻害薬アスピリン単剤服用患者を対象とした PATCH 研究では、標準治療に対する血小板輸血は機能転帰改善に無効で、予後不良や有害事象発現と関連した<sup>13)</sup>。

注射抗血栓薬に関連した脳出血に関して、質の高い有効性が確立した中和薬はない。未分画ヘパリン投与中の脳出血に関しては、薬理作用から有効性が期待できるプロタミンの投与を考慮しても良い<sup>14)</sup>。

### 中和薬の投与用量・用法

PT-INR 2.0 未満の患者に対するプロトロンビン複合体製剤の投与は本邦の添付文書に用量明示がない。なお、PT-INR 1.4~1.9 の患者における有効性、安全性は PT-INR 2.0 以上の患者へ投与した場合と同等であった<sup>4,5)</sup>。2018 年 ESO-Karolinska Stroke Update Conference 推奨では PT-INR 1.3 以上 2.0 未満の場合、プロトロンビン複合体製剤低用量 (10~25 IU/kg) 投与を考慮しても良いとなっている<sup>6)</sup>。2022 年版 American Heart Association (AHA)/ American Stroke Association (ASA) のガイドラインでは PT-INR 1.3 以上 2.0 未満の場合、プロトロンビン複合体製剤低用量 (10~20 IU/kg) 投与を考慮しても良いとなっている<sup>追3)</sup>。日本人を含むプロトロンビン複合体投与による PT-INR と凝固因子活性の変化を表すファーマコメトリックシミュレーションモデル解析や日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドラインによると、PT-INR 2.0 未満で緊急是正が必要な場合、PT-INR 値 1.6 超では 20 IU/kg、PT-INR 値 1.6 以下では 15 IU/kg の用量での投与を考慮しても良いとなっている<sup>追4,追5)</sup>。

### 引用文献

- 1) Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824-836. (レベル 3)
- 2) Pan R, Cheng J, Lai K, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist-associated intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019; 40: 813-827. (レベル 2)
- 3) Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566-573. (レベル 2)
- 4) Rivosecchi RM, Durkin J, Okonkwo DO, et al. Safety and Efficacy of Warfarin Reversal with Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Subtherapeutic INR in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 25: 359-364. (レベル 3)
- 5) Zemrak WR, Smith KE, Rolfe SS, et al. Low-dose Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage with INR Less Than 2.0. *Neurocrit Care* 2017; 27: 334-340. (レベル 4)
- 6) Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019; 4: 307-317. (レベル 5)
- 8) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108: 25-30. (レベル 4)
- 9) Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care* 2016; 36: 166-172. (レベル 4)
- 10) Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441. (レベル 4)
- 11) Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335. (レベル 4)
- 追1) Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke* 2021; 52: 2096-2105. (レベル 3)
- 追2) Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2987-3001. (レベル 3)
- 13) Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-2613. (レベル 2)
- 14) Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 15-31. (レベル 5)
- 追3) Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53: e282-e361. (レベル 5)
- 追4) Sarode R, Fukutake K, Yasaka M, et al. Pharmacometric modeling to explore 4F-PCC dosing strategies for VKA reversal in patients with INR below 2. *Blood Adv* 2020; 4: 4208-4216. (レベル 3)
- 追5) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 第5章 心房細動 3.6 出血時の対応 (止血・中和薬など) 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン <[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf)>、p63-65; 2020. (レベル 5)

## 2-1 血圧の管理

## 推 奨

1. 脳出血急性期における血圧高値をできるだけ早期に収縮期血圧 140 mmHg 未満へ降圧することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。その下限を 110 mmHg 超に維持することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。降圧目標は治療開始 24 時間以内および 7 日間まで維持することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
2. 降圧療法に伴う急性腎障害を回避するためには収縮期血圧降下幅が 90 mmHg 超の強化降圧療法は勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。
3. 脳出血急性期に用いる降圧薬としてはカルシウム拮抗薬あるいは硝酸薬を選択し、血圧値に応じて投与量が調整可能な微量持続静注により安定的な降圧を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。カルシウム拮抗薬のうち、ニカルジピンを適切に用いた降圧療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。可能であれば、早期に経口降圧治療に切り替えることを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解 説

急性期脳出血患者 2,839 例を強化降圧群と標準降圧群にランダム化した試験（INTERACT2）では、90 日後の死亡と重大な機能障害（modified Rankin Scale〔mRS〕3～6）に関して 2 群間に有意差は見られなかったものの、mRS のシフト解析では強化降圧群（目標収縮期血圧 140 mmHg 未満）で機能転帰が有意に良好であり、強化降圧の安全性も示された<sup>1)</sup>。また、追加解析では発症から 2～7 日目までの収縮期血圧を 130～139 mmHg で管理した群が最も転帰良好であることがわかった<sup>2)</sup>。INTERACT2 を含むシステマティックレビューでは、強化降圧群は標準降圧群と比較して、発症 24 時間後までの血腫増大は少なく、90 日後の死亡と重大な機能障害も減少傾向であった<sup>3)</sup>。

一方で ATACH2 では、1,000 例の脳出血急性期の患者を強化降圧群と標準降圧群にランダム化したところ、90 日後の死亡と重大な機能障害（mRS 4～6）に両群の差はなく、副次評価項目である 24 時間後の血腫増大、24 時間以内の神経症候増悪、72 時間以内の重篤な有害事象、90 日以内の死亡にも差を認めなかった<sup>4)</sup>。

経 静 脈 的 降 圧 薬 で 140 mmHg ないし 150 mmHg まで下げる強化降圧群と 180 mmHg

未満ないし 140～179 mmHg まで下げる標準降圧群を比較解析したメタ解析論文によると、強化降圧治療は標準降圧治療と比し発症 90 日後の死亡リスクには有意差が見られなかった。しかし、急性期 7 日間の強化降圧は安全であり、血腫拡大に関して一定の抑制効果があることを示しており、限定的な転帰改善効果はあるとしている<sup>5,6,追1)</sup>。

INTERACT2 と ATACH2 の事前に計画された統合解析によると、治療開始 1 時間から 24 時間に実際に到達した血圧値が 140 mmHg 以上では高値であるほど、血腫拡大や神経学的増悪、および機能転帰不良が直線的に増加した<sup>追2)</sup>。

本邦からの報告では、急性期脳出血のニカルジピン静注による収縮期血圧 160 mmHg 以下への降圧療法に関する多施設共同前向き観察研究である SAMURAI-ICH で、211 例を収縮期血圧 120～160 mmHg にコントロールした場合、発症 72 時間以内の神経症候増悪と 24 時間以内の重篤な有害事象、および 24 時間での血腫増大、90 日後の死亡と機能障害（mRS 4～6）は、予測 90%信頼区間（CI）の下限と同等もしくは未満だったことから、安全性が示された<sup>7)</sup>。SAMURAI-ICH と ATACH1、ATACH2 の統合解析でも、ニカルジピン静注によってより低い収縮期血圧値に到達することが、血腫拡大や機能転帰不良のリスク低下に関連し



た<sup>追3)</sup>。SAMURAI-ICHのサブグループ解析では、最も血圧が低下した群において、神経症候増悪、血腫増大、転帰不良の症例が少なかった<sup>8)</sup>。来院時CT撮影から降圧目標達成までの時間が早いほど血腫拡大が少なく<sup>9)</sup>、降圧開始から24時間の血圧変動が90日後のmRS 4~6に関連していた<sup>10)</sup>。血圧変動に関しては同様の結果がINTERACT2、ATACH2、統合解析で示されており<sup>11,12,追2)</sup>、治療開始24時間および7日までの安定的な降圧維持が転帰良好に関連した。

2022年版American Heart Association (AHA) /American Stroke Association (ASA)のガイドラインでは超急性期脳出血において、収縮期血圧150~220 mmHgにある場合、収縮期血圧140 mmHg以下を目標とすることとある<sup>追4)</sup>。日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2019では、脳出血急性期の降圧に伴う腎機能障害に注意を要するとあり、これはATACH2のサブグループ解析<sup>15)</sup>から収縮期血圧130 mmHg未満への降圧が心腎関連の臓器障害を来す可能性に注意することを喚起している<sup>追5)</sup>。収縮期血圧140 mmHg未満への降圧療法で収縮期血圧低下幅が90 mmHgを超えると急性腎障害が増加したと報告されている<sup>16)</sup>。収縮期血圧220 mmHg超の脳出血患者に対する強化降圧で急性腎障害が多かったとの報告もある<sup>17)</sup>。収縮期血圧140 mmHg未満への降圧でも、特に120 mmHg未満で脳虚血出現や神経学的症候増悪が多かった<sup>18)</sup>。2021年European Stroke Organisation (ESO)のガイドラインでは、収縮期血圧を140 mmHg未満かつ110 mmHg以上を保つことを推奨しており、急性腎障害を合併させないために収縮期血圧の低下幅が90 mmHg超にならないように喚起している<sup>追6)</sup>。

脳卒中急性期に投与する降圧薬としては、カルシウム拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼムや、硝酸薬であるニトログリセリン、ニトロプルシドの微量点滴静注が推奨される<sup>19)</sup>。

カルシウム拮抗薬に関して、本邦ではニカルジピンは「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」には使用禁忌とされていたが、全国アンケート調査の結果<sup>20)</sup>などから、2011年6月の添付文書改定においてこの内容が禁忌項目から削除された(慎重投与に変更および警告記載あり)。前述のSAMURAI-ICHやATACH2においても、ニカルジ

ピンの安全性が示されている<sup>4,7)</sup>。メタ解析によると降圧薬はボース投与よりも血圧値に対して投与量調整できる持続静注が、また降圧薬のクラスとしてカルシウム拮抗薬が血腫拡大予防に関して優れていた<sup>追1)</sup>。

硝酸薬は脳血管を拡張し脳血流量を増加させることが知られており<sup>21)</sup>脳圧を亢進させると考えられるが、臨床的に転帰に影響したという報告はなく<sup>22)</sup>、脳血流に及ぼす影響はカルシウム拮抗薬と同等であった<sup>23)</sup>と報告されている。

なお可能であれば、点滴治療から早期に経口治療に切り替えることを考慮する。その降圧薬としては、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)、利尿薬が推奨される<sup>19)</sup>。

## (引用文献)

- 1) Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355-2365. (レベル2)
- 2) Arima H, Heeley E, Delcourt C, et al. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2. *Neurology* 2014; 84: 464-471. (レベル2)
- 3) Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2014; 83: 1523-1529. (レベル2)
- 4) Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033-1043. (レベル2)
- 5) Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. How Should We Lower Blood Pressure after Cerebral Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2017; 43: 207-213. (レベル1)
- 6) Boulouis G, Morotti A, Goldstein JN, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 339-345. (レベル1)
- 追1) Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 6-13. (レベル1)
- 追2) Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol* 2019; 18: 857-864. (レベル1)
- 7) Koga M, Toyoda K, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nifedipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens* 2012; 30: 2357-2364. (レベル3)
- 追3) Toyoda K, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, et al. Intensive blood pressure lowering with nifedipine and outcomes after intracerebral hemorrhage: An individual participant data systematic review. *Int J Stroke* 2022; 17: 494-505. (レベル1)
- 8) Sakamoto Y, Koga M, Todo K, et al. Relative systolic blood pressure reduction and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH observational study. *J Hypertens* 2015; 33: 1069-1073. (レベル3)
- 9) Yamaguchi Y, Koga M, Sato S, et al. Early Achievement of



- Blood Pressure Lowering and Hematoma Growth in Acute Intracerebral Hemorrhage: Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46: 118-124. (レベル 3)
- 10) Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 2014; 45: 2275-2279. (レベル 3)
- 11) Manning L, Hirakawa Y, Arima H, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 364-373. (レベル 3)
- 12) de Havenon A, Majersik JJ, Stoddard G, et al. Increased Blood Pressure Variability Contributes to Worse Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2018; 49: 1981-1984. (レベル 3)
- 追4) Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53: e282-e361. (レベル 5)
- 15) Toyoda K, Koga M, Yamamoto H, et al. Clinical Outcomes Depending on Acute Blood Pressure After Cerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2019; 85: 105-113. (レベル 3)
- 追5) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 第6章臓器障害を合併する高血圧 1. 脳血管障害 高血圧治療ガイドライン 2019. 東京: 日本高血圧学会; 2019. p94-100. (レベル 5)
- 16) Burgess LG, Goyal N, Jones GM, et al. Evaluation of Acute Kidney Injury and Mortality After Intensive Blood Pressure Control in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008439. (レベル 3)
- 17) Hewgley H, Turner SC, Vandigo JE, et al. Impact of Admission Hypertension on Rates of Acute Kidney Injury in Intracerebral Hemorrhage Treated with Intensive Blood Pressure Control. *Neurocrit Care* 2018; 28: 344-352. (レベル 3)
- 18) Buletko AB, Thacker T, Cho SM, et al. Cerebral ischemia and deterioration with lower blood pressure target in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2018; 91: e1058-e1066. (レベル 3)
- 追6) Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021; 6: XLVIII-LXXXIX, 2021. (レベル 5)
- 19) Geeganage C, Bath PM. Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002839. (レベル 2)
- 20) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009; 32: 759-764. (レベル 3)
- 21) 北条敦史, 中川原譲二, 武田利兵衛, 他. 高血圧性脳出血急性期例に対する Nitroglycerin の降圧効果と脳循環動態への影響について. *ICU と CCU* 1993; 17: 1101-1109. (レベル 3)
- 22) Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, et al. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 617-628. (レベル 3)
- 23) Kuroda K, Kuwata N, Sato N, et al. Changes in cerebral blood flow accompanied with reduction of blood pressure treatment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhages. *Neurol Res* 1997; 19: 169-173. (レベル 3)

## 2-2 止血薬の投与

## 推奨

- ▶ 血液凝固系に異常がなく、抗血栓療法とも関連しない通常の高血圧性脳出血急性期で、血液凝固因子を含めた血液製剤の投与は行うべきではない（推奨度 E エビデンスレベル高）。

## 解説

抗線溶薬トラネキサム酸は内因性脳出血の血腫増大を有意に減少させたが、機能転帰、要介護や死亡率には影響を及ぼさなかった<sup>追1)</sup>。発症 8 時間以内の脳出血急性期へのトラネキサム酸の効果を検討したランダム化比較試験（TICH-2）でも、90 日後の機能転帰や死亡率に有意な改善は認められなかったが、血腫拡大と 7 日以内の死亡に有意な減少という限定的効果と安全性を認めた<sup>2)</sup>。さらに脳出血発症 4.5 時間以内の急性期において CTA スポットサイン陽性の活動性出血症例に限定してもトラネキサム酸は、止血効果や死亡率や機能転帰改善を示さなかった<sup>追2)</sup>。以上から、高血圧性脳出血に対してのトラネキサム酸投与は推奨文から削除した。

遺伝子組み換え活性型凝固第Ⅶ因子投与により有意な血腫拡大、脳出血 90 日後の死亡および要介護

率の減少を得られず、血栓塞栓症や重篤な有害事象の有意な増加も認めなかった<sup>追1)</sup>。脳出血急性期において CTA スポットサイン陽性の活動性出血症例に限定しても、活性型凝固第Ⅶ因子投与は有意な機能転帰改善や止血効果を得られなかった<sup>追3)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 追 1) Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, et al. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2018; CD005951. (レベル 1)
- 2) Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. Lancet 2018; 391: 2107-2115. (レベル 2)
- 追 2) Meretoja A, Yassi N, Wu TY, et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multi-centre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2020; 19: 980-987. (レベル 2)
- 追 3) Gladstone DJ, Aviv RI, Demchuk AM, et al. Effect of recombinant activated coagulation factor VII on hemorrhage expansion among patients with spot sign-positive acute intracerebral hemorrhage: The SPOTLIGHT and STOP-IT randomized clinical trials. JAMA Neurol 2019; 76: 1493-1501. (レベル 2)

## 5 高血圧以外の原因による脳出血の治療

## 5-1 脳動静脈奇形

## 推 奨

1. 未破裂脳動静脈奇形は、外科的治療介入ではなく症候に対する内科的治療を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。ただし、症例によっては、外科的治療、血管内塞栓術、放射線治療の単独または組み合わせによる治療介入を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
2. 出血脳動静脈奇形は再出血が多く、出血リスク、手術リスクを勘案し、急性期脳出血の治療を含め手術、定位放射線治療、血管内塞栓術の単独または組み合わせによる外科的治療を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
3. 外科的手術の危険性が高く病巣が小さい場合（10 mL 以下または最大径 3 cm 以下）は定位放射線治療を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. Spetzler-Martin 分類の grade 1 および 2 では外科的切除を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。Spetzler-Martin 分類 grade 3 では外科的手術または血管内塞栓術後外科的手術の併用を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。Spetzler-Martin 分類 grade 4 および 5 では、保存療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
5. 痙攣を伴った脳動静脈奇形では、てんかん発作を軽減するため外科的手術、定位放射線治療を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解 説

脳動静脈奇形の有病率はスコットランドでの成人（16 歳以上）の調査によると 1.12 人 / 10 万人 / 年であった<sup>1)</sup>。脳動静脈奇形の自然歴を報告した 9 論文のメタ解析では、脳動静脈奇形の未出血例の年間出血率は 2.2 % で、出血例では 4.5 %、全体では 3.0 % であった<sup>2)</sup>。米国 4 施設のメタ解析では、未出血例の年間出血率は 1.3 % で、出血例では 4.8 %、全体では 2.3 % であった<sup>3)</sup>。出血の危険因子としては、メタ解析の結果では出血の既往（ハザード比 3.2）、脳深部局在（ハザード比 2.4）、深部静脈のみへの流出（ハザード比 2.4）、脳動脈瘤の合併（ハザード比 1.8）が統計学的に有意な出血の危険因子として報告されている<sup>2)</sup>。別のメタ解析の結果では、出血の既往（ハザード比 3.9）および高齢（ハザード比 1.34/10 歳）が出血の独立した危険因子であった<sup>3)</sup>。

未破裂脳動静脈奇形に対する ARUBA trial では 18 歳以上の未破裂脳動静脈奇形の患者をランダム化し、内科的治療または何らかの侵襲的治療（外科

的摘出術、放射線治療、血管内治療）を行う群に割り当てられた。主要評価項目はすべての死亡または症候性脳卒中である。死亡または脳卒中は as-randomized analysis で内科的治療群 11 例（10.1%）、侵襲的治療群では 35 例（30.7%）であった。未破裂脳動静脈奇形の治療において内科的治療が侵襲的治療に優ることが示された<sup>4)</sup>。ただし脳動静脈奇形症例をまとめてランダム化したこの研究についてはさまざまな問題点が指摘されている。特に外科的摘出術、定位放射線治療ともに合併症率が高いことが指摘されている<sup>5)</sup>。また未破裂脳動静脈奇形患者を使ったコホート研究（SIVMS）では、保存的治療群 101 例と侵襲的治療群 103 例において、主要評価項目を死亡または臨床的悪化とし、保存的治療群でよりリスクが少なかった<sup>6)</sup>。

外科的切除術による神経学的後遺症発生率は Spetzler-Martin 分類の grade 1 は 0～8%、grade 2 は 5～36 %、grade 3 は 16～32 %、grade 4 は 21.9～65 %、grade 5 は 16.7～33 %、死亡率は 0～3 % とする報告が多く、grade の高いもの、機能的に重要な部位にあるもの、大きな脳動静脈奇

形、深部静脈への流出などで術後の障害や合併症が多い<sup>7-10)</sup>。

脳出血急性期の治療については、血腫除去や脳室ドレナージを含めて考慮される。脳表の小さな脳動静脈奇形は救急手術で摘出も考慮されるが、大きなナイダスや深部の奇形は出血後2～6週間待機することを考慮する<sup>11-13)</sup>。

定位放射線治療での完全閉塞率は、脳動静脈奇形のサイズあるいは容積と放射線量に依存する。容積が小さいほど完全閉塞率が高く、4 mL未満では76～88%、4～10 mLでは52～74%とされている<sup>14,15)</sup>。定位放射線治療後の出血の危険因子として、出血の既往、脳動静脈奇形が未消失、高血圧の既往、脳動脈瘤の合併がある<sup>16)</sup>。定位放射線治療後の副作用として、遅発性放射線障害によるMRI変化が24～38.2%に、神経症候が4.4～9.9%に認められた<sup>15,17)</sup>。また、全体の閉塞率は62～79%で閉塞前の出血リスクは1.1～1.6%/年で、永続的な神経障害は2～3%であった<sup>18-21)</sup>。

血管内塞栓術単独での完全消失率は6～40%程度とされ<sup>22-25)</sup>、外科的手術または定位放射線治療前の栄養血管閉塞またはナイダスの体積減少を目的として行われている<sup>26,27)</sup>。Onyxを用いるとより高い塞栓率が得られるとの報告がある<sup>28)</sup>。塞栓術に関連する合併症率は一過性を含めると患者あたり9.5～14%で、そのうち永続性と死亡率はそれぞれ2～9%、0.3～2%と報告されている<sup>25,29,30)</sup>。大きなあるいはSpetzler-Martin分類gradeの高い脳動静脈奇形において、血管内塞栓術と外科的摘出術の組み合わせが完全摘出率を上昇させた<sup>26)</sup>。

脳動静脈奇形の完全消失率は、手術単独群82%、血管内塞栓術単独群6%、定位放射線治療単独群83%、血管内塞栓術＋手術群100%、血管内塞栓術＋定位放射線治療群90%であった。血管内塞栓術は消失率を向上させるが、死亡率3%は塞栓術に関連していた<sup>22)</sup>。142のコホートを含む137の観察研究をシステマティックレビューした結果、治療による消失率は手術で96%、定位放射線治療で38%、血管内塞栓術で13%であり、一方、永続的な神経脱落症状や死亡を招く合併症は手術で7.4%、定位放射線治療で5.1%、血管内塞栓術で6.6%に生じており、いずれの治療法にも不完全な治療効果と重大なリスクが存在する<sup>31)</sup>。Spetzler-Martin分類は外科的治療の難易度とよく相関し、治療適応に用いられる<sup>13)</sup>。

天幕上の脳動静脈奇形の30%に瘻管が認められ、それらの18%は難治性であった。瘻管を伴いやすい危険因子としては出血の既往（相対リスク[RR] 6.65）、男性（RR 2.07）、前頭側頭葉局在（RR 6.65）であった<sup>32)</sup>。瘻管を伴う脳動静脈奇形の外科手術後の瘻管コントロールは良好で、70～80%で瘻管は消失した<sup>32,33)</sup>。

### ナイダスの治療

非常に大きなナイダスに対して塞栓術と定位放射線治療の組み合わせ治療が行われている。十分なエビデンスを持つ報告ではないが、閉塞率38～83%、morbidityが4～14%と報告されている<sup>34,35)</sup>。同様の脳動静脈奇形に対しては多段階定位放射線治療も試みられている。閉塞率33～74%、morbidityが3～13%と報告されている<sup>36-39)</sup>。

外科的切除治療に関しては成績をより反映する新たなスケールも提唱され、治療選択に使われている<sup>40,41)</sup>。

### 引用文献

- 1) Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003; 34: 1163-1169. (レベル3)
- 2) Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2013; 118: 437-443. (レベル2)
- 3) Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, et al. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. *Neurology* 2014; 83: 590-597. (レベル2)
- 4) Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 614-621. (レベル2)
- 5) Magro E, Gentric JC, Batista AL, et al. The Treatment of Brain AVMs Study (TOBAS): an all-inclusive framework to integrate clinical care and research. *J Neurosurg* 2018; 128: 1823-1829. (レベル4)
- 6) Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA* 2014; 311: 1661-1669. (レベル2)
- 7) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: 476-483. (レベル4)
- 8) Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994; 34: 2-7. (レベル4)
- 9) Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2000; 31: 2361-2364. (レベル4)
- 10) Davidson AS, Morgan MK. How safe is arteriovenous malformation surgery? A prospective, observational study of sur-



- gery as first-line treatment for brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2010; 66: 498–504; discussion 504–505. (レベル 4)
- 11) Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108–2129. (レベル 4)
  - 12) Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–2060. (レベル 4)
  - 13) Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e200–e224. (レベル 4)
  - 14) Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1996; 38: 652–661. (レベル 4)
  - 15) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991; 75: 512–524. (レベル 4)
  - 16) Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, et al. Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. *Stroke* 2012; 43: 1247–1252. (レベル 4)
  - 17) Starke RM, Yen CP, Ding D, et al. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *J Neurosurg* 2013; 119: 981–987. (レベル 4)
  - 18) Ding D, Yen CP, Xu Z, et al. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2013; 118: 958–966. (レベル 4)
  - 19) Starke RM, Kano H, Ding D, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort. *J Neurosurg* 2017; 126: 36–44. (レベル 4)
  - 20) Pollock BE. Arteriovenous malformations and radiosurgery. *J Neurosurg* 2013; 119: 532–534. (レベル 4)
  - 21) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. *J Neurosurg* 2012; 117: 265–275. (レベル 4)
  - 22) Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Morel C, et al. Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1998; 50: 245–256. (レベル 4)
  - 23) Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998; 24: 131–214. (レベル 4)
  - 24) Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. The Goteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follow-up. *Neurosurgery* 2001; 49: 799–806. (レベル 4)
  - 25) Kondo R, Matsumoto Y, Endo H, et al. Endovascular Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations: results of the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54: 54–62. (レベル 3)
  - 26) Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, et al. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987; 67: 17–28. (レベル 4)
  - 27) Henkes H, Nahser HC, Berg-Dammer E, et al. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. *Neurol Res* 1998; 20: 479–492. (レベル 4)
  - 28) Saatci I, Geyik S, Yavuz K, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg* 2011; 115: 78–88. (レベル 4)
  - 29) Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2002; 33: 1816–1820. (レベル 4)
  - 30) Taylor CL, Dutton K, Rappard G, et al. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2004; 100: 810–812. (レベル 4)
  - 31) van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2011; 306: 2011–2019. (レベル 2)
  - 32) Englot DJ, Young WL, Han SJ, et al. Seizure predictors and control after microsurgical resection of supratentorial arteriovenous malformations in 440 patients. *Neurosurgery* 2012; 71: 572–580. (レベル 3)
  - 33) Yeh HS, Tew JM Jr, Gartner M. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993; 78: 12–18. (レベル 4)
  - 34) Blackburn SL, Ashley WW Jr, Rich KM, et al. Combined endovascular embolization and stereotactic radiosurgery in the treatment of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2011; 114: 1758–1767. (レベル 4)
  - 35) Mizoi K, Jokura H, Yoshimoto T, et al. Multimodality treatment for large and critically located arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38 Suppl: 186–192. (レベル 4)
  - 36) Chung WY, Shiau CY, Wu HM, et al. Staged radiosurgery for extra-large cerebral arteriovenous malformations: method, implementation, and results. *J Neurosurg* 2008; 109: 65–72. (レベル 4)
  - 37) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2012; 116: 54–65. (レベル 4)
  - 38) Hanakita S, Shin M, Koga T, et al. Outcomes of Volume-Staged Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations Larger Than 20 cm (3) with More Than 3 Years of Follow-Up. *World Neurosurg* 2016; 87: 242–249. (レベル 4)
  - 39) Huang PP, Rush SC, Donahue B, et al. Long-term outcomes after staged-volume stereotactic radiosurgery for large arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2012; 71: 632–634. (レベル 4)
  - 40) Kim H, Abila AA, Nelson J, et al. Validation of the supplemented Spetzler-Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients. *Neurosurgery* 2015; 76: 25–31; discussion 31–32; quiz 32–33. (レベル 4)
  - 41) Lawton MT. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 2003; 52: 740–748; discussion 748–749. (レベル 4)

## 5-2 硬膜動静脈瘻

## 推 奨

1. 無症候性で脳血管撮影にて脳皮質静脈への逆流を認めない硬膜動静脈瘻では、経過観察が第一選択として MRI による経時的検査を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル中)。
2. 症候性もしくは脳血管撮影にて脳皮質静脈への逆流を認める症例に対して、部位や血行動態に応じて血管内治療、外科的治療、定位放射線治療の単独もしくは組み合わせによる積極的治療を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. 横・S 状静脈洞部に血管内治療による塞栓術を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。閉塞が得られない場合は外科的治療や定位放射線治療を組み合わせた治療を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
4. 海綿静脈洞部は血管内治療による塞栓術を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。
5. 前頭蓋窩、テント部、頭蓋頸椎移行部は外科的治療を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。外科的治療が困難な場合には、血管内治療との組み合わせや血管内治療を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。

## 解 説

桑山らの全国調査、一次調査 1,815 例<sup>1)</sup>、二次調査 1,490 例<sup>2)</sup>によると、本邦における硬膜動静脈瘻の発生頻度は 0.29 人/10 万人/年であった。欧米の発生率は、0.15~0.16 人/10 万人<sup>3,4)</sup>とされていたが、2013 年のフィンランドからの報告では 0.51 人/10 万人/年の発生率であった<sup>5)</sup>。診断機器の発達により、耳鳴や頭痛等の軽度の症状や無症候性で発見される機会が増えている<sup>5)</sup>。部位別にみると、本邦では海綿静脈洞部病変の占める割合が 43.6~46% と多い<sup>1,6,7)</sup> (欧米では横・S 状静脈洞部が最も多いとされている)。

頭蓋内硬膜動静脈瘻の年間出血率は 1.7~1.8% であった<sup>8,9)</sup>。脳皮質静脈逆流を持つタイプや静脈拡張/静脈瘤の合併例、また男性では出血する危険が高かった<sup>7,10,11)</sup>。症候性の脳皮質静脈逆流を持つタイプは、平均 9.7 か月の追跡期間中に 18.2% で出血を起こし、27.3% で非出血性の神経症状を呈した。一方、非症候性の脳皮質静脈逆流を持つタイプでは、平均 31.4 か月の追跡期間中に 5.9% で出血を起こしたが、非出血性の神経症状は出現しなかった<sup>10,12)</sup>。

硬膜動静脈瘻は流出静脈路の形態を基にした分類がいくつか提唱されている。その中でも、Borden 分類や Cognard 分類が代表的なものである。いずれも、罹患静脈洞の閉塞の有無、静脈洞への還流の方向 (順行性か逆行性か)、脳皮質静脈への逆流の有無により分類されている。Borden Type I は臨床的に予後良好であるが、Type II/III は脳出血や静脈性梗塞を来す可能性が高い<sup>13)</sup>。同様に、Cognard Type I は予後良好であったが、Type III/IV は脳出血を来す可能性が高い<sup>14-16)</sup>。Gross らのレビューによると、Borden Type I の年間出血率は 0%、Type II は 6% であった。Borden Type III は 10% の年間出血率であったが、静脈拡張を伴う場合は 21% まで上昇した<sup>17)</sup>。脳皮質静脈逆流を持たないタイプ (Borden Type I、Cognard Type I/II a) では、経過観察または経動脈的塞栓術により 98.2% の症例で症状の悪化を認めなかった<sup>18)</sup>、皮質静脈逆流を持つタイプ (Borden Type II/III、Cognard Type II b/II a+b/III/IV) では年間死亡率が 10.4%、重篤な有害事象の年間発生率が 15% (頭蓋内出血 8.1%) と予後不良であった<sup>19)</sup>。脳血管撮影にて脳皮質静脈への逆流を認めない benign type (いわゆる良性の硬膜動静脈瘻で

Borden Type I、Cognard Type I/IIa) に対する治療の有効性についての報告は乏しく、経過観察が第一選択である。一方で、benign type の硬膜動静脈瘻は、およそ 2% で脳皮質静脈逆流を有する aggressive type に変化する危険性があり<sup>18)</sup>、MRI や MRA による経時的検査が勧められる<sup>20)</sup>。血管撮影上、脳皮質静脈への逆流を認めると再出血の危険性が高く、外科治療もしくは塞栓術の治療を早期に行ったほうが良い<sup>21)</sup>。術後の転帰良好には、術前に無症候であることが大きく関わっており、早期診断と治療が重要である<sup>22)</sup>。

頭蓋内硬膜動静脈瘻の治療は、病変の部位や血行動態に応じて、血管内治療、外科的治療、定位放射線治療の単独もしくはこれらを組み合わせて行われる<sup>23)</sup>。

横・S 状静脈洞部では血管内治療が第一選択で、治療直後の閉塞率は経動脈的塞栓術が 30%、経静脈的塞栓術が 81% であった<sup>24)</sup>。また治療後長期にわたり転帰良好であった<sup>25)</sup>。経静脈的塞栓術ではコイルにより罹患静脈洞を閉塞することで流出静脈とシャント部を含め閉塞させる。経静脈的に罹患静脈洞に到達できないとき、液体塞栓物質を用いた根治的な経動脈的塞栓術<sup>26)</sup>、または小開頭を組み合わせた塞栓術が行われる<sup>27)</sup>。閉塞または狭窄を来した静脈洞に対してバルーン拡張術やステント留置術を行うことがあるが報告は限られている<sup>24,28-30)</sup>。血管内治療でシャントや流出静脈の閉塞が得られない症例や、カテーテルアクセスルートの制限により根治的な血管内治療が困難な場合には外科的治療の適応となる<sup>31)</sup>。

海綿静脈洞部は血管内治療が第一選択で、成功率は経動脈的塞栓術が 62%、経静脈的塞栓術が 78% であった<sup>32)</sup>。コイルによって、流出静脈を含めた海綿静脈洞の閉塞が行われるが、シャントが限局する症例では、シャント部を選択的に塞栓する方法も行われる<sup>33)</sup>。また、残存したシャント部にガンマナイフが有効との報告もある<sup>34)</sup>。

前頭蓋底部では外科的治療が第一選択で、その成功率は 95~100% であった<sup>35)</sup>。血管内治療は、網膜中心動脈の分岐を越えた前篩骨動脈までカテーテルが誘導できる場合には、液体塞栓物質による経動脈的塞栓が行われることがあるが<sup>36)</sup>一般的ではない。

テント部では外科的治療が選択されることが多い。上錐体静脈洞部を含むテント部硬膜動静脈瘻のシリーズにおいて、外科的治療による完全閉塞率は

95% であった<sup>37)</sup>。外科的治療に塞栓術や放射線治療が組み合わせて用いられる<sup>38)</sup>外科的治療単独と外科的治療と塞栓術を組み合わせた治療のシリーズでは、完全閉塞率は 100% であった<sup>39)</sup>。液体塞栓物質を用いた経動脈的塞栓術の報告があり<sup>40-42)</sup>、外科的治療が困難な場合に考慮される。

頭蓋内硬膜動静脈瘻に対して Onyx を使用した経動脈的塞栓術を行い 72~80% で完全閉塞が得られた<sup>43-45)</sup>。他の報告では、Onyx による経動脈的塞栓術により、92.1~95% で完全もしくはほぼ完全閉塞が得られ中長期成績も良好であった<sup>46-48)</sup>。Onyx と n-butyl cyanoacrylate (NBCA) を用いた経動脈的塞栓術を比較したところ、Onyx では 83%、NBCA では 33% の初期閉塞率であり、Onyx が優れていた<sup>49)</sup>。バルーンカテーテルからの Onyx 注入<sup>50,51)</sup>、静脈洞をバルーンで温存しながらの Onyx 注入<sup>52)</sup>も有効性が報告されている。

外科的治療や血管内治療後に病変が残存した症例や、外科的治療や血管内治療では治療の危険性が高いと考えられる場合には定位放射線治療が考慮される<sup>53)</sup>。

## (引用文献)

- 1) 桑山直也, 久保道也, 堀恵美子, 他. わが国における頭蓋内および脊髄硬膜動静脈瘻の疫学的調査. In: 平成 15 年度—平成 16 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告, 2005. (レベル 3)
- 2) Kuwayama N. Epidemiologic Survey of Dural Arteriovenous Fistulas in Japan: Clinical Frequency and Present Status of Treatment. Acta Neurochir Suppl (Wien) 2016; 123: 185-188. (レベル 2)
- 3) Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. Neurology 1996; 46: 949-952. (レベル 3)
- 4) Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). Stroke 2003; 34: 1163-1169. (レベル 3)
- 5) Piippo A, Niemela M, van Popta J, et al. Characteristics and long-term outcome of 251 patients with dural arteriovenous fistulas in a defined population. J Neurosurg 2013; 118: 923-934. (レベル 5)
- 6) 桑山直也, 久保道也, 遠藤俊郎, 他. 【脳脊髄動静脈奇形の診断・治療の進歩】わが国における硬膜動静脈瘻の治療の現状. 脳神経外科ジャーナル 2011; 20: 12-19. (レベル 3)
- 7) Hiramatsu M, Sugiu K, Hishikawa T, et al. Epidemiology of Dural Arteriovenous Fistula in Japan: analysis of Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET2). Neurol Med Chir (Tokyo) 2014; 54: 63-71. (レベル 3)
- 8) Brown RD Jr, Wiebers DO, Nichols DA. Intracranial dural arteriovenous fistulae: angiographic predictors of intracranial hemorrhage and clinical outcome in nonsurgical patients. J Neurosurg 1994; 81: 531-538. (レベル 3)
- 9) Söderman M, Pavic L, Edner G, et al. Natural history of dural arteriovenous shunts. Stroke. 2008; 39: 1735-1739. (レベル 3)
- 10) Singh V, Smith WS, Lawton MT, et al. Risk factors for hemorrhagic presentation in patients with dural arteriovenous fistulae. Neurosurgery 2008; 62: 628-635. (レベル 4)



- 11) Awad IA, Little JR, Akarawi WP, et al. Intracranial dural arteriovenous malformations: factors predisposing to an aggressive neurological course. *J Neurosurg* 1990; 72: 839-850. (レベル 3)
- 12) Strom RG, Botros JA, Refai D, et al. Cranial dural arteriovenous fistulae: asymptomatic cortical venous drainage portends less aggressive clinical course. *Neurosurgery* 2009; 64: 241-248. (レベル 4)
- 13) Della Pepa GM, Parente P, D'Argento F, et al. Angio-Architectural Features of High-Grade Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: Correlation With Aggressive Clinical Presentation and Hemorrhagic Risk. *Neurosurgery* 2017; 81: 315-330. (レベル 4)
- 14) Huang L, Ge L, Lu G, et al. Correlation of Aggressive Intracranial Lesions and Venous Reflux Patterns in Dural Arteriovenous Fistulas. *World Neurosurg* 2017; 107: 130-136. (レベル 4)
- 15) Borden JA, Wu JK, Shucart WA. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *J Neurosurg* 1995; 82: 166-179. (レベル 4)
- 16) Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 1995; 194: 671-680. (レベル 4)
- 17) Gross BA, Du R. The natural history of cerebral dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 2012; 71: 594-602. (レベル 3)
- 18) Satomi J, van Dijk JM, Terbrugge KG, et al. Benign cranial dural arteriovenous fistulas: outcome of conservative management based on the natural history of the lesion. *J Neurosurg* 2002; 97: 767-770. (レベル 4)
- 19) Van Dijk JM, Terbrugge KG, Willinsky RA, et al. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with longterm persistent cortical venous reflux. *Stroke* 2002; 33: 1233-1236. (レベル 4)
- 20) Kwon BJ, Han MH, Kang HS, et al. MR imaging findings of intracranial dural arteriovenous fistulas: relations with venous drainage patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2500-2507. (レベル 4)
- 21) Duffau H, Lopes M, Janosevic V, et al. Early rebleeding from intracranial dural arteriovenous fistulas: report of 20 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 90: 78-84. (レベル 4)
- 22) Tsuruta W, Matsumaru Y, Miyachi S, et al. Japanese Surveillance of Neuroendovascular Therapy in JR-NET/JR-NET2: Part I Endovascular Treatment of Spinal Vascular Lesion in Japan: Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) and JR-NET2. *Neurol med-chir* 2014; 54: 72-78. (レベル 2)
- 23) Natarajan SK, Ghodke B, Kim LJ, et al. Multimodality treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas in the Onyx era: a single center experience. *World Neurosurg* 2010; 73: 365-379. (レベル 4)
- 24) Satomi J, Ghaibeh AA, Moriguchi H, et al. Predictability of the future development of aggressive behavior of cranial dural arteriovenous fistulas based on decision tree analysis. *J Neurosurg* 2015; 123: 86-90. (レベル 4)
- 25) Xu F, Gu J, Ni W, et al. Endovascular Treatment of Transverse-Sigmoid Sinus Dural Arteriovenous Fistulas: A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up. *World Neurosurg* 2019; 121: e441-e448. (レベル 4)
- 26) 宮地茂. 【脳硬膜動静脈瘻】脳硬膜動静脈瘻の血管内治療. *BRAIN AND NERVE : 神経研究の進歩* 2008 ; 60 : 907-914. (レベル 5)
- 27) Endo S, Kuwayama N, Takaku A, et al. Direct packing of the isolated sinus in patients with dural arteriovenous fistulas of the transverse-sigmoid sinus. *J Neurosurg* 1998; 88: 449-456. (レベル 4)
- 28) Choi BJ, Lee TH, Kim CW, et al. Reconstructive treatment using a stent graft for a dural arteriovenous fistula of the transverse sinus in the case of hypoplasia of the contralateral venous sinuses: technical case report. *Neurosurgery* 2009; 65: E994-E996. (レベル 5)
- 29) Murphy KJ, Gailloud P, Venbrux A, et al. Endovascular treatment of a grade IV transverse sinus dural arteriovenous fistula by sinus recanalization, angioplasty, and stent placement: technical case report. *Neurosurgery* 2000; 46: 497-500. (レベル 5)
- 30) Liebig T, Henkes H, Brew S, et al. Reconstructive treatment of dural arteriovenous fistulas of the transverse and sigmoid sinus: transvenous angioplasty and stent deployment. *Neuroradiology* 2005; 47: 543-551. (レベル 5)
- 31) Kakarla UK, Deshmukh VR, Zabramski JM, et al. Surgical treatment of high-risk intracranial dural arteriovenous fistulae: clinical outcomes and avoidance of complications. *Neurosurgery* 2007; 61: 447-457. (レベル 5)
- 32) Lucas CP, Zabramski JM, Spetzler RF, et al. Treatment for intracranial dural arteriovenous malformations: a meta-analysis from the English language literature. *Neurosurgery* 1997; 40: 1119-1132. (レベル 4)
- 33) Satow T, Murao K, Matsushige T, et al. Superselective shunt occlusion for the treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 2013; 73: 100-105. (レベル 4)
- 34) Xu F, Gu J, Ni W, et al. Endovascular Treatment of Transverse-Sigmoid Sinus Dural Arteriovenous Fistulas: A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up. *World Neurosurg* 2019; 121: e441-e448. (レベル 4)
- 35) Giannopoulos S, Texakalidis P, Mohammad Alkhataybeh RA, et al. Treatment of Ethmoidal Dural Arteriovenous Fistulas: A Meta-analysis Comparing Endovascular versus Surgical Treatment. *World Neurosurg* 2019; 128: 593-599. e1. (レベル 4)
- 36) Agid R, Terbrugge K, Rodesch G, et al. Management strategies for anterior cranial fossa (ethmoidal) dural arteriovenous fistulas with an emphasis on endovascular treatment. *J Neurosurg* 2009; 110: 79-84. (レベル 5)
- 37) Lawton MT, Sanchez-Mejia RO, Pham D, et al. Tentorial dural arteriovenous fistulae: operative strategies and microsurgical results for six types. *Neurosurgery* 2008; 62: 110-125. (レベル 4)
- 38) Lewis AI, Tomsick TA, Tew JM Jr. Management of tentorial dural arteriovenous malformations: transarterial embolization combined with stereotactic radiation or surgery. *J Neurosurg* 1994; 81: 851-859. (レベル 4)
- 39) Tomak PR, Cloft HJ, Kaga A, et al. Evolution of the management of tentorial dural arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2003; 52: 750-760. (レベル 4)
- 40) Puffer RC, Daniels DJ, Kallmes DE, et al. Curative Onyx embolization of tentorial dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Focus* 2012; 32: E4. (レベル 4)
- 41) Huang Q, Xu Y, Hong B, et al. Use of onyx in the management of tentorial dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 2009; 65: 287-292. (レベル 4)
- 42) Jiang C, Lv X, Li Y, et al. Endovascular treatment of high-risk tentorial dural arteriovenous fistulas: clinical outcomes. *Neuroradiology* 2009; 51: 103-111. (レベル 4)
- 43) Cognard C, Januel AC, Silva NA Jr, et al. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 235-241. (レベル 4)
- 44) Hu YC, Newman CB, Dashti SR, et al. Cranial dural arteriovenous fistula: transarterial Onyx embolization experience and technical nuances. *J Neurointerv Surg* 2011; 3: 5-13. (レベル 4)
- 45) Stiefel MF, Albuquerque FC, Park MS, et al. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulae using Onyx: a case series. *Neurosurgery* 2009; 65: 132-139. (レベル 4)
- 46) Rangel-Castilla L, Barber SM, Klucznik R, et al. Mid and long term outcomes of dural arteriovenous fistula endovascular management with Onyx. Experience of a single tertiary center. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: 607-613. (レベル 4)
- 47) Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, et al. Transarterial onyx embolization of cranial dural arteriovenous fistulas: long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1793-1797. (レベル 4)
- 48) Torok CM, Nogueira RG, Yoo AJ, et al. Transarterial venous sinus occlusion of dural arteriovenous fistulas using ONYX. *Interv Neuroradiol* 2016; 22: 711-716. (レベル 4)
- 49) Rabinov JD, Yoo AJ, Ogilvy CS, et al. ONYX versus n-BCA for embolization of cranial dural arteriovenous fistulas. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 306-310. (レベル 4)
- 50) Kim JW, Kim BM, Park KY, et al. Onyx Embolization for Isolated Type Dural Arteriovenous Fistula Using a Dual-Lumen



- Balloon Catheter. *Neurosurgery* 2016; 78: 627–636. (レベル 4)
- 51) Choo DM, Shankar JJ. Onyx versus nBCA and coils in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Interv Neuroradiol* 2016; 22: 212–216. (レベル 4)
- 52) Vollherbst DF, Ulfert C, Neuberger U, et al. Endovascular Treatment of Dural Arteriovenous Fistulas Using Transarterial Liquid Embolization in Combination with Transvenous Balloon-Assisted Protection of the Venous Sinus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 1296–1302. (レベル 4)
- 53) Chen CJ, Lee CC, Ding D, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial dural arteriovenous fistulas: a systematic review. *J Neurosurg* 2015; 122: 353–362. (レベル 3)

## 5-5 脳腫瘍に合併した脳出血

## 推 奨

1. 下垂体卒中により強い視力・視野障害や眼球運動障害、意識障害を認める場合は外科的治療を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。手術治療は発症早期に行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
2. 転移性脳腫瘍に合併した脳出血において、腫瘍および血腫が大きく mass effect を呈し、脳以外の癌病巣がコントロールされている症例に対して外科的治療を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解 説

下垂体卒中と診断されれば速やかなホルモン補充療法および水分・電解質バランスの調整が必要である<sup>1,2)</sup>。強い視力・視野障害や眼球運動障害、意識障害を伴う場合は外科的治療を考慮する<sup>1-7)</sup>。眼球運動障害は外科的処置にて著明に改善することが多いのに対し、視力・視野障害は治療が遅れると回復が困難になる場合がある<sup>1-7)</sup>。発症後 1 週間を過ぎると手術による視力・視野障害の回復は不良であり、手術治療は発症早期に行うよう考慮する<sup>2,4)</sup>。一般的には経蝶形骨洞手術により腫瘍および血腫を摘出するが、腫瘍の形や進展方向によっては開頭術を行う必要がある<sup>1-4)</sup>。

転移性脳腫瘍においては、腫瘍および出血が大きき mass effect を呈し、脳以外の癌病巣がコントロールされている場合は外科的治療を考慮する<sup>8)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Liu ZH, Chang CN, Pai PC, et al. Clinical features and surgical outcome of clinical and subclinical pituitary apoplexy. J Clin Neurosci 2010; 17: 694-699. (レベル 4)
- 2) Capatina C, Inder W, Karavitaki N, et al. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. Eur J Endocrinol 2015; 172: R179-R190. (レベル 5)
- 3) Moller-Goede DL, Brandle M, Landau K, et al. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. Eur J Endocrinol 2011; 164: 37-43. (レベル 4)
- 4) Turgut M, Ozsunar Y, Basak S, et al. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. Acta Neurochir (Wien) 2010; 152: 749-761. (レベル 4)
- 5) Tu M, Lu Q, Zhu P, et al. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci 2016; 370: 258-262. (レベル 3)
- 6) Zoli M, Milanese L, Faustini-Fustini M, et al. Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Apoplexy: Evidence On a 75-Case Series From a Tertiary Care Center. World Neurosurg 2017; 106: 331-338. (レベル 4)
- 7) Gondim JA, de Albuquerque LAF, Almeida JP, et al. Endoscopic Endonasal Surgery for Treatment of Pituitary Apoplexy: 16 Years of Experience in a Specialized Pituitary Center. World Neurosurg 2017; 108: 137-142. (レベル 4)
- 8) Salmaggi A, Erbetta A, Silvani A, et al. Intracerebral haemorrhage in primary and metastatic brain tumours. Neurol Sci 2008; 29: S264-S265. (レベル 5)

## 5-6 抗血栓療法に伴う脳出血

## 推奨

1. ビタミンK阻害薬（ワルファリン）を服用し、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) が2.0以上に延長した脳出血患者へのプロトロンビン複合体製剤の投与は妥当である（推奨度B エビデンスレベル中）。その際、PT-INRの再上昇を避けるためビタミンKを併用することは妥当である（推奨度B エビデンスレベル低）。
2. トロンビン阻害薬（ダビガトラン）内服中の場合、イダルシズマブを投与することは妥当である（推奨度B エビデンスレベル低）。第Xa因子阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）内服中の場合、アンデキサネット アルファを投与することは妥当である（推奨度B エビデンスレベル低）。
3. 抗血小板薬服用中の脳出血患者に対し、血小板輸血をすることは勧められない（推奨度D エビデンスレベル中）。
4. 未分画ヘパリン療法中に合併した脳出血では、プロタミンの投与を考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル低）。
5. 血栓溶解療法中に合併した脳出血では、血液凝固異常の評価を行い、血液製剤などを用いて異常に応じた是正を考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル低）。
6. 抗血栓療法中に合併した脳出血では、原則として抗血栓薬を中止する。血圧高値は収縮期血圧を140 mmHg未満に降下させることを考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル低）。
7. 直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）服用中の脳出血では、内服後早期の場合には経口活性炭による吸収抑制や、輸液負荷による利尿排出の促進を考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル低）。
8. 抗血栓薬服用中に合併した脳出血では、再出血のリスクを勘案して、抗血栓薬服用を再開することを考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル高）。

## 解説

抗血栓療法の種類によって用いる血液製剤・中和薬は異なる。またその推奨度は一律ではない。

ビタミンK阻害薬関連脳出血患者に対してプロトロンビン複合体製剤投与により prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) は早急に抗凝固作用が是正され、血腫拡大が抑制され、転帰が改善されることが観察されている<sup>1,2)</sup>。凝固因子補充によるPT-INR是正が不十分な場合や遅れた場合（来院後4時間以内PT-INR<1.3を未達成）では再出血や血腫拡大を十分に抑制できなかった<sup>1)</sup>。

PT-INRが2.0以上のビタミンK阻害薬服用中

の脳出血患者に対して、ビタミンK併用下でプロトロンビン複合体製剤と新鮮凍結血漿の効果を比較したINCH研究では、長期機能転帰におけるプロトロンビン複合体製剤の優越性はなかったが、3時間以内にPT-INR 1.2以下を達成し、血腫拡大率および死亡率を有意に低下させた<sup>3)</sup>。PT-INR 2.0以上の場合、体重、PT-INR値によって用量調整（PT-INR 2.0以上4.0未満の場合25 IU/kg）した4因子含有プロトロンビン複合体製剤をできるだけ早く投与し、PT-INR 1.3未満を目安に是正することは妥当である。

本邦の添付文書にはPT-INR 2.0未満の患者に対するプロトロンビン複合体製剤の投与は用量明示がない。なお、PT-INR 1.4～1.9の患者における有

効性、安全性はPT-INR 2.0以上の患者へ投与した場合と同等であった<sup>4,5)</sup>。2018年ESO-Karolinska Stroke Update Conference 推奨ではPT-INR 1.3以上2.0未満の場合、プロトロンビン複合体製剤低用量(10~25 IU/kg)投与を考慮しても良いとなっている<sup>6)</sup>。2022年版American Heart Association (AHA)/ American Stroke Association (ASA)のガイドラインではPT-INR 1.3以上2.0未満の場合、プロトロンビン複合体製剤低用量(10~20 IU/kg)投与を考慮しても良いとなっている<sup>追1)</sup>。日本人を含むプロトロンビン複合体投与によるPT-INRと凝固因子活性の変化を表すファーマコメトリックシミュレーションモデル解析や日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドラインは、PT-INR 2.0未満で緊急是正が必要な場合、PT-INR値1.6超では20 IU/kg、PT-INR値1.6以下では15 IU/kgの用量での投与を考慮しても良いとなっている<sup>追2,追3)</sup>。

ビタミンK製剤はPT-INR是正における即効性はないが、プロトロンビン複合体製剤投与後のPT-INRの再上昇を抑制するためビタミンK 10 mgの単回もしくは再上昇時追加の静脈内投与は妥当である<sup>8,9)</sup>。

直接阻害型経口抗凝固薬(DOAC)の中和薬として、直接トロンビン阻害薬ダビガトランには特異的抗体イダルシズマブ、第Xa因子阻害薬リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンにはデコイ蛋白アンデキサネット アルファの抗凝固作用への中和効果が症例集積研究で示され<sup>10,11)</sup>、アンデキサネット アルファの脳出血に対する血腫拡大抑制効果が確認された<sup>追4)</sup>。ダビガトラン最終内服から24時間以内、また、高い血中濃度が持続する可能性がある腎機能障害患者やP糖蛋白阻害薬内服者では48時間以内の脳出血で、血腫拡大による重症化のリスクが高いと判断した場合は、イダルシズマブ投与は妥当である。第Xa因子阻害薬の種類、最終投与量、経過時間、腎機能に応じて抗凝固作用が発現していると推定される場合にアンデキサネット アルファ投与は妥当である。

なお、イダルシズマブおよびアンデキサネット アルファによる中和療法の止血効果は高いにもかかわらず死亡率は高く、また血栓塞栓症発症がアンデキサネット アルファ投与後ではより多かった<sup>追5)</sup>。そのため第Xa因子阻害薬中和後は、抗凝固療法早期再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、

早期に抗凝固薬再開を考慮しても良いと添付文書に記載されている。

抗血小板薬関連脳出血に対する血小板輸血の観察研究では有用性の一貫性がなかったが、主としてシクロオキシゲナーゼ阻害薬アスピリン単剤服用患者を対象としたPATCH研究では、標準治療に対する血小板輸血は機能転帰改善に無効で、予後不良や有害事象発現と関連した<sup>13)</sup>。

注射抗血栓薬に関連した脳出血に関して、質の高い有効性が確立した中和薬はない。未分画ヘパリン投与中の脳出血に関しては、薬理作用から有効性が期待できるプロタミンの投与を考慮しても良い<sup>14)</sup>。

血栓溶解薬関連脳出血に関しては、血栓溶解薬投与後にフィブリノゲン低下や、PT、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長などの血液凝固異常を来すことがあるため、凝固線溶系の評価を行い、必要に応じて血液製剤を用いて血液凝固異常の是正を考慮しても良い<sup>15,16)</sup>。

抗血栓療法中の脳出血患者は、急速かつ高頻度に血腫拡大し転帰不良に直結する<sup>17)</sup>。原則として、直ちに抗血栓薬は中止し、血圧高値に対して降圧が考慮される。抗血栓薬服用中の脳出血患者に対し、収縮期血圧を140 mmHg未満まで降下させることで、血腫拡大を低減させる傾向が示された<sup>18)</sup>。DOAC内服後、数時間以内であれば経口活性炭投与による腸管吸収抑制の可能性が報告されており<sup>19,20)</sup>、輸液による利尿排出の促進とともに考慮しても良い。

コホート研究統合解析により、脳出血の既往は逆に虚血性循環器病・脳卒中の独立した危険因子であると報告された<sup>追6)</sup>。脳出血後の抗血栓薬再開の可否、再開のタイミングに関しては、再開による再出血リスクと血栓塞栓症リスク低下のベネフィットの純損益を考慮して判断する必要がある。心房細動や弁膜症といった血栓塞栓症予防の抗凝固薬関連脳出血では、慢性期からの抗凝固薬の再開は脳出血再発率上昇がなく、血栓塞栓症リスクや死亡率低下による有益性がメタ解析から高いことが示された<sup>21,22)</sup>。しかし、脳出血後DOAC再開のランダム化比較試験では、脳出血再発の有意な増加は認めなかったが、同時に脳卒中・心血管イベント予防効果が一貫性をもって得られなかった<sup>追7,追8)</sup>。機械弁や血栓塞栓症の高リスクの例では止血が確認され次第、急性期からの再開を考慮しても良い<sup>23,24)</sup>。

抗血小板薬の再開に関しては、脳出血後に中止し



た抗血小板薬再開の安全性を検討した RESTART 研究が行われ、抗血小板薬再開群において非再開群と比べて脳出血の再発は増加せず、慢性期における抗血小板薬再開の安全性が示された<sup>25)</sup>。同研究の長期観察においても非再開群と比べ脳出血の再発や出血性イベントは増加しなかったが、3 年未満の観察期間で認めたすべての血管性イベントの発症抑制効果は 3 年以上の治療期間では認められなくなった<sup>追9)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824-836. (レベル 3)
- 2) Pan R, Cheng J, Lai K, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist-associated intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019; 40: 813-827. (レベル 2)
- 3) Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566-573. (レベル 2)
- 4) Rivosecchi RM, Durkin J, Okonkwo DO, et al. Safety and Efficacy of Warfarin Reversal with Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Subtherapeutic INR in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 25: 359-364. (レベル 3)
- 5) Zemrak WR, Smith KE, Rolfe SS, et al. Low-dose Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage with INR Less Than 2.0. *Neurocrit Care* 2017; 27: 334-340. (レベル 4)
- 6) Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019; 4: 307-317. (レベル 5)
- 追1) Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53: e282-e361. (レベル 5)
- 追2) Sarode R, Fukutake K, Yasaka M, et al. Pharmacometric modeling to explore 4F-PCC dosing strategies for VKA reversal in patients with INR below 2. *Blood Adv* 2020; 4: 4208-4216. (レベル 3)
- 追3) 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン 第 5 章 心房細動 3.6 出血時の対応 (止血・中和薬など) 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン <[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf)>. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会, 他; 2020. p63-65. (レベル 5)
- 8) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108: 25-30. (レベル 4)
- 9) Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care* 2016; 36: 166-172. (レベル 4)
- 10) Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441. (レベル 4)
- 11) Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335. (レベル 4)
- 追4) Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke* 2021; 52: 2096-2105. (レベル 3)
- 追5) Gómez-Outes Antonio, Alcubilla P, Calvo-Rojas Gonzalo, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2987-3001. (レベル 3)
- 13) Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-2613. (レベル 2)
- 14) Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 15-31. (レベル 5)
- 15) Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1181-1185. (レベル 5)
- 16) Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e343-e361. (レベル 5)
- 17) Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, et al. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 151-159. (レベル 3)
- 18) Song L, Sandset EC, Arima H, et al. Early blood pressure lowering in patients with intracerebral haemorrhage and prior use of antithrombotic agents: pooled analysis of the INTERACT studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1330-1335. (レベル 3)
- 19) Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, et al. Effect of Activated Charcoal on Rivaroxaban Complex Absorption. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 793-801. (レベル 2)
- 20) Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 147-154. (レベル 2)
- 追6) Murthy SB, Zhang C, Diaz I, et al. Association Between Intracerebral Hemorrhage and Subsequent Arterial Ischemic Events in Participants From 4 Population-Based Cohort Studies. *JAMA Neurol* 2021; 78: 809-816. (レベル 2)
- 21) Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 1594-1600. (レベル 2)
- 22) Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e019672. (レベル 2)
- 追7) Schreuder FHB, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J, et al. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 907-916. (レベル 2)
- 追8) SoSTART Collaboration. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 842-853. (レベル 2)
- 23) Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J* 2018; 39: 1709-1723. (レベル 3)
- 24) Sakamoto Y, Nito C, Nishiyama Y, et al. Safety of Anticoagulant Therapy Including Direct Oral Anticoagulants in Patients With Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Circ J* 2019; 83: 441-446. (レベル 4)
- 25) RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2613-2623. (レベル 2)
- 追9) Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PAG, et al. Effects of Antiplatelet Therapy After Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 1179-1186. (レベル 2)

## 初期治療

## 推奨

1. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は診断の遅れが転帰の悪化につながるため、迅速で的確な診断と専門医による治療を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
2. CT で診断がつかない場合は、腰椎穿刺または MRI などを行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. くも膜下出血と診断された場合、発症直後は再出血を予防するため、十分な鎮痛、鎮静を施すことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。軽症、中等症では収縮期血圧を 160 mmHg 未満に降圧することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
4. 重症例においては、脳循環の改善が重要であり、高浸透圧利尿薬の投与、心肺合併症に注意した全身循環の管理を行うことが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
5. 入院時検査で出血源となる血管異常を認めなかった場合、時間をあけて再度出血源検査を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解説

くも膜下出血は診断の遅れが転帰悪化につながるため、迅速で的確な診断が必要である。さらに、くも膜下出血では出血源の診断や急性期の治療に高い専門性が要求されるため、一般医療機関に搬入された場合には専門施設に速やかに搬送する必要がある。治療の遅延には、初期医療機関への受診の遅れと専門施設への搬送の遅れの 2 つの関与が指摘されている<sup>1)</sup>。医療過疎地などでは初診時に専門病院を受診できないこともあり、一般医や市民への啓発が望まれている<sup>2)</sup>。

くも膜下出血自体の診断は一般に CT で行われるが、最近のシステマティックレビューによると、その感度は 0.987、特異度は 0.999 であり、CT のみでは診断できない症例が約 1% 存在することが示されている<sup>3)</sup>。したがって、このような場合には腰椎穿刺、MRI などを行う必要がある<sup>4,5)</sup>。

発症早期には様々な重症度を示し得るが、最重症例では心肺停止状態のこともあり、心肺蘇生など必要な救命処置と呼吸循環管理を行う<sup>6,7)</sup>。くも膜下出血症例の初期治療の目的は再出血の予防と、重症例における全身状態の改善および頭蓋内圧の管理である。

くも膜下出血の再出血は、発症 24 時間以内に多いことが従来指摘されてきたが、最近のシステマティックレビューでは特に発症 6 時間以内に有意に高率であることが示されている<sup>8)</sup>。このため、発症直後はできるだけ安静を保ち、侵襲的な検査や処置は避けたほうが良い<sup>9,10)</sup>。さらにシステマティックレビューで再出血の有意な危険因子として示されたものは、重症（Hunt & Hess grade: III or IV）、大型動脈瘤（10 mm 以上）、来院時収縮期血圧高値（160 mmHg 以上）、脳室内出血・脳内出血合併、脳動脈瘤部位（椎骨脳底動脈系）である<sup>8,11)</sup>。

したがって、再出血予防のためには、十分な鎮痛、鎮静が必要であり、降圧を考慮する<sup>12,13)</sup>。具体的な降圧目標値として、再出血の危険因子に関するシステマティックレビューの結果から収縮期血圧を 160 mmHg 未満にすることを考慮すべきである<sup>8)</sup>。American Heart Association (AHA) /American Stroke Association (ASA) ガイドラインでも同様の提案がなされている<sup>13)</sup>。降圧薬としては、ニカルジピン静脈内投与の有用性を示すデータが報告されている<sup>14,15)</sup>。ただし、重症例で頭蓋内圧が亢進している場合には、不用意な降圧により脳灌流圧低下が生じ脳虚血を増悪させることがあるために、降圧薬投与は慎重に行うべきである<sup>16)</sup>。抗線溶薬で

あるイブシロンアミノカプロン酸の投与に関しては、再出血を減少させる反面、脳虚血合併症を増加させるため、全体として転帰の改善につながらないという報告がある<sup>17-19)</sup>。しかし、近年では短期投与の有効性を示す報告もあり<sup>20-22)</sup>、外科的破裂予防処置を行うまでの短期間投与では虚血性合併症を増加させずに再出血を予防できる可能性が示されている<sup>23)</sup>。トラネキサム酸の超急性期投与は、再出血を減少させるが、転帰は改善しないことが報告されている<sup>24,25)</sup>。痙攣は再出血をもたらし転帰を悪化させる恐れがあるが、発作は発症直後のことが多く、初期治療における抗痙攣薬投与の発作予防効果は明らかでない<sup>24-26)</sup>。

重症例の急性期においては合併する全身病態への管理も必要であり、特に重要なものは交感神経系緊張による心肺合併症である<sup>27)</sup>。しばしば心電図異常がみられ、多くの場合自然軽快するが、致死的心室性不整脈を呈する場合もある<sup>28)</sup>。また、たこつぼ心筋症と呼ばれる左室機能異常を認めることもある<sup>29)</sup>。重症例では神経原性肺水腫も合併しやすく、人工呼吸器による呼吸管理や利尿薬投与で対応する<sup>30)</sup>。

また重症例においては頭蓋内圧亢進の管理と脳循環の維持が重要である<sup>16)</sup>。頭蓋内圧上昇を呈している場合は高浸透圧利尿薬を考慮して良い<sup>31)</sup>。急性水頭症、脳内血腫を合併している場合には、さらに外科的処置が必要なことがある<sup>32,33)</sup>。

脳動脈瘤の検出には脳血管造影 (digital subtraction angiography : DSA) または CT angiography (CTA) を行う<sup>13)</sup>。特に、最近では 3D-CTA による脳動脈瘤の検出能は DSA と同等あるいはそれ以上であるとの報告もあり、非侵襲的で短時間に行えることから脳動脈瘤の診断に有用とされている<sup>34-36)</sup>。くも膜下出血患者における初回の DSA での出血源同定率は 60~80% 程度とされる<sup>37)</sup>。初回 DSA で出血源を同定できなかった場合、DSA などの再検による脳動脈瘤の有無の確認は必須であり<sup>38-40)</sup>、繰り返しの DSA で新たに 1~12.5% の同定が可能とされている<sup>13,39,41-43)</sup>。DSA 時の鎮静に関して、デクスメトミジン、プロポフォールが無作為比較試験では、鎮静効果、安全性に関してデクスメトミジンが有意に優れているとする報告がある<sup>44)</sup>。

## 引用文献

- 1) Robbert M, Hoogmoed J, van Straaten HA, et al. Time intervals from aneurysmal subarachnoid hemorrhage to treatment and factors contributing to delay. *J Neurol* 2014; 261: 473-479. (レベル 4)
- 2) 嶋村則人, 菊池潤, 棟方聡, 他. 地域医療におけるくも膜下出血初期治療の現状と問題点. *Neurosurgical Emergency* 2007; 12: 142-147. (レベル 4)
- 3) Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47: 750-755. (レベル 2)
- 4) Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, et al. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 963-1003. (レベル 2)
- 5) Edjlali M, Rodriguez-Régent C, Hodel J, et al. Subarachnoid hemorrhage in ten questions. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96: 657-666. (レベル 5)
- 6) Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H, et al. Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 2009; 80: 977-980. (レベル 4)
- 7) Mitsuma W, Ito M, Kodama M, et al. Clinical and cardiac features of patients with subarachnoid haemorrhage presenting with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2011; 82: 1294-1297. (レベル 4)
- 8) Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e99536. (レベル 2)
- 9) Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, et al. Aneurysmal rupture during angiography. *Neurosurgery* 1993; 33: 798-803. (レベル 4)
- 10) Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, et al. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 539-542. (レベル 4)
- 11) Boogaarts HD, van Lieshout JH, van Amerongen MJ, et al. Aneurysm diameter as a risk factor for pretreatment rebleeding: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2015; 122: 921-928. (レベル 2)
- 12) Findlay JM. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 161-170. (レベル 5)
- 13) Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1711-1737. (レベル 5)
- 14) Varelas PN, Abdelhak T, Wellwood J, et al. Nicardipine infusion for blood pressure control in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 13: 190-198. (レベル 4)
- 15) Woloszyn AV, McAllen KJ, Figueroa BE, et al. Retrospective evaluation of nicardipine versus labetalol for blood pressure control in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2012; 16: 376-380. (レベル 4)
- 16) Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 1351-1356. (レベル 4)
- 17) Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 2002; 97: 771-778. (レベル 2)
- 18) Roos Y. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled trial. *STAR Study Group. Neurology* 2000; 54: 77-82. (レベル 2)
- 19) Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001245. (レベル 1)
- 20) Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2617-2621. (レベル 3)
- 21) Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelt AA, et al. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in sub-



- arachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010; 67: 935-940. (レベル 4)
- 22) Schuette AJ, Hui FK, Obuchowski NA, et al. An examination of aneurysm rerupture rates with epsilon aminocaproic acid. *Neurocrit Care* 2013; 19: 48-55. (レベル 3)
- 23) Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001245. (レベル 1)
- 追1) Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 112-118. (レベル 2)
- 追2) Liu T, Wu L, Xue R, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med* 2021; 50: 646-653. (レベル 1)
- 24) Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, et al. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 258-265. (レベル 4)
- 25) Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 1315-1320. (レベル 3)
- 26) Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 99: 978-985. (レベル 3)
- 27) McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, et al. Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 178-185. (レベル 4)
- 28) 朝井俊治, 種子田護. クモ膜下出血と他臓器の障害. *循環科学* 1997; 17: 472-475. (レベル 4)
- 29) Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg* 2006; 105: 264-270. (レベル 4)
- 30) 保坂泰昭, 畑下鎮男, 古賀信憲, 他. 重症クモ膜下出血に伴う急性肺水腫 24 例の臨床的検討. *脳卒中の外科* 1989; 17: 139-143. (レベル 4)
- 31) de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, et al. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care* 2016; 20: 21. (レベル 2)
- 32) Wan A, Jaja BN, Schweizer TA, et al. Clinical characteristics and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma. *J Neurosurg* 2016; 125: 1344-1351. (レベル 2)
- 33) Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, et al. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care* 2007; 6: 174-180. (レベル 4)
- 34) Villablanca JP, Martin N, Jahan R, et al. Volume-rendered helical computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2000; 93: 254-264. (レベル 4)
- 35) Matsumoto M, Sato M, Nakano M, et al. Three-dimensional computerized tomography angiography-guided surgery of acutely ruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2001; 94: 718-727. (レベル 4)
- 36) 佐藤正憲, 遠藤雄司, 松本正人, 他. Three-dimensional CT angiographyによる急性期破裂脳動脈瘤手術. *脳神経外科ジャーナル* 2001; 10: 18-26. (レベル 4)
- 37) du Mesnil de Rochemont R, Heindel W, Wesselmann C, et al. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage: value of repeat angiography. *Radiology* 1997; 202: 798-800. (レベル 4)
- 38) 下田雅美, 小田真理, 佐藤修, 他. 初回血管撮影にて出血源を同定し得なかったくも膜下出血症の検討 血管撮影の再施行は必要か. *脳卒中* 1991; 13: 192-197. (レベル 4)
- 39) Ferbert A, Hubo I, Biniek R. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage with normal angiogram. Long-term follow-up and CT predictors of complications. *J Neurol Sci* 1992; 107: 14-18. (レベル 4)
- 40) Iwanaga H, Wakai S, Ochiai C, et al. Ruptured cerebral aneurysms missed by initial angiographic study. *Neurosurgery* 1990; 27: 45-51. (レベル 4)
- 41) Urbach H, Zentner J, Solymosi L. The need for repeat angiography in subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1998; 40: 6-10. (レベル 4)
- 42) Tatter SB, Crowell RM, Ogilvy CS. Aneurysmal and microaneurysmal "angiogram-negative" subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1995; 37: 48-55. (レベル 4)
- 43) Bradac GB, Bergui M, Ferrio MF, et al. False-negative angiograms in subarachnoid haemorrhage due to intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 1997; 39: 772-776. (レベル 4)
- 44) Sriganesh K, Reddy M, Jena S, et al. A comparative study of dexmedetomidine and propofol as sole sedative agents for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing diagnostic cerebral angiography. *J Anesth* 2015; 29: 409-415. (レベル 2)



## 4-2 種類と方法

## 推奨

1. 脳動脈瘤直達手術は、専用のクリップを用いた脳動脈瘤頸部クリッピング術（ネッククリッピング）を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
2. ネッククリッピングが困難な場合、必要に応じてバイパス術を併用した動脈瘤トラッピング術や親動脈近位部閉塞術は、有効性は確立していないが考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 上記いずれもが困難な場合には、動脈瘤壁を補強する動脈瘤被包術（コーティング術、ラッピング術）などを行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解説

一般的には脳動脈瘤直達手術として専用のクリップを用いた脳動脈瘤頸部クリッピング術（ネッククリッピング術）を行う。ネッククリッピングが困難な場合には動脈瘤の前後2か所で親動脈を閉塞する動脈瘤トラッピング術を行うこともある。いずれも困難な場合には、動脈瘤壁を補強する動脈瘤被包術（コーティング術、ラッピング術）を行う場合もある。被包術後の再出血率はクリッピング術に比べて高いが、処置しない場合よりは低い<sup>1)</sup>。

特殊な例として内頸動脈の非分岐部に発生するいわゆる blister type の場合は clipping on wrapping material が良いとの報告があるが<sup>2,3)</sup> バイパス術を併用した内頸動脈閉塞術も行われている<sup>4-6)</sup>。解離性・紡錘状・巨大動脈瘤などに対しては通常のクリッピング術やトラッピング術が困難なこともあり、それらに対して親動脈近位部閉塞術を行うことがある。親動脈近位部閉塞術とは動脈瘤が発生している動脈（親動脈）の近位部を閉塞して動脈瘤にかかる血圧を低下させ、再出血の危険性を低下させるものである<sup>7-11)</sup>。前床突起部巨大動脈瘤ではカテーテルまたは頸動脈直接穿刺で吸引して動脈瘤を減圧させる retrograde suction decompression 法が有用な場合もある<sup>12)</sup>。

近位親動脈閉塞試験で虚血症状が見られる場合やそれが予想される場合には、親動脈閉塞に先立って側副血行路（バイパス）を作成しておく<sup>5,10,11,13)</sup>。血管内治療（コイル）による親動脈閉塞とバイパス

手術の組み合わせなどの複合的治療の報告もある<sup>10,11)</sup>。

また、くも膜下出血で発症した椎骨動脈解離の場合には、保存的治療より外科的治療の転帰が良好であり<sup>13,14)</sup>、術式は再出血予防の観点から親動脈近位部閉塞術よりトラッピング術が推奨される<sup>15)</sup>。

初発時に血管内治療（コイル）がなされた動脈瘤再発例に対する直達手術は難易度がやや高くバイパス術の併用が必要となることもあるが、多くの症例で可能であるとの報告がある<sup>16-18)</sup>。

脳動脈瘤直達手術に際しての術中動脈瘤破裂率は7.9～19%との報告がある<sup>19,20)</sup>。

術中破裂防止のため、親動脈を一時的に遮断する場合があるが、長時間遮断すると脳に虚血性変化を惹起し機能障害を来すことがあるため、重症例・高齢者では特に遮断時間に注意する<sup>21-25)</sup>。破裂脳動脈瘤で一時遮断クリップの使用は遅発性脳虚血を増やさないとの報告されている<sup>26)</sup>。

## [引用文献]

- 1) Vajda J, Pasztor E, Orosz E, et al. Early surgery for ruptured cerebral aneurysm. Int Surg 1990; 75: 123-126. (レベル 4)
- 2) Winn HR, Newell DW, Mayberg MR, et al. Early surgical management of poor-grade patients with intracranial aneurysms. Clin Neurosurg 1990; 36: 289-298. (レベル 4)
- 3) Hanihara M, Yoshioka H, Kanemaru K, et al. Long-Term Clinical and Angiographic Outcomes of Wrap-Clipping for Ruptured Blood Blister-Like Aneurysms of the Internal Carotid Artery Using Advanced Monitoring. World Neurosurg 2019; 126: e439-e446. (レベル 4)
- 4) Ishikawa T, Mutoh T, Nakayama N, et al. Universal External Carotid Artery to Proximal Middle Cerebral Artery Bypass With Interposed Radial Artery Graft Prior to Approaching Ruptured Blood Blister-Like Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Technical Note. Neurol med-chir 2009; 49: 553-558.

- (レベル 4)
- 5) Shimizu H, Matsumoto Y, Tominaga T. Non-saccular aneurysms of the supraclinoid internal carotid artery trunk causing subarachnoid hemorrhage: acute surgical treatments and review of literatures. *Neurosurg Rev* 2010; 33: 205-216. (レベル 4)
  - 6) Kazumata K, Nakayama N, Nakamura T, et al. Changing treatment strategy from clipping to radial artery graft bypass and parent artery sacrifice in patients with ruptured blister-like internal carotid artery aneurysms. *Neurosurgery* 2014; 10 Suppl 1: 66-72; discussion 73. (レベル 4)
  - 7) Murakami K, Shimizu H, Matsumoto Y, et al. Acute ischemic complications after therapeutic parent artery occlusion with revascularization for complex internal carotid artery aneurysms. *Surg Neurol* 2009; 71: 434-441. (レベル 4)
  - 8) Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal arterial occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg* 1994; 81: 656-665. (レベル 4)
  - 9) Hacin-Bey L, Connolly ES Jr, Duong H, et al. Treatment of inoperable carotid aneurysms with endovascular carotid occlusion after extracranial-intracranial bypass surgery. *Neurosurgery* 1997; 41: 1225-1234. (レベル 4)
  - 10) Sughrue ME, Saloner D, Rayz VL, et al. Giant intracranial aneurysms: evolution of management in a contemporary surgical series. *Neurosurgery* 2011; 69: 1261-1271. (レベル 4)
  - 11) Cantore G, Santoro A, Guidetti G, et al. Passacantilli E. Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: current viewpoint. *Neurosurgery* 2008; 63: 279-290. (レベル 4)
  - 12) Flores BC, White JA, Batjer HH, et al. The 25th anniversary of the retrograde suction decompression technique (Dallas technique) for the surgical management of paraclinoid aneurysms: historical background, systematic review, and pooled analysis of the literature. *J Neurosurg* 2018; 130: 902-916. (レベル 4)
  - 13) 小野純一, 山浦晶. 頭蓋内椎骨脳底動脈の解離性動脈瘤の検討 50 例の治療と長期的転帰. *脳神経外科ジャーナル* 1994; 3: 128-134. (レベル 4)
  - 14) Yamaura A, Ono J, Hirai S. Clinical picture of intracranial non-traumatic dissecting aneurysm. *Neuropathology* 2000; 20: 85-90. (レベル 4)
  - 15) 安井敏裕, 岸廣成, 小宮山雅樹, 他. Brain Attack 最前線 解離性脳動脈瘤 急性期破裂解離性椎骨動脈瘤の治療方針. *The Mt. Fuji Workshop on CVD* 2000; 18: 92-94. (レベル 4)
  - 16) Zhang YJ, Barrow DL, Cawley CM, et al. Neurosurgical management of intracranial aneurysms previously treated with endovascular therapy. *Neurosurgery* 2003; 52: 283-295. (レベル 4)
  - 17) Romani R, Lehto H, Laakso A, et al. Microsurgery for previously coiled aneurysms: experience with 81 patients. *Neurosurgery* 2011; 68: 140-153; discussion 153-154. (レベル 4)
  - 18) Waldron JS, Halbach VV, Lawton MT. Microsurgical management of incompletely coiled and recurrent aneurysms: trends, techniques, and observations on coil extrusion. *Neurosurgery* 2009; 64: 301-307. (レベル 4)
  - 19) Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, et al. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery* 2005; 56: 455-468. (レベル 4)
  - 20) Iijovich L, Higashida RT, Lawton MT, et al. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke* 2008; 39: 1501-1506. (レベル 4)
  - 21) Bellotti C, Pelosi G, Oliveri G, et al. Prognostic meaning of temporary clipping in patients with intracranial aneurysm. *Minerva Anestesiol* 1999; 65: 440-444. (レベル 4)
  - 22) Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, et al. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol* 1991; 36: 83-90. (レベル 4)
  - 23) Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, et al. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg* 1996; 84: 785-791. (レベル 4)
  - 24) 川口哲郎, 藤田稠清, 細田弘吉, 他. Temporary clipping の安全性とその限界 direct cortical response (DCR) 測定による検討. *脳卒中の外科* 1991; 19: 522-530. (レベル 4)
  - 25) 反町隆俊, 佐々木修, 小泉孝幸, 他. 破裂前交通動脈瘤に対する temporary clip の影響 穿通枝障害と高次脳機能を指標とした検討. *脳卒中の外科* 1991; 19: 570-576. (レベル 4)
  - 26) Malinova V, Schatlo B, Voit M, et al. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2018; 129: 84-90. (レベル 4)

## 4-3 周術期管理

## 推奨

1. 手術中は破裂率を低下させる目的で薬剤を用いて降圧することの有効性は確立していないが、考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
2. 周術期には、低ナトリウム血症を回避することは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。また、循環血液量、血清蛋白濃度を正常範囲内に保つことを考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。

## 解説

術中破裂率を低下させる目的で薬剤を用いて低血圧管理を行う場合がある<sup>1-3)</sup>。手術中の収縮期血圧の最高値が高いことは転帰悪化因子となるが、術前血圧に比べて過度に降圧することも転帰の悪化につながる<sup>4)</sup>。術中 10 mmHg 程度の降圧は術中破裂を予防しないとの報告もある<sup>3)</sup>。

プロポフォール使用例や術中血圧管理が良好例で短期成績が良かったとの報告がある<sup>4)</sup>。煩雑なクリッピング術における術中低体温を勧める報告もあるが<sup>5)</sup>、くも膜下出血患者全体に対する術中低体温維持では転帰改善効果は認められなかったとの報告もある<sup>6)</sup>。

インドシアニンググリーン (ICG) 蛍光造影、電気生理学的モニター、神経内視鏡、ドップラーなどの術中モニタリングは周術期合併症の低下につながるとの報告がある<sup>7,8)</sup>。

周術期には、循環血液量、血清ナトリウム値、血清蛋白濃度を正常範囲内に保つ。特に低ナトリウム血症には注意する。最近ではくも膜下出血の低ナトリウム血症に対して鉍質コルチコイド投与が有用との報告がある<sup>9)</sup>。「IV くも膜下出血 6 脳動脈瘤—保存的治療法など」の項を参照。

また、クリッピング術前の低アルブミン血症 (ア

ルブミン 3.9 g/dL 以下) は術後の急性腎不全と死亡の増加と相関するとの報告がある<sup>10)</sup>。

## 引用文献

- 1) Abe K, Iwanaga H, Inada E. Effect of nicardipine and diltiazem on internal carotid artery blood flow velocity and local cerebral blood flow during cerebral aneurysm surgery for subarachnoid hemorrhage. J Clin Anesth 1994; 6: 99-105. (レベル 4)
- 2) Abe K, Demizu A, Yoshiya I. Effect of prostaglandin E1-induced hypotension on carbon dioxide reactivity and local cerebral blood flow after subarachnoid haemorrhage. Br J Anaesth 1992; 68: 268-271. (レベル 4)
- 3) Giannotta SL, Oppenheimer JH, Levy ML, et al. Management of intraoperative rupture of aneurysm without hypotension. Neurosurgery 1991; 28: 531-536. (レベル 4)
- 4) Foroohar M, Macdonald RL, Roth S, et al. Intraoperative variables and early outcome after aneurysm surgery. Surg Neurol 2000; 54: 304-315. (レベル 4)
- 5) Klein O, Colnat-Coulbois S, Civit T, et al. Aneurysm clipping after endovascular treatment with coils: a report of 13 cases. Neurosurg Rev 2008; 31: 403-401. (レベル 4)
- 6) Anderson SW, Todd MM, Hindman BJ, et al. Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. Ann Neurol 2006; 60: 518-527. (レベル 2)
- 7) Cui H, Wang Y, Yin Y, et al. Role of intraoperative microvascular Doppler in the microsurgical management of intracranial aneurysms. J Clin Ultrasound 2011; 39: 27-31. (レベル 4)
- 8) Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, et al. Prospective comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. Neurosurgery 2011; 68: 657-673. (レベル 3)
- 9) Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2007; 38: 2373-2375. (レベル 2)
- 10) Bang JY, Kim SO, Kim SG, et al. Impact of the serum albumin level on acute kidney injury after cerebral artery aneurysm clipping. PLoS One 2018; 13: e0206731. (レベル 4)

## 7-1 遅発性脳血管攣縮の治療

## 推 奨

1. 急性期外科治療の際、脳槽ドレナージを留置して脳槽内血腫の早期除去を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。急性期血管内治療例では、腰椎ドレナージもしくは脳室ドレナージを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
2. クラゾセンタン（推奨度 B エビデンスレベル中）や、ファスジル、オザグレルナトリウム（推奨度 B エビデンスレベル低）を静脈内投与することは妥当である。
3. 合併する脳循環障害に対しては triple H 療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。代わりに循環血液量を正常に保ち、心機能を増強させる hyperdynamic 療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. 血管内治療として、血管拡張薬の選択的動注療法や経皮的血管形成術（PTA）などを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解 説

遅発性脳血管攣縮の重症度とくも膜下腔の血管周囲の血腫量との間には相関があるとされている<sup>1)</sup>。急性期外科手術が行われる場合、脳槽内への組織プラスミノゲン・アクティベータ（t-PA）の術中投与<sup>2-4)</sup>、手術時に設置した脳槽ドレナージを用いた術後ウロキナーゼ灌流療法の有用性が報告されている<sup>5)</sup>。

急性期血管内治療例では、遅発性脳血管攣縮の発生予防の目的で、施術時に腰椎ドレナージを留置して t-PA やウロキナーゼを注入し、くも膜下血腫の除去を図る方法もある<sup>6)</sup>。破裂脳動脈瘤塞栓術後の腰椎ドレナージは、臨床的脳血管攣縮に対して有用な役割を有し、転帰良好に大きく貢献している。血管攣縮の頻度は腰椎ドレナージ群で 23.4% に対して対照群は 63.3%、死亡の危険は腰椎ドレナージ群で 2.1% に対して対照群は 15% であった。しかしながら、入院期間とその後のシャント造設術の頻度に有意差は認めなかった<sup>7)</sup>。くも膜下出血患者の予後を改善するには、World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grade 3 でコイル塞栓術施行の患者では腰椎ドレナージが脳室ドレナージより勧められる<sup>8)</sup>。塞栓術後の脳室ドレナージによる出血は抗血小板薬、抗凝固薬の使用による差は認めず安全に施行しうる<sup>9)</sup>。脳室ドレナージ内

に t-PA を投与する場合、2 mg を 12 時間ごとに投与することにより血腫の排出が促進される<sup>10)</sup>。脳室内出血を伴うくも膜下出血患者に対して、脳室ドレナージより t-PA を投与することは脳室内出血の早期排除、くも膜下出血の排出、modified Rankin Scale (mRS) の改善に寄与する<sup>11)</sup>。

遅発性脳血管攣縮に対する全身的薬物療法として本邦では、Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルの静脈内投与が有効である<sup>12,13)</sup>。また、トロンボキサン A<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬であるオザグレルナトリウムの有効性も報告されている<sup>14)</sup>。

欧米では、カルシウム拮抗薬である nimodipine（本邦未承認）が有効との報告が相次いでなされ<sup>15,16)</sup>、経静脈内投与と経口投与とで有効性に差がなく<sup>17,18)</sup>、メタ解析では転帰不良臨床アウトカムと遅発性虚血性脳障害のリスクを軽減することが示された<sup>19)</sup>。前述のファスジルと nimodipine とは有効性は同等であるとされる<sup>20)</sup>。他のカルシウム拮抗薬であるニカルジピン徐放製剤含有脳槽内インプラントが脳血管攣縮発生を抑え、脳梗塞出現を抑えるとする報告もある<sup>21)</sup>。

さらに欧米からは、高用量のマグネシウム療法が脳血管攣縮の発生を抑え、遅発性虚血性脳梗塞の出現を抑えたとする報告がなされ<sup>22)</sup>、複数のランダム化比較試験（RCT）のメタ解析では症候性脳血管攣縮と遅発性虚血性脳障害発生を抑え、転帰良好臨



床アウトカムを有意に増やすとする報告<sup>23)</sup>と臨床アウトカムを改善しないとする報告<sup>24)</sup>があり、コンセンサスは得られていない。

その他、脳血管攣縮に対するスタチンの効果は、最近のメタ解析では、薬剤を問わないスタチンの投与は脳血管攣縮、脳梗塞、死亡を有意に減少させたとする報告もあるが<sup>25)</sup>、一方で脳血管撮影上の重度の脳血管攣縮は減少させるものの、遅発性虚血性脳障害、新規脳梗塞、3か月での予後は改善させないとの報告もあり<sup>26)</sup>、いまだコンセンサスを得るまでには至っていない。

エンドセリン受容体拮抗薬であるクラゾセンタンの複数の RCT のメタ解析では、脳血管攣縮出現と遅発性虚血性脳障害発生を抑え、関連した合併症率、死亡率を有意に抑えるとする報告<sup>27)</sup>と脳血管撮影上の脳血管攣縮と遅発性虚血性脳障害を抑えるが、臨床アウトカムを改善しないとする報告<sup>28)</sup>がある。高用量でのクラゾセンタン投与の効果は、やはりコンセンサスは得られていないのが現状であったが<sup>29,30)</sup>、クリッピング術後とコイリング術後の両者において、10 mg/hr でのクラゾセンタン投与が脳血管攣縮に関連する脳虚血合併症と全原因による死亡率を大幅に減少させることが、本邦での RCT にて示された<sup>31)</sup>。

メタ解析では、アスピリン、カタクロット、ジピリダモールやチクロピジンなどの抗血小板薬の遅発性虚血性脳障害のリスクや転帰に対する有効性が示されていないが<sup>31)</sup>、近年、シロスタゾールの急性期経口投与が脳血管攣縮の発生頻度を抑制することが報告された<sup>32)</sup>。さらに、この報告を含めたメタ解析では、症例数が少ないものの (340 例)、シロスタゾールが脳血管撮影上の脳血管攣縮、症候性脳血管攣縮や攣縮に起因する新規脳梗塞を減少させ、転帰を改善することが報告されている<sup>33)</sup>。

くも膜下出血急性期における抗線溶療法の有効性<sup>34)</sup>と nimodipine に加えての tirilazad (本邦未承認) 投与の有効性<sup>35)</sup>は示されていない。

その他に、エダラボンの脳血管攣縮抑制効果と遅発性虚血性神経障害の抑制効果<sup>36)</sup>、メチルプレドニゾロンの臨床アウトカム改善効果<sup>37)</sup>の報告がある。

遅発性脳血管攣縮による脳循環障害の改善には、循環血液量増加 (hypervolemia)・血液希釈 (hemodilution)・人為的高血圧 (hypertension) を組み合わせた治療法 (triple H 療法) の有用性が報告されている<sup>38)</sup>。本法は脳循環改善には有用であ

るが<sup>39)</sup>、臨床アウトカムの改善、遅発性虚血性脳障害予防に有効であるとするエビデンスは得られていない<sup>40)</sup>。その他、循環血液量を正常に保ち (normovolemia)、心機能を増強させることによる脳循環障害改善法として hyperdynamic 療法も報告されている<sup>41)</sup>。

脳血管攣縮に対する血管内治療として、パパベリンの動注療法は、攣縮血管の拡張に有効であるが<sup>42)</sup>、効果時間が短いため繰り返す必要があることが指摘されている<sup>43,44)</sup>。最近の知見としてミルリノンの動注や静注療法が、またファスジルの動注療法が有効であるとの報告がある<sup>45,46)</sup>。経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty: PTA) は、機械的血管拡張作用により脳血流および臨床症状を改善させるものであり<sup>47)</sup>、パパベリン動注療法と比較してより効果的かつ持続的であるが、血管解離など合併症の危険性もあり、注意して行う必要がある<sup>48)</sup>。

### nimodipine とシロスタゾール

くも膜下出血術後に使用される種々の治療薬のランダム化比較試験のメタ解析からは、nimodipine と、抗血小板薬シロスタゾールの 2 つの治療薬のみが臨床予後を改善し、特にシロスタゾールは最も予後を改善することが報告された<sup>32)</sup>。しかしながら、シロスタゾールの経口投与は、本邦では遅発性脳血管攣縮には保険適用外である。

### 〔引用文献〕

- 1) Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 72: 27-46. (レベル 5)
- 2) Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, et al. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery* 1995; 37: 168-178. (レベル 2)
- 3) Mizoi K, Yoshimoto T, Takahashi A, et al. Prospective study on the prevention of cerebral vasospasm by intrathecal fibrinolytic therapy with tissue-type plasminogen activator. *J Neurosurg* 1993; 78: 430-437. (レベル 2)
- 4) Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Effect of intrathecal fibrinolytic therapy on clot lysis and vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1991; 75: 197-201. (レベル 2)
- 5) Kodama N, Sasaki T, Kawakami M, et al. Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Outcome in 217 patients. *Surg Neurol* 2000; 53: 110-118. (レベル 1)
- 6) Gruber A, Ungersbock K, Reinprecht A, et al. Evaluation of ce-

- rebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42: 258-268. (レベル 3)
- 7) Kwon OY, Kim YJ, Kim YJ, et al. The utility and benefits of external lumbar CSF drainage after endovascular coiling on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 43: 281-287. (レベル 3)
  - 8) Sun C, Du H, Yin L, et al. Choice for the removal of bloody cerebrospinal fluid in postcoiling aneurysmal subarachnoid hemorrhage: external ventricular drainage or lumbar drainage? *Turk Neurosurg* 2014; 24: 737-744. (レベル 2)
  - 9) Leschke JM, Lozen A, Kaushal M, et al. Hemorrhagic Complications Associated with Ventriculostomy in Patients Undergoing Endovascular Treatment for Intracranial Aneurysms: A Single-Center Experience. *Neurocrit Care* 2017; 27: 11-16. (レベル 4)
  - 10) Kramer AH, Todd S, Holodinsky J, et al. Pharmacokinetics of intraventricular tissue plasminogen activator in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Can J Neurol Sci* 2014; 41: S49-S50. (レベル 2)
  - 11) Kramer AH, Roberts DJ, Holodinsky J, et al. Intraventricular tissue plasminogen activator in subarachnoid hemorrhage patients: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Neurocrit Care* 2014; 21: 275-284. (レベル 2)
  - 12) Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1992; 76: 571-577. (レベル 1)
  - 13) Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, et al. A postmarketing surveillance study of fasudil treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2007; 68: 126-132. (レベル 3)
  - 14) Tokiyoshi K, Ohnishi T, Nii Y. Efficacy and toxicity of thromboxane synthetase inhibitor for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1991; 36: 112-118. (レベル 2)
  - 15) Barker FG 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84: 405-414. (レベル 2)
  - 16) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000277. (レベル 1)
  - 17) Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, et al. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2012; 78: 101-109. (レベル 2)
  - 18) Kronvall E, Undren P, Romner B, et al. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg* 2009; 110: 58-63. (レベル 2)
  - 19) Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000277. (レベル 1)
  - 20) Ma J, Yang S, Hong G, et al. Effect of fasudil hydrochloride on cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in phase II clinical trial. *J Chin Clin Med* 2009; 4: 61-72. (レベル 2)
  - 21) Barth M, Thome C, Schmiedek P, et al. Characterization of functional outcome and quality of life following subarachnoid hemorrhage in patients treated with and without nicardipine prolonged-release implants. *J Neurosurg* 2009; 110: 955-960. (レベル 2)
  - 22) Westermaier T, Stetter C, Vince GH, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1284-1290. (レベル 2)
  - 23) Wong GK, Chan MT, Gin T, et al. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current status. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 110: 169-173. (レベル 1)
  - 24) Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2012; 380: 44-49. (レベル 1)
  - 25) Shen J, Shen J, Zhu K, et al. Efficacy of Statins in Cerebral Vasospasm, Mortality, and Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurg* 2019; 131: e65-e73. (レベル 1)
  - 26) Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, et al. Long-acting statin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 1190-1198. (レベル 1)
  - 27) Wang X, Li YM, Li WQ, et al. Effect of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e47778. (レベル 1)
  - 28) Guo J, Shi Z, Yang K, et al. Endothelin receptor antagonists for subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD008354. (レベル 1)
  - 29) Song J, Xue YQ, Wang YJ, et al. An Update on the Efficacy and Safety Profile of Clazosentan in Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019; 123: e235-e244. (レベル 1)
  - 30) Cho SS, Kim SE, Kim HC, et al. Clazosentan for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *World Neurosurg* 2019; 123: 418-424. e3. (レベル 1)
  - 追1) Endo H, Hagihara Y, Kimura N, et al. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg* 2022; 137: 1707-1717. (レベル 2)
  - 31) Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, et al. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006184. (レベル 1)
  - 32) Suzuki S, Sayama T, Nakamura T, et al. Cilostazol improves outcome after subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 89-93. (レベル 2)
  - 33) Niu PP, Yang G, Xing YQ, et al. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2014; 336: 146-151. (レベル 1)
  - 34) Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001245. (レベル 1)
  - 35) Zhang S, Wang L, Liu M, et al. Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD006778. (レベル 1)
  - 36) Munakata A, Ohkuma H, Nakano T, et al. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009; 64: 423-429. (レベル 2)
  - 37) Gomis P, Graftiaux JP, Sercombe R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2010; 112: 681-688. (レベル 2)
  - 38) Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, et al. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990; 27: 729-740. (レベル 4)
  - 39) Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, et al. Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001; 49: 593-606. (レベル 2)
  - 40) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, et al. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000483. (レベル 1)
  - 41) Hadeishi H, Mizuno M, Suzuki A, et al. Hyperdynamic therapy for cerebral vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990; 30: 317-323. (レベル 4)
  - 42) Sawada M, Hashimoto N, Tsukahara T, et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 706-711. (レベル 3)
  - 43) Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE, et al. Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1997; 39: 751-759. (レベル 4)
  - 44) Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, et al. Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 2001; 32: 498-505. (レベル 4)
  - 45) Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, et al. Milrinone for the treatment

- of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery* 2001; 48: 723-730. (レベル 4)
- 46) Tachibana E, Harada T, Shibuya M, et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 13-19. (レベル 4)
- 47) Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery* 1998; 42: 510-517. (レベル 4)
- 48) Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 88: 277-284. (レベル 3)
- 追2) Yu W, Huang Y, Zhang X, et al. Effectiveness comparisons of drug therapies for postoperative aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: network meta-analysis and systematic review. *BMC Neurol* 2021; 21: 294. (レベル 1)

## 1-1 無症候性脳梗塞

## 推奨

- ▶ 無症候性脳梗塞を有する症例では、通常より積極的な降圧療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

## 1. 無症候性脳梗塞と脳卒中発症リスク

無症候性脳梗塞自体が脳卒中のリスク因子である。明らかな脳卒中の既往がない 65 歳以上の高齢者の MRI を追跡した大規模なコホート研究（Cardiovascular Health Study）では、平均 4 年の追跡で脳卒中発症のリスクを検討し、脳卒中の発症率は無症候性脳梗塞群で 1.87%/年であり、無症候性脳梗塞がない群の 0.95%/年よりも有意に高頻度であることを示した<sup>1)</sup>。また、明らかな脳卒中の既往がない高齢者の MRI を追跡した Rotterdam Scan Study では、平均 4.2 年の追跡で脳卒中発症に関する比例ハザード比は無症候性脳梗塞を有する群で 3.9 と高かった<sup>2)</sup>。Framingham Offspring Study でも無症候性脳梗塞を有する群は有しない群に比べて脳梗塞の発症が有意に多かった（オッズ比〔OR〕2.8）<sup>3)</sup>。若年脳梗塞患者（15～49 歳）を平均 8.7 年追跡した北欧の観察コホート研究では、多発性無症候性脳梗塞の存在が虚血性脳卒中の再発のリスクとなり（OR 2.5）、死亡率も高めた（OR 3.4）<sup>4)</sup>。

## 2. 無症候性脳梗塞と認知症などの合併症リスク

無症候性脳梗塞は認知機能障害のリスク因子である。前述の Rotterdam Scan Study では、平均 3.6 年の追跡で認知機能障害発症との関係が検討され、認知症発症に関するハザード比は無症候性脳梗塞を有する群で 2.3 と高く、無症候性脳梗塞を有する例は認知機能障害発症の高リスク群であることが示された<sup>5,6)</sup>。無症候性ラクナ梗塞は前頭葉機能低下の独立した高リスク（OR 1.5）という報告もある<sup>7)</sup>。大うつ病例では無症候性脳梗塞があると譫妄・認知症を発現しやすいこと<sup>8)</sup>が示されている。メタ解析の結果においても、無症候性脳梗塞は認知

機能障害のリスク因子であることが示されている<sup>9,10)</sup>。その他、無症候性脳梗塞があると死亡のリスクを高めること<sup>10)</sup>、肺炎を合併しやすいこと<sup>11)</sup>が報告されている。運動との関連では、無症候性脳梗塞の存在は歩行状態（歩速、歩幅、1 分間のステップ数）を低下させた<sup>12)</sup>。慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）患者（CKD stages G3～G5）を 2 年間フォローした結果、無症候性脳梗塞は腎機能悪化に関与し（OR 2.2）、糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR）の低下率は無症候性脳梗塞群で高かった<sup>13)</sup>。

## 3. 無症候性脳梗塞の危険因子

無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症である<sup>14,15)</sup>。血圧管理に関しては、本邦の多施設共同研究である PICA Study は、カルシウム拮抗薬ニルバジピン 4～8 mg/日による降圧治療は無症候性脳梗塞の数の増加を抑制することを示している<sup>15)</sup>。心房細動は無症候性脳梗塞の危険因子である。メタ解析の結果、心房細動を有する群は有しない群に比べて無症候性脳梗塞を有意に多く有していた（OR 2.6）<sup>16)</sup>。さらに、心房細動が無症候性脳梗塞およびそれに伴う認知機能障害の危険因子であることが判明している<sup>17)</sup>。メタボリックシンドロームは無症候性脳梗塞の危険因子である（OR 1.7）<sup>18,19)</sup>。CKD も無症候性脳梗塞の危険因子であり（OR 11.9）、CKD G3b（eGFR 30.0～44.9）で 37.5%に無症候性脳梗塞を認めた<sup>20)</sup>。日本人（平均 66 歳）での解析で、クレアチニンクリアランス＜60 mL/分が無症候性ラクナ梗塞の出現に関連していた（OR 1.62）<sup>21)</sup>。2 型糖尿病による CKD も無症候性脳梗塞と関連していた<sup>22)</sup>。2 型糖尿病での無症候性脳梗塞は 27.7～60.4%にみられ、年齢、収縮期血圧、総頸動脈内膜肥厚（IMT）が無症候性脳梗塞の独立した危険因子であった<sup>23,24)</sup>。無症候性脳梗塞では



血清 LDL-コレステロールは有意に高く、特に女性の無症候性脳梗塞で血清総コレステロールが有意に高かった<sup>25)</sup>。頸動脈硬化の重症度<sup>11)</sup>、冠動脈・頸動脈狭窄<sup>26)</sup>は無症候性脳梗塞と関連する。また睡眠時無呼吸症候群とも関連している<sup>27)</sup>。

### 無症候性脳梗塞の診断、評価

無症候性脳梗塞の診断に関しては、画像上梗塞と思われる変化があり、かつ次の条件をみたすものをいう<sup>28)</sup>。①その病巣に該当する神経症候（深部腱反射の左右差、脳血管性と思われる認知症などを含む）がない。②病巣に該当する自覚症状（一過性脳虚血発作も含む）を過去にも現在にも本人ないし家族が気付いていない。そして無症候性脳梗塞の多くは脳深部のラクナ梗塞である<sup>29)</sup>。MRI 撮影において、T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR の 3 画像を検討することで無症候性脳梗塞の診断精度が向上するとされる<sup>30)</sup>。また、無症候性脳梗塞の主要病態は穿通枝レベルの脳小血管病変であるが、脳小血管病変を反映するラクナ梗塞や大脳白質病変、脳微小出血、血管周囲腔拡大を MRI 画像により総合的に評価した Total small-vessel disease score が近年用いられるようになってきた<sup>31)</sup>。Total small-vessel disease score はラクナ梗塞、大脳白質病変、脳微小出血、血管周囲腔拡大が一定基準を超えて存在する場合、各々 1 点を加点し、合計 4 点満点のスコアである。比較的簡便で実用的で、無症候性脳梗塞や血管性認知症を呈する脳小血管病変のリスク層別化・重症度の評価に有用であるとされる。

### 〔引用文献〕

- Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001; 57: 1222-1229. (レベル 2)
- Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129. (レベル 2)
- DeBette S, Beiser A, DeCarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010; 41: 600-606. (レベル 2)
- Putaala J, Haapaniemi E, Kurkinen M, et al. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and longterm prognosis in young ischemic stroke patients. *Neurology* 2011; 76: 1742-1749. (レベル 3)
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-1222. (レベル 1)
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts; a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611-619. (レベル 1)
- Yao H, Miwa Y, Takashima Y, et al. Chronic kidney disease and subclinical lacunar infarction are independently associated with frontal lobe dysfunction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* 2011; 34: 1023-1028. (レベル 2)
- Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, et al. The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord* 1998; 47: 25-30. (レベル 3)
- Lei C, Deng Q, Li H, et al. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 2376-2387. (レベル 2)
- Azeem F, Durrani R, Zerna C, et al. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267: 502-512. (レベル 2)
- Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 57-63. (レベル 3)
- Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, et al. Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med* 2000; 247: 255-259. (レベル 3)
- Choi P, Ren M, Phan TG, et al. Silent infarcts and cerebral microbleeds modify the associations of white matter lesions with gait and postural stability: population-based study. *Stroke* 2012; 43: 1505-1510. (レベル 2)
- Kobayashi M, Hirawa N, Morita S, et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 468-476. (レベル 2)
- Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932-1939. (レベル 3)
- Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, et al. Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). 1. Design and results at enrollment. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 202-209. (レベル 3)
- Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 650-658. (レベル 2)
- Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, et al. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 744-756. (レベル 2)
- Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006; 37: 466-470. (レベル 2)
- Kwon HM, Kim BJ, Park JH, et al. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people. *J Neurol* 2009; 256: 1825-1831. (レベル 2)
- Chou CC, Lien LM, Chen WH, et al. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at high risk for prevalent silent brain infarction: a population-based study. *Stroke* 2011; 42: 2120-2125. (レベル 2)
- Otani H, Kikuya M, Hara A, et al. Association of kidney dysfunction with silent lacunar infarcts and white matter hyperintensity in the general population: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 43-50. (レベル 2)
- P222-23 Bouchi R, Babazono T, Yoshida N, et al. Relationship between chronic kidney disease and silent cerebral infarction in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010: 538-543. (レベル 3)
- Nomura K, Hamamoto Y, Takahara S, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*

- Care 2010; 33: 168-170. (レベル 3)
- 24) Umemura T, Kawamura T, Sakakibara T, et al. Association of soluble adhesion molecule and C-reactive protein levels with silent brain infarction in patients with and without type 2 diabetes. *Curr Neurovasc Res* 2008; 5: 106-111. (レベル 3)
- 25) Oncel C, Demir S, Guler S, et al. Association between cholesterol, homocysteine and silent brain infarcts. *Intern Med J* 2009; 39: 150-155. (レベル 2)
- 26) Ito S, Kono M, Komatsu K, 他. 頸動脈粥状硬化は全身の粥状硬化の指標になるか. *Therapeutic Research* 1998 ; 19 : 379-392. (レベル 4)
- 27) Cho ER, Kim H, Seo HS, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *J Sleep Res* 2013; 22: 452-458. (レベル 3)
- 28) 澤田徹. 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. *脳卒中* 1998 ; 19 : 489-493. (レベル 4)
- 29) Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998; 55: 1217-1225. (レベル 5)
- 30) Sasaki M, Hirai T, Taoka T, et al. Discriminating between silent cerebral infarction and deep white matter hyperintensity using combinations of three types of magnetic resonance images: a multicenter observer performance study. *Neuroradiology* 2008; 50: 753-758. (レベル 2)
- 31) Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014; 83: 1228-1234. (レベル 4)

## 3-1 無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞

## 推 奨

1. 無症候性頸動脈狭窄は脳梗塞発症の原因となるため、一次予防として動脈硬化リスクファクターの管理が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
2. 軽度から中等度の無症候性頸動脈狭窄に対しては、頸動脈内膜剥離術（CEA）および頸動脈ステント留置術（CAS）などの血行再建術は行わないよう勧められる（推奨度 E エビデンスレベル高）。
3. 高度の無症候性頸動脈狭窄では、抗血小板療法、降圧療法、スタチンによる脂質低下療法を含む最良の内科的治療による効果を十分に検討し、画像診断で脳卒中高リスクと判断した症例では、これに加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において CEA を考慮することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
4. 高度の無症候性頸動脈狭窄で、CEA の標準・高リスク例では、CEA の代替療法として、適切な手技トレーニングを受けた術者による CAS を行うことを考慮することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
5. 虚血性心疾患に対するバイパス術前または同時に、無症候性頸動脈狭窄症に対して CEA を行うことは勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）。
6. 無症候性頸動脈閉塞に対する CEA や CAS または他の外科的血行再建術、ならびに無症候性椎骨動脈狭窄・閉塞に対する外科的血行再建術や経皮的血管形成術 / ステント留置術については、勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。

## 解 説

一般市民における無症候性頸動脈狭窄症の頻度は、50% 以上の中等度狭窄が 0~7.5%、70% 以上の高度狭窄が 0~3.1% であり、高齢者および男性に多い<sup>1,2)</sup>。50% 以上の無症候性頸動脈狭窄を有する症例において、以前は同側脳卒中の発症率は年間 1~3%、同側脳卒中または一過性脳虚血発作の発症率は年間 3~5% であるとされていた。近年では内科治療の進歩・普及に伴い徐々に低下しており 0.3% 程度という報告もあるが、概ね 0.5~2% 程度と推察される<sup>3-6)</sup>。しかし心臓関連死は約 3% にみられ、年間死亡率は 7.7% にも及ぶとの報告もあり、全身病としての認識が必要である<sup>7)</sup>。

無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞症例の脳梗塞一次予防に有効な薬物のエビデンスは示されていないが、一般的な脳梗塞一次予防の治療として、禁煙・節酒、高血圧、糖代謝異常、脂質異常などの動脈効果リスクファクターの管理が勧められる<sup>3,8-11)</sup>。

頸動脈エコーによる Intima-media thickness (IMT) についてのメタ解析および報告によると、降圧薬やスタチン、および経口血糖降下薬のピオグリタゾンおよび抗血小板薬のシロスタゾールは IMT 肥厚の進展抑制や退縮効果があるといわれている<sup>12-16)</sup>。ただし、これらの薬物が頸動脈狭窄病変の進行やそれに伴う脳梗塞予防に有効であるかもしれないが、それを示すエビデンスはない。

中等度ないし軽度の無症候性頸動脈狭窄に対して、頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) を推奨する根拠は明らかではない<sup>17,18)</sup>。以前は、「狭窄率 60% 以上の高度の無症候性頸動脈狭窄では、抗血小板療法、降圧療法や脂質低下療法を含む適切な内科的治療に加えて、CEA を行ったほうが脳卒中の発症率が低い<sup>17-20)</sup>。ただし、周術期の死亡または脳卒中発生率が 3% 未満の施設で行うことが勧められる<sup>17,18,20,21)</sup>」とされてきた。近年の内科治療では前述のごとく、極端に脳卒中発症率が低い報告もあるが、同側のみならず全脳

卒中を対象とした報告では、年間発症率は概ね1%前後である。経頭蓋ドップラーや頸動脈エコーで脳卒中発症リスクを再評価した場合、年間脳卒中発症率は2~3%程度まで上昇するとも言われている<sup>22,23)</sup>。CEAの周術期リスクも近年は低下しており、無症候性頸動脈狭窄例に対するCEAは、患者の生命予後、外科手術のリスクなどを十分に考慮した上で適応を決定するべきとされている<sup>24-29)</sup>。無症候性頸動脈狭窄症の狭窄度(50~99%)の違いにより5年の同側脳卒中リスクが異なるかを評価したシステマティックレビューでは、同側脳卒中リスクは狭窄率と線形的に関連しており、70~99%狭窄例では、50~69%狭窄例に比べてオッズ比(OR)が2.1(95%信頼区間(CI)1.7~2.5)、80~99%狭窄例では、50~79%狭窄例に比べてORが2.5(95%CI1.8~3.5)と算出されており、中等度狭窄例では内科治療下での脳卒中リスクが低くCEAの効果を疑問視すると同時に、高度狭窄例ではCEAが未だ過小評価されていると論じられた<sup>30)</sup>。

高度の無症候性頸動脈狭窄に対し、頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting: CAS)を行うことによる脳卒中の予防効果に関しては、内科的治療と比較したエビデンスは示されていない。一方、CEAは最良の内科的治療に比べて短期(術後30日以内)転帰の点では劣るものの、長期(30日以降最長10年)の同側脳卒中リスクの点で優れることが示されている<sup>31)</sup>。CEAのハイリスク患者に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)のSAPPHIRE Studyおよび、CEAの通常リスク患者に対するRCTのCRESTのサブグループ解析などでは、CASの周術期ならびに長期成績はCEAと差がなかった<sup>30-36)</sup>。ただし、ACT Iおよびそのメタ解析では、脳卒中予防に関してのCASの非劣性は証明されたが、周術期合併症のリスクはCASが高かった<sup>37,38)</sup>。さらに、7つのRCTのメタ解析では、術後30日以内の死亡または脳卒中は、CEAよりもCASのほうが高かった<sup>39)</sup>。コクランレビューでも、CEAよりCASにおいて、周術期の死亡もしくは脳卒中が多い傾向にあることが示されている(OR 1.72(95%CI 1.00~2.97))<sup>40)</sup>。CEAとCASの有効性を直接比較するRCT、ACST2では、CASとCEA間で、術後30日以降、5年間の致死性もしくは後遺障害を伴う脳卒中に有意差はなかった(両群2.5%)<sup>41)</sup>。

虚血性心疾患合併例や頸部手術後・放射線治療などの患者に対するCEAの有効性に関しては、十分なエビデンスがなく、特に心臓バイパス術前、または同時に予防的にCEAを行うことは勧められない<sup>40-45)</sup>。

無症候性頸動脈閉塞に対するCEAやCAS、extracranial-intracranial(EC-IC)bypass術、無症候性椎骨動脈狭窄・閉塞に対するバイパス術および経皮的血管形成術/ステント留置術については現時点で推奨する科学的根拠はない。

## 引用文献

- 1) de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 1294-1297. (レベル2)
- 2) Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2015; 91: 716J-716K. (レベル2)
- 3) 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. (レベル2)
- 4) Hadar N, Raman G, Moorthy D, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 163-173. (レベル2)
- 5) Abbott AL, Brunser AM, Giannoukas A, et al. Misconceptions regarding the adequacy of best medical intervention alone for asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2020; 71: 257-269 (レベル1)
- 6) Pini R, Faggioli G, Vacirca A, et al. The fate of asymptomatic severe carotid stenosis in the era of best medical therapy. *Brain Inj* 2017; 31: 1711-1717. (レベル1)
- 7) Hackam DG. Prognosis of Asymptomatic Carotid Artery Occlusion: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47: 1253-1257. (レベル1)
- 8) Hicks CW, Talbot K, Canner JK, et al. Risk of disease progression in patients with moderate asymptomatic carotid artery stenosis: implications of tobacco use and dual antiplatelet therapy. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1-8. (レベル4)
- 9) Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, et al. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 573-582. (レベル2)
- 10) de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 2014; 45: 2366-2371. (レベル4)
- 11) Taneja S, Chauhan S, Kapoor PM, et al. Prevalence of carotid artery stenosis in neurologically asymptomatic patients undergoing coronary artery bypass grafting for coronary artery disease: Role of anesthesiologist in preoperative assessment and intraoperative management. *Ann Card Anaesth* 2016; 19: 76-83. (レベル3)
- 12) 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. (レベル3)
- 13) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-2909. (レベル3)
- 14) 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. (レベル3)
- 15) Katakami N, Kim YS, Kawamori R, et al. The phosphodiester-



- ase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 2584-2591. (レベル 3)
- 16) Hamilton RD, Shield CE, Laughrun D. Progression of asymptomatic mild carotid artery stenosis: Implications for frequency of surveillance. *Vasc Med* 2017; 22: 411-417. (レベル 3)
  - 17) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428. (レベル 2)
  - 18) Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-1502. (レベル 2)
  - 19) Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-227. (レベル 1)
  - 20) Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084. (レベル 1)
  - 21) Arazi HC, Capparelli FJ, Linetzky B, et al. Carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: a decision analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 472-479. (レベル 3)
  - 22) Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 91-97. (レベル 1)
  - 23) Paraskevas KI, Nicolaides AN, Veith FJ. Carotid endarterectomy may be required in addition to best medical treatment for some patient subgroups with asymptomatic carotid stenosis. *Vascular* 2015; 23: 62-64. (レベル 4)
  - 24) Luecke T, Brunkwall J. Impact of Real-World Adherence with Best Medical Treatment on Cost-Effectiveness of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Ann Vasc Surg* 2016; 30: 236-247. (レベル 3)
  - 25) Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, et al. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51: 761-765. (レベル 2)
  - 26) Huijbers A, de Waard D, Bulbulia R, et al. Clinical Experience amongst Surgeons in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 339-345. (レベル 4)
  - 27) Meltzer AJ, Agrusa C, Connolly PH, et al. Impact of Provider Characteristics on Outcomes of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis in New York State. *Ann Vasc Surg* 2017; 45: 56-61. (レベル 4)
  - 28) Radak D, de Waard D, Halliday A, et al. Carotid endarterectomy has significantly lower risk in the last two decades: should the guidelines now be updated? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2018; 59: 586-599. (レベル 1)
  - 29) Barkat M, Roy I, Antoniou SA, et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment strategies for asymptomatic carotid disease. *Sci Rep* 2018; 8: 4458. (レベル 1)
  - 追1) Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2021; 20: 193-202. (レベル 2)
  - 追2) Galyfos G, Sachsamanis G, Anastasiadou C, et al. Carotid Endarterectomy versus Carotid Stenting or Best Medical Treatment in Asymptomatic Patients with Significant Carotid Stenosis: A meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20: 413-423. (レベル 1)
  - 30) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-1501. (レベル 1)
  - 31) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358: 1572-1579. (レベル 1)
  - 32) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23. (レベル 1)
  - 33) Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011; 42: 675-680. (レベル 1)
  - 34) Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, et al. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD000515. (レベル 1)
  - 35) Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017; 58: 814-817. (レベル 2)
  - 36) Cui L, Han Y, Zhang S, et al. Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 614-624. (レベル 1)
  - 37) Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1011-1020. (レベル 2)
  - 38) Moresoli P, Habib B, Reynier P, et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 2150-2157. (レベル 1)
  - 追3) Batchelder AJ, Saratzis A, Ross Naylor A. Editor's Choice - Overview of Primary and Secondary Analyses From 20 Randomised Controlled Trials Comparing Carotid Artery Stenting With Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 479-493. (レベル 2)
  - 追4) Müller MD, Lyrer P, Brown MM, et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD000515. (レベル 1)
  - 追5) Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet* 2021; 398: 1065-1073. (レベル 2)
  - 40) Paciaroni M, Caso V, Acciarresi M, et al. Management of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing general and vascular surgical procedures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1332-1336. (レベル 3)
  - 41) Ghosh J, Murray D, Khwaja N, et al. The influence of asymptomatic significant carotid disease on mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 88-90. (レベル 3)
  - 42) Velissaris I, Kiskinis D, Anastasiadis K. Synchronous carotid artery stenting and open heart surgery. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1237-1241. (レベル 3)
  - 43) Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 379-387. (レベル 3)
  - 44) Wrede KH, Matsushige T, Goericke SL, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging of unruptured intracranial aneurysms at 7 Tesla: Comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2017; 27: 354-364. (レベル 4)
  - 45) Weimar C, Bilbilis K, Rekowski J, et al. Safety of Simultaneous Coronary Artery Bypass Grafting and Carotid Endarterectomy Versus Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: a Randomized Clinical Trial. *Stroke* 2017; 48: 2769-2775. (レベル 2)

## 未破裂脳動静脈奇形

## 推奨

- ▶ 未破裂脳動静脈奇形は、外科的治療介入ではなく症候に対する内科的治療を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。ただし、症例によっては、外科的治療、血管内治療、放射線治療の単独または組み合わせによる治療介入を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

脳動静脈奇形の発見頻度は 1.12~1.42 人/10 万人<sup>1)</sup>であり、未破裂脳動静脈奇形の出血率は 1.3<sup>2)</sup>~2.2%/年<sup>3)</sup>である。脳動静脈奇形の初回出血による死亡率は 10%前後<sup>4)</sup>であり、他疾患に起因する脳内出血と比較して永久的な神経学的脱落症状を残すことは少ない<sup>5)</sup>。未破裂脳動静脈奇形の破裂危険因子は、深部のみの流出静脈、深部局在、合併動脈瘤の存在<sup>3)</sup>、年齢の増加<sup>2)</sup>が指摘されているが、確定的なものはなく、脳動静脈奇形に関する詳細な自然歴はまだ十分に解明できていない<sup>6)</sup>。

未破裂脳動静脈奇形が発見された場合、頭痛やてんかんといった症候に対する内科的治療（いわゆる経過観察を含む）、あるいは外科的治療、血管内治療、放射線治療の単独または組み合わせによる治療介入が考慮される。経過観察を含む内科的治療と前述の治療介入を比較する唯一のランダム化比較試験である ARUBA では、平均追跡期間 33 か月および 50 か月の時点で内科的治療のほうが死亡ないし症候性脳卒中の危険性が低い<sup>7, 追1)</sup>とされたが、長期の優位性は明らかでなく、研究方法の問題点も多く指摘されている<sup>8)</sup>。

未破裂脳動静脈奇形の各治療方法の成績は、病変の大きさや局在、深部流出静脈、穿通枝の流入<sup>9)</sup>などによって大きく異なり、外科的治療では Spetzler-Martin grade 1、2 に分類される脳動静脈奇形では、概ね良好な手術成績<sup>10)</sup>で、grade 3 は病変により手術の適応やリスクが異なり、grade 4、5 は外科的治療のみでは治療困難である<sup>11, 12)</sup>。

放射線治療においても、Spetzler-Martin grade 1、2 に対しては、概ね良好な治療成績である<sup>13)</sup>

が、grade 3 ではやや低下<sup>14)</sup>し、grade 4、5 では少なくとも単回照射では有益ではない<sup>15)</sup>。放射線治療後、血管造影上消失が得られるまで長期間を必要とするが、その間も出血リスク低減効果が期待できる<sup>16, 17)</sup>。

血管内治療は、単独での治療効果には限界がある<sup>18, 19)</sup>が、外科的治療の安全性を向上、放射線治療の待機中の安全性を向上させうる。

## 引用文献

- 1) Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2014; 37: E7. (レベル 2)
- 2) Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, et al. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. *Neurology* 2014; 83: 590-597. (レベル 2)
- 3) Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2013; 118: 437-443. (レベル 3)
- 4) Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: a review. *Neurosurgery* 1985; 16: 421-430. (レベル 4)
- 5) Choi JH, Mast H, Sciacca RR, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2006; 37: 1243-1247. (レベル 4)
- 6) Rutledge WC, Ko NU, Lawton MT, et al. Hemorrhage rates and risk factors in the natural history course of brain arteriovenous malformations. *Transl Stroke Res* 2014; 5: 538-542. (レベル 2)
- 7) Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 614-621. (レベル 2)
- 追1) Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 573-581. (レベル 2)
- 8) Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, et al. Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. *J Neurosurg* 2017; 126: 486-494. (レベル 5)
- 9) Hafez A, Koroknay-Pál P, Oulasvirta E, et al. The Application of the Novel Grading Scale (Lawton-Young Grading System) to Predict the Outcome of Brain Arteriovenous Malformation.

- Neurosurgery 2019; 84: 529–536. (レベル 4)
- 10) Cenzato M, Tartara F, D'Aliberti G, et al. Unruptured Versus Ruptured AVMs: Outcome Analysis from a Multicentric Consecutive Series of 545 Surgically Treated Cases. *World Neurosurg* 2018; 110: e374-e382. (レベル 3)
  - 11) Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, et al. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery. *Br J Neurosurg* 2009; 23: 376–386. (レベル 5)
  - 12) Buis DR, Van Den Berg R, Lagerwaard FJ, et al. Brain arteriovenous malformations: from diagnosis to treatment. *J Neurosurg Sci* 2011; 55: 39–56. (レベル 5)
  - 13) Ding D, Starke RM, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations)-Eligible Spetzler-Martin Grade I and II Arteriovenous Malformations: A Multicenter Study. *World Neurosurg* 2017; 102: 507–517. (レベル 3)
  - 14) Ding D, Starke RM, Kano H, et al. Radiosurgery for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery* 2017; 80: 888–898. (レベル 3)
  - 15) Patibandla MR, Ding D, Kano H, et al. Stereotactic radiosurgery for Spetzler-Martin Grade IV and V arteriovenous malformations: an international multicenter study. *J Neurosurg* 2018; 129: 498–507. (レベル 3)
  - 16) Hanakita S, Shin M, Koga T, et al. Risk Reduction of Cerebral Stroke After Stereotactic Radiosurgery for Small Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. *Stroke* 2016; 47: 1247–1252. (レベル 3)
  - 17) Ding D, Chen CJ, Starke RM, et al. Risk of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage Before and After Stereotactic Radiosurgery. *Stroke* 2019; 50: 1384–1391. (レベル 3)
  - 18) van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 2011–2019. (レベル 3)
  - 19) Yang W, Porras JL, Xu R, et al. Comparison of Hemorrhagic Risk in Intracranial Arteriovenous Malformations Between Conservative Management and Embolization as the Single Treatment Modality. *Neurosurgery* 2018; 82: 481–490. (レベル 4)

## 5-3 治療

## 推奨

1. 未破裂脳動脈瘤が発見された場合、年齢・健康状態などの患者の背景因子、サイズや部位・形状など病変の特徴から、未破裂脳動脈瘤の拡大・破裂リスク、および施設や術者の治療リスクを勘案して、治療の適応を検討することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
2. 治療の適否や方針は十分なインフォームドコンセントを経て決定すべきである（推奨度 A エビデンスレベル低）。
3. 未破裂脳動脈瘤の自然歴（破裂リスク）から考察すれば、下記の特徴を有する病変はより破裂の危険性の高い群に属し、治療などを含めた慎重な検討をすることが妥当である。
  - ① 大きさ 5～7 mm 以上の未破裂脳動脈瘤（推奨度 B エビデンスレベル中）
  - ② 5 mm 未満であっても、
    - A) 症候性の脳動脈瘤（推奨度 B エビデンスレベル低）
    - B) 前交通動脈および内頸動脈-後交通動脈分岐部に存在する脳動脈瘤（推奨度 B エビデンスレベル中）
    - C) Dome neck aspect 比が大きい・不整形・ブレブを有するなどの形態的特徴をもつ脳動脈瘤（推奨度 B エビデンスレベル低）
4. 経過観察する場合は、可能であれば半年から約 1 年ごとの画像による経過観察を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。特にサイズの大きなもの、部位が後方循環のもの、ブレブを有するもの、60 歳以上の高齢者、くも膜下出血の既往のある患者の動脈瘤は注意して観察することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
5. 拡大傾向にある未破裂脳動脈瘤は、治療を再検討することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
6. 積極的治療の選択は、開頭手術、血管内治療を実施するチームが協議の上で、それぞれの症例に最適な治療を決定することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
7. 血管内治療においては、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
8. 開頭クリッピングの術後においても、長期間経過を追うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

## 1. 治療適応の検討

未破裂脳動脈瘤を治療するか、保存的経過観察をするかの判断は、患者の年齢（余命）、健康度（身体・神経合併症）、脳動脈瘤の大きさ、部位、形状、症状、治療の困難さなどを勘案してスコア化する試み（unruptured intracranial aneurysm treatment score : UIATS）が報告されている<sup>1)</sup>。実際に治療になった症例と UIATS とを比較した検討に

よると、UIATS で治療を勧められる症例よりは実際に治療になる症例は少なく、UIATS に忠実に基づいて治療を決定すると、治療適応が広すぎる可能性がある<sup>2)</sup>。本スコアは治療判断のスクリーニングには有用ではあるが、個別の症例での詳細な検討が必要である。さらに「V 無症候性脳血管障害 5 未破裂脳動脈瘤 5-2 発見された場合の対応」の項でまとめたように、患者の意思、発見されたことによる不安などの精神状態なども大きな治療判断の要素となる。



## 2. インフォームドコンセントの有用性

未破裂脳動脈瘤診療におけるインフォームドコンセントの有用性に関するエビデンスは少ない。しかし、脳神経外科手術関連訴訟における未破裂脳動脈瘤関連の案件の多いことを鑑みると、インフォームドコンセントの重要性は強調される。未破裂脳動脈瘤症例のインフォームドコンセントを受けるプロセスにおいて、最も患者の理解につながる情報は、医師による説明、次いでビデオの試聴、パンフレットを用いた説明、オンライン情報などであるという報告もある<sup>3)</sup>。わかりやすい説明と様々な補助システムを用いることで、患者の疾患や治療に関する理解を深める努力が必要である<sup>4)</sup>。

## 3. 未破裂脳動脈瘤の自然歴（破裂リスク）

未破裂脳動脈瘤の自然歴（破裂リスク）に関しては、多くの後方視的研究が報告されている<sup>5-9)</sup>。

前向きのコホート研究も多く報告されており、さらに詳細なデータが検討されている<sup>10-13)</sup>。未破裂脳動脈瘤は破裂しやすいものでは年間 20% 程度のリスクで破裂するものもあれば、非常に破裂しにくく年間 0.1% 程度の破裂リスクしかないものもある。破裂のリスクを正確に予測することは困難であるが、いくつかの前向きコホート研究から予測モデルが作られている。PHASES モデルでは、人種、大きさ、部位、高血圧、年齢群、くも膜下出血の既往などを基に予測値を計測できる<sup>14)</sup>。ただこのモデルは外部データでの検証がなされておらず、TRIPOD という予測モデルの信頼性を示す基準では低い信用度のモデルとなっている<sup>15)</sup>。一方で、日本人のコホート研究である UCAS Japan のデータを用いた 3 年間の破裂予測モデルでは、予測値を東京慈恵会医科大学や SUAVE、UCAS II などの別の日本人自然歴データを用いて検証した<sup>16)</sup>。すなわちこのモデルは日本人のみに当てはまるが、TRIPOD 基準は Type 3 となり信頼性が高いモデルとなっている。このモデルでは大きさ、部位、高血圧、年齢群（高齢）、性別（女性）、形状がリスク因子となった。PHASES モデルでは形状のファクターはスコアに入っておらず、PHASES モデルを用いて破裂予測を計測すると、どうしても UCAS 予測モデルで予測した値よりは低い予測値となってしまう。日本人の患者では UCAS Japan のデータに基づいた 3 年間の破裂リスク予測スコアを用いて計測したほうがより正確であると考えられる。これらの予測モデルの中でも、最も点数比重の大きな因子は大きさ

と部位となる。UCAS Japan では大きさと部位別の破裂リスクが提示されており、特に前交通動脈瘤、内頸動脈—後交通動脈瘤は小さな動脈瘤でも破裂リスクが高くなる傾向がある。

また UCAS Japan では形状も破裂に有意に関与する因子として報告され、先述の UCAS を基にしたモデルでも加算因子に含まれている<sup>12)</sup>。一方で動脈瘤の高さと頸部の比である ASPECT 比や動脈瘤最大径と動脈瘤頸部に関与するすべての血管の平均直径との比であるサイズ比に関しては、未破裂脳動脈瘤と破裂脳動脈瘤の症例対照研究<sup>17,18)</sup>で破裂脳動脈瘤群に高いことを示されている。ISUIA のデータから形状と破裂を検討した研究では、サイズ比と動脈瘤の高さが将来の破裂に有意に関与したことが示されている<sup>19)</sup>。

## 4. 未破裂脳動脈瘤の拡大、形状の変化

未破裂脳動脈瘤の拡大や形状の変化は、その自然歴の中で、重要な要素となる。これを検知することは重要な治療の一手段と考えるべきである<sup>20,21)</sup>。Backes らは脳動脈瘤の拡大が、くも膜下出血の既往 (E)、部位 (L、特に後方循環)、年齢 (A)、人種 (P)、サイズ (S)、形状 (S) をスコア化 (ELAPSS スコア) した合計で予測可能なことを示した。合計スコアが 5 点以上の症例では 5 年間での拡大リスクは 10% 程度あり、より慎重な対応が求められる<sup>22)</sup>。

どの間隔で画像をとれば確実に拡大や形状変化を感知できるというデータは存在しない。UCAS Japan<sup>12)</sup> や ISUIA<sup>10)</sup>、さらにそれらを包括した PHASES<sup>14)</sup> の破裂の時期を見ると発見後早期が破裂を来しやすく、数年経つことによって破裂しにくくなる。初回の観察は比較的早期に行うことが勧められる。また ELAPSS スコア<sup>22)</sup> を指標に、拡大しやすい動脈瘤はより頻回に、拡大しにくい動脈瘤では間隔をあけて観察するという方法もある。例えば ELAPSS スコアが 5 点未満であれば、拡大は年 2% 以下となる。このような症例では観察間隔を伸ばしても良いとも考えられる。ただし SUAVE などからも小型の脳動脈瘤においても拡大し破裂を来す症例もあることに留意し、小型瘤であっても定期的な経過観察を推奨する必要がある<sup>23)</sup>。

## 5. 拡大傾向にある未破裂脳動脈瘤

脳動脈瘤拡大や形状変化が証明された場合には、迅速な治療を検討すべきと考えられる。1,002 例、1,325 個の瘤を少なくとも年 2 回以上の MRA による経過観察を行うと、年間 1.8% に拡大やブレイクの

発生を認め、変化した動脈瘤の年間破裂率は18.5%と極めて高いと報告されている<sup>23)</sup>。

## 6. 積極的治療の選択

未破裂脳動脈瘤の積極的治療の選択に関して、開頭手術、血管内治療どちらが一般に優れているかという結論は出ていない。Propensity scoreを用いた解析やランダム化比較試験を行った検討も報告されている<sup>24,25)</sup>。2000年に発刊された以降の50症例以上を含む114研究、106,433症例108,263瘤を検討したメタ解析<sup>26)</sup>では血管内治療の合併症発生率は4.96%、死亡率は0.30%、開頭手術の合併症発生率は8.34%、死亡率は0.10%であった。血管内治療のリスクファクターは女性、糖尿、高脂血症、心臓合併症、広頸動脈瘤、後方循環瘤、ステント併用手術、ステント手術であった。開頭手術のリスクファクターは年齢、男性、血液凝固異常、抗凝固薬服用、喫煙、高血圧、糖尿病、うっ血性心不全、後方循環瘤、石灰化瘤であった。本研究では血管内治療でリスクが高い群、開頭手術でリスクが高い群を明らかとしている。糖尿病や心臓合併症、後方循環瘤はいずれの治療にも共通するリスクファクターであるが、血管内治療では、ステント手術で合併症発生率が高いことがわかり、wide neckの瘤は現時点ではアクセスが容易であれば開頭手術のほうが向いている可能性がある。一方、高齢者や石灰化したような瘤、血液凝固異常のある症例では血管内治療のほうが治療リスクが低いことがわかる。日本の高齢者脳動脈瘤治療成績のDiagnosis Procedure Combination (DPC) の解析 (退院時 Barthel index の評価) では、血管内治療、症例の多い施設が治療予後が良好で、糖尿病、抗血小板薬、抗凝固薬が危険因子であった<sup>27)</sup>。

治療決定においては、それぞれの治療に卓越したチーム間で協議して治療方針を決定することで、良好な治療成績が得られると考えられる<sup>28)</sup>。

## 7. 血管内治療の根治性

未破裂脳動脈瘤治療後の長期成績に関する報告は少ない。未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の根治性について、日本のJR-NETの報告ではGuglielmi detachable coil (GDC) を用いて57.7%に完全閉塞がなされたとしている<sup>29)</sup>。2003年から2008年に報告された未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療報告のシステマティックレビューでは、治療合併症が4.8%に認められ、直後の血管撮影では十分な閉塞が86.1%になされていることを示した。

しかし、再発が0.4~3.2年の経過観察で24.4%に認められ、再治療が9.1%に行われていた。血管内治療後の動脈瘤破裂は年0.2%であった<sup>30)</sup>。未破裂脳動脈瘤に対する検討ではないがISAT<sup>24)</sup>でも血管内治療後の脳動脈瘤再発および破裂は比較的多くの症例で認められており、血管内治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を注意深く観察することが推奨される。近年ステントやflow diverter デバイスのような、wide neck な動脈瘤や血管内治療では困難な症例を治療するための新しい治療デバイスが開発されており、低侵襲で合併症の少ない治療技術の開発が期待されている<sup>31)</sup>。

## 8. 開頭手術後の長期経過観察

一方、開頭手術により治療された未破裂脳動脈瘤例の長期経過観察において、治療した脳動脈瘤の再発や新生した動脈瘤の破裂などによるくも膜下出血の発生率は10年で1.4%、20年で12.4%であったという報告があり<sup>32)</sup>、たとえクリッピングが完全でも長期の経過観察が必要である。Hokari らも未破裂脳動脈瘤クリッピング治療後の長期経過を報告し、くも膜下出血の発症率は年間0.085%と低い、他の脳卒中発症が年間1.06%と高率であり注意深い経過観察が必要であるとしている<sup>33)</sup>。

## 引用文献

- 1) Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 2015; 85: 881-889. (レベル 5)
- 2) Ravindra VM, de Havenon A, Gooldy TC, et al. Validation of the unruptured intracranial aneurysm treatment score: comparison with real-world cerebrovascular practice. *J Neurosurg* 2018; 129: 100-106. (レベル 4)
- 3) Park J, Son W, Park KS, et al. Educational and interactive informed consent process for treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2017; 126: 825-830. (レベル 4)
- 4) Nozaki K, Okubo C, Yokoyama Y, et al. Examination of the effectiveness of DVD decision support tools for patients with unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007; 47: 531-536; discussion 536. (レベル 4)
- 5) Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, et al. Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2000; 93: 550-553. (レベル 4)
- 6) Morita A, Fujiwara S, Hashi K, et al. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 2005; 102: 601-606. (レベル 3)
- 7) Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2008; 108: 1052-1060. (レベル 3)
- 8) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733. (レベル 3)
- 9) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, et al. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 1404-1410. (レベル 3)
- 10) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured in-

- tracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103–110. (レベル 2)
- 11) Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, et al. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 2010; 41: 1969–1977. (レベル 2)
  - 12) Morita A, Kirino T, Hashi K, et al, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366: 2474–2482. (レベル 2)
  - 13) Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, et al. Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke* 2016; 47: 365–371. (レベル 2)
  - 14) Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 59–66. (レベル 2)
  - 15) Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD). *Ann Intern Med* 2015; 162: 735–736. (レベル 5)
  - 16) Tominari S, Morita A, Ishibashi T, et al. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* 2015; 77: 1050–1059. (レベル 2)
  - 17) Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, et al. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 2001; 48: 495–503. (レベル 4)
  - 18) Tremmel M, Dhar S, Levy EI, et al. Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: results from a virtual experimental study. *Neurosurgery* 2009; 64: 622–631. (レベル 4)
  - 19) Mocco J, Brown RD Jr, Torner JC, et al. Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery* 2018; 82: 491–496. (レベル 3)
  - 20) Gondar R, Gautschi OP, Cuony J, et al. Unruptured intracranial aneurysm follow-up and treatment after morphological change is safe: observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1277–1282. (レベル 3)
  - 21) Malhotra A, Wu X, Forman HP, et al. Growth and Rupture Risk of Small Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017; 167: 26–33. (レベル 5)
  - 22) Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* 2017; 88: 1600–1606. (レベル 2)
  - 23) Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, et al. Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 2012; 117: 20–25. (レベル 4)
  - 24) Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 2015; 385: 691–697. (レベル 2)
  - 25) Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 663–668. (レベル 2)
  - 26) Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, et al. Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 282–293. (レベル 3)
  - 27) Ikawa F, Michihata N, Akiyama Y, et al. Treatment Risk for Elderly Patients with Unruptured Cerebral Aneurysm from a Nationwide Database in Japan. *World Neurosurg* 2019; 132: e89–e98. (レベル 4)
  - 28) Gerlach R, Beck J, Setzer M, et al. Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999–2005). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 864–871. (レベル 4)
  - 29) Shigematsu T, Fujinaka T, Yoshimine T, et al. Endovascular therapy for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms: JR-NET and JR-NET2 findings. *Stroke* 2013; 44: 2735–2742. (レベル 3)
  - 30) Naggara ON, White PM, Guilbert F, et al. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology* 2010; 256: 887–897. (レベル 2)
  - 31) Bhatia KD, Kortman H, Orru E, et al. Periprocedural complications of second-generation flow diverter treatment using Pipeline Flex for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 817–824. (レベル 3)
  - 32) Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, et al. Risk of subarachnoid hemorrhage after surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 1999; 30: 1181–1184. (レベル 3)
  - 33) Hokari M, Kuroda S, Nakayama N, et al. Long-term prognosis in patients with clipped unruptured cerebral aneurysms-increased cerebrovascular events in patients with surgically treated unruptured aneurysms. *Neurosurg Rev* 2013; 36: 567–571. (レベル 4)



## 動脈解離に対して抗血栓薬の投与は推奨されるか？

1. 虚血症状がない頭痛・頸部痛や偶発的に発見された動脈解離に対しては、抗血栓療法は有効ではない（推奨度 D エビデンスレベル低）。
2. 虚血症状を発症した頭蓋外動脈解離では、急性期に抗血栓療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。抗血栓療法を行う場合、抗凝固療法と抗血小板療法いずれの選択も妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 虚血発症の頭蓋内動脈解離でも、急性期に抗血栓療法（抗凝固療法または抗血小板療法）を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. 解離部に瘤形成が明らかな場合にはくも膜下出血発症の危険性があり、抗血栓療法は行うべきではない（推奨度 E エビデンスレベル低）。
5. 虚血発症の脳動脈解離における抗血栓療法の継続期間は 3～6 か月間を考慮するが、画像所見を参考として症例ごとに検討することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解 説

動脈解離に対する抗血栓療法の効果を検証したランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）は抗凝固療法、抗血小板療法ともになく、この CQ に対する回答を直接検証したエビデンスはない。

頭痛・頸部痛のみ、あるいは無症状で偶発的に発見された脳動脈解離については、SCADS-Japan での無症候例の検討では、無症候、軽微な症状のみを呈する頭痛のみの 52 例のうち 38 例は抗血栓療法が行われていなかった。有症候例と比較して画像所見の悪化は多かったものの、退院時 modified Rankin Scale（mRS）は外科的治療による合併症により mRS 1 となった 3 例以外の 49 例は mRS 0 と予後良好だったと報告している<sup>1)</sup>。また、後頭部痛や頸部痛のみを主訴とした椎骨動脈解離 41 例において安静と降圧のみの治療で、7 日以内に pearl and string sign を呈した 21 例のうち 12 例、fusiform dilatation を呈した 6 例のうち 2 例、narrowing を呈した 14 例のうち 8 例で改善が認められた<sup>2)</sup>との報告がある。この様に虚血症状がない頭痛・頸部痛や他の理由による画像検査で偶発的に発見された動脈解離に対して抗血栓療法を行う必要はないと考えられる。

虚血発症の頭蓋外頸動脈解離では、急性期からの抗凝固療法（ヘパリン、続いてワルファリン）を推

奨する報告<sup>3,4)</sup>もあるが、有効性に関する科学的根拠はない。

抗凝固療法と抗血小板療法の比較では、CADISS で、頭蓋外内頸動脈解離と頭蓋外椎骨動脈解離における抗凝固療法と抗血小板療法の有効性に関して比較検討され、頭蓋外血管の動脈解離では 1 年間の脳卒中再発 2.4%、脳卒中発症 3.1% とリスクは低く、両治療群間で脳卒中発症予防、画像上の狭窄、および閉塞残存率に差はなかった<sup>5)</sup>。Cochrane Database of Systematic Review による観察研究の集計によると、頭蓋外内頸動脈解離における抗凝固療法と抗血小板療法の比較を行ったところ、死亡率、虚血性脳卒中の発症および出血性合併症の発症に関して有意差は認めなかった<sup>6)</sup>。他のメタ解析、システマティックレビューでも同様の報告がなされており<sup>7-9)</sup>、抗凝固療法と比較した安全性、使用する際の簡便さなどから頸部動脈解離に対して抗血小板療法を推奨する報告もある<sup>7)</sup>。一方、近年、頸部頸動脈解離においてビタミン K 拮抗薬に対するアスピリンの非劣勢を有効性、安全性について検証した報告がある。ビタミン K 拮抗薬とアスピリンの間に臨床的アウトカム（虚血性脳卒中、主要な頭蓋外および頭蓋内出血、死亡）と MRI アウトカム（新たな虚血性または出血性病変）の複合アウトカムについて検討しており、アスピリン群はビタミン K 拮抗薬群に対して非劣勢を証明できなかった<sup>10)</sup>。American Heart Association（AHA）/



American State Association (ASA) のガイドラインでは頭蓋外内頸動脈および椎骨動脈解離による虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) に対して、3~6 か月の抗血栓療法を行うことが推奨されている<sup>10)</sup>。

虚血発症の頭蓋内動脈解離では頻度は少ないが、解離性脳動脈瘤の破綻によるくも膜下出血の危険性があることから、一般に急性期の抗凝固療法は控えるべきであるとされている<sup>11,12)</sup>。一方で、頭蓋内動脈解離 81 例に急性期から抗凝固療法を行った報告では、治療開始後にくも膜下出血を発症した例はなかった<sup>13)</sup>。また、頭蓋内外脳動脈解離に抗凝固療法、抗血小板療法を行った 370 例の検討では頭蓋内、頭蓋外動脈解離の間に虚血性、出血性脳卒中とも発症、予後に差はなかった<sup>14)</sup>。くも膜下出血例の多くは画像検査にて解離部に瘤形成がみられることから、虚血発症であっても明らかな瘤形成がみられる時は、抗血栓療法は禁忌と考えられている<sup>15,16)</sup>。解離部の画像所見は急性期には短時間のうちに変化しやすいことから、画像検査は繰り返し行う必要がある<sup>16)</sup>。解離による閉塞血管は 8 日以内に 30%、3 か月以内に 60~80% で再開通するという報告がある<sup>12)</sup> ほか、3~6 か月を過ぎると脳梗塞の再発、動脈解離の再発の危険性は少ないことも明らかとなっている<sup>17-19)</sup>。したがって、特に発症から 3~6 か月に限って抗血栓療法による再発予防を行うことが勧められている<sup>3,17)</sup>。可能であれば 3 か月ごとに画像検査を行い、その所見に基づいて抗血栓療法の必要性和薬剤選択を考慮すべきであろう。原則として 6 か月以降は、解離部に狭窄所見が残存していれば抗血小板薬を継続する。また、画像所見が完全に正常化していれば抗血栓薬を継続する必要はないと考えられる<sup>16)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) 松岡秀樹, 徳永梓, 渡邊順子, 他. 動脈解離診療の手引き. In : 脳血管解離の病態と治療法の開発. 循環器病研究委託費 18 公-5 (SCADS-Japan). 大阪 : 国立循環器病センター内科脳血管部門 2009. (レベル 4)
- 2) 越後整, 松井宏樹, 岡岡輝, 他. 後頭部痛・頸部痛のみで発症した椎骨動脈解離の臨床像. *Neurological Surgery* 2013 ; 41 : 305-310. (レベル 4)
- 3) Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898-906. (レベル 4)
- 4) Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke* 2005; 36: 2041-2042. (レベル 4)
- 5) Markus HS, Levi C, King A, et al. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol* 2019; 76: 657-664. (レベル 2)
- 6) Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000255. (レベル 3)
- 7) Sarikaya H, da Costa BR, Baumgartner RW, et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e72697. (レベル 2)
- 8) Larsson SC, King A, Madigan J, et al. Prognosis of carotid dissecting aneurysms: Results from CADISS and a systematic review. *Neurology* 2017; 88: 646-652. (レベル 2)
- 9) Chowdhury MM, Sabbagh CN, Jackson D, et al. Antithrombotic treatment for acute extracranial carotid artery dissections: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 148-156. (レベル 2)
- 追1) Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 341-350. (レベル 2)
- 10) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. (レベル 5)
- 11) Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20: 160-173. (レベル 4)
- 12) Engelter ST, Brandt T, Debetto S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-2611. (レベル 4)
- 13) Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007; 38: 1837-1842. (レベル 4)
- 14) Daou B, Hammer C, Mouchtouris N, et al. Anticoagulation vs Antiplatelet Treatment in Patients with Carotid and Vertebral Artery Dissection: A Study of 370 Patients and Literature Review. *Neurosurgery* 2017; 80: 368-379. (レベル 3)
- 15) 山脇健盛. 【頭頸部動脈解離】頭頸部動脈解離による虚血性脳血管障害 抗血栓療法の適応に関する議論を含めて. *神経内科* 2003 ; 59 : 385-391. (レベル 5)
- 16) 高木誠. 脳動脈解離 (Cerebral artery dissection) の診断と治療の手引き. In : 若年者脳卒中診療の手引き. 循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国多施設共同研究. 大阪 : 国立循環器病センター内科脳血管部門 ; 2003. p.85-90. (レベル 5)
- 17) Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 365-370. (レベル 4)
- 18) Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67: 1809-1812. (レベル 4)
- 19) Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113: e409-e449. (レベル 4)

## 1-1 内科的治療

## 推奨

1. 虚血症状を発症した頭蓋外動脈解離では、急性期に抗血栓療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。抗血栓療法を行う場合、抗凝固療法と抗血小板療法いずれの選択も妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
2. 虚血発症の頭蓋内動脈解離でも、急性期に抗血栓療法（抗凝固療法または抗血小板療法）を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。しかし、解離部に瘤形成が明らかな場合にはくも膜下出血発症の危険性があり、抗血栓療法は行うべきではない（推奨度 E エビデンスレベル低）。
3. 虚血発症の脳動脈解離における抗血栓療法の継続期間は 3～6 か月間を考慮するが、画像所見を参考として症例ごとに検討することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。解離部の所見は時間経過とともに変化するので、可能であれば 3 か月ごとに CT angiography (CTA)、MR angiography (MRA)、脳血管撮影などで経時的に画像観察を行うことが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
4. 血栓溶解療法は、虚血発症の頭蓋外脳動脈解離症例に対して行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。頭蓋内脳動脈解離症例では十分な科学的根拠はなく、慎重に症例を選択する必要がある（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

脳血管の動脈解離は欧米では頭蓋外内頸動脈に多いのに対し、わが国では頭蓋内椎骨動脈に多くみられる<sup>1,2)</sup>。頭蓋外の動脈解離に伴う脳卒中は解離が頭蓋内に進展する場合を除き、ほぼすべてが脳虚血であるが、頭蓋内解離では脳虚血に加え、くも膜下出血の発症例も少なくない<sup>1,2)</sup>。したがって、同じ虚血発症の動脈解離であっても、解離の部位別に治療方針を考える必要がある。

脳動脈解離における脳虚血の発症機序としては、塞栓性機序もしくは狭窄病変に伴う血行力学的機序があるが、塞栓性機序がより重要と考えられる<sup>3,4)</sup>。このため頭蓋外頸動脈解離では、急性期からの抗凝固療法（ヘパリン、続いてワルファリン）を推奨する報告<sup>5,6)</sup>もあるが、これまでに抗凝固療法の効果を検証するためのランダム化比較試験（RCT）は実施されていないため、有効性に関する科学的根拠はない。

抗凝固療法と抗血小板療法の比較では、CADISS で、頭蓋外内頸動脈解離と頭蓋外椎骨動脈解離にお

ける抗凝固療法と抗血小板療法の有効性に関して比較検討され、頭蓋外血管の動脈解離では 1 年間の脳卒中再発 2.4%、脳卒中発症 3.1% とリスクは低く、両治療群間で脳卒中発症予防、画像上の狭窄、および閉塞残存率に差はなかった<sup>7)</sup>。Cochrane Database of Systematic Review による観察研究の集計によると、頭蓋外内頸動脈解離における抗凝固療法と抗血小板療法の比較を行ったところ、死亡率、虚血性脳卒中の発症および出血性合併症の発症に関して有意差は認めなかった<sup>8)</sup>。他のメタ解析、システマティックレビューでも同様の報告がなされており<sup>9-11)</sup>、抗凝固療法と比較した安全性、使用する際の簡便さなどから頸部動脈解離に対して抗血小板療法を推奨する報告もある<sup>9)</sup>。一方、近年の研究では、ビタミン K 拮抗薬とアスピリンの間で臨床的アウトカム（虚血性脳卒中、主要な頭蓋外および頭蓋内出血、死亡）と MRI アウトカム（新たな虚血性または出血性病変）の複合アウトカムにおいて、アスピリン群はビタミン K 拮抗薬群に対して非劣勢を証明できなかった<sup>11)</sup>。抗凝固療法の中では、直接阻害型経口抗凝固薬（direct oral antico-

agulant : DOAC) とビタミン K 拮抗薬の比較では、両者の安全性、有効性に差がないことが観察研究で示されている<sup>12,13)</sup>。

血栓溶解療法に関しては、いくつかのメタ解析によると、頸部血管解離による脳梗塞では、174 例の血栓溶解療法施行例、672 例の非施行例を比較した報告では 3 か月後の modified Rankin Scale (mRS) 0~2 の予後良好例の割合に差はなく、症候性頭蓋内出血、死亡率、脳卒中再発率は同等<sup>14)</sup>だった。また、他の原因による脳梗塞と比較した安全性、転帰も同等の結果であった<sup>4,15)</sup>。血栓溶解療法を施行された群では脳梗塞はより重度で、また解離血管が閉塞していることも多く、これらの因子を調整すると、血栓溶解療法を施行された群と施行されなかった群において転帰の差は認めなかったという報告もある<sup>16)</sup>。頭蓋内脳動脈解離に対する血栓溶解療法についての報告はなく、安全性、有効性は不明である。また、大動脈解離の進展による脳動脈解離では、大動脈解離の悪化、大動脈瘤破裂の危険性があることから血栓溶解療法は禁忌である<sup>17)</sup>。

虚血発症の頭蓋内動脈解離では頻度は少ないが、解離性脳動脈瘤の破綻によるくも膜下出血の危険性があることから、一般に急性期の抗凝固療法は控えるべきであるとされている<sup>18,19)</sup>。一方で、頭蓋内動脈解離 81 例に急性期から抗凝固療法を行った報告では、治療開始後にくも膜下出血を発症した例はなかった<sup>20)</sup>。また、頭蓋内外脳動脈解離に抗凝固療法、抗血小板療法を行った 370 例の検討では頭蓋内、頭蓋外動脈解離の間に虚血性、出血性脳卒中とも発症、予後に差はなかった<sup>21)</sup>。しかし、頭蓋外解離と異なり、頭蓋内解離における脳虚血の主因は血行力学的な機序と考えられることから、抗凝固療法の効果に対する疑問が提出されている。くも膜下出血例の多くは画像検査にて解離部に瘤形成がみられることから、明らかな瘤形成がみられる時は、抗血栓療法は禁忌と考えられている<sup>22,23)</sup>。解離部の画像所見は急性期には短時間のうちに変化しやすいことから、画像検査は繰り返し行う必要がある<sup>23)</sup>。解離による閉塞血管は 8 日以内に 30%、3 か月以内に 60~80% で再開通するという報告がある<sup>19)</sup>。ほか、後頭部痛や頸部痛のみを主訴とした椎骨動脈解離 41 例において安静と降圧のみの治療で、7 日以内に pearl and string sign を呈した 21 例のうち 12 例、fusiform dilatation を呈した 6 例のうち 2 例、narrowing を呈した 14 例のうち 8 例に改善

が認められた<sup>24)</sup>との報告がある。また 3~6 か月を過ぎると脳梗塞の再発、動脈解離の再発の危険性は少ないことも明らかとなっている<sup>25-27)</sup>。したがって、特に発症から 3~6 か月に限って抗血栓療法による再発予防を行うことが勧められている<sup>5,25)</sup>。また、American Heart Association (AHA) /American Stroke Association (ASA) のガイドラインでは頭蓋外内頸動脈および椎骨動脈解離による虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作に対して、3~6 か月の抗血栓療法を行うことが推奨されている<sup>28)</sup>。可能であれば 3 か月ごとに画像検査を行い、その所見に基づいて抗血栓療法の必要性和薬剤選択を考慮すべきであろう。原則として 6 か月以降は、解離部に狭窄所見が残存していれば抗血小板薬を継続する。また、画像所見が完全に正常化していれば抗血栓薬を継続する必要はないと考えられる<sup>23)</sup>。

## 引用文献

- 1) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 他. 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査 (第 1 報). 脳卒中の外科 1998 ; 26 : 79-86. (レベル 3)
- 2) 高木誠. 若年層における脳血管障害 Update 脳動脈解離. 臨床神経学 2005 ; 45 : 846-848. (レベル 3)
- 3) Menon R, Kerry S, Norris JW, et al. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 1122-1127. (レベル 2)
- 4) Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. Stroke 2011; 42: 2515-2520. (レベル 2)
- 5) Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med 2001; 344: 898-906. (レベル 4)
- 6) Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. Stroke 2005; 36: 2041-2042. (レベル 4)
- 7) Markus HS, Levi C, King A, et al. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. JAMA Neurol 2019; 76: 657-664. (レベル 2)
- 8) Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD000255. (レベル 3)
- 9) Sarikaya H, da Costa BR, Baumgartner RW, et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e72697. (レベル 2)
- 10) Larsson SC, King A, Madigan J, et al. Prognosis of carotid dissecting aneurysms: Results from CADISS and a systematic review. Neurology 2017; 88: 646-652. (レベル 3)
- 11) Chowdhury MM, Sabbagh CN, Jackson D, et al. Antithrombotic treatment for acute extracranial carotid artery dissections: a meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2015; 50: 148-156. (レベル 2)
- 追1) Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Neurol 2021; 20: 341-350. (レベル 2)
- 12) Mustanoja S, Metso TM, Putaala J, et al. Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. Brain Behav 2015; 5: e00349. (レベル 3)
- 13) Caprio FZ, Bernstein RA, Alberts MJ, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. Cerebrovasc Dis 2014; 38: 247-253. (レベル 3)



- 14) Lin J, Sun Y, Zhao S, et al. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 272-279. (レベル 2)
- 15) Tsigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol* 2015; 262: 2135-2143. (レベル 2)
- 16) Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, et al. Thrombolysis in cervical artery dissection- data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1199-1206. (レベル 4)
- 17) Fessler AJ, Alberts MJ. Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. *Neurology* 2000; 54: 1010. (レベル 4)
- 18) Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20: 160-173. (レベル 4)
- 19) Engelter ST, Brandt T, Dettmer S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-2611. (レベル 4)
- 20) Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007; 38: 1837-1842. (レベル 4)
- 21) Daou B, Hammer C, Mouchtouris N, et al. Anticoagulation vs Antiplatelet Treatment in Patients with Carotid and Vertebral Artery Dissection: A Study of 370 Patients and Literature Review. *Neurosurgery* 2017; 80: 368-379. (レベル 3)
- 22) 山脇健盛. 【頭頸部動脈解離】頭頸部動脈解離による虚血性脳血管障害 抗血栓療法への適応に関する議論を含めて. *神経内科* 2003; 59: 385-391. (レベル 5)
- 23) 高木誠. 脳動脈解離 (Cerebral artery dissection) の診断と治療の手引き. In: 若年者脳卒中診療の手引き. 循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国多施設共同研究. 大阪: 国立循環器病センター内科脳血管部門; 2003. p.85-90. (レベル 5)
- 24) 越後整, 松井宏樹, 岡英輝, 他. 後頭部痛・頸部痛のみで発症した椎骨動脈解離の臨床像. *Neurological Surgery* 2013; 41: 305-310. (レベル 4)
- 25) Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 365-370. (レベル 4)
- 26) Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67: 1809-1812. (レベル 4)
- 27) Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113: e409-e449. (レベル 5)
- 28) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236. (レベル 5)



## 4 小児の脳血管障害（もやもや病を除く）

### 4-1 頭蓋内狭窄・閉塞

#### 推奨

1. 小児の動脈性虚血（AIS）の原因として、もやもや病以外の arteriopathy があり、MRA による画像診断が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。Arteriopathy の存在は AIS 再発の危険因子であり、経時的な画像検査が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。再発予防のために、抗血栓療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
2. 小児 AIS 超急性期における tissue plasminogen activator（t-PA）療法や機械的血栓回収療法の報告があるが、有効性が確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 周産期 AIS の多くは出生 3 日以内のけいれん発作で発症し脳波異常を呈することが多いため、このような症例では MRI による画像検査を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。

#### 解説

##### 1. 小児の脳卒中

小児の脳卒中には、動脈性虚血（arterial ischemic stroke : AIS）、脳静脈・静脈洞血栓症（cerebral sinovenous thrombosis : CSVT）、頭蓋内出血（hemorrhagic stroke）がある<sup>1)</sup>。

##### 2. 小児 AIS

北米の前向き登録研究において、全小児 AIS の発生率は 1.72/10 万小児/年であり、周産期以後（生後 29 日以上 18 歳未満）の AIS の原因は arteriopathy（49 %）、血栓性素因（35 %）、心疾患（28 %）であった<sup>2)</sup>。Arteriopathy にはもやもや病、頭蓋内血管炎、脳動脈解離などの病態が含まれる<sup>1)</sup>。また近年、病変部位と形態の視点から「片側性の内頸動脈またはその近位分枝の単発性狭窄・不整」を指す用語として「focal cerebral arteriopathy of childhood（FCA）」という用語が用いられる<sup>3)</sup>。FCA は血管解離による FCA-dissection type（FCA-d）と、血管炎が推定される FCA-inflammation type（FCA-i）とに分けられる<sup>3)</sup>。FCA-i にはウイルス先行感染との関連が示唆されるものがあり、特に varicella-zoster virus（VZV）の先行感染の関与が多く報告されている<sup>1,4,5)</sup>。なお、欧米では鎌状赤血球症（sickle cell disease : SCD）に関連した AIS の報告が多いが<sup>6)</sup>、アフリカ系人種の常染色体劣性遺伝疾患であり日本人にはみられない。

小児 AIS の画像診断には、放射線被曝と造影剤の問題から MR angiography（MRA）が推奨されるが、もやもや病では血管構築の評価のために digital subtraction angiography（DSA）が広く行われている<sup>1)</sup>。急性期の初期治療には、抗血小板薬（アスピリン）または抗凝固薬（低分子ヘパリン、未分画ヘパリン）が使用される<sup>1,7)</sup>。スイス・オーストラリアの多施設後方視的研究において、抗血栓療法とコルチコステロイドの併用が抗血栓療法単独よりも 6 か月後のアウトカムを改善したと報告されたが<sup>8)</sup>、その有用性は未確立である<sup>1)</sup>。抗ウイルス薬の有用性は確立されていない<sup>1)</sup>。

小児 AIS の再発率は高く、国際共同研究を含む複数の前向き登録研究において arteriopathy の存在が再発の危険因子であった<sup>9,10)</sup>。そのため MRI/MRA による病変の継続監視が推奨される<sup>1)</sup>。慢性期の再発予防目的として抗血栓療法が行われる<sup>11-13)</sup>。米国のコホート研究（1993～2004 年）では抗血栓療法実施率 51 % の状況で AIS 全体の 5 年再発率は 19 %、arteriopathy 例では 66 % に達した<sup>9)</sup>。その後の国際登録研究（2009～2014 年）では 87 % に抗血栓療法が行われたが、AIS 再発率は 1 か月で 6.8 %、1 年で 12 % に達し、やはり arteriopathy が再発リスク因子であった（ハザード比 5.0）<sup>10)</sup>。それでも、抗血栓療法を行わないと小児 AIS 再発は 1.5～2 倍になるとの報告があり<sup>2)</sup>、広く実施されているのが現状である<sup>11-13)</sup>。抗血小板

療法と抗凝固療法の比較研究はなく、その優劣は不明である。

小児 AIS 超急性期の血栓溶解療法についてはケースシリーズ報告があるものの<sup>14)</sup>、有用性や薬物の至適用量については不明である。2010 年に北米で小児 AIS に対する tissue plasminogen activator (t-PA) のフェーズ I 臨床試験が開始されたが、登録症例数が増えず中止された<sup>15)</sup>。また機械的血栓回収療法についても少数例の報告に限られ、安全性・有用性は未確立である<sup>1,16)</sup>。

### 3. 周産期 AIS

周産期 AIS (胎生 28 週～生後 28 日) は脳性麻痺 (hemiplegic cerebral palsy) の主因である。頻度は 20/10 万出生と報告され<sup>17)</sup>、それ以後の小児虚血性脳卒中の 17 倍で、成人の large-vessel ischemic stroke と同等である<sup>17,18)</sup>。大多数 (85～90%) は満期産で生じるが<sup>17,19)</sup>、早産児 (≦ 34 週) における発生率は 7/1,000 人で、満期産児よりかなり高い<sup>20)</sup>。多くは出生 3 日以内のけいれん発作で発見され、ほぼ全例に脳波異常を認めるため、これらをみれば MRI 検査が推奨される<sup>1,21)</sup>。脳梗塞の多くは中大脳動脈領域に生じる<sup>21)</sup>。

周産期 AIS のリスク因子には、母胎側の因子、出産時合併症、新生児の合併疾患がある<sup>22)</sup>。母胎因子には不妊治療歴 (ホルモン療法)、子癇前症 (妊娠高血圧腎症)、絨毛膜羊膜炎、早期破水、周産期糖尿病、喫煙などが報告されている<sup>17,23)</sup>。新生児側の要因としては蘇生処置の実施や心臓疾患や血栓傾向などの全身疾患などがある<sup>19)</sup>。

周産期 AIS の再発はまれで、5 年再発率は 1.2% と報告される<sup>9)</sup>。このため血栓性素因や先天性心疾患を除けば、予防的抗血栓療法は一般的ではない<sup>1,19,22)</sup>。機能予後は不良で、3 分の 2 に片麻痺や言語発達などの障害を遺す<sup>21)</sup>。精神発達遅滞も少なくなく、出生 2 年目で 31% に認めたとの報告がある<sup>22)</sup>。

### 〔引用文献〕

- 1) Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e51-e96. (レベル 5)
- 2) deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 58-70. (レベル 3)
- 3) Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA, et al. Clinical and Imaging Characteristics of Arteriopathy Subtypes in Children with Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPs Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 2172-2179. (レベル 2)
- 4) Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 53: 167-173. (レベル 3)
- 5) Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-1262. (レベル 3)
- 6) Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, et al. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD012389. (レベル 2)
- 7) Schechter T, Kirton A, Laughlin S, et al. Safety of anticoagulants in children with arterial ischemic stroke. *Blood* 2012; 119: 949-956. (レベル 4)
- 8) Steinlin M, Bigi S, Stojanovski B, et al. Focal Cerebral Arteriopathy: Do Steroids Improve Outcome? *Stroke* 2017; 48: 2375-2382. (レベル 3)
- 9) Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, et al. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007; 119: 495-501. (レベル 3)
- 10) Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, et al. Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke* 2016; 47: 53-59. (レベル 2)
- 11) Soman T, Rafay MF, Hune S, et al. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1120-1122. (レベル 4)
- 12) Bernard TJ, Goldenberg NA, Tripputi M, et al. Anticoagulation in childhood-onset arterial ischemic stroke with non-moyamoya arteriopathy: findings from the Colorado and German (COAG) collaboration. *Stroke* 2009; 40: 2869-2871. (レベル 4)
- 13) Chabrier S, Sébire G, Fluss J. Transient Cerebral Arteriopathy, Postvaricella Arteriopathy, and Focal Cerebral Arteriopathy or the Unique Susceptibility of the M1 Segment in Children With Stroke. *Stroke* 2016; 47: 2439-2441. (レベル 4)
- 14) Shi KL, Wang JJ, Li JW, et al. Arterial ischemic stroke: experience in Chinese children. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 186-190. (レベル 3)
- 15) Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke* 2015; 46: 880-885. (レベル 5)
- 16) Hu YC, Chugh C, Jeevan D, et al. Modern endovascular treatments of occlusive pediatric acute ischemic strokes: case series and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2014; 30: 937-943. (レベル 5)
- 17) Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005; 293: 723-729. (レベル 3)
- 18) Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, et al. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003; 61: 189-194. (レベル 3)
- 19) Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011; 128: e1402-e1410. (レベル 3)
- 20) Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, et al. Perinatal arterial stroke in the preterm infant. *Semin Perinatol* 2008; 32: 344-349. (レベル 3)
- 21) Schulzke S, Weber P, Luetsch J, et al. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *J Perinat Med* 2005; 33: 170-175. (レベル 3)
- 22) Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015; 135: e1220-e1228. (レベル 3)
- 23) Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 2307-2312. (レベル 3)

## 妊娠・分娩に伴う脳血管障害

## 推奨

1. 妊娠中・分娩時・産褥期に脳卒中を疑う症状を有する場合は、頭部 CT や MRI などによる画像診断を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。脳血管障害と確定した場合は、専門的治療が可能な医療施設で治療することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
2. 妊娠に関連した脳卒中においては、原則的に母体の治療を優先し、非妊娠時と同様に脳血管疾患の存在を念頭において精査を行い、適切な治療を開始することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
3. 妊娠高血圧症候群は脳卒中の危険因子であり、産科と緊密な連絡をとり管理することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
4. 器質的脳血管病変の合併は、必ずしも妊娠の禁忌とはいえない。しかし、妊娠中に脳卒中発症のリスクが上がる可能性があり、産科、小児科と連携した管理が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解説

妊産婦脳卒中の頻度は、一般的な若年脳卒中発症率の約 3 倍とされる<sup>1)</sup>。日本脳卒中学会の全国調査では、妊産婦脳卒中の発生率は 10.2/10 万出産であった。諸外国の報告と比較すると、脳卒中発症率は低いが、病型の内訳では出血性脳卒中の占める割合が高い（73.5%）<sup>2)</sup>ことがわが国の特徴である。妊産婦脳卒中の中でも脳出血が高い死亡率と関連づけられることは（11.7～25%）、都道府県、全国、厚生労働省の調査、海外の登録データなどで報告されている<sup>3-6)</sup>。海外からの報告が主だが、産後も 6 か月から 1 年は脳卒中発症リスクが高いとされ（非妊娠女性の 1.2 倍<sup>7)</sup>、妊娠全期間中脳卒中発症のうち産褥期が 41%<sup>8)</sup>）、注意が必要である<sup>9-11)</sup>。

妊娠関連高血圧は妊産婦脳卒中の危険因子であり、本邦の全国調査では出血性脳卒中の 19.8% を占める<sup>12-15)</sup>。妊娠高血圧腎症においては 6.0～13.5/10,000 妊娠で脳卒中を発症したという報告があり、降圧療法の有用性も示唆されている<sup>16)</sup>。妊娠高血圧腎症および子癇で神経症状を有する場合、半数近くに神経画像の異常所見が見られる<sup>17,18)</sup>。妊産婦出血性脳卒中では発症から診断までの時間が予後に関連する<sup>19,20)</sup>とされており、脳卒中を疑う症状

があれば遅滞なく画像評価を行うことが望ましい。

器質的脳血管病変を合併した妊娠についての質の高い研究は存在しない。本邦の全国調査では、出血性脳卒中は脳動脈瘤（19.8%）、脳動静脈奇形（17.1%）と器質的病変が 1 位、2 位を占めている。一方で虚血性脳卒中は妊娠特有の状態に関連する可逆性脳血管収縮症候群（reversible cerebral vasoconstriction syndrome〔RCVS〕、24.3%）、静脈性梗塞（24.3%）、凝固異常（16.2%）が上位を占め、一般的な虚血性脳卒中は心原性、アテローム性、小血管性がそれぞれ 5.4%であった。分娩時の発症が中心の妊娠関連高血圧による脳卒中と比べて、器質的脳血管障害を合併する妊産婦脳卒中の発症時期には一定の傾向がない<sup>2)</sup>。

脳動静脈奇形、もやもや病などの器質的脳血管病変を有する女性において、妊娠は必ずしも禁忌とはいえない<sup>21-26)</sup>。ただし、血圧管理には十分に留意する必要がある。器質的脳血管障害を有する妊婦における分娩方法についても質の高い研究は存在しない。もやもや病における報告がほとんどだが、硬膜外麻酔の併用などで血圧呼吸管理に注意すれば、必ずしも経膈分娩は禁忌とはいえない<sup>27-32)</sup>。なお、脳動脈瘤破裂と妊娠の関連について、上述した全国調査の他に質の高い研究は見当たらなかった。



妊娠中の脳梗塞急性期血栓回収療法では、十分な防護を行うことで胎児の放射線被曝を十分に低く抑えることが可能であり<sup>33)</sup>、血栓回収療法を躊躇すべきではない。米国の大規模な検討では、脳梗塞急性期の妊産婦に対する iv-tPA 実施率 (4.4%) は非妊産婦 (7.9%) と比較して有意に低かったが、急性期血栓回収療法の実施率は妊産婦 (11.8%) と非妊産婦 (10.5%) で有意差はなく、短期成績でも有意差は見られなかった<sup>34)</sup>。

## 〔引用文献〕

- Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2017; 12: 687-697. (レベル 2)
- Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, et al. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society. *Stroke* 2017; 48: 276-282. (レベル 3)
- Foo L, Bewley S, Rudd A. Maternal death from stroke: a thirty year national retrospective review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171: 266-270. (レベル 3)
- Yoshimatsu J, Ikeda T, Katsuragi S, et al. Factors contributing to mortality and morbidity in pregnancy-associated intracerebral hemorrhage in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1267-1273. (レベル 3)
- Ohno Y, Furuhashi M, Ishikawa K, et al. Results of a questionnaire survey on pregnancy-associated stroke from 2005 to 2012 in Aichi Prefecture, Japan. *Hypertens Res Pregnancy* 2014; 2: 16-20. (レベル 2)
- Katsuragi S, Tanaka H, Hasegawa J, et al. Analysis of preventability of stroke-related maternal death from the nationwide registration system of maternal deaths in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 2097-2104. (レベル 3)
- Cheng CA, Lee JT, Lin HC, et al. Pregnancy increases stroke risk up to 1 year postpartum and reduces long-term risk. *QJM* 2017; 110: 355-360. (レベル 3)
- Ohno Y, Furuhashi M, Ishikawa K, et al. Results of a questionnaire survey on pregnancy-associated stroke from 2005 to 2012 in Aichi Prefecture, Japan. *Hypertens Res Pregnancy* 2014; 2: 16-20. (レベル 2)
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014; 370: 1307-1315. (レベル 3)
- Ban L, Sprigg N, Abdul Sultan A, et al. Incidence of First Stroke in Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age: A Population-Based Cohort Study From England. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004601. (レベル 3)
- Hovsepian DA, Sriram N, Kamel H, et al. Acute cerebrovascular disease occurring after hospital discharge for labor and delivery. *Stroke* 2014; 45: 1947-1950. (レベル 3)
- Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, et al. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 124-131. (レベル 3)
- Too G, Wen T, Boehme AK, et al. Timing and Risk Factors of Postpartum Stroke. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 70-78. (レベル 3)
- Hasegawa J, Ikeda T, Sekizawa A, et al. Maternal Death Due to Stroke Associated With Pregnancy-Induced Hypertension. *Circ J* 2015; 79: 1835-1840. (レベル 4)
- Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, et al. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society. *Stroke* 2017; 48: 276-282. (レベル 3)
- Cleary KL, Siddiq Z, Ananth CV, et al. Use of Antihypertensive Medications During Delivery Hospitalizations Complicated by Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 441-450. (レベル 3)
- Di X, Mai H, Zheng Z, et al. Neuroimaging findings in women who develop neurologic symptoms in severe preeclampsia with or without eclampsia. *Hypertens Res* 2018; 41: 598-604. (レベル 4)
- Bojja V, Keeganasseril A, Nair PP, et al. Clinical and imaging profile of patients with new-onset seizures & a presumptive diagnosis of eclampsia - A prospective observational study. *Pregnancy Hypertens* 2018; 12: 35-39. (レベル 4)
- Liang ZW, Lin L, Gao WL, et al. A clinical characteristic analysis of pregnancy-associated intracranial haemorrhage in China. *Sci Rep* 2015; 5: 9509. (レベル 4)
- Yoshimatsu J, Ikeda T, Katsuragi S, et al. Factors contributing to mortality and morbidity in pregnancy-associated intracerebral hemorrhage in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1267-1273. (レベル 3)
- Liu XJ, Wang S, Zhao YL, et al. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. *Neurology* 2014; 82: 1798-1803. (レベル 4)
- Zhu D, Zhao P, Lv N, et al. Rupture Risk of Cerebral Arteriovenous Malformations During Pregnancy and Puerperium: A Single-Center Experience and Pooled Data Analysis. *World Neurosurg* 2018; 111: e308-e315. (レベル 4)
- van Beijnum J, Wilkinson T, Whitaker HJ, et al. Relative risk of hemorrhage during pregnancy in patients with brain arteriovenous malformations. *Int J Stroke* 2017; 12: 741-747. (レベル 4)
- Liu XJ, Zhang D, Wang S, et al. Intracranial hemorrhage from moyamoya disease during pregnancy and puerperium. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 150-153. (レベル 3)
- Fluss R, Ligas BA, Chan AW, et al. Moyamoya-Related Stroke Risk During Pregnancy: An Evidence-Based Reappraisal. *World Neurosurg* 2019; 129: e582-e585. (レベル 4)
- Maragkos GA, Ascanio LC, Chida K, et al. Moyamoya disease in pregnancy: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 1711-1719. (レベル 5)
- Sato K, Yamada M, Okutomi T, et al. Vaginal Delivery under Epidural Analgesia in Pregnant Women with a Diagnosis of Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 921-924. (レベル 4)
- 細川幸希, 清澤研吉, 加藤里絵, 他. もやもや病合併妊娠症例の分娩様式に関する後方視的検討. 麻酔 2016; 65: 811-816. (レベル 4)
- 田中佳世, 田中博明, 岩永直子, 他. もやもや病合併妊娠における硬膜外鎮痛分娩の検討. 分娩と麻酔 2015; 99-103. (レベル 4)
- Tanaka H, Katsuragi S, Tanaka K, et al. Vaginal delivery in pregnancy with Moyamoya disease: Experience at a single institute. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 517-522. (レベル 4)
- Inayama Y, Kondoh E, Chigusa Y, et al. Moyamoya Disease in Pregnancy: A 20-Year Single-Center Experience and Literature Review. *World Neurosurg* 2019; 122: 684-691. e2. (レベル 4)
- 富樫嘉津恵, 佐藤朗, 三浦広志, 他. もやもや病合併妊娠は帝王切開の適応か. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2017; 53: 50-56. (レベル 4)
- Tse GH, Balian V, Charalampatou P, et al. Foetal radiation exposure caused by mechanical thrombectomy in large-vessel ischaemic stroke in pregnancy. *Neuroradiology* 2019; 61: 443-449. (レベル 4)
- Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, et al. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 723. e1-723. e11. (レベル 3)



## 脳静脈・静脈洞閉塞症

## 推 奨

1. 急性期において、未分画ヘパリンを用いた抗凝固療法が第一選択となる（推奨度 B エビデンスレベル中）。未分画ヘパリンの代わりに低分子ヘパリンの使用を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
2. ワルファリンによる経口抗凝固療法を少なくとも 3 か月以上は継続することが妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 予後不良因子を有する脳静脈洞血栓症に対する血栓溶解療法および機械的血栓回収療法（保険適用外）を行うには、十分な科学的根拠がない（推奨度 C エビデンスレベル中）。
4. 実質病変を有し脳ヘルニア徴候を認める重症例においては開頭減圧術を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
5. 痙攣を生じた場合には抗痙攣薬の投与は妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

## 解 説

脳静脈・静脈洞閉塞症に対する抗凝固療法の有用性を検証したランダム化比較試験（RCT）はわずかに 2 つしか行われていない<sup>1,2)</sup>。1991 年に行われた RCT では、非感染性の脳静脈・静脈洞閉塞症を対象とし、ヘパリン（未分画ヘパリン）静注群がプラセボ群に比して有意に機能予後および生命転帰を改善したと報告している<sup>1)</sup>。2011 年の American Heart Association (AHA) /American Stroke Association (ASA) および 2015 年の European Stroke Organization (ESO) の脳静脈洞血栓症に対するガイドラインにおいても頭蓋内出血の有無にかかわらず抗凝固療法を推奨治療としている<sup>3,4)</sup>。一方、1999 年に行われた本症に対する低分子ヘパリンの皮下注と経口抗凝固療法の後療法の転帰改善効果を検証したもう一つの RCT では、低分子ヘパリンの皮下注と経口抗凝固療法の後療法を行った群はプラセボ群より良好な転帰をとったが有意差は認めなかった<sup>2)</sup>。しかし、頭蓋内出血を伴う症例においても本治療による増悪は認められず抗凝固療法の安全性が証明された。その後未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリン治療群を対象とした RCT のメタ解析が行われ、抗凝固療法による本症の死亡率および後遺症の明らかな減少を認め、新たな症候

性頭蓋内出血も観察されなかった<sup>5)</sup>。

脳静脈・静脈洞閉塞症の治療における未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの有効性と安全性を直接比較した RCT では、未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの有効性に有意差は認めなかったが低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比べて明らかに死亡率が低かった<sup>6)</sup>。非ランダム化試験ではあるが低分子ヘパリンのほうが未分画ヘパリンに比してより有効かつ安全であることが示された<sup>7)</sup>。最近行われたメタ解析<sup>8)</sup>および 2015 年の ESO ガイドライン<sup>4)</sup>においても低分子ヘパリンの使用は勧められている。

経口抗凝固薬であるワルファリンに関しては日常臨床で広く用いられている。ヘパリンから経口抗凝固薬への切り替え時期や経口薬の継続期間に関する比較対照試験も行われていないが、経口抗凝固薬の長期投与の有益性に関する RCT が進行中である<sup>9)</sup>。前述の RCT<sup>2)</sup>ではヘパリンを 3 週間、次いで経口抗凝固薬を 10 週間使用している。抗凝固薬継続の有用性を評価する前向きコホート研究において、少なくとも 3 か月間のワルファリンの投与により 6～12 か月後の転帰（modified Rankin Scale (mRS) 0～2）は良好であった<sup>10)</sup>。脳静脈血栓症の再発や他の静脈血栓症の発症を予防するために発症から 3～12 か月間の経口抗凝固薬の継続が勧められている<sup>3,4)</sup>。また、新規経口抗凝固薬である di-

rect oral anticoagulants (DOAC) についてはリバーロキサバン<sup>11)</sup>とダビガトラン<sup>12)</sup>のケースシリーズ報告があり、主要な出血合併症および血栓症再発は認めなかった。

血栓溶解療法に関しては全身あるいはカテーテルを用いて局所的にウロキナーゼ、tissue plasminogen activator (t-PA) などを投与して良好な結果を得た報告を認める<sup>14,15)</sup>。しかしウロキナーゼ、t-PA の局所線溶療法（保険適用外）は転帰を左右する出血合併症に関連することも示されており<sup>16)</sup>、慎重な症例選択が求められる。また、ステントリトリバーや吸引カテーテルを用いた機械的血栓回収術の有効性について複数のケースシリーズで示されており<sup>17,18)</sup>、メタ解析においてもその安全性が示されている<sup>19,20)</sup>。しかし最近、脳静脈洞血栓症に対する血管内治療の有効性を比較する RCT (TO-ACT) の結果が示された<sup>21)</sup>。機能予後不良のリスクの高い脳静脈洞血栓症を対象に、通常の抗凝固療法と比べて抗凝固療法に加えて血管内治療を追加した群で 12 か月後の機能予後 (mRS 0~1) を比較したが、血管内治療の優位性は証明されなかった<sup>21)</sup>。本 RCT では 67 例という少数コホートであることや早期の静脈洞再開通の評価が行われていないなどいくつかの制限が指摘されている。

減圧開頭術の有効性に関しては特に重症の脳静脈洞血栓症において救命および予後改善が示されている<sup>22,23)</sup>、システマティックレビューにおいても重症例において救命のみならず良好な機能予後が得られる可能性が指摘されている<sup>24)</sup>。エビデンスレベルは高くないものの倫理的観点から RCT は困難であり、救命および機能予後改善効果が見込まれることから 2015 年の ESO ガイドラインにおいても強く推奨されている<sup>4)</sup>。

抗痙攣薬の投与による一次予防、二次予防の効果を支持するエビデンスはこれまでに示されていないが<sup>25)</sup>、痙攣は急性期死亡と関連するため痙攣を認める症例では抗痙攣薬の投与は必要である<sup>4,26)</sup>。

## 脳静脈・静脈洞閉塞症患者に対する直接阻害型経口抗凝固薬

脳静脈・静脈洞閉塞症患者に対する直接阻害型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) の効果についてはワルファリンと比較した臨床試験のメタ解析<sup>21)</sup>が行われ、両治療の安全性と有効性が同等であることが示された。しかし本邦では脳静脈・静脈洞閉塞症に対する DOAC の投与は認可されていない。

## 引用文献

- 1) Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600. (レベル 2)
- 2) de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-488. (レベル 2)
- 3) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-1192. (レベル 5)
- 4) Ferro JM. ESO-EAN Guideline on cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 761. (レベル 5)
- 5) Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD002005. (レベル 2)
- 6) Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: A randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1030-1036. (レベル 3)
- 7) Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010; 41: 2575-2580. (レベル 3)
- 8) Al Rawahi B, Almegren M, Carrier M. The efficacy and safety of anticoagulation in cerebral vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018; 169: 135-139. (レベル 3)
- 9) Miranda B, Aaron S, Arauz A, et al. The benefit of EXtending oral antiCOAgulation treatment (EXCOA) after acute cerebral vein thrombosis (CVT): eXCOA-CVT cluster randomized trial protocol. *Int J Stroke* 2018; 13: 771-774. (レベル 2)
- 10) Sartori MT, Zampieri P, Barbar S, et al. A prospective cohort study on patients treated with anticoagulants for cerebral vein thrombosis. *Eur J Haematol* 2012; 89: 177-182. (レベル 3)
- 11) Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke* 2014; 45: 2469-2471. (レベル 4)
- 12) Mendonça MD, Barbosa R, Cruz-e-Silva V, et al. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke* 2015; 10: 1115-1118. (レベル 4)
- 14) Viegas LD, Stolz E, Canhão P, et al. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 43-50. (レベル 4)
- 15) Stam J, Majoie CB, van Delden OM, et al. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2008; 39: 1487-1490. (レベル 4)
- 16) Dentali F, Squizzato A, Gianni M, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis: a systematic review of the lit-

- erature. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1055–1062. (レベル 1)
- 17) Siddiqui FM, Banerjee C, Zuurbier SM, et al. Mechanical thrombectomy versus intrasinus thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis: a non-randomized comparison. *Interv Neuroradiol* 2014; 20: 336–344. (レベル 4)
  - 18) Ma J, Shui S, Han X, et al. Mechanical thrombectomy with Solitaire AB stents for the treatment of intracranial venous sinus thrombosis. *Acta Radiol* 2016; 57: 1524–1530. (レベル 4)
  - 19) Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke* 2015; 46: 1263–1268. (レベル 3)
  - 20) Ilyas A, Chen CJ, Raper DM, et al. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1086–1092. (レベル 3)
  - 21) Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, et al. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 966–973. (レベル 2)
  - 22) Théaudin M, Crassard I, Bresson D, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke* 2010; 41: 727–731. (レベル 4)
  - 23) Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, et al. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 995–1000. (レベル 4)
  - 24) Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011; 42: 2825–2831. (レベル 3)
  - 25) Price M, Günther A, Kwan JS. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD005501. (レベル 3)
  - 26) Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, et al. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008; 39: 1152–1158. (レベル 3)
  - 追 1) Gaurav N, Sanjeev K, Riway B, et al. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2022; 145: 10–23. (レベル 2)

## 可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS)

## 推 奨

1. 可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS) では原因となる薬剤を直ちに中止し、誘因となる行為を数日～数週間避けることは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。
2. RCVS の重症例では血管内治療を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
3. RCVS による脳梗塞に対して慢性期の再発予防に抗血栓療法は勧められない (推奨度 D エビデンスレベル低)。
4. RCVS に対してステロイドは使用しないよう勧められる (推奨度 E エビデンスレベル低)。

## 解 説

可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCVS) に関してはランダム化比較試験 (RCT)、システマティックレビュー、メタ解析はなく、症例報告レベルにとどまる。

国際頭痛分類第 3 版<sup>1)</sup>では、RCVS は労作、ヴァルサルヴァ手技、感情、入浴・シャワー、屈伸、性行為がしばしば引き金になり、典型的には 1～2 週間雷鳴頭痛を繰り返すため、この期間はこれらの誘発行為を避けて安静にする。

RCVS は自然発生的に発症することもあるが、妊娠中の子癩前症に合併することもある<sup>2)</sup>。出産後女性では産褥期の発症が多く、多くの症例が出産 1～2 週以内に発症していた<sup>2-5)</sup>。また、産褥期発症の RCVS では硬膜外麻酔、出血 (帝王切開)、授乳の抑制、産後うつが原因との報告もある<sup>2,6)</sup>。

大麻<sup>7-10)</sup>、コカイン<sup>7,10)</sup>、アンフェタミン、メタンフェタミン (MDMA)<sup>11)</sup>といった覚醒剤などの違法薬物の使用歴、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI)<sup>12-14)</sup>、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (selective-noradrenaline reuptake inhibitors : SNRI)<sup>13)</sup>といった抗うつ薬、エフェドリン<sup>15)</sup>などの  $\alpha$  交感神経刺激薬、トリプタン<sup>12,16)</sup>、エルゴタミン製剤、セロトニン作動薬 (タンドスピロン、ミルタザピンなどの抗不安薬、ガスモチンなど)、免疫グロブリン製剤<sup>17)</sup>、インターフェロン  $\alpha$  製剤<sup>7)</sup>、シクロホスファミド、タクロリムス<sup>18)</sup>、

フィンゴリモド<sup>19)</sup>など免疫抑制薬の服用歴、ニコチンパッチ<sup>7)</sup>、朝鮮人参<sup>15)</sup>・ハーブなどの薬草の使用歴、大量飲酒<sup>7)</sup>がないか必ず確認し、該当していれば直ちに中止する。赤血球輸血の副作用として生じることもある<sup>20,21)</sup>。

RCVS の治療については症例報告やエキスパート・オピニオンに止まり、RCT はこれまで行われていない<sup>13)</sup>。

RCVS に対するステロイド投与は、短期間であっても有効でないばかりか、かえって症候を悪化させるという報告があり、使用しないことが勧められる<sup>12,13,31)</sup>。

## RCVS 患者に対する血管拡張薬

血管攣縮に対する拡張薬として、わが国ではニカルジピン<sup>23)</sup>、ベラパミル<sup>24,25)</sup>、硫酸マグネシウム<sup>2,5,26)</sup>が用いられることがあるが、わが国では保険適用外である。

## 〔引用文献〕

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia 2018; 38: 1-211. (レベル 2)
- 2) Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. Arch Neurol 2004; 61: 411-416. (レベル 4)
- 3) Fugate JE, Wijdicks EF, Parisi JE, et al. Fulminant postpartum cerebral vasoconstriction syndrome. Arch Neurol 2012; 69:



- 111-117. (レベル 4)
- 4) Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275: 67-77. (レベル 4)
  - 5) Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocrit Care* 2005; 3: 91-97. (レベル 4)
  - 6) Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1417-1421. (レベル 3)
  - 7) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007; 130: 3091-3101. (レベル 4)
  - 8) Wolff V, Lauer V, Rouyer O, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011; 42: 1778-1780. (レベル 4)
  - 9) Wolff V, Armspach JP, Lauer V, et al. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap headache: a variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 31-38. (レベル 4)
  - 10) Martin K, Rogers T, Kavanaugh A. Central nervous system angiopathy associated with cocaine abuse. *J Rheumatol* 1995; 22: 780-782. (レベル 4)
  - 11) Hu CM, Lin YJ, Fan YK, et al. Isolated thunderclap headache during sex: Orgasmic headache or reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1349-1351. (レベル 4)
  - 12) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011; 68: 1005-1012. (レベル 4)
  - 13) Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 906-917. (レベル 3)
  - 14) Singhal AB, Caviness VS, Begleiter AF, et al. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002; 58: 130-133. (レベル 4)
  - 15) Imai N, Yagi N, Konishi T, et al. Ischemic Stroke Associated with Cough and Cold Preparation Containing Methylephedrine and Supplement Containing Chinese Herbal Drugs. *Intern Med* 2010; 49: 335-338. (レベル 4)
  - 16) Yoshioka S, Takano T, Ryuji F, et al. A pediatric case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome with cortical subarachnoid hemorrhage. *Brain Dev* 2012; 34: 796-798. (レベル 4)
  - 17) Doss-Esper CE, Singhal AB, Smith MS, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy, cerebral vasoconstriction, and strokes after intravenous immune globulin therapy in guillain-barre syndrome. *J Neuroimaging* 2005; 15: 188-192. (レベル 4)
  - 18) Inamo J, Kikuchi J, Suzuki K, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome triggered by tacrolimus mimicked neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2019; 3: 119-123. (レベル 4)
  - 19) Kraemer M, Weber R, Herold M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis three months after childbirth. *Mult Scler* 2015; 21: 1473-1475. (レベル 4)
  - 20) Boughammoura A, Touzé E, Oppenheim C, et al. Reversible angiopathy and encephalopathy after blood transfusion. *J Neurol* 2003; 250: 116-118. (レベル 4)
  - 21) Liang H, Xu Z, Zheng Z, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome following red blood cells transfusion: a case series of 7 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 47. (レベル 4)
  - 23) Liu HY, Fuh JL, Lirng JF, et al. Three paediatric patients with reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Cephalalgia* 2010; 30: 354-359. (レベル 4)
  - 24) Oz O, Demirkaya S, Bek S, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: case report. *J Headache Pain* 2009; 10: 295-298. (レベル 4)
  - 25) Marsh EB, Ziai WC, Llinas RH. The Need for a Rational Approach to Vasoconstrictive Syndromes: Transcranial Doppler and Calcium Channel Blockade in Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Case Rep Neurol* 2016; 8: 161-171. (レベル 4)
  - 26) 金子知香子, Shakespear Norshalena, 土屋真理夫, 他. 妊娠後期可逆性脳血管攣縮症候群の1例とマグネシウム治療の考察. *脳卒中* 2014; 36: 333-336. (レベル 4)
  - 31) French KF, Hoesch RE, Allred J, et al. Repetitive use of intra-arterial verapamil in the treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 174-176. (レベル 4)

## 8 片頭痛

## 片頭痛

## 推 奨

1. 前兆のある女性の片頭痛患者には禁煙が勧められる (推奨度 A エビデンスレベル中)。
2. 前兆のある女性の片頭痛患者には経口避妊薬、特にエストロゲン含有製剤は避け代替療法を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. 片頭痛の頻度が脳卒中と関連しているため、頻度が多い場合は予防療法を加味するなどして頻度の減少に努めることは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。

## 解 説

## 1. 片頭痛と虚血性脳卒中

片頭痛、前兆の有無、年齢、喫煙、経口避妊薬と虚血性脳卒中について、1966 年から 2004 年 6 月までの 11 の症例対照研究、3 つのコホート研究、1 つの横断研究のシステマティックレビュー / メタ解析<sup>1)</sup>、2009 年 1 月までの 13 の症例対照研究、10 のコホート研究、2 つの横断研究のシステマティックレビュー / メタ解析<sup>2)</sup>、2009 年 2 月までの 13 の症例対照研究、8 つのコホート研究のメタ解析<sup>3)</sup>によると、45 歳未満の前兆のある女性の片頭痛患者では虚血性脳卒中発症リスクが 2 倍、喫煙、経口避妊薬使用では 7~9 倍、片頭痛の発作頻度と虚血性脳卒中についての研究<sup>4-6)</sup>によると、50 歳未満の前兆のある女性の片頭痛患者では年 12 回超の片頭痛発作で 2~10 倍に増大した。しかし、その年齢層の虚血性脳卒中年間発症率は 5~10 人 / 人口 10 万人当たりと絶対数が極めて少なく<sup>7)</sup>、予防薬を用いるなどして片頭痛発作回数を月 1 回以下にコントロールして禁煙し、ピルを使用しないことが勧められる。2014 年の米国心臓協会の脳卒中治療ガイドライン<sup>8)</sup>では、禁煙は class I、エビデンスレベル B<sup>2,9)</sup>、ピル使用回避は class II b、エビデンスレベル B<sup>2)</sup>、片頭痛発作頻度減少は class II b、エビデンスレベル C<sup>6,10)</sup>である。

## 2. 片頭痛と出血性脳卒中

2010 年米国 WHS を用いた研究では、45 歳以上の前兆のある片頭痛患者は出血性脳卒中のハザード比が有意に高かった<sup>11)</sup>。2013 年 3 月までの 4 つの症例対照研究と 4 つのコホート研究のメタ解析

でも片頭痛患者は非片頭痛患者に比べて出血性脳卒中に対する影響度が有意に高かった<sup>12)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63. (レベル 1)
- 2) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914. (レベル 1)
- 3) Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612-624. (レベル 1)
- 4) Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 747-750. (レベル 3)
- 5) MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438-2445. (レベル 3)
- 6) Kurth T, Schürks M, Logroscino G, et al. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 73: 581-588. (レベル 3)
- 7) Bousser MG, Conard J, Kittner S, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 2000; 20: 155-156. (レベル 3)
- 8) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754-3832. (レベル 5)
- 9) Kurth T, Diener HC, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: subgroup analyses in the Women's Health Study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1106-1115. (レベル 3)
- 10) Schürks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, migraine features, and cardiovascular disease. *Headache* 2010; 50: 1031-1040. (レベル 2)
- 11) Kurth T, Kase CS, Schürks M, et al. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c3659. (レベル 3)
- 12) Sacco S, Ornello R, Ripa P, et al. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 3032-3038. (レベル 1)

## 脳アミロイド血管症

## 推奨

1. 脳アミロイド血管症に関連する脳出血に対する血腫吸引術を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
2. 脳アミロイド血管症が疑われ、高血圧を呈する患者に対して降圧療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
3. 脳葉型出血の既往があり、脳アミロイド血管症が強く示唆される場合、合併する虚血性心血管イベントの発症リスクが著しく高ければ、脳出血のリスクが増加する可能性を十分に検討した上で、抗凝固療法や抗血小板療法を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. 主に亜急性性白質脳症の病像を呈する脳アミロイド血管症関連血管炎あるいは炎症では、免疫抑制薬投与が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

## 解説

脳アミロイド血管症に関連する脳出血に対して外科的処置（血腫吸引術、ドレナージ、脳室-腹腔シャント、生検、脳葉切除術など）を行い、その手術が原因で脳出血が再発したとする報告<sup>1)</sup>や手術例の54%が転帰良好であったとする報告<sup>2)</sup>がある一方で、急性期に血腫吸引術を行い、転帰不良であった複数例の報告もある<sup>3)</sup>。脳外科手術を受け病理学的に脳アミロイド血管症と診断した後ろ向き検討では、22%の症例で術後に再出血を認め、16%が死亡しており、他の原因による脳出血の手術結果と同様の結果であった<sup>4)</sup>。脳室内出血と75歳以上であることによって、手術後の死亡率は増加した<sup>4)</sup>。葉型出血に対して血腫除去術を行った検討では、13%は退院前に死亡したが、47%は6～12か月後の診察で良好な転帰を示した<sup>5)</sup>。14文献278例のシステマティックレビューでは、術後の死亡率は25%で、高齢、脳室内出血、術前の認知症が転帰不良因子であった<sup>5)</sup>。

多施設にてランダム化された2群の脳血管障害患者に対して、降圧薬とプラセボの投与を行った6,105例を平均3.9年間観察したPROGRESSのサブグループ解析では、16例の脳アミロイド血管症に関連した脳出血を認め、降圧療法によって脳出血の危険度が減少した<sup>6)</sup>。

脳アミロイド血管症の確定診断には病理学的検討

が必要であるが、MRIやCTを用いた診断基準が提唱されている（modified Boston criteria<sup>7)</sup>。本診断基準では、1) 脳葉、皮質あるいは皮質下に限局する多発性出血（脳出血、微小出血、小脳出血はあっても良い）や皮質脳表ヘモジデリン沈着症（限局あるいは散在）の存在、2) 年齢55歳以上、さらに3) その他の出血原因を認めない、ときに臨床的にほぼ確実な脳アミロイド血管症（probable）と診断される。また、1) 脳葉、皮質あるいは皮質下に限局する単発性出血の際には、前述した2)と3)を満たすときに脳アミロイド血管症の疑い（possible）と診断される。さらに脳アミロイド血管症の診断や出血の原因精査に<sup>11</sup>C-Pittsburgh compound B (PiB)-PETやFlorbetapir-PETが有用とする報告がある<sup>8,9)</sup>。皮質脳表ヘモジデリン沈着症は非外傷性皮質性くも膜下出血と関連し、一過性局所神経脱落徴候（transient focal neurological episode: TFNE）との関連が示唆されている<sup>10,11)</sup>。

アポリポ蛋白E (ApoE) ε2は脳出血の危険因子であり<sup>12-14)</sup>、脳出血再発リスクも高い<sup>13,15)</sup>。皮質・皮質下微小出血を有する症例では背景に脳アミロイド血管症の可能性を考え、血栓溶解療法により遠隔出血を来すおそれがあるため注意を要する<sup>16)</sup>。皮質脳表ヘモジデリン沈着症を有する患者では脳アミロイド血管症関連脳出血が多く、疾患の進行との関連が示されている<sup>17-19)</sup>。同様に円蓋部くも膜下出血を



認める患者は症候性脳出血のリスクが高いとされる<sup>20)</sup>。これらの画像所見を有する患者では出血性病変の出現に注意を要する<sup>21)</sup>。脳アミロイド血管症においてはその画像所見が重度であるほど、再出血のリスクが高い。特に MRI 画像を用いたスコアリングが出血予測に有用との報告があり、皮質脳表へモジデリン沈着症と半月円中心における血管周囲腔の拡大が出血と相関するとされる<sup>22)</sup>。特に皮質型脳表へモジデリン沈着症は局所性病変よりも播種性病変を呈するときに出血リスクが高く注意を要する<sup>23)</sup>。

一方、血栓溶解療法後に脳出血を来して組織学的検討が行われた症例による検討では、同年代での脳アミロイド血管症の割合に比較して高率であった<sup>24)</sup>。また、脳梗塞発症 3 時間以内に血栓溶解療法を受けて脳出血を認めた例では、脳出血を認めなかった例やコントロール症例と比較して有意に皮質の PiB-PET の集積が高かった<sup>24)</sup>。また、65 歳以上のワルファリン内服中の脳出血例の 69% が脳葉型出血であり、脳葉型出血の 64% に脳アミロイド血管症を認めた<sup>25)</sup>。さらに、脳アミロイド血管症による脳葉型出血患者を対象とした研究では、アスピリン内服も脳葉型出血の再発の独立した危険因子であった<sup>26)</sup>。

脳アミロイド血管症に関連する炎症では、病理学的に血管周囲あるいは血管壁内の炎症所見がみられ、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬によって臨床症候が改善した症例群が報告されている<sup>27-31)</sup>。脳アミロイド血管症に関連する炎症の診断には画像や髄液所見が参考となる。MRI 画像においては葉型微小出血を多く認めること、大脳白質への浸潤影、脳軟膜の造影所見などの特徴が挙げられる<sup>29,30)</sup>。また、髄液所見ではアミロイド  $\beta$  抗体の検出や、IgG index、IL-8 値が診断の一助となる可能性がある<sup>31)</sup>。

## 〔引用文献〕

- Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, et al. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1991; 22: 456-461. (レベル 4)
- Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, et al. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 29-33. (レベル 4)
- Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, et al. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991; 29: 712-718. (レベル 4)
- Petridis AK, Barth H, Buhl R, et al. Outcome of cerebral amyloid angiopathic brain haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 889-895. (レベル 4)
- Zhang Y, Wang X, Schultz C, et al. Postoperative outcome of cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage: case series and systematic review. *Neurosurgery* 2012; 70: 125-130. (レベル 4)
- Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2010; 41: 394-396. (レベル 3)
- Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018; 49: 491-497. (レベル 5)
- Baron JC, Farid K, Dolan E, et al. Diagnostic utility of amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related symptomatic intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 753-758. (レベル 3)
- Gurol ME, Becker JA, Fotiadis P, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2016; 87: 2043-2049. (レベル 3)
- Charidimou A, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Acute convexity subarachnoid haemorrhage and cortical superficial siderosis in probable cerebral amyloid angiopathy without lobar haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 397-403. (レベル 3)
- Calviere L, Cuvinciu V, Raposo N, et al. Acute Convexity Subarachnoid Hemorrhage Related to Cerebral Amyloid Angiopathy: Clinicoradiological Features and Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1009-1016. (レベル 3)
- Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a populationbased study. *Stroke* 2002; 33: 1190-1195. (レベル 2)
- Tzourio C, Arima H, Harrap S, et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology* 2008; 70: 1322-1328. (レベル 2)
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology* 2015; 84: 1206-1212. (レベル 2)
- O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240-245. (レベル 2)
- Prats-Sánchez L, Camps-Renom P, Sotoca-Fernández J, et al. Remote Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis: Results From a Multicenter Study. *Stroke* 2016; 47: 2003-2009. (レベル 3)
- Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2017; 88: 1607-1614. (レベル 3)
- Wollenweber FA, Opherk C, Zedde M, et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2019; 92: e792-e801. (レベル 3)
- Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke* 2019; 50: 954-962. (レベル 3)
- Wilson D, Hostettler IC, Ambler G, et al. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol* 2017; 264: 664-673. (レベル 3)
- Ni J, Auriel E, Jindal J, et al. The characteristics of superficial siderosis and convexity subarachnoid hemorrhage and clinical relevance in suspected cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 278-286. (レベル 3)
- Boulouis G, Charidimou A, Pasi M, et al. Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers. *J Neurol Sci* 2017; 380: 64-67. (レベル 3)
- Charidimou A, Boulouis G, Greenberg SM, Viswanathan Anand. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis. *Neurology* 2019; 93: e2192-e2202. (レベル 2)
- McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484-492. (レベル 4)
- Ly JV, Rowe CC, Villemagne VL, et al. Cerebral beta-amyloid detected by Pittsburgh compound B positron emission tomography predisposes to recombinant tissue plasminogen activator-related hemorrhage. *Ann Neurol* 2010; 68: 959-962. (レベル 3)
- Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, et al. Warfarin-associated



- hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947–951. (レベル 3)
- 26) Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75: 693–698. (レベル 3)
- 27) Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Inflammation: Report of 3 Cases and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2039–2048. (レベル 2)
- 28) Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke* 2018; 13: 257–267. (レベル 2)
- 29) Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, A. beta.-Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy -Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3613. (レベル 3)
- 30) Renard D, Tatu L, Collombier L, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: Comparison of Hemorrhagic and DWI MRI Features. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: 1113–1121. (レベル 3)
- 31) Kimura A, Takemura M, Saito K, et al. Comparison of cerebrospinal fluid profiles in Alzheimer's disease with multiple cerebral microbleeds and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Neurol* 2017; 264: 373–381. (レベル 4)

## 血管性認知症

## 推 奨

1. 高血圧症患者、脳梗塞患者、一過性脳虚血発作患者に対する降圧療法による、血管性認知症の発症予防と進展抑制の有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。
2. スタチン投与による、血管性認知症の発症予防と進展抑制の有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 脳梗塞後の意欲低下に対してはニセルゴリンの投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解 説

血管性認知症の発症予防と進展抑制には、血管性危険因子の厳格な管理が有効とされている<sup>1)</sup>。管理・治療すべき血管性危険因子として、高血圧、2型糖尿病、高血糖、高インスリン血症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、運動不足、過度の飲酒、肥満、喫煙に加えて、脳卒中の既往、心房細動、鬱血性心不全、冠動脈疾患、慢性腎臓病、末梢動脈疾患などが挙げられる。

中年期の血圧管理が老年期の認知機能に影響を及ぼすことは数多くの疫学研究から示唆されている。高齢者収縮期高血圧患者を対象に行われた大規模臨床試験 Syst-Eur<sup>1)</sup>では、カルシウム拮抗薬（ニトレンジピン）投与群で血管性認知症を含めた認知症発症率が対照群よりも55%に低減し、さらに対照群では観察期間中に認知機能の低下がみられたが、実薬群では軽度ながら改善した。70歳以上の高血圧患者を対象にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensinⅡ receptor blocker：ARB）（カンデサルタン）の降圧治療の有用性を検証した大規模臨床試験 SCOPE<sup>2)</sup>では、mini-mental state examination（MMSE）が24～28点の症例において認知機能の低下と脳卒中発症のリスクを低減させた。厳格降圧（収縮期血圧120 mmHg未満）と通常降圧（140 mmHg未満）の認知症発症数への影響を調べた SPRINT MIND では、厳格降圧群で1,000人年当たり7.2例、標準降圧群で8.6例（ハザード比0.83）であったが、有意ではなかった。副次評価項目の軽度認知障害（同0.81）および軽

度認知障害と認知症疑いの複合転帰（同0.85）のリスクは有意に低下した<sup>3)</sup>。脳血管障害の既往がない高血圧患者に対する薬物療法は認知機能低下を抑制する可能性が示されている<sup>4)</sup>。脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作の二次予防を目的とした大規模臨床試験 PROGRESS<sup>4)</sup>において、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬（ペリンドプリル）および利尿薬（インダパミド）を投与した患者群では、脳卒中の再発が有意に抑制され、さらに血管性認知症およびアルツハイマー病の発症が有意に少なく、認知機能低下を示した症例も有意に少なかった。以上の結果より、血圧の厳格な管理は脳卒中の再発を抑制するのみならず、認知機能の低下や認知症の発症を予防すると考えられている。同様にその他の降圧薬を用いた大規模臨床試験においても、実薬群において血管性認知症を含めた認知症の発症が抑制されるという結果が報告されている<sup>5-8)</sup>。しかしながら、こうした大規模臨床試験のメタ解析の結果、認知症発症のリスク軽減効果は強くないこと、より長期の検討が必要であることが指摘されている<sup>8-10)</sup>。スタチンによる認知症の発症抑制効果に関しては、アルツハイマー病に対する発症抑制効果に対して否定的な報告<sup>11)</sup>もあるが、いわゆるストロングスタチンを用いた介入研究では肯定的な報告<sup>12,13)</sup>が相次いでいる。血管性認知症に対してスタチンが発症抑制効果を示す報告<sup>14)</sup>があり、虚血性脳卒中患者においては降圧療法と抗血栓療法にスタチンを加えた併用療法が認知機能低下を抑制する効果を示すと報告されている<sup>15)</sup>。

コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルは National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) の診断基準に沿って診断された血管性認知症において、二重盲検無作為割付臨床試験<sup>16-20)</sup>で、プラセボ群に対して認知機能の有意な改善が認められた。ガランタミンも同様に、二重盲検無作為割付臨床試験<sup>18,20-23,追2)</sup>で、血管性認知症および脳血管障害を有するアルツハイマー病においてプラセボ群と比較して有意な改善が得られた。アルツハイマー病を合併した血管性認知症の中核症状の治療には、ドネペジル、ガランタミン、およびメマンチン、リバスチグミンの投与を考慮しても良い。

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬のメマンチンも、ガランタミンと同様に、二重盲検無作為割付臨床試験<sup>25-27)</sup>で、血管性認知症および脳血管障害を有するアルツハイマー病においてプラセボ群と比較して有意な改善が得られた。メマンチンは認知機能障害、気分、不安に対し効果が認められている<sup>28,追3)</sup>。

ニセルゴリンは、血管性認知障害の認知機能の改善に有用性が示され<sup>29)</sup>、わが国では「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対して保険適用を有する。nimodipine (本邦未承認) も複数の臨床試験の結果<sup>30)</sup>から、血管性認知症と混合型認知症の治療に有用性が示された。イチョウ葉エキス (Ginkgo biloba) は血管性認知症を含む認知症の治療に有効性ありとの報告がある<sup>31)</sup>。抑肝散は少数例の臨床試験<sup>32,33)</sup>で行動心理症状の改善に有効であった。

## 〔引用文献〕

- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351. (レベル 2)
- Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular Outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052-1059. (レベル 2)
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 553-561. (レベル 2)
- 追1) Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, et al. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2021: CD004034. (レベル 2)
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-1075. (レベル 2)
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863-868. (レベル 2)
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1999; 12: 1130-1134. (レベル 2)
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177-185. (レベル 2)
- Zhuang S, Li J, Wang X, et al. Renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs and risk of vascular cognitive impairment: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2016; 615: 1-8. (レベル 2)
- McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004034. (レベル 1)
- van Middelaar T, van Vught LA, van Gool WA, et al. Blood pressure-lowering interventions to prevent dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 36: 1780-1787. (レベル 1)
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003160. (レベル 1)
- Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short-and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213-1221. (レベル 2)
- Chou CY, Chou YC, Chou YJ, et al. Statin use and incident dementia: a nationwide cohort study of Taiwan. *Int J Cardiol* 2014; 173: 305-310. (レベル 3)
- Suribhatla S, Dennis MS, Potter JF. A study of statin use in the prevention of cognitive impairment of vascular origin in the UK. *J Neurol Sci* 2005; 229-230. (レベル 3)
- Douiri A, McKeivitt C, Emmett ES, et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation* 2013; 128: 1341-1348. (レベル 3)
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479-486. (レベル 2)
- Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004395. (レベル 1)
- Gorelick PB, Sackner A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672-2712. (レベル 5)
- Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 338-344. (レベル 2)
- Chen YD, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia: An Updated Meta-Analysis. *Eur Neurol* 2016; 75: 132-141. (レベル 2)
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290. (レベル 2)
- Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD004746. (レベル 1)
- Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: randomized trial. *Neurology* 2007; 69: 448-458. (レベル 2)
- 追2) Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021: CD013306. (レベル 1)

- 25) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stofler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839. (レベル 2)
- 26) Wilcock G, Mobius HJ, Stofler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297-305. (レベル 2)
- 27) Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 782-792. (レベル 2)
- 28) McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019: CD003154. (レベル 1)
- 追3) McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019: CD003154. (レベル 1)
- 29) Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol* 1999; 6: 313-322. (レベル 2)
- 30) Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000147. (レベル 2)
- 31) Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56. (レベル 2)
- 32) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 248-252. (レベル 3)
- 33) Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, et al. Effects of yokukan-san on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: an open-label trial. *Phytomedicine* 2012; 19: 524-528. (レベル 3)



## 12-1 凝固亢進状態（Trousseau 症候群ほか）

## 推奨

1. 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防に、抗体価等から再発リスクを踏まえた上で、第一選択としてアスピリンではなくワルファリンの投与を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。  
直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）に関してはワルファリンと比較して脳梗塞再発を抑制できない可能性があり、使用を勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。
2. 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防において、全身性エリテマトーデス（SLE）合併例では副腎皮質ステロイドの投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 高ホモシステイン血症には、脳梗塞再発予防目的に葉酸を使用することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. 先天性血栓性素因に対する脳梗塞の再発予防では、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) 2.0～3.0 のワルファリン療法を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
5. Trousseau 症候群（cancer associated thrombosis の一病型）に対する脳梗塞の再発予防では、原疾患の治療に加え抗凝固療法を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

抗リン脂質抗体は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。脳卒中患者の IgG 抗カルジオリピン抗体の陽性率は、8.2～9.7%と高い<sup>1,2)</sup>。高血圧、糖尿病、脂質異常症などの危険因子を認めない症例では、抗体陰性群 15.4%に比べて、抗体陽性群 36.4%と有意に高い<sup>3)</sup>。抗体陽性者は、脳梗塞の発症率が陰性者の 2.31～4 倍である<sup>2,4,5)</sup>。抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞再発率は、1.4 年間の経過観察で 9.4%<sup>6)</sup>、1.1 年間の経過観察で 35%<sup>7)</sup>と高い。また、抗リン脂質抗体の複数陽性例（ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta$ 2-GP I 抗体の 3 種がすべて陽性など）、ループス抗凝固因子の陽性例、抗体価高値例などにおいて脳血管イベントの再発が多いことが報告されている<sup>追1-追3)</sup>。

抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防の検討では、抗凝固療法、特にビタミン K 拮抗薬であるワルファリンの内服が行われることが多い。しかしワルファリンの有効性・治療目標に関するエビデン

スにおいては必ずしも一定の見解は得られていない。治療目標では高用量ワルファリン（prothrombin time-international normalized ratio [PT-INR] 3.0 以上）が低用量ワルファリン（PT-INR 3.0 未満）およびアスピリンに比べて、より有効である<sup>8,9)</sup>とする報告がある一方で、高用量ワルファリン（PT-INR 3.0 以上）は通常量（PT-INR 2.0～3.0）と比較し虚血の再発予防に有意差なく出血のみが増多したとする報告もある<sup>追4)</sup>。アスピリン単独投与とアスピリン＋ワルファリン併用療法の再発予防効果を比較した小規模ランダム化比較試験（RCT）では、ワルファリン併用群のほうが抗リン脂質抗体症候群の脳梗塞再発予防に優れているという結果が得られている<sup>10)</sup>。一方、ワルファリンの有用性に有意差がない<sup>追4)</sup>とする報告もあり、一定の見解は得られていない。

直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）とワルファリンをはじめとしたビタミン K 阻害薬（VKA）との RCT ではいずれも DOAC で脳梗塞など血栓性イベントの増多を認めており<sup>14-16)</sup>、抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞再発予防に DOAC は推奨されない。

副腎皮質ステロイドは、一時的に抗体価を低下させるが、脳梗塞の再発予防効果は明らかではない。ただし、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）合併例では使用される<sup>17,18)</sup>。

高ホモシステイン血症は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告がある一方で<sup>19)</sup>否定的な報告もある<sup>20)</sup>。葉酸補充の効果に関しても一定の見解は得られておらず、脳卒中の初回発症を減少し、一次予防における有効性が示唆されたとするメタ解析の報告から<sup>21)</sup>心血管疾患のリスク低下は認めなかったとする報告もある<sup>22)</sup>。

先天性血栓性素因が脳梗塞や一過性脳虚血発作（TIA）の発症リスクを高めるかについては明確なエビデンスはない。アンチトロンビン-Ⅲ、プロテインC、プロテインS、およびプラスミノゲン異常症および欠乏症<sup>23)</sup>、第5凝固因子Leiden、プロトロンビンG20210Aの遺伝子変異などで動脈性脳梗塞との関連が疑われているが、多くは症例報告、症例対照研究の域にとどまっている<sup>24)</sup>。複数の症例対照研究のメタ解析でも、これら先天性血栓性素因と脳梗塞発症の関連を明確に示せていない<sup>24)</sup>。また、これら先天性血栓性素因は静脈血栓のリスクと考えられており、抗凝固療法が行われるが、動脈性の血栓における抗凝固療法の効果を検討したRCTは行われていない。

悪性腫瘍に随伴する脳卒中は、CAT（cancer associated thrombosis）の一病型である。わが国ではTrousseau症候群という名称が用いられているが、国際的に明確な診断基準がない。傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome）の一つでもある。凝固系の活性化に伴う播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）や非細菌性血栓性心内膜炎（non-bacterial thrombotic endocarditis：NBTE）などが脳梗塞の発症誘因となると考えられており、再発予防には抗凝固療法を行う<sup>25)</sup>。ワルファリン投与中にもかかわらず脳梗塞の再発を来した症例も報告されており、ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドが再発予防に有用とされている<sup>26,27)</sup>。ヘパリンカルシウムの皮下注により、長期間の管理が可能であったとの報告もある<sup>28)</sup>。一方で低分子ヘパリン（エノキサパリン）とアスピリンを比較したRCTにおける脳梗塞の再発予防に関する有意差がなかったとする報告もあり<sup>29)</sup>、現時点で抗凝固療法の優位性を報告したエビデンスレベルの高い報告はない。

## 引用文献

- 1) Hess DC, Krauss J, Adams RJ, et al. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991; 41: 525-528. (レベル4)
- 2) Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993; 43: 2069-2073. (レベル4)
- 3) 北川泰久, 岡安裕之, 松岡康夫, 他. 脳梗塞における抗カルジオリピン抗体に関する検討. *臨床神経学* 1991; 31: 391-395 (レベル4)
- 4) Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). *Neurology* 1997; 48: 91-94. (レベル4)
- 5) Tuhim S, Rand JH, Wu XX, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999; 30: 1561-1565. (レベル4)
- 6) Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1990; 21: 1268-1273. (レベル4)
- 7) Levine SR, Brey RL, Joseph CL, et al. Risk of recurrent thrombo-embolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1992; 23: 129-132. (レベル4)
- 追1) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-1057. (レベル1)
- 追2) Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-218. (レベル1)
- 追3) Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296-1304. (レベル5)
- 8) Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-308. (レベル4)
- 9) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997. (レベル4)
- 追4) Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD012169. (レベル1)
- 10) Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2009; 7: 15-18. (レベル2)
- 14) Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365-1371. (レベル2)
- 15) Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: a Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019; 171: 685-694. (レベル2)
- 16) Cortés-Hernández J, Sáez-Comet L, Mestre AR, et al. Rivaroxaban versus warfarin as secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome: a randomized, multicenter, open-label, clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 183. (レベル2)
- 17) Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, et al. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983; 1: 1361-1363. (レベル4)
- 18) Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313: 1322-1326. (レベル4)
- 19) He Y, Li Y, Chen Y, et al. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1158-1165. (レベル3)
- 20) Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al. Relation of serum

- homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19. (レベル 4)
- 21) Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-1882. (レベル 1)
- 22) Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1622-1631. (レベル 1)
- 23) 猪原匡史, 田中晴夫, 西村洋. 虚血性脳血管障害で発症した先天性 protein C 欠乏症の 2 症例. *脳卒中* 1996; 18: 338-342. (レベル 4)
- 24) Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010; 41: 2985-2990. (レベル 4)
- 25) 内山真一郎. 【傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩】障害部位・病態による臨床病型 トルーソー症候群. *日本内科学会雑誌* 2008; 97: 1805-1808. (レベル 4)
- 26) 茂木正樹, 藤澤睦夫, 山下史朗, 他. 膵臓癌に合併した Trousseau 症候群と考えられた 1 例. *脳卒中* 2011; 33: 583-589. (レベル 4)
- 27) 西脇知永, 永松晋作, 菊井祥二. 再発を繰り返した Trousseau 症候群の 1 例. *神経内科* 2008; 69: 490-493. (レベル 4)
- 28) 上浪健, 森雅秀, 木村紀久, 他. Trousseau 症候群を伴った肺癌の 1 例. *日本呼吸器学会誌* 2012; 1: 363-367. (レベル 4)
- 追 5) Navi BB, Marshall RS, Bobrow D, et al. Enoxaparin vs Aspirin in Patients With Cancer and Ischemic Stroke: The TEACH Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 379-381. (レベル 2)

## 12 全身疾患に伴う脳血管障害

## 12-2 遺伝性脳血管障害

## 推奨

1. Fabry 病による脳梗塞例では酵素補充療法を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。
2. CADASIL の脳卒中発症予防に、禁煙、適切な血圧管理を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. CADASIL および CARASIL では、脳出血のリスクが高まることに注意し、脳梗塞予防目的に抗血小板薬の投与を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
4. CADASIL の脳梗塞の予防にロメリジン投与の有効性は確立していない (推奨度 C エビデンスレベル低)。

## 解説

## 1. Fabry 病による脳梗塞

Fabry 病に対する酵素補充療法の効果は、これまでの無作為化試験の結果から、腎症や心筋症への有効性は示されているが、脳卒中を 1 次エンドポイントとした無作為化試験は実施されていない<sup>1)</sup>。酵素補充療法を実施した複数のコホート研究とヒストリカルコントロールの結果を統合解析した報告では、脳血管障害の発症率は、通常量の酵素補充療法群が 3.5% (95% 信頼区間 (CI) 0.024~0.046) に対して、ヒストリカルコントロールの無治療群が 17.8% (CI 0.123~0.240) と酵素補充療法群で有意に脳血管障害の発症率が低いことが示されている<sup>2)</sup>。

一方、近年の大規模なコホート研究では、心筋症や腎症への有効性は示されているものの、脳卒中への有効性は示されていない<sup>3)</sup>。以上の結果から、酵素補充療法の脳血管障害予防効果は一定の見解が得られていない。

単一施設のコホート研究では、脳血管障害の発症群は未発症群と比較して、脳血管障害の既往や腎症、心筋症、被角血管腫など脳以外の臓器障害の合併例が多く、これらが脳梗塞発症に関連することが示されている<sup>4)</sup>。

脳卒中新規発症を 1 次エンドポイントとした無作為化試験の実施が困難な現状を踏まえ、白質病変の増加を指標とした無作為化試験が実施されてい

る。本無作為化試験では、脳梗塞発症リスクの高い腎症合併例を対象としており、酵素補充療法の白質病変の増加抑制効果が示されているが、小規模で効果もわずかであった<sup>5)</sup>。一方、コホート研究の統合解析では、複数のコホート研究で、酵素補充療法中にもかかわらず白質病変が増加したと報告されている<sup>6)</sup>。近年の大規模なコホート研究でも酵素補充療法と白質病変の進行抑制との関連性は示されていない<sup>7)</sup>。

したがって、酵素補充療法の白質病変増加抑制効果について一定の見解が得られていない。

## 2. CADASIL および CARASIL

CADASIL および CARASIL では根治的治療は開発されておらず、脳卒中を 1 次エンドポイントとした無作為化試験は実施されていない。コホート研究では、試験開始時の軽度の血圧高値や無症候性のラクナ梗塞の数が、3 年間の追跡期間中の無症候性脳梗塞の新規発症の独立した因子であることが示されている<sup>8)</sup>。また、試験開始時の MRI で微小出血を認めた群は微小出血のない群と比べて、3 年間の追跡期間中の新規の無症候性脳梗塞発症が有意に多いことが示されている<sup>9)</sup>。

過去のコホート研究では、喫煙群が非喫煙群よりも脳梗塞初発年齢が低いことや糖尿病や軽度の血圧高値が微小出血の増加の因子であると報告されている。したがって、CADASIL において血圧や喫煙などの脳卒中の危険因子を管理することは、CADASIL の脳卒中予防のために推奨される。



### 3. 抗血小板薬

抗血小板薬については、コホート研究の対象者の84%（脳梗塞の既往のある患者の98%、脳梗塞の既往のない患者の74%）が抗血小板薬を服用されており、3年間の追跡期間中に脳出血合併例はなかったと報告されている<sup>9)</sup>。

### 4. ロメリジン

ロメリジンに関しては、CADASILの脳梗塞発症予防に、ロメリジンは効果があったという症例報告がある<sup>10)</sup>。

### 〔引用文献〕

- 1) El Dib R, Goma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; CD006663. (レベル1)
- 2) El Dib R, Goma H, Ortiz A, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. PLoS One 2017; 12: e0173358. (レベル4)
- 3) Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. J Inherit Metab Dis 2014; 37: 969-978. (レベル3)
- 4) Liu D, Hu K, Schmidt M, et al. Value of the CHA2DS2-VASc score and Fabry-specific score for predicting new-onset or recurrent stroke/TIA in Fabry disease patients without atrial fibrillation. Clin Res Cardiol 2018; 107: 1111-1121. (レベル4)
- 5) Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. Cerebrovasc Dis 2014; 38: 448-456. (レベル2)
- 6) Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. J Inherit Metab Dis 2014; 37: 341-352. (レベル3)
- 7) Stefaniak JD, Parkes LM, Parry-Jones AR, et al. Enzyme replacement therapy and white matter hyperintensity progression in Fabry disease. Neurology 2018; 91: e1413-e1422. (レベル3)
- 8) Ling Y, De Guio F, Duering M, et al. Predictors and Clinical Impact of Incident Lacunes in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Stroke 2017; 48: 283-289. (レベル2)
- 9) Puy L, De Guio F, Godin O, et al. Cerebral Microbleeds and the Risk of Incident Ischemic Stroke in CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). Stroke 2017; 48: 2699-2703. (レベル2)
- 10) 水野敏樹. CADASILの診断, 病態, 治療の進歩—本邦におけるCADASIL診断基準の作成—. 臨床神経学 2012; 52: 303-313. (レベル4)

## 12 全身疾患に伴う脳血管障害

## 12-4 高安動脈炎

## 推 奨

1. 高安動脈炎の治療においては、活動期にはC reactive protein (CRP) を指標に炎症症候と臨床症候に対応しながら、副腎皮質ステロイドの投与量を調整し、MR angiography (MRA) あるいはCT angiography (CTA) による大動脈や腎動脈狭窄病変の経時的な観察を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。多臓器障害や中枢神経障害を合併する急性期にはメチルプレドニゾロン・パルス療法を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。副腎皮質ステロイドの単剤治療に抵抗性もしくは再燃する患者では免疫抑制薬や生物学的製剤の併用を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
2. 合併する血栓症の予防には、抗血小板薬の投与を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。適切な内科的治療にもかかわらず、頻回な失神発作やめまいのため生活に支障を来している場合や、脳虚血による視力障害が出現した場合には血行再建を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。

## 解 説

高安動脈炎は進行性の疾患であるが、活動期に脳虚血症状を呈する場合には、神経学的脱落症状を悪化させずに活動期を乗り越え安定期を迎えることが重要である。近年ではMRIやCTによる血管造影検査の普及が本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため以前と比べて転帰が著しく改善している<sup>1,2)</sup>。活動性を評価する画像診断としてはエコー、CT angiography (CTA)、MR angiography (MRA)、FDG-positron emission tomography (FDG-PET) があるがgold standardになるものではなく、さらなる研究、調査が望まれる<sup>3)</sup>。転帰を決定するもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全症による鬱血性心不全、虚血性心疾患、心筋梗塞、解離性大動脈瘤、大動脈瘤破裂である。

内科療法としては、炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドを使用し、C reactive protein (CRP) を指標とした炎症反応の程度と臨床症状に応じて投与量を加減しながら継続的、あるいは間欠的に投与する<sup>1)</sup>。炎症反応が強い場合は、1日量プレドニゾロン0.5~1 mg/kg/日で開始するが、症状、年齢により適宜調整する<sup>1)</sup>。多臓器障害や中枢神経障害を合併する急性期にはメチルプレドニゾロン・パル

ス療法 (1 g または 15 mg/kg/日、3日間連日投与) を考慮する<sup>1)</sup>。副腎皮質ステロイドの単剤治療に抵抗性もしくは再燃する患者では免疫抑制薬であるメトトレキサート (MTX)、アザチオプリン (AZA)、シクロホスファミド (CY)<sup>4)</sup>とステロイドとの併用療法<sup>1)</sup>や生物学的製剤であるトシリズマブ (TCZ)<sup>1)</sup>、抗IL-6受容体抗体製剤<sup>5,6)</sup>やtumor necrosis factor (TNF) 阻害薬<sup>7)</sup>、とステロイドの併用投与が有効であるとの報告がある<sup>1,8)</sup>。

合併する血栓症の予防には、抗血小板薬が使用される<sup>1,2,9-11)</sup>。手術適応は、そのときの炎症反応の程度ではなく、脳虚血症状の重症度を目安に決定すべきとされている<sup>12)</sup>。一方で血行再建を活動期に行うと死亡率が高く、寛解期に手術をすることを推奨している報告もある<sup>13)</sup>。薬物治療が無効で、頻回に脳虚血症状を起こし、さらに将来大規模な心臓外科的手術 (たとえば大動脈弁置換術など) が必要で、その際の脳血流を維持することが必須と考えられる場合には血行再建の手術適応とされる<sup>12,14)</sup>。血管内治療は、未だ議論の余地が残されており、経皮的血管形成術を施行した3例中の2例に再狭窄を認めたとしている報告もある<sup>15)</sup>。直達手術と血管内治療の使い分けとしてはショートセグメントの動脈狭窄には血管内治療を選択し、ロングセグメントの動脈狭窄には、バイパス術を選択するというシステム

ティックレビューがある<sup>10)</sup>。

血行再建術の方法は個々の症例の頭頸部血流動態や血管の状態に最適なものを選択する必要性があり、そのためには負荷試験を含めた脳循環代謝評価や胸部 CT などによる十分な検討が必要である<sup>9,15)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本眼科学会, 他. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018, Available at [https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017\\_isobe\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf) (レベル 5)
- 2) Kim HJ, Suh DC, Kim JK, et al. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings. Clin Imaging 2005; 29: 79-85. (レベル 4)
- 3) Barra L, Kanji T, Malette J, et al. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2018; 17: 175-187. (レベル 2)
- 4) Sun Y, Ma L, Ma L, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. Rheumatol Int 2017; 37: 2019-2026. (レベル 4)
- 追 1) Singh A, Danda D, Hussain S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in treatment of Takayasu arteritis: A systematic review of randomized trials. Mod Rheumatol 2021; 31: 197-204. (レベル 1)
- 5) Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1197-1200. (レベル 4)
- 6) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis 2018; 77: 348-354. (レベル 3)
- 7) Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1567-1569. (レベル 4)
- 8) 下島恭弘, 池田修一. 【膠原病に伴う神経・筋障害 診断と治療の進歩】 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 血管炎症候群. 日本内科学会雑誌 2010; 99: 1773-1782. (レベル 4)
- 9) Kumral E, Evyapan D, Aksu K, et al. Microembolus detection in patients with Takayasu's arteritis. Stroke 2002; 33: 712-716. (レベル 4)
- 10) Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 793-801. (レベル 2)
- 11) de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. Circ J 2010; 74: 1236-1241. (レベル 4)
- 12) Tada Y, Sato O, Ohshima A, et al. Surgical treatment of Takayasu arteritis. Heart Vessels Suppl 1992; 7: 159-167. (レベル 4)
- 13) Rosa Neto NS, Shinjo SK, Levy-Neto M, et al. Vascular surgery: the main risk factor for mortality in 146 Takayasu arteritis patients. Rheumatol Int 2017; 37: 1065-1073. (レベル 4)
- 14) 松本隆, 山田和雄, 間瀬光人, 他. 高安病による両側総頸動脈狭窄症に対する内胸動脈—内頸動脈吻合術. 脳卒中の外科 1998; 26: 206-210. (レベル 4)
- 15) 間瀬光人, 山田和雄, 梅村淳, 他. 【Large Vessel Diseases への治療戦略 現状と将来の展望】 頸部血行再建術 大動脈炎症候群に伴う頸動脈閉塞性病変の血行再建術. The Mt. Fuji Workshop on CVD 2003; 21: 27-32. (レベル 4)



## 亜急性期以後の服薬アドヒアランスの低下は、脳卒中再発予防にどう影響するか？

- ▶ 服薬アドヒアランスの低下は、脳卒中のリスク管理を不十分とし再発予防薬の効果を減弱させるため、脳卒中を有意に増加させる。さまざまな工夫によって亜急性期以後も服薬アドヒアランスを高く維持することが再発予防の上で勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。

### 解 説

脳卒中発作の退院後、服薬アドヒアランスは急激に低下することが知られており、2年後には降圧薬で74.2%、スタチンで56.1%、抗血小板薬で63.7%、ワルファリンで45.0%まで低下するというデータがある<sup>1)</sup>。特に抗血栓薬の低アドヒアランス群は高アドヒアランス群よりも、脳卒中を発症する率が高く重症化しやすいことが多くの症例、対照試験やコホート研究で報告されている。抗血栓薬の中で直接阻害型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）はワルファリンに比較して半減期が短いため、わずかな期間のアドヒアランスの低下が直ちに脳梗塞の再発を招きやすく、しかもDOACは血液モニターできないためアドヒアランス低下を見落としやすい<sup>2)</sup>。また、ワルファリンについてはSPORTIFをはじめ多くの試験にて、prothrombin time-international normalized ratio（PT-INR）コントロール不良群で有意に脳卒中や全身性塞栓症を起こしやすいことが報告されている<sup>3)</sup>。さらに抗血小板薬についてのアドヒアランスの低下は脳卒中の再発を来すことが、大規模ランダム化比較試験（RCT）のサブグループ解析<sup>4)</sup>やコホート研究<sup>5)</sup>などで広く報告されている。

こうしたことから亜急性期以後には、さまざまな工夫によって服薬アドヒアランスを高く保つ試験が行われ、リスクコントロールおよび脳卒中再発予防に効果的であることが報告されてきている。

Cochrane Library では2018年までの脳卒中二次予防における教育的・行動的介入によるリスク因子のコントロール改善の効果を検討した42試験（対象33,840人）をメタ解析した<sup>6)</sup>。介入としては患者や医師の教育・行動改善および医療サービス組織改善などが含まれ、介入によって血圧は目標値に

達する割合が増加したが、服薬アドヒアランスは改善せず、血圧以外の脂質、HbA1cなどのリスク因子データも改善しなかった<sup>6)</sup>。

その後に発表されたINSPIRE-TMSは、ドイツとデンマークの多施設RCTで、脳梗塞・一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）後の二次予防に対する患者サポートプログラムの有用性を検討したもので、頻回の外来受診でデータのフィードバックや治療へのアドヒアランスを高める面談を行うプログラムを施行した。平均3.6年の経過観察で、二次ターゲットである血圧、LDL-コレステロール、運動量、禁煙率などは有意に改善したが、主要心血管イベントの発症に有意差はなかった<sup>7)</sup>。

ICARUSSモデルはオーストラリアにて考案された二次予防についての医療サポートプログラムで、脳卒中専門医、一般診療医、患者を双方向に統合するものである<sup>8)</sup>。RCTによる検証でプログラム参加者は12か月後には高血圧、コレステロールや中性脂肪などの脂質異常、body mass index、運動機能、Barthel indexの改善がコントロール群と比較して有意差をもって認められた。

プライマリーケア医が患者訪問やボイスメッセージの送信などを定期的に行うことで、スタチン製剤と降圧薬の服薬アドヒアランスが高まり、血圧の低下、QOLの向上、身体活動性の増加がもたらされることを示したRCTがある<sup>追1)</sup>。

NAILED stroke risk factor trialでは、脳卒中やTIAの二次予防の患者に看護師が電話でのフォローアップを行ったところ、12か月後には標準フォローアップ群に比較して血圧およびLDL-コレステロールの値が目標値に達する割合が有意に増加した<sup>9)</sup>。この有意差は36か月後も変わらず認められた<sup>10)</sup>。



Kraft らのメタ解析では、主として看護師による電話フォローアップ（telemedicine）の脳卒中二次予防における効果を検証した 11 試験を評価し、telemedicine 群ではコントロール群よりも有意に血圧が低下しており、死亡率も低下したと報告された<sup>11)</sup>。

退院した脳梗塞患者に対して、薬剤師が外来診療、電話、ソーシャルネットワークサービスなどを通じた定期的な経過観察を行うことで服薬アドヒアランスが高まり、HbA1c、LDL-コレステロール、再入院の頻度が低下することを示した RCT がある<sup>追2)</sup>。

また抗血小板薬、降圧薬、スタチンからなる複数の薬剤を合剤（polypill）で処方することにより、血圧や脂質異常のコントロール不良、抗血小板薬内服アドヒアランスが有意に向上することが、3 つの RCT のメタ解析にて示されている<sup>13)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41: 397-401. (レベル 3)
- 2) Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anti-coagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2020; 10: e034778. (レベル 1)
- 3) White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-245. (レベル 2)
- 4) Weimar C, Cotton D, Sha N, et al. Discontinuation of antiplate-
- let study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: results from the PROFESS study. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 538-543. (レベル 2)
- 5) Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, et al. Persistence, adherence and outcomes with antiplatelet regimens following cerebral infarction in the Tayside Stroke Cohort. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 190-197. (レベル 3)
- 6) Bridgwood B, Lager KE, Mistri AK, et al. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD009103. (レベル 1)
- 7) Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 49-60 (レベル 2)
- 8) Joubert J, Davis SM, Donnan GA, et al. ICARUSS: An effective model for risk factor management in stroke survivors. *Int J Stroke* 2020; 15: 438-453. (レベル 2)
- 追1) Yan LL, Gong E, Gu W, et al. Effectiveness of a primary care-based integrated mobile health intervention for stroke management in rural China (SINEMA): A cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med* 2021; 18: e1003582. (レベル 2)
- 9) Irewall AL, Ögren J, Bergström L, et al. Nurse-Led, Telephone-Based, Secondary Preventive Follow-Up after Stroke or Transient Ischemic Attack Improves Blood Pressure and LDL Cholesterol: Results from the First 12 Months of the Randomized, Controlled NAILED Stroke Risk Factor Trial. *PLoS One* 2015; 10: e0139997. (レベル 2)
- 10) Ögren J, Irewall AL, Söderström L, et al. Long-term, telephone-based follow-up after stroke and TIA improves risk factors: 36-month results from the randomized controlled NAILED stroke risk factor trial. *BMC Neurol* 2018; 18: 153. (レベル 2)
- 11) Kraft P, Hillmann S, Rücker V, et al. Telemedical strategies for the improvement of secondary prevention in patients with cerebrovascular events-A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2017; 12: 597-605. (レベル 1)
- 追2) Wang J, Wang J, Qiu S, et al. Pharmaceutical care program for ischemic stroke patients: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2021; 43: 1412-1419. (レベル 2)
- 13) Selak V, Webster R, Stepien S, et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2019; 105: 42-48. (レベル 1)

## 1-2 生活期のリハビリテーション診療

## 推奨

1. 在宅で生活する生活期脳卒中患者に対して、歩行機能を改善するために、もしくは日常生活動作（ADL）を向上させるために、トレッドミル訓練、歩行訓練、下肢筋力増強訓練を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 地域におけるグループ訓練やサーキットトレーニングを行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
3. 復職を目指す場合、就労意欲、就労能力、職場環境を適切に評価した上で、産業医との連携のもとに職業リハビリテーションを行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
4. インターネットなどを用いた遠隔リハビリテーション診療を導入することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
5. 自動車運転再開の希望がある場合、その可否を慎重に判断することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。

## 解説

発症後 1 年以上が経過した生活期（慢性期）脳卒中患者であっても、外来でのリハビリテーション診療を行うことで歩行機能の改善、身体活動性の増加、転倒リスクの軽減が認められたとする報告がある<sup>1)</sup>。脳卒中後片麻痺患者に対して歩行訓練もしくは上肢機能訓練を行うことで、発症 2 年後まで歩行機能および日常生活動作（ADL）の改善がみられたという報告もある<sup>2)</sup>。在宅で生活する脳卒中患者に対して、理学療法士や作業療法士から構成される多職種チームがリハビリテーション診療を実施することで ADL が有意に向上することを示したメタ解析がある<sup>3,4)</sup>。また、多職種による介入を行うことで、精神的支援に対する家族もしくは介護者の満足度が高まるとされる<sup>5)</sup>。発症後 6 か月以上経過した脳卒中患者においては、地域リハビリテーションとしてトレッドミル訓練、歩行訓練、下肢筋力増強訓練を行うことで歩行機能の改善のみならず<sup>6)</sup>、身体活動性の向上、生活の質（quality of life : QOL）の向上、筋力の増強が得られる<sup>7)</sup>。長期的に行われる有酸素運動とレジスタンス訓練が健康関連 QOL を向上させることを示したメタ解析があるが<sup>追1)</sup>、これらが身体活動量に与える影響はシステムアティ

クビューでは確認されていない<sup>追2)</sup>。トレッドミル訓練を行うことで麻痺側のみならず非麻痺側についても下肢筋力が増強される<sup>8)</sup>。また、トレッドミル訓練による歩行速度改善効果は、生活期においても急性期および回復期と同等にみられる<sup>9)</sup>。

地域におけるグループ訓練プログラムは、心肺持久力、バランス機能、麻痺側下肢筋力を向上させるのみならず、身体活動性を増して骨塩量減少を抑制する<sup>10,11)</sup>。生活期脳卒中患者に対して 4 週間のサーキットトレーニングを行ったところ、歩行速度、心肺持久力、バランス機能が改善された<sup>12)</sup>。下肢の筋力増強訓練と複数の課題を取り入れたサーキットトレーニングを併用して行うことで、歩行持久力とバランス機能が改善され、生活自立度が高まることを示すメタ解析もある<sup>13)</sup>。

回復期以後に復職する脳卒中患者は少なくないが、復職率に影響する因子としては、年齢、就労意欲、片麻痺、学歴、ADL 自立度、高次脳機能障害、うつ症状などが挙げられている<sup>14-16)</sup>。就労支援に際しては、産業医と連携することで復職率が高くなる<sup>17)</sup>。

地理的もしくは社会的な要因から外来でのリハビリテーション診療や地域リハビリテーションの施行が困難な場合、インターネットなどを用いた遠隔リ

ハビリテーション診療が試みられることがある。遠隔リハビリテーション診療によって、上肢運動機能、うつ症状、生活自立度、バランス機能の改善がもたらされることを示した報告があるが<sup>18,19,追3)</sup>、メタ解析ではその有用性は確認されていない<sup>20)</sup>。また、リハビリテーション科医師による遠隔システムを用いた機能評価の有用性も報告されている<sup>21)</sup>。レジャー活動や地域活動に参加することで、社会参加が促されうつ状態とQOLが改善される可能性を示唆するシステムティックレビューがある<sup>追4)</sup>。

自動車運転の再開は、脳卒中患者の社会参加において重要である。しかしながら現状では、自動車運転再開の基準に関するエビデンスは乏しい。障害の程度、脳卒中再発リスク、糖尿病などの合併症の有無、てんかん発作の危険性、薬物の影響などを考慮した上で、運転再開の可否を慎重に判断するべきである<sup>22,23)</sup>。なお、発症後1年間は特に慎重な対応が必要であり、運転を控えるのがよいとする専門家の意見もある<sup>22)</sup>。

脳卒中後の性機能障害は比較的高頻度にみられ、患者およびパートナーのQOLを障害する<sup>24)</sup>。しかしながら、それを改善させる介入方法が確立されておらず、一貫したエビデンスもない<sup>25)</sup>。本邦の場合これまでは、医療者が性機能障害に介入することはまれであったため<sup>26)</sup>、今後は医療者を対象として性機能障害への介入に関する教育を進める必要がある<sup>27)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Rodriguez AA, Black PO, Kile KA, et al. Gait training efficacy using a home-based practice model in chronic hemiplegia. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 801-805. (レベル 4)
- 2) Dam M, Tonin P, Casson S, et al. The effects of long-term rehabilitation therapy on poststroke hemiplegic patients. Stroke 1993; 24: 1186-1191. (レベル 4)
- 3) Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. Lancet 2004; 363: 352-356. (レベル 2)
- 4) Outpatient Service Trialists. Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD002925. (レベル 2)
- 5) Lincoln NB, Walker ME, Dixon A, et al. Evaluation of a multi-professional community stroke team: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2004; 18: 40-47. (レベル 2)
- 6) Ada L, Dean CM, Hall JM, et al. A treadmill and overground walking program improves walking in persons residing in the community after stroke: a placebo-controlled, randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84: 1486-1491. (レベル 2)
- 7) Teixeira-Salmela LF, Olney SJ, Nadeau S, et al. Muscle strengthening and physical conditioning to reduce impairment and disability in chronic stroke survivors. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 1211-1218. (レベル 2)
- 追1) Ali A, Tabassum D, Baig SS, et al. Effect of Exercise Interventions on Health-Related Quality of Life After Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2021; 52: 2445-2455. (レベル 1)
- 追2) Aguiar LT, Nadeau S, Martins JC, et al. Efficacy of interventions aimed at improving physical activity in individuals with stroke: a systematic review. Disabil Rehabil 2020; 42: 902-917. (レベル 1)
- 8) Smith GV, Silver KH, Goldberg AP, et al. "Taskoriented" exercise improves hamstring strength and spastic reflexes in chronic stroke patients. Stroke 1999; 30: 2112-2118. (レベル 4)
- 9) Mehrholz J, Thomas S, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD002840. (レベル 2)
- 10) Marigold DS, Eng JJ, Dawson AS, et al. Exercise leads to faster postural reflexes, improved balance and mobility, and fewer falls in older persons with chronic stroke. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 416-423. (レベル 2)
- 11) Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, et al. A community-based fitness and mobility exercise program for older adults with chronic stroke: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1667-1674. (レベル 1)
- 12) Dean CM, Richards CL, Malouin F. Task-related circuit training improves performance of locomotor tasks in chronic stroke: a randomized, controlled pilot trial. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 409-417. (レベル 2)
- 13) English C, Hillier SL, Lynch EA. Circuit class therapy for improving mobility after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD007513. (レベル 1)
- 14) 佐伯覚, 蜂須賀明子, 伊藤英明, 他. 脳卒中の復職の現状. 脳卒中 2019; 41: 411-416. (レベル 4)
- 15) Saeki S, Toyonaga T. Determinants of early return to work after first stroke in Japan. J Rehabil Med 2010; 42: 254-258. (レベル 4)
- 16) Kotila M, Waltimo O, Niemi ML, et al. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. Stroke 1984; 15: 1039-1044. (レベル 4)
- 17) 田中宏太佳, 豊永敏宏. 脳卒中患者の復職における産業医の役割 労災疾病等 13 分野医学研究・開発, 普及事業における「職場復帰のためのリハビリテーション」分野の研究から. 日本職業・災害医学会会誌 2009; 57: 29-38. (レベル 4)
- 18) Bernocchi P, Vanoglio F, Baratti D, et al. Home-based telesurveillance and rehabilitation after stroke: a real-life study. Top Stroke Rehabil 2016; 23: 106-115. (レベル 4)
- 19) Dodakian L, McKenzie AL, Le V, et al. A Home-Based Telerehabilitation Program for Patients With Stroke. Neurorehabil Neural Repair 2017; 31: 923-933. (レベル 4)
- 追3) Saywell NL, Vandal AC, Mudge S, et al. Telerehabilitation After Stroke Using Readily Available Technology: A Randomized Controlled Trial. Neurorehabil Neural Repair 2021; 35: 88-97. (レベル 2)
- 20) Laver KE, Adey-Wakeling Z, Crotty M, et al. Telerehabilitation services for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2020; CD010255. (レベル 2)
- 21) 伊佐早健司, 鷹尾直誠, 土橋瑠子, 他. タブレット端末 (iPad) を用いた遠隔診療による脳卒中患者転帰評価 NIH Stroke Scale, modified Rankin Scale, Barthel Index 評価の妥当性. 脳卒中 2019; 41: 368-374. (レベル 4)
- 追4) Lee D, Heffron JL, Mirza M. Content and Effectiveness of Interventions Focusing on Community Participation Poststroke: A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil 2019; 100: 2179-2192. e1. (レベル 1)
- 22) Rabadi MH, Akinwuntan A, Gorelick P. The safety of driving a commercial motor vehicle after a stroke. Stroke 2010; 41: 2991-2996. (レベル 1)
- 23) Akinwuntan AE, Feys H, De Weerd W, et al. Prediction of driving after stroke: a prospective study. Neurorehabil Neural Repair 2006; 20: 417-423. (レベル 3)
- 24) Kimura M, Murata Y, Shimoda K, et al. Sexual dysfunction following stroke. Compr Psychiatry 2001; 42: 217-222. (レベル 3)
- 25) Stratton H, Sansom J, Brown-Major A, et al. Interventions for sexual dysfunction following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2020; CD011189. (レベル 2)
- 26) Vikan JK, Nilsson MI, Bushnik T, et al. Sexual health policies in stroke rehabilitation: A multi national study. J Rehabil Med 2019; 51: 361-368. (レベル 4)
- 27) Rosenbaum T, Vadas D, Kalichman L. Sexual function in post-stroke patients: considerations for rehabilitation. J Sex Med 2014; 11: 15-21. (レベル 4)



## 2-1 運動障害

## 推奨

1. 脳卒中後の運動障害に対して、課題に特化した訓練の量もしくは頻度を増やすことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 自立している脳卒中患者に対して、集団でのサーキットトレーニングや有酸素運動を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
3. 脳卒中後の運動障害に対する薬物療法の有効性は確立していない（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解説

脳卒中患者の運動障害は、片麻痺やバランス障害のみならず、不動による上下肢の筋萎縮や心肺持久力の低下などを原因とするが、実際にはこれらが混在することが多い。

脳卒中患者を対象としたランダム化比較試験（RCT）のメタ解析の結果として、反復した課題特化型の訓練は、標準的な訓練あるいはプラセボ介入に比べて、上肢機能、歩行距離、歩行機能をより大きく改善させること、そしてその改善は転倒などの有害事象をみることなく発症後 6 か月まで持続することが確認された<sup>1)</sup>。

脳卒中患者に対して、複数の訓練から構成されるサーキットトレーニングを集団で行うことで、歩行距離、歩行速度、バランス機能が有意に改善されることが RCT のメタ解析で示された<sup>2)</sup>。有酸素運動と筋力増強訓練を組み合わせた心臓リハビリテーションプログラムは、脳卒中患者の歩行速度、歩行機能、運動耐容能を有意に改善させ<sup>3)</sup>、さらには収縮期血圧と空腹時血糖を低下させた<sup>4)</sup>。しかしながら、脳卒中患者に対する心臓リハビリテーションプログラムが、脳卒中を含めた心血管疾患の発症予防につながるのか否かは明らかでない。

脳卒中後の機能回復に関する薬物療法は、脳内神経伝達物質濃度を増加させることで機能回復の促進を目指している。RCT の結果として、デキストロ

アンフェタミンの投与が脳梗塞発症 3 か月後における運動機能回復を大きくすることはなかった<sup>5)</sup>。脳卒中後の歩行不能患者に対して、レボドパとカルビドパの合剤であるコーカレドパを訓練に加えて 6 週間投与したところ、歩行機能の改善はそれを投与されなかった群と同等であった<sup>6)</sup>。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI）を投与しても運動機能回復が大きくはならないことがメタ解析で示されている<sup>追1)</sup>。

## 引用文献

- 1) French B, Thomas LH, Coupe J, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2016; CD006073. (レベル 1)
  - 2) English C, Hillier SL, Lynch EA. Circuit class therapy for improving mobility after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD007513. (レベル 1)
  - 3) Regan EW, Handlery R, Beets MW, et al. Are Aerobic Programs Similar in Design to Cardiac Rehabilitation Beneficial for Survivors of Stroke? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2019; 8: e012761. (レベル 1)
  - 4) Brouwer R, Wondergem R, Otten C, et al. Effect of aerobic training on vascular and metabolic risk factors for recurrent stroke: a meta-analysis. Disabil Rehabil 2019; 1-8. (レベル 1)
  - 5) Goldstein LB, Lennihan L, Rabadi MJ, et al. Effect of Dextroamphetamine on Poststroke Motor Recovery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2018; 75: 1494-1501. (レベル 3)
  - 6) Ford GA, Bhakta BB, Cozens A, et al. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2019; 18: 530-538. (レベル 2)
- 追1) Legg LA, Rudberg AS, Hua X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. Cochrane Database Syst Rev 2021; CD009286. (レベル 1)



## 2-2 日常生活動作（ADL）障害

## 推 奨

1. 日常生活動作（ADL）を向上させるために、姿勢保持能力や下肢運動機能の改善を目的とした訓練を行うことは勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 麻痺側上肢を強制使用させる訓練、課題指向型訓練、鏡像を用いた訓練、ロボットを用いた訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 感覚刺激やバーチャルリアリティを用いた訓練を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
4. 反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）、経頭蓋直流電気刺激（tDCS）、電気刺激療法を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル高）。
5. 在宅リハビリテーションを行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

## 解 説

脳卒中のリハビリテーション診療では、片麻痺や失語症などの機能障害の改善が日常生活動作（activities of daily living：ADL）向上につながることもあれば、それらが解離することもある。すなわち、機能障害が改善しても ADL が向上しないこともあれば、障害された機能が改善せずとも他の機能がそれを代償することで ADL が向上することもある。

姿勢保持能力や下肢運動機能の改善を目的とした訓練が ADL を向上させることは、システマティックレビューで確認されている<sup>1)</sup>。また、そのような訓練の施行量が多いほど ADL の向上が大きくなること<sup>1)</sup>、上肢機能訓練および ADL 訓練が ADL の向上に有効である<sup>2)</sup>ことも報告されている。亜急性期から 6 か月間にわたって訓練を施行すると、痙縮の発症が減少して ADL が向上する<sup>3)</sup>。

麻痺側上肢を強制使用させる訓練が ADL に与える効果は、システマティックレビューでは確認されなかったが<sup>4)</sup>、その後のランダム化比較試験（RCT）<sup>5)</sup>ではその効果が確認された。麻痺側上肢を強制使用させる訓練と他の上肢機能訓練を併用することで、ADL が向上したという報告もある<sup>6-8)</sup>。課題指向型訓練が ADL を向上させるということが、システマティックレビュー<sup>9)</sup>とその後の RCT で報告されて

いる<sup>10)</sup>。しかしながら、課題指向型訓練と電気刺激療法の併用についての RCT では ADL の有意な向上を確認できなかった<sup>11)</sup>。鏡像を用いた訓練が ADL を向上させることもシステマティックレビュー<sup>12)</sup>とその後の RCT で確認されている<sup>13)</sup>が、この訓練の ADL 向上効果を示すことができなかった報告もある<sup>14,15)</sup>。ロボットを用いた上肢機能訓練が ADL を向上させることもシステマティックレビュー<sup>16)</sup>とその後の RCT で確認されている<sup>17)</sup>。一方で、ロボットを用いた上肢機能訓練に電気刺激療法を併用しても、集中的な上肢機能訓練を上回る ADL の向上効果を示すことはできなかったとの報告もある<sup>18)</sup>。また、ロボットを用いた下肢機能訓練は、ADL の向上をもたらしていない<sup>19)</sup>。

感覚刺激が ADL に与える影響については、一定の結果が得られていない<sup>20,21)</sup>。冷刺激や振動刺激については、それらが ADL を向上させることは報告されていない<sup>22)</sup>。ADL の改善度に関しては、通常の訓練に対するバーチャルリアリティの優越性を示すことができなかった RCT が複数ある<sup>24-27)</sup>。しかしながら、バーチャルリアリティが ADL を有意に改善することを示したメタ解析がある<sup>28)</sup>。

健側運動野への低頻度反復性経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation：rTMS）が ADL を有意に向上させることが、複数の RCT で示されている<sup>29,30)</sup>。一方で、運動野下肢領

域<sup>31)</sup>や頭頂葉<sup>32)</sup>へのrTMSがADLに与える効果は確認されていない。経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)の適用がADLを向上させることを示した複数のRCTがある<sup>34-36)</sup>が、メタ解析ではこの効果は確認されなかった<sup>37)</sup>。複数のRCTが、電気刺激療法のADL向上効果を示している<sup>39-44)</sup>が、ロボットを用いた訓練と電気刺激療法の併用<sup>45,46)</sup>やTMSのtheta burst stimulationと電気刺激療法の併用<sup>47)</sup>はADLの有意な向上をもたらしていない。

RCTによって、入院中からの在宅リハビリテーションの指導および退院後の在宅リハビリテーションの施行はADLを向上させることが示されている<sup>48)</sup>。大規模な多施設RCTは、自宅で麻痺側上肢を強制使用させる訓練を行うことでADLが有意に向上することを示した<sup>49)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD001920. (レベル 1)
- 2) Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, et al. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD003585. (レベル 1)
- 3) Bai YL, Hu YS, Wu Y, et al. Long-term three-stage rehabilitation intervention alleviates spasticity of the elbows, fingers, and plantar flexors and improves activities of daily living in ischemic stroke patients: a randomized, controlled trial. *Neuroreport* 2014; 25: 998-1005. (レベル 2)
- 4) Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, et al. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004433. (レベル 1)
- 5) Batool S, Soomro N, Amjad F, et al. To compare the effectiveness of constraint induced movement therapy versus motor relearning programme to improve motor function of hemiplegic upper extremity after stroke. *Pak J Med Sci* 2015; 31: 1167-1171. (レベル 2)
- 6) Bang DH, Shin WS, Choi SJ. The effects of modified constraint-induced movement therapy combined with trunk restraint in subacute stroke: a double-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2015; 29: 561-569. (レベル 2)
- 7) Bang DH, Shin WS, Choi HS. Effects of modified constraint-induced movement therapy with trunk restraint in early stroke patients: a single-blinded, randomized, controlled, pilot trial. *NeuroRehabilitation* 2018; 42: 29-35. (レベル 2)
- 8) Nasb M, Li Z, S A Youssef A, et al. Comparison of the effects of modified constraint-induced movement therapy and intensive conventional therapy with a botulinum-a toxin injection on upper limb motor function recovery in patients with stroke. *Libyan J Med* 2019; 14: 1609304. (レベル 2)
- 9) French B, Thomas LH, Coupe J, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD006073. (レベル 1)
- 10) Lewthwaite R, Winstein CJ, Lane CJ, et al. Accelerating Stroke Recovery: body Structures and Functions, Activities, Participation, and Quality of Life Outcomes From a Large Rehabilitation Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2018; 32: 150-165. (レベル 2)
- 11) Kirac-Unal Z, Gencay-Can A, Karaca-Umay E, et al. The effect of task-oriented electromyography-triggered electrical stimulation of the paretic wrist extensors on upper limb motor function early after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Int J Rehabil Res* 2019; 42: 74-81. (レベル 2)
- 12) Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD008449. (レベル 1)
- 13) Ding L, Wang X, Chen S, et al. Camera-Based Mirror Visual Input for Priming Promotes Motor Recovery, Daily Function, and Brain Network Segregation in Subacute Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33: 307-318. (レベル 2)
- 14) Ding L, Wang X, Guo X, et al. Camera-Based Mirror Visual Feedback: potential to Improve Motor Preparation in Stroke Patients. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2018; 26: 1897-1905. (レベル 2)
- 15) Gurbuz N, Afsar SI, Ayas S, et al. Effect of mirror therapy on upper extremity motor function in stroke patients: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 2501-2506. (レベル 2)
- 16) Mehrholz J, Pohl M, Platz T, et al. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD006876. (レベル 1)
- 17) Iwamoto Y, Imura T, Suzukawa T, et al. Combination of Exoskeletal Upper Limb Robot and Occupational Therapy Improve Activities of Daily Living Function in Acute Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 2018-2025. (レベル 2)
- 18) Straudi S, Baroni A, Mele S, et al. The effects of a robot-assisted arm training plus hand functional electrical stimulation on recovery after stroke: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2020; 101: 309-316. (レベル 2)
- 19) Han EY, Im SH, Kim BR, et al. Robot-assisted gait training improves brachial-ankle pulse wave velocity and peak aerobic capacity in subacute stroke patients with totally dependent ambulation: Randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5078. (レベル 2)
- 20) Lee YY, Lin KC, Wu CY, et al. Combining Afferent Stimulation and Mirror Therapy for Improving Muscular, Sensorimotor, and Daily Functions After Chronic Stroke: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94: 859-868. (レベル 2)
- 21) Lin KC, Chen YT, Huang PC, et al. Effect of mirror therapy combined with somatosensory stimulation on motor recovery and daily function in stroke patients: A pilot study. *J Formos Med Assoc* 2014; 113: 422-428. (レベル 2)
- 22) Law LLF, Fong KNK, Li RKF. Multisensory stimulation to promote upper extremity motor recovery in stroke: a pilot study. *Br J Occup Ther* 2018; 81: 641-648. (レベル 2)
- 24) Choi JH, Han EY, Kim BR, et al. Effectiveness of Commercial Gaming-Based Virtual Reality Movement Therapy on Functional Recovery of Upper Extremity in Subacute Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 485-493. (レベル 2)
- 25) Schuster-Amft C, Eng K, Suica Z, et al. Effect of a four-week virtual reality-based training versus conventional therapy on upper limb motor function after stroke: a multicenter parallel group randomized trial. *PLoS One* 2018; 13: e0204455. (レベル 2)
- 26) Ballester BR, Maier M, San Segundo Mozo RM, et al. Counteracting learned non-use in chronic stroke patients with reinforcement-induced movement therapy. *J Neuroeng Rehabil* 2016; 13: 74. (レベル 2)
- 27) Faria AL, Andrade A, Soares L, et al. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: a randomized controlled trial with stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* 2016; 13: 96. (レベル 2)
- 28) Zhang B, Li D, Liu Y, et al. Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2021; 77: 3255-3273. (レベル 1)
- 29) Aşkın A, Tosun A, Demirdal ÜS. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper extremity motor recovery and functional outcomes in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Somatosens Mot Res* 2017; 34: 102-107. (レベル 2)
- 30) Pan W, Wang P, Song X, et al. The effects of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and motor imagery on upper extremity motor recovery following stroke. *Front Neurol* 2019; 10: 96. (レベル 2)

- 31) Huang YZ, Lin LF, Chang KH, et al. Priming With 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralesional Leg Motor Cortex Does Not Increase the Rate of Regaining Ambulation Within 3 Months of Stroke: a Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97: 339-345. (レベル 2)
- 32) Kim KU, Kim SH, An TG. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on depression, visual perception, and activities of daily living in stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2017; 29: 1036-1039. (レベル 2)
- 34) Andrade SM, Batista LM, Nogueira LL, et al. Constraint-induced movement therapy combined with transcranial direct current stimulation over premotor cortex improves motor function in severe stroke: a pilot randomized controlled trial. *Rehabil Res Pract* 2017; 2017: 6842549. (レベル 2)
- 35) Koo WR, Jang BH, Kim CR. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Somatosensory Recovery After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97: 507-513. (レベル 2)
- 36) Shaker HA, Sawan SAE, Fahmy EM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2018; 54: 32. (レベル 2)
- 追2) Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD009645. (レベル 1)
- 39) Tan Z, Liu H, Yan T, et al. The effectiveness of functional electrical stimulation based on a normal gait pattern on subjects with early stroke: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 545408. (レベル 2)
- 40) You G, Liang H, Yan T. Functional electrical stimulation early after stroke improves lower limb motor function and ability in activities of daily living. *NeuroRehabilitation* 2014; 35: 381-389. (レベル 2)
- 41) Kim T, Kim S, Lee B. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: a Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int* 2016; 23: 39-47. (レベル 2)
- 42) Chen CC, Tang YC, Hsu MJ, et al. Effects of the hybrid of neuromuscular electrical stimulation and noxious thermal stimulation on upper extremity motor recovery in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil* 2019; 26: 66-72. (レベル 2)
- 43) Park JH. Effects of mental imagery training combined electromyogram-triggered neuromuscular electrical stimulation on upper limb function and activities of daily living in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil* 2019: 1-6. (レベル 2)
- 44) Zheng Y, Mao M, Cao Y, et al. Contralaterally controlled functional electrical stimulation improves wrist dorsiflexion and upper limb function in patients with early-phase stroke: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2019; 51: 103-108. (レベル 2)
- 45) Lee YY, Lin KC, Cheng HJ, et al. Effects of combining robot-assisted therapy with neuromuscular electrical stimulation on motor impairment, motor and daily function, and quality of life in patients with chronic stroke: a double-blinded randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil* 2015; 12: 96. (レベル 2)
- 46) Dujović SD, Malešević J, Malešević N, et al. Novel multi-pad functional electrical stimulation in stroke patients: a single-blind randomized study. *NeuroRehabilitation* 2017; 41: 791-800. (レベル 2)
- 47) Khan F, Rathore C, Kate M, et al. The comparative efficacy of theta burst stimulation or functional electrical stimulation when combined with physical therapy after stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2019; 33: 693-703. (レベル 2)
- 48) Rasmussen RS, Østergaard A, Kjær P, et al. Stroke rehabilitation at home before and after discharge reduced disability and improved quality of life: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil* 2016; 30: 225-236. (レベル 2)
- 49) Barzel A, Ketels G, Stark A, et al. Home-based constraint-induced movement therapy for patients with upper limb dysfunction after stroke (HOMECIMT): a cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 893-902. (レベル 1)



## 2-3 歩行障害

## (1) 歩行訓練

## 推奨

1. 歩行機能を改善させるために、頻回な歩行訓練を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 亜急性期において、バイオフィードバックを含む電気機器を用いた訓練、免荷トレッドミル訓練（BWSTT）、強度の高い歩行訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
3. 有酸素運動と筋力増強訓練の併用療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
4. 歩行可能な発症後早期脳卒中患者に対して、歩行速度や耐久性を改善するためにトレッドミル訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
5. 歩行ができない発症後 3 か月以内の脳卒中患者に対して、歩行補助ロボットを用いた歩行訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。また、通常の歩行訓練に BWSTT とロボットを用いた歩行訓練の両者を追加することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
6. 下垂足を呈する脳卒中患者に対して、歩行機能を改善させるために機能的電気刺激（FES）を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。

## 解説

頻回な歩行訓練が歩行速度や歩行耐久性を改善することは、明らかになっている<sup>1)</sup>。亜急性期脳卒中においては、バイオフィードバックを含む電気機器を用いた訓練や免荷トレッドミル訓練（body weight-supported treadmill training : BWSTT）を行ったほうが、通常の歩行訓練よりも有効性が高い<sup>1)</sup>。ただし、亜急性期の重症患者に対する BWSTT では、有害事象が多いことに注意を要する<sup>2)</sup>。サーキットトレーニングは歩行速度を改善させるが<sup>2)</sup>、バランス機能や歩行機能全体に与える影響は明らかではない<sup>3,4)</sup>。強度の高い歩行訓練が歩行速度を改善させることを確認したメタ解析<sup>追1)</sup>と、高強度でのインターバル訓練が歩行速度と歩行距離を改善させる可能性を示したシステムティックレビュー<sup>追2)</sup>がある。また、有酸素運動と筋力増強訓練の併用療法によって歩行速度と歩行距離が改善することが、複数のメタ解析で示されている<sup>追3,追4)</sup>。なお、歩行が自立している生活期患者に対する歩行訓練の強度決定については、一定の結論が得られて

いない<sup>5,6)</sup>。

歩行可能な患者に対するトレッドミル訓練は、歩行速度、歩行耐久性、バランス機能を改善させる<sup>7,8)</sup>。しかしながら、通常の平地歩行訓練とトレッドミル訓練の効果を比較したメタ解析では、歩行速度と歩行距離のいずれにおいてもその改善度に違いはみられなかった<sup>追5)</sup>。

ロボットを用いた歩行訓練は、近年においてその発展が著しい。歩行ができない発症後 3 か月以内の脳卒中患者に対して、歩行補助ロボットを用いた歩行訓練を行うことで、歩行自立度の向上および歩行速度の改善がみられた<sup>11,12)</sup>。通常の歩行訓練に BWSTT とロボットを用いた歩行訓練の両者を追加することで、歩行機能の改善が大きくなることがメタ解析で示されている<sup>追6)</sup>。ロボットを用いることで早期からの反復歩行訓練が安全に施行可能となり<sup>13)</sup>、バランス機能<sup>14,15)</sup>が改善されることも確認されている。また、慢性期患者に対して、片側型歩行補助ロボットを用いた訓練を在宅で行うことによって歩行機能が改善することを示した RCT がある<sup>追7)</sup>。しかしながら、エンドエフェクター型歩行補助ロボット



(下肢末梢部分の動作をサポートする)を用いた訓練の効果を検討したシステマティックレビューは、その有用性を強く示唆することはできなかった<sup>追8)</sup>。

歩行障害に対する機能的電気刺激 (functional electrical stimulation : FES) の効果は、短下肢装具と同等である<sup>17-20, 追9)</sup>。特に、多チャンネル FES の導入による下肢運動機能の改善と<sup>21)</sup>機能的脳画像における脳の活動性改善<sup>22)</sup>が報告されている。ただし、FES を継続使用しても、その装着が不要になるほどの歩行機能改善が将来的に得られることは確認されていない<sup>20)</sup>。

反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は、急性期および生活期脳卒中患者の歩行能力や下肢運動機能を改善させると報告されている<sup>23, 24)</sup>。経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) が歩行機能に与える影響を検討したメタ解析が複数あるが、その結論は一定していない<sup>追10, 追11)</sup>。生活期脳卒中患者に対するバーチャルリアリティを用いた歩行訓練は、歩行速度の増加<sup>27)</sup>、バランス機能の改善<sup>28)</sup>、筋緊張や筋力の改善<sup>29)</sup>をもたらすことが報告されている。運動イメージを想起する訓練が歩行機能に与える影響については、複数のメタ解析間で結果が異なっている<sup>追12, 追13)</sup>。

後ろ向き歩行訓練<sup>追14)</sup>、聴覚的にリズムを与えながら行う歩行訓練<sup>追15)</sup>、認知運動二重課題を用いた訓練<sup>追16)</sup>によって歩行機能が改善することが、メタ解析の結果として示されている。

## 〔引用文献〕

- 1) Peurala SH, Karttunen AH, Sjögren T, et al. Evidence for the effectiveness of walking training on walking and self-care after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2014; 46: 387-399. (レベル 1)
- 2) Nave AH, Rackoll T, Grittner U, et al. Physical Fitness Training in Patients with Subacute Stroke (PHYS-STROKE): multicentre, randomised controlled, endpoint blinded trial. *BMJ* 2019; 366: l5101. (レベル 2)
- 3) Bonini-Rocha AC, de Andrade ALS, Moraes AM, et al. Effectiveness of Circuit-Based Exercises on Gait Speed, Balance, and Functional Mobility in People Affected by Stroke: A Meta-Analysis. *PM R* 2018; 10: 398-409. (レベル 1)
- 4) English C, Hillier SL, Lynch EA. Circuit class therapy for improving mobility after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD007513. (レベル 1)
- 追1) Luo L, Zhu S, Shi L, et al. High Intensity Exercise for Walking Competency in Individuals with Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 104414. (レベル 1)
- 追2) Wiener J, McIntyre A, Janssen S, et al. Effectiveness of High-Intensity Interval Training for Fitness and Mobility Post Stroke: A Systematic Review. *PM R* 2019; 11: 868-878. (レベル 1)
- 追3) Pogrebnoy D, Dennett A. Exercise Programs Delivered According to Guidelines Improve Mobility in People With Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2020; 101: 154-165. (レベル 1)
- 追4) Lee J, Stone AJ. Combined Aerobic and Resistance Training for Cardiorespiratory Fitness, Muscle Strength, and Walking Ca-

capacity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104498. (レベル 1)

- 5) Holleran CL, Rodriguez KS, Echaz A, et al. Potential contributions of training intensity on locomotor performance in individuals with chronic stroke. *J Neurol Phys Ther* 2015; 39: 95-102. (レベル 2)
- 6) Lamberti N, Straudi S, Malagoni AM, et al. Effects of low-intensity endurance and resistance training on mobility in chronic stroke survivors: a pilot randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 228-239. (レベル 2)
- 7) Mehrholz J, Thomas S, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD002840. (レベル 1)
- 8) Tally Z, Boetefuer L, Kauk C, et al. The efficacy of treadmill training on balance dysfunction in individuals with chronic stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2017; 24: 539-546. (レベル 1)
- 追5) Nascimento LR, Boening A, Galli A, et al. Treadmill walking improves walking speed and distance in ambulatory people after stroke and is not inferior to overground walking: a systematic review. *J Physiother* 2021; 67: 95-104. (レベル 1)
- 11) Mehrholz J, Thomas S, Werner C, et al. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD006185. (レベル 1)
- 12) Cho JE, Yoo JS, Kim KE, et al. Systematic Review of Appropriate Robotic Intervention for Gait Function in Subacute Stroke Patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4085298. (レベル 1)
- 追6) Moucheboeuf G, Griffier R, Gasq D, et al. Effects of robotic gait training after stroke: A meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 2020; 63: 518-534. (レベル 1)
- 13) Schröder J, Truijien S, Van Crieckinge T, et al. Feasibility and effectiveness of repetitive gait training early after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2019; 51: 78-88. (レベル 1)
- 14) Swinnen E, Beckwée D, Meeusen R, et al. Does robot-assisted gait rehabilitation improve balance in stroke patients? A systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2014; 21: 87-100. (レベル 1)
- 15) Belas Dos Santos M, Barros de Oliveira C, Dos Santos A, et al. A Comparative Study of Conventional Physiotherapy versus Robot-Assisted Gait Training Associated to Physiotherapy in Individuals with Ataxia after Stroke. *Behav Neurol* 2018; 2018: 2892065. (レベル 2)
- 追7) Wright A, Stone K, Martinelli L, et al. Effect of combined home-based, overground robotic-assisted gait training and usual physiotherapy on clinical functional outcomes in people with chronic stroke: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2021; 35: 882-893. (レベル 2)
- 追8) Maranesi E, Riccardi GR, Di DV, et al. Effectiveness of Intervention Based on End-effector Gait Trainer in Older Patients With Stroke: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 1036-1044. (レベル 1)
- 17) Dunning K, O'Dell MW, Kluding P, et al. Peroneal Stimulation for Foot Drop After Stroke: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil* 2015; 94: 649-664. (レベル 1)
- 18) Lin S, Sun Q, Wang H, et al. Influence of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity, balance, and walking speed in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2018; 50: 3-7. (レベル 1)
- 19) Prenton S, Hollands KL, Kenney LPJ, et al. Functional electrical stimulation and ankle foot orthoses provide equivalent therapeutic effects on foot drop: A meta-analysis providing direction for future research. *J Rehabil Med* 2018; 50: 129-139. (レベル 1)
- 20) Kafri M, Laufer Y. Therapeutic effects of functional electrical stimulation on gait in individuals post-stroke. *Ann Biomed Eng* 2015; 43: 451-466. (レベル 1)
- 追9) Nascimento LR, da Silva LA, Araujo BJV, et al. Ankle-foot orthoses and continuous functional electrical stimulation improve walking speed after stroke: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Physiotherapy* 2020; 109: 43-53. (レベル 1)
- 21) Tan Z, Liu H, Yan T, et al. The effectiveness of functional electrical stimulation based on a normal gait pattern on subjects with early stroke: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 545408. (レベル 2)
- 22) Zheng X, Chen D, Yan T, et al. A Randomized Clinical Trial of a

- Functional Electrical Stimulation Mimic to Gait Promotes Motor Recovery and Brain Remodeling in Acute Stroke. *Behav Neurol* 2018; 2018: 8923520. (レベル 2)
- 23) Vaz PG, Salazar APDS, Stein C, et al. Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2019; 26: 201-213. (レベル 1)
- 24) Tung YC, Lai CH, Liao CD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2019; 33: 1102-1112. (レベル 1)
- 追10) Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD009645. (レベル 1)
- 追11) Bai X, Guo Z, He L, et al. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural Plast* 2019; 2019: 1372138. (レベル 1)
- 27) Rodrigues-Baroni JM, Nascimento LR, Ada L, et al. Walking training associated with virtual reality-based training increases walking speed of individuals with chronic stroke: systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther* 2014; 18: 502-512. (レベル 1)
- 28) Corbetta D, Imeri F, Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *J Physiother* 2015; 61: 117-124. (レベル 1)
- 29) Lee HS, Park YJ, Park SW. The Effects of Virtual Reality Training on Function in Chronic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7595639. (レベル 1)
- 追12) López ND, Monge E, Centeno EJ, et al. Motor imagery as a complementary technique for functional recovery after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2019; 26: 576-587. (レベル 1)
- 追13) Monteiro KB, Cardoso MDS, Cabral VRDC, et al. Effects of Motor Imagery as a Complementary Resource on the Rehabilitation of Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105876. (レベル 1)
- 追14) Chen ZH, Ye XL, Chen WJ, et al. Effectiveness of backward walking for people affected by stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2020; 99: e20731. (レベル 1)
- 追15) Ghai S, Ghai I. Effects of (music-based) rhythmic auditory cueing training on gait and posture post-stroke: A systematic review & dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 2183. (レベル 1)
- 追16) Zhou Q, Yang H, Zhou Q, et al. Effects of cognitive motor dual-task training on stroke patients: A RCT-based meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2021; 92: 175-182. (レベル 1)

## 2-3 歩行障害

### (2) 装具療法

#### 推奨

1. 脳卒中後片麻痺で膝伸展筋筋力もしくは股関節周囲筋筋力が十分でない患者に対して、歩行機能を訓練するために長下肢装具を使用することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
2. 脳卒中後片麻痺で内反尖足がある患者に対して、歩行機能を改善させるために短下肢装具を使用することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。

#### 解説

長下肢装具は亜急性期以後においても、膝伸展筋筋力もしくは股関節周囲筋筋力が十分でない脳卒中後片麻痺患者の歩行訓練に用いられる。長下肢装具を用いることで麻痺側下肢の筋活動が促され、歩行時の下肢筋活動が正常パターンに近づき、下肢アライメントも改善される<sup>1,2)</sup>。脳卒中後片麻痺患者に対して長下肢装具を使用することで、立位バランス機能が改善するとの報告<sup>3)</sup>や、麻痺側下肢関節の屈曲伸展が促されるとの報告がある<sup>4)</sup>。また、重度感覚障害がある場合にも、長下肢装具が用いられる<sup>5)</sup>。しかしながら、長下肢装具を用いることで日常生活動作（ADL）が向上するとの報告はなく、生活期以後（在宅生活）で長下肢装具を使用することは多くない。

亜急性期以後において短下肢装具は、内反尖足や下垂足を呈する患者に対して訓練用もしくは更生用（生活機能を高めることを目的とする）として用いられる。金属支柱付き短下肢装具の使用により、動的バランスの改善、麻痺側下肢による立位時間の延長、麻痺側下肢の振り出しの改善、麻痺側下肢の安定性の改善がみられる。また、金属支柱付き短下肢装具の使用は、麻痺側大腿四頭筋の筋活動を増加させる<sup>6)</sup>。一方で、プラスチック製短下肢装具の使用が、歩行速度を高めて歩行の安定性を改善させるという報告がある<sup>7,8)</sup>。メタ解析の結果として、短下肢装具の使用が歩行速度、1 分間あたりの歩数、歩幅、ストライド長、Functional Ambulation Categories で評価される歩行能力などを改善することが示されている<sup>追1)</sup>。短下肢装具を処方された患者

では、それを処方されなかった患者と比較して回復期リハビリテーション病棟入院中における ADL の向上が大きかったとの報告もある<sup>12)</sup>。歩行困難な脳卒中患者に短下肢装具を使用すると、歩行能力が改善するのみならず、患者の満足度も良好となる<sup>13)</sup>。

#### 引用文献

- 1) 大畑光司. 【理学療法と下肢装具】歩行獲得を目的とした装具療法 長下肢装具の使用とその離脱. 理学療法ジャーナル 2017; 51: 291-299. (レベル 4)
- 2) 増田知子. 【脳血管障害治療としての下肢装具と運動療法】エビデンスからみた下肢装具と理学療法. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2019; 56: 277-281. (レベル 4)
- 3) Ota T, Hashidate H, Shimizu N, et al. Early effects of a knee-ankle-foot orthosis on static standing balance in people with subacute stroke. J Phys Ther Sci 2019; 31: 127-131. (レベル 3)
- 4) Boudarham J, Zory R, Genet F, et al. Effects of a knee-ankle-foot orthosis on gait biomechanical characteristics of paretic and non-paretic limbs in hemiplegic patients with genu recurvatum. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2013; 28: 73-78. (レベル 3)
- 5) 木村公宣, 越智光宏, 佐伯寛. 【脳卒中リハビリテーション医療 update】脳卒中患者の歩行障害と下肢装具. MEDICAL REHABILITATION 2019; 53-59. (レベル 4)
- 6) Hesse S, Werner C, Matthias K, et al. Non-velocity-related effects of a rigid double-stopped ankle-foot orthosis on gait and lower limb muscle activity of hemiparetic subjects with an equinovarus deformity. Stroke 1999; 30: 1855-1861. (レベル 4)
- 7) Erel S, Uygun F, Engin Simsek I, et al. The effects of dynamic ankle-foot orthoses in chronic stroke patients at three-month follow-up: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2011; 25: 515-523. (レベル 2)
- 8) Abe H, Michimata A, Sugawara K, et al. Improving Gait Stability in Stroke Hemiplegic Patients with a Plastic Ankle-Foot Orthosis. Tohoku J Exp Med 2009; 218: 193-199. (レベル 3)
- 追1) Choo YJ, Chang MC. Effectiveness of an ankle-foot orthosis on walking in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021; 11: 15879. (レベル 1)
- 12) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, et al. Effects of ankle-foot orthoses on functional recovery after stroke: a propensity score analysis based on Japan rehabilitation database. PLoS One 2015; 10: e0122688. (レベル 3)
- 13) Tyson SF, Rogerson L. Assistive walking devices in nonambulant patients undergoing rehabilitation after stroke: the effects on functional mobility, walking impairments, and patients' opinion. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90: 475-479. (レベル 2)



## 2-4 上肢機能障害

## 推奨

1. 軽度から中等度の上肢麻痺に対しては、麻痺側上肢を強制使用させる訓練など特定の動作の反復を含む訓練を行うよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. ロボットを用いた上肢機能訓練を行うことは勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
3. Brain-computer interface (BCI) を応用した訓練を、通常の上肢機能訓練に追加することを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル高）。
4. 中等度から重度の上肢麻痺に対して、もしくは肩関節亜脱臼に対して、神経筋電気刺激を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
5. 他者の動作を観察しながら行う訓練や、バーチャルリアリティを用いた訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
6. 経頭蓋直流電気刺激（tDCS）、反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）、埋め込み型刺激装置を用いた迷走神経刺激を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解説

軽度から中等度の脳卒中後上肢麻痺患者に対して、特定の動作の反復を含む機能訓練を行うことで、上肢運動機能の改善が得られる<sup>1)</sup>。特に、課題指向型訓練<sup>2)</sup>、非麻痺側上肢を抑制して生活の中で麻痺側上肢を強制使用させる訓練の有用性が明らかにされている<sup>3-5)</sup>。麻痺側上肢を強制使用させる訓練は特別な機器を必要としないこともあり広く導入することが可能であるが、亜急性期以前に同訓練を行った場合には効果が確認できなかったとする報告がある<sup>5)</sup>。また、認知運動二重課題を用いた訓練が上肢麻痺を改善することは、メタ解析の結果として示されている<sup>追1)</sup>。

ロボットを用いた訓練を行うことで上肢麻痺の改善度が大きくなること、複数のメタ解析で示されている<sup>6、追2、追3)</sup>。ロボットを用いた訓練の効果は、慢性期でより顕著であるとするメタ解析<sup>6)</sup>があるが、一方でその導入時期を発症後3か月前後で比較した場合に訓練効果には差がなかったとするメタ解析もある<sup>追3)</sup>。

なお、本邦では、ロボットを用いた訓練の一部がすでに保険適用となっている。脳波所見などに基づいてフィードバックを行う brain-computer inter-

face (BCI) を応用した訓練については、それを通常の上肢機能訓練に追加することで上肢麻痺の回復の程度が大きくなることメタ解析で示されている<sup>追4)</sup>。

中等度から重度の上肢麻痺に対して、筋電図に同期させて神経筋電気刺激を行うことがある<sup>15)</sup>。また、重度の上肢麻痺を呈する患者に多くみられる肩関節亜脱臼に対しても、神経筋電気刺激の有用性が報告されている<sup>16)</sup>。なお、肩関節亜脱臼に対してはスリングが有用な場合もあるが、その効果は装着している間に限られると報告されている<sup>17)</sup>。

視覚刺激を応用した訓練としては、他者の動作を観察しながら行う訓練が上肢麻痺の改善に有効なことをメタ解析の結果が示している<sup>追5)</sup>。また、バーチャルリアリティを用いた訓練の有効性も、複数のメタ解析の結果として示されている<sup>追6、追7)</sup>。上肢の運動イメージを想起する訓練を通常の上肢機能訓練に追加することで上肢麻痺の改善が大きくなることを示したメタ解析がある<sup>追8)</sup>が、一方でその効果を確認できなかったメタ解析もある<sup>追9)</sup>。鏡像を用いた訓練の有用性を示した報告もある<sup>20-22)</sup>。

経頭蓋直流電気刺激（tDCS）が上肢麻痺に与える影響を検討したメタ解析は複数あるがその結果は一定しておらず、有効性を示したものとそれを確認



できなかったものがある<sup>追10,追11)</sup>。反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が上肢麻痺を改善することが複数の RCT の結果として示されている<sup>28,29)</sup>。課題指向型訓練と rTMS の併用については、最近のランダム化比較試験 (RCT) では rTMS の訓練への上乘せ効果が確認されていない<sup>32)</sup>。また、上肢機能訓練に埋め込み型刺激装置を用いた迷走神経刺激を併用することで、上肢麻痺の回復が促進されることが RCT で報告されている<sup>追12,追13)</sup>。

上肢麻痺に対して促通手技を反復する訓練<sup>33)</sup>、末梢への振動刺激<sup>34)</sup>、感覚刺激<sup>35)</sup>が行われることもあるが、これらの療法についてははまだ文献数が少なく、その効果については十分な検証がなされていない。なお、メタ解析の結果としては、慢性期における自宅での自主訓練が上肢麻痺を改善させることは確認されていない<sup>追14)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Pollock A, Farmer SE, Brady MC, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010820. (レベル 2)
- 2) French B, Thomas LH, Coupe J, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD006073. (レベル 2)
- 3) Shi YX, Tian JH, Yang KH, et al. Modified constraint-induced movement therapy versus traditional rehabilitation in patients with upper-extremity dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 972-982. (レベル 1)
- 4) Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, et al. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004433. (レベル 2)
- 5) Etoom M, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, et al. Constraint-induced movement therapy as a rehabilitation intervention for upper extremity in stroke patients: systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res* 2016; 39: 197-210. (レベル 2)
- 追1) Zhou Q, Yang H, Zhou Q, et al. Effects of cognitive motor dual-task training on stroke patients: A RCT-based meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2021; 92: 175-182. (レベル 1)
- 6) Bertani R, Melegari C, De Cola MC, et al. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci* 2017; 38: 1561-1569. (レベル 1)
- 追2) Chen Z, Wang C, Fan W, et al. Robot-Assisted Arm Training versus Therapist-Mediated Training after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Healthc Eng* 2020; 2020: 8810867. (レベル 1)
- 追3) Wu J, Cheng H, Zhang J, et al. Robot-Assisted Therapy for Upper Extremity Motor Impairment After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* 2021; 101. (レベル 1)
- 追4) Kruse A, Suica Z, Taeymans J, et al. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke - a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020; 20: 385. (レベル 1)
- 15) Monte-Silva K, Piscitelli D, Norouzi-Gheidari N, et al. Electromyogram-Related Neuromuscular Electrical Stimulation for Restoring Wrist and Hand Movement in Poststroke Hemiplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33: 96-111. (レベル 2)
- 16) Lee JH, Baker LL, Johnson RE, et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for management of shoulder subluxation post-stroke: a systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil* 2017; 31: 1431-1444. (レベル 2)
- 17) Arya KN, Pandian S, Puri V. Rehabilitation methods for reducing shoulder subluxation in post-stroke hemiparesis: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2018; 25: 68-81. (レベル 2)
- 追5) Zhang B, Kan L, Dong A, et al. The effects of action observation training on improving upper limb motor functions in people with stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0221166. (レベル 1)
- 追6) Zhang B, Li D, Liu Y, et al. Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2021; 77: 3255-3273. (レベル 1)
- 追7) Karamians R, Proffitt R, Kline D, et al. Effectiveness of Virtual Reality- and Gaming-Based Interventions for Upper Extremity Rehabilitation Poststroke: A Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2020; 101: 885-896. (レベル 1)
- 追8) López ND, Monge PE, Centeno EJ, et al. Motor imagery as a complementary technique for functional recovery after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2019; 26: 576-587. (レベル 1)
- 追9) Monteiro KB, Cardoso MDS, Cabral VRDC, et al. Effects of Motor Imagery as a Complementary Resource on the Rehabilitation of Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105876. (レベル 1)
- 20) Chan WC, Au-Yeung SSY. Recovery in the Severely Impaired Arm Post-Stroke After Mirror Therapy: A Randomized Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97: 572-577. (レベル 3)
- 21) Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD008449. (レベル 2)
- 22) Antoniotti P, Veronelli L, Caronni A, et al. No evidence of effectiveness of mirror therapy early after stroke: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2019; 33: 885-893. (レベル 2)
- 追10) Bai X, Guo Z, He L, et al. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural Plast* 2019; 2019: 1372138. (レベル 1)
- 追11) Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD009645. (レベル 1)
- 28) Zhang L, Xing G, Fan Y, et al. Short- and Long-term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Motor Function after Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rehabil* 2017; 31: 1137-1153. (レベル 2)
- 29) Dionisio A, Duarte IC, Patricio M, et al. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 1-31. (レベル 2)
- 32) Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke* 2018; 49: 2138-2146. (レベル 2)
- 追12) Dawson J, Engineer ND, Prudente CN, et al. Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Stroke: One-Year Follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34: 609-615. (レベル 2)
- 追13) Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet* 2021; 397: 1545-1553. (レベル 2)
- 33) Shimodozono M, Noma T, Nomoto Y, et al. Benefits of a repetitive facilitative exercise program for the upper paretic extremity after subacute stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 296-305. (レベル 2)
- 34) Costantino C, Galuppo L, Romiti D. Short-term effect of local muscle vibration treatment versus sham therapy on upper limb in chronic post-stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 32-40. (レベル 3)
- 35) Conforto AB, Dos Anjos SM, Bernardo WM, et al. Repetitive Peripheral Sensory Stimulation and Upper Limb Performance in Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2018; 32: 863-871. (レベル 3)
- 追14) Wong Y, Ada L, Wang R, et al. Self-administered, home-based, upper limb practice in stroke patients: A systematic review. *J Rehabil Med* 2020; 52: jrm00118. (レベル 1)

## 2-5 痙縮

## 推奨

1. 脳卒中後の上下肢痙縮を軽減させるために、もしくはその運動機能を改善させるために、ボツリヌス毒素療法を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。ボツリヌス毒素療法は生活期に行われることが多いが、亜急性期に行うことも妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
2. フェノールによる運動点ブロックを行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
3. 装具療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
4. 経皮的末梢神経電気刺激（TENS）を行うことは勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
5. 痙縮の軽減もしくは日常生活動作（ADL）の改善を目的として、髄腔内バクロフェンポンプ療法（ITB）を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
6. 有害事象に注意した上で経口筋弛緩薬を投与することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
7. 体外衝撃波治療（ESWT）を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。

## 解説

ボツリヌス毒素療法が上下肢痙縮を有意に軽減させることは、十分に確認されている<sup>1-4)</sup>。毒素投与によって、上下肢の運動機能が有意に改善することも示されている<sup>2-4)</sup>。ただし、これらの運動機能改善を持続させるためには、訓練を継続して併用することが重要である<sup>5,6)</sup>。ボツリヌス毒素療法については、長期的に投与を繰り返した場合にも有害事象発生が増加することはない<sup>7)</sup>。上肢痙縮に対して長期的に投与した場合、手指衛生や鎮痛に対する患者満足度が高くなり、生活の質（QOL）も向上する<sup>8)</sup>。筋電針やエコーなどのガイドを使用した上でボツリヌス毒素投与を行うと、痙縮の軽減が有意に大きくなる<sup>9,10)</sup>。ボツリヌス毒素療法は、発症後3か月以内に施行された場合でも関節運動を改善させ、痙縮関連疼痛を軽減する<sup>11)</sup>。亜急性期に改訂 Ashworth スケール（modified Ashworth Scale : mAS）2 以上を呈した患者にボツリヌス毒素を投与した場合、症候性の痙縮が出現して再投与を要するまでにかかる日数は、プラセボ投与の場合と比較して有意に長くなっており、毒素投与が痙縮の発生

を減らしその増悪を遅らせるものと解釈される<sup>12)</sup>。また、亜急性期に下肢痙縮筋にボツリヌス毒素を投与した場合、8 週間後における下肢運動機能、日常生活動作（ADL）、痙縮の改善が有意に大きくなっていた<sup>13)</sup>。

フェノールによる運動点ブロックは、手技の難易度が高く有害事象発生リスクも伴うが、長期的にはボツリヌス毒素療法と同等の痙縮軽減効果を示すと報告されている<sup>14)</sup>。

手関節痙縮に対する持続伸展装具の使用は、メタ解析で有効性が示されているが、質の高いランダム化比較試験の報告は少ない<sup>15)</sup>。ボツリヌス毒素療法後の足関節痙縮に対して、伸展持続時間の長いテーピングが有効とする報告もある<sup>16)</sup>。

上肢痙縮に対する経皮的末梢神経電気刺激（transcranial electrical nerve stimulation : TENS）の報告は少ないが、下肢痙縮に対する TENS の効果は明確に示されている。下肢痙縮への TENS は痙縮を有意に軽減させ、静的バランスおよび歩行速度を改善させる<sup>17)</sup>。ただし、その効果はボツリヌス毒素療法よりは小さい<sup>18)</sup>。TENS を施行する際には、神経に沿ってもしくは筋腹に刺激電極を設置す

るのが良い<sup>19)</sup>。

髄腔内バクロフェンポンプ療法 (intrathecal baclofen therapy : ITB) は痙縮の軽減やADLの向上に有効であるが、治療関連有害事象発生率が20%以上と高く、その導入には注意が必要である<sup>20)</sup>。

経口筋弛緩薬については、チザニジンはバクロフェンやジアゼパムと同等の効果を示した<sup>21)</sup>。ダントロレンナトリウムも痙縮を軽減させる<sup>22)</sup>。ただし、経口筋弛緩薬の投与が運動機能を改善させるか否かを検討したメタ解析ではその有効性は確認されず、一方で有害事象が増えることが示唆された<sup>23)</sup>。

複数のメタ解析によって、体外衝撃波治療 (extracorporeal shock wavetherapy : ESWT) が痙縮を軽減させることが確認されている<sup>追1-追4)</sup>。反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の抗痙縮作用については複数のメタ解析があるが、その結果は一定ではない<sup>27,追5)</sup>。経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の抗痙縮作用は、メタ解析では否定されている<sup>29)</sup>。複数のメタ解析が局所的筋振動刺激の抗痙縮作用を検討しているが、一定の結論は得られていない<sup>追6,追7)</sup>。上下肢の機能訓練に鍼治療を併用することで、痙縮軽減の程度が大きくなることを示したメタ解析がある<sup>追8)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Dong Y, Wu T, Hu X, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 256-267. (レベル 1)
- 2) Sun LC, Chen R, Fu C, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2019; 8329306. (レベル 1)
- 3) Wu T, Li JH, Song HX, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin for Lower Limbs Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Top Stroke Rehabil* 2016; 23: 217-223. (レベル 1)
- 4) Devier D, Harnar J, Lopez L, et al. Rehabilitation plus OnabotulinumtoxinA Improves Motor Function over OnabotulinumtoxinA Alone in Post-Stroke Upper Limb Spasticity: A Single-Blind, Randomized Trial. *Toxins (Basel)* 2017; 9: 216. (レベル 2)
- 5) Roche N, Zory R, Sauthier A, et al. Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. *J Rehabil Med* 2015; 47: 31-37. (レベル 2)
- 6) Prazeres A, Lira M, Aguiar P, et al. Efficacy of physical therapy associated with botulinum toxin type a on functional performance in post-stroke spasticity: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Neurol Int* 2018; 10: 20-23. (レベル 2)
- 7) Marciniak C, Munin MC, Brashear A, et al. IncobotulinumtoxinA Efficacy and Safety in Adults with Upper-Limb Spasticity Following Stroke: results from the Open-Label Extension Period of a Phase 3 Study. *Adv Ther* 2019; 36: 187-199. (レベル 2)
- 8) Marque P, Denis A, Gasq D, et al. Botuloscope: 1-year follow-up of upper limb post-stroke spasticity treated with botulinum toxin. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 62: 207-213. (レベ

- ル 2)
- 9) Picelli A, Roncari L, Baldessarelli S, et al. Accuracy of botulinum toxin type A injection into the forearm muscles of chronic stroke patients with spastic flexed wrist and clenched fist: manual needle placement evaluated using ultrasonography. *J Rehabil Med* 2014; 46: 1042-1045. (レベル 4)
- 10) Picelli A, Lobba D, Midiri A, et al. Botulinum toxin injection into the forearm muscles for wrist and fingers spastic overactivity in adults with chronic stroke: a randomized controlled trial comparing three injection techniques. *Clin Rehabil* 2014; 28: 232-242. (レベル 2)
- 11) Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 371: 6-14. (レベル 1)
- 12) Rosales RL, Balcaitene J, Berard H, et al. Early abobotulinumtoxinA (Dysport) in post-stroke adult upper limb spasticity: ONTIME pilot study. *Toxins* 2018; 10: 253. (レベル 2)
- 13) Tao W, Yan D, Li JH, et al. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 759-762. (レベル 2)
- 14) Kirazli Y, On AY, Kismali B, et al. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 510-515. (レベル 2)
- 15) Salazar AP, Pinto C, Ruschel Mossi JV, et al. Effectiveness of static stretching positioning on post-stroke upper-limb spasticity and mobility: Systematic review with meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 62: 274-282. (レベル 1)
- 16) Santamato A, Micello MF, Panza F, et al. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2015; 29: 50-58. (レベル 2)
- 17) Lin S, Sun Q, Wang H, et al. Influence of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity, balance, and walking speed in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2018; 50: 3-7. (レベル 1)
- 18) Picelli A, Dambruoso F, Bronzato M, et al. Efficacy of therapeutic ultrasound and transcutaneous electrical nerve stimulation compared with botulinum toxin type A in the treatment of spastic equinus in adults with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil* 2014; 21 Suppl 1: S8-S16. (レベル 2)
- 19) Mahmood A, Veluswamy SK, Hombali A, et al. Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Spasticity in Adults With Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019; 100: 751-768. (レベル 1)
- 20) Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, et al. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 642-650. (レベル 2)
- 21) Lataste X, Emre M, Davis C, et al. Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity. *Neurology* 1994; 44: S53-S59. (レベル 1)
- 22) Gracies JM, Nance P, Elovic E, et al. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl* 1997; 6: S92-S120. (レベル 2)
- 23) Lindsay C, Kouzouna A, Simcox C, et al. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD010362. (レベル 1)
- 追1) Dymarek R, Ptaszkowski K, Ptaszkowska L, et al. Shock Waves as a Treatment Modality for Spasticity Reduction and Recovery Improvement in Post-Stroke Adults - Current Evidence and Qualitative Systematic Review. *Clin Interv Aging* 2020; 15: 9-28. (レベル 1)
- 追2) Cabanas-Valdes R, Serra-Llobet P, Rodriguez-Rubio PR, et al. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy for improving upper limb spasticity and functionality in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2020; 34: 1141-1156. (レベル 1)
- 追3) Jia G, Ma J, Wang S, et al. Long-term Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Poststroke Spasticity: A Meta-analy-



- sis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104591. (レベル 1)
- 追4) Cabanas-Valdes R, Calvo-Sanz J, Urrütia G, et al. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy to reduce lower limb spasticity in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2020; 27: 137-157. (レベル 1)
- 27) McIntyre A, Mirkowski M, Thompson S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Spasticity Poststroke. *PM R* 2018; 10: 293-302. (レベル 1)
- 追5) Xu P, Huang Y, Wang Jie, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for stroke with spasticity: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2021; 268: 4013-4022. (レベル 1)
- 29) Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation for improving spasticity after stroke: A systematic review with meta-analysis. *J Rehabil Med* 2016; 48: 565-570. (レベル 1)
- 追6) Mortaza N, Abou-Setta AM, Zarychanski R, et al. Upper limb tendon/muscle vibration in persons with subacute and chronic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55: 558-569. (レベル 1)
- 追7) Avvantaggiato C, Casale R, Cinone N, et al. Localized muscle vibration in the treatment of motor impairment and spasticity in post-stroke patients: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021; 57: 44-60. (レベル 1)
- 追8) Zhang J, Zhu L, Tang Q. Electroacupuncture with rehabilitation training for limb spasticity reduction in post-stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2021; 28: 340-361. (レベル 1)



## 2-7 摂食嚥下障害

## 推奨

1. 嚥下障害を改善するために、嚥下訓練を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 頭部挙上訓練および頸部の抵抗運動訓練、舌の抵抗運動訓練、呼吸筋訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。また、開口訓練および最大喉頭挙上位置を持続する訓練を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
3. 間欠的経管栄養を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
4. バルーンカテーテル訓練を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
5. 反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）や経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
6. 咽頭部への経皮的電気刺激を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
7. 反復性末梢性磁気刺激（rPMS）を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解説

最近のシステマティックレビューにおいて、嚥下訓練が嚥下障害を改善させ、在院日数や肺炎発症率を減少させることが確認されている<sup>1)</sup>。複数のランダム化比較試験（RCT）において、頭部挙上訓練や頸部の抵抗運動訓練が嚥下障害を改善させることが示されているが<sup>2-8)</sup>、頸部の抵抗運動訓練についてはその有用性を支持するシステマティックレビューがある<sup>追1)</sup>。舌の抵抗運動訓練<sup>9)</sup>および呼吸筋訓練<sup>10-12)</sup>が嚥下障害を改善することも、それぞれ複数のRCTで報告されているが、その効果を明らかに示すことができなかったRCTもある<sup>13,14)</sup>。開口訓練は咽頭残留を軽減させることで<sup>15)</sup>、最大喉頭挙上位置を数秒間持続させる訓練（メンデルゾーン手技）は舌骨運動を改善させる<sup>16)</sup>ことで嚥下機能を改善させる。

経鼻胃管による持続的経管栄養と比較すると、間欠的にカテーテルを経口的に挿入して行う経管栄養（間欠的経管栄養）では、嚥下機能と栄養状態の改善効果、誤嚥性肺炎の予防効果がより大きくなることがメタ解析で示されている<sup>追2)</sup>。不安症状やうつ

大きいことを示したRCTもある<sup>追3)</sup>。また、バルーンカテーテル訓練が嚥下障害を改善することも報告されている<sup>18)</sup>。

反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）が嚥下障害を改善することは、複数のシステマティックレビューで確認されている<sup>19-23)</sup>。特に、運動野咽頭筋領域に対するrTMS<sup>24-28)</sup>、および運動野前頸部筋領域に対するrTMSが嚥下障害を改善する<sup>29-31)</sup>。rTMSによる迷走神経刺激が嚥下障害の改善に有効であったことを示す報告もある<sup>32)</sup>。また、複数のシステマティックレビューで、経頭蓋直流電気刺激（tDCS）による嚥下障害の改善が確認されている<sup>19-21,23)</sup>。特に大脳運動野咽頭筋領域に対するtDCSが嚥下障害を改善することが、RCTで示されている<sup>33-36)</sup>。rTMSおよびtDCSが、その適用後2か月の時点までは嚥下障害を改善することを示したメタ解析がある<sup>追4)</sup>。

複数のシステマティックレビューとメタ解析が、カテーテル電極を用いた咽頭部粘膜への直接的電気刺激が嚥下障害を改善することを示している<sup>23,37,38,追4)</sup>。前頸部筋に対する経皮的電気刺激が嚥下障害を改善することを報告したRCTも複数あり<sup>24,39-45)</sup>、メタ解析でもこの効果は確認されてい

る<sup>追5)</sup>。

舌骨上筋群への反復性末梢性磁気刺激 (repetitive peripheral magnetic stimulation : rPMS) が、嚥下障害を改善することを示した RCT がある<sup>49)</sup>。嚥下訓練に鍼治療を併用することで、嚥下機能の改善度が大きくなることを示したメタ解析がある<sup>追6)</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD000323. (レベル 1)
- 2) Gao J, Zhang HJ. Effects of chin tuck against resistance exercise versus Shaker exercise on dysphagia and psychological state after cerebral infarction. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 426-432. (レベル 2)
- 3) Don Kim K, Lee HJ, Lee MH, et al. Effects of neck exercises on swallowing function of patients with stroke. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 1005-1008. (レベル 2)
- 4) Park JS, An DH, Oh DH, et al. Effect of chin tuck against resistance exercise on patients with dysphagia following stroke: a randomized pilot study. *NeuroRehabilitation* 2018; 42: 191-197. (レベル 2)
- 5) Choi JB, Shim SH, Yang JE, et al. Effects of Shaker exercise in stroke survivors with oropharyngeal dysphagia. *NeuroRehabilitation* 2017; 41: 753-757. (レベル 2)
- 6) Ploumis A, Papadopoulou SL, Theodorou SJ, et al. Cervical isometric exercises improve dysphagia and cervical spine malalignment following stroke with hemiparesis: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018; 54: 845-852. (レベル 2)
- 7) Kim HH, Park JS. Efficacy of modified chin tuck against resistance exercise using hand-free device for dysphagia in stroke survivors: a randomised controlled trial. *J Oral Rehabil* 2019; 46: 1042-1046. (レベル 2)
- 8) Park JS, Lee G, Jung YJ. Effects of game-based chin-tuck against resistance exercise vs head-lift exercise in patients with dysphagia after stroke: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2019; 51: 749-754. (レベル 2)
- 追1) Park JS, Hwang NK. Chin tuck against resistance exercise for dysphagia rehabilitation: A systematic review. *J Oral Rehabil* 2021; 48: 968-977. (レベル 1)
- 9) Kim HD, Choi JB, Yoo SJ, et al. Tongue-to-palate resistance training improves tongue strength and oropharyngeal swallowing function in subacute stroke survivors with dysphagia. *J Oral Rehabil* 2017; 44: 59-64. (レベル 2)
- 10) Moon JH, Jung JH, Won YS, et al. Effects of expiratory muscle strength training on swallowing function in acute stroke patients with dysphagia. *J Phys Ther Sci* 2017; 29: 609-612. (レベル 2)
- 11) Eom MJ, Chang MY, Oh DH, et al. Effects of resistance expiratory muscle strength training in elderly patients with dysphagic stroke. *NeuroRehabilitation* 2017; 41: 747-752. (レベル 2)
- 12) Park JS, Oh DH, Chang MY, et al. Effects of expiratory muscle strength training on oropharyngeal dysphagia in subacute stroke patients: a randomised controlled trial. *J Oral Rehabil* 2016; 43: 364-372. (レベル 2)
- 13) Park JS, Kim HJ, Oh DH. Effect of tongue strength training using the Iowa Oral Performance Instrument in stroke patients with dysphagia. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 3631-3634. (レベル 2)
- 14) Guillén-Solà A, Messagi Sartor M, Bofill Soler N, et al. Respiratory muscle strength training and neuromuscular electrical stimulation in subacute dysphagic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2017; 31: 761-771. (レベル 2)
- 15) Koyama Y, Sugimoto A, Hamano T, et al. Proposal for a Modified Jaw Opening Exercise for Dysphagia: A Randomized, Controlled Trial. *Tokai J Exp Clin Med* 2017; 42: 71-78. (レベル 2)
- 16) McCullough GH, Kim Y. Effects of the Mendelsohn maneuver on extent of hyoid movement and UES opening post-stroke. *Dysphagia* 2013; 28: 511-519. (レベル 2)
- 追2) Wu C, Zhu X, Zhou X, et al. Intermittent tube feeding for stroke patients with dysphagia: a meta-analysis and systematic review. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 7406-7415. (レベル 1)
- 追3) Juan W, Zhen H, Yan-Ying F, et al. A Comparative Study of Two Tube Feeding Methods in Patients with Dysphagia After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104602. (レベル 2)
- 18) Wei X, Yu F, Dai M, et al. Change in Excitability of Cortical Projection After Modified Catheter Balloon Dilatation Therapy in Brainstem Stroke Patients with Dysphagia: A Prospective Controlled Study. *Dysphagia* 2017; 32: 645-656. (レベル 2)
- 19) Yang SN, Pyun SB, Kim HJ, et al. Effectiveness of Non-invasive Brain Stimulation in Dysphagia Subsequent to Stroke: A Systemic Review and Meta-analysis. *Dysphagia* 2015; 30: 383-391. (レベル 1)
- 20) Momosaki R, Kinoshita S, Kakuda W, et al. Noninvasive brain stimulation for dysphagia after acquired brain injury: a systematic review. *J Med Invest* 2016; 63: 153-158. (レベル 1)
- 21) Piseegna JM, Kaneoka A, Pearson WG Jr, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 956-968. (レベル 1)
- 22) Liao X, Xing G, Guo Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2017; 31: 289-298. (レベル 1)
- 23) Chiang CF, Lin MT, Hsiao MY, et al. Comparative Efficacy of Noninvasive Neurostimulation Therapies for Acute and Subacute Poststroke Dysphagia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019; 100: 739-750. e4. (レベル 1)
- 24) Lim KB, Lee HJ, Yoo J, et al. Effect of Low-Frequency rTMS and NMES on Subacute Unilateral Hemispheric Stroke With Dysphagia. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 592-602. (レベル 2)
- 25) Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients. *Brain Stimul* 2014; 7: 66-73. (レベル 2)
- 26) Du J, Yang F, Liu L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke dysphagia: A randomized, double-blind clinical trial. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1907-1913. (レベル 2)
- 27) Park E, Kim MS, Chang WH, et al. Effects of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-Stroke Dysphagia. *Brain Stimul* 2017; 10: 75-82. (レベル 2)
- 28) Cheng IKY, Chan KMK, Wong CS, et al. Neuronavigated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic post-stroke dysphagia: a randomized controlled study. *J Rehabil Med* 2017; 49: 475-481. (レベル 2)
- 29) Tarameshlu M, Ansari NN, Ghelichi L, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with traditional dysphagia therapy on poststroke dysphagia: a pilot double-blinded randomized-controlled trial. *Int J Rehabil Res* 2019; 42: 133-138. (レベル 2)
- 30) Zhang C, Zheng X, Lu R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with neuromuscular electrical stimulation for treatment of post-stroke dysphagia. *J Int Med Res* 2019; 47: 662-672. (レベル 2)
- 31) Unluer NO, Temucin CM, Demir N, et al. Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Swallowing Function and Quality of Life of Post-stroke Patients. *Dysphagia* 2019; 34: 360-371. (レベル 2)
- 32) Lin WS, Chou CL, Chang MH, et al. Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem - A proof of concept study. *Brain Stimul* 2018; 11: 264-270. (レベル 2)
- 33) Ahn YH, Sohn HJ, Park JS, et al. Effect of bihemispheric anodal transcranial direct current stimulation for dysphagia in chronic stroke patients: a randomized clinical trial. *J Rehabil Med* 2017; 49: 30-35. (レベル 2)
- 34) Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 363-369. (レベル 2)
- 35) Pingue V, Priori A, Malovini A, et al. Dual Transcranial Direct

- Current Stimulation for Poststroke Dysphagia: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2018; 32: 635-644. (レベル 2)
- 36) Wang ZY, Chen JM, Lin ZK, et al. Transcranial direct current stimulation improves the swallowing function in patients with cricopharyngeal muscle dysfunction following a brain-stroke. *Neurol Sci* 2020; 41: 569-574. (レベル 2)
- 追4) Cheng I, Sasegbon A, Hamdy S. Effects of Neurostimulation on Poststroke Dysphagia: A Synthesis of Current Evidence From Randomized Controlled Trials. *Neuromodulation* 2021; 24: 1388-1401. (レベル 1)
- 37) Chen YW, Chang KH, Chen HC, et al. The effects of surface neuromuscular electrical stimulation on post-stroke dysphagia: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2016; 30: 24-35. (レベル 1)
- 38) Tan C, Liu Y, Li W, et al. Transcutaneous neuromuscular electrical stimulation can improve swallowing function in patients with dysphagia caused by non-stroke diseases: a meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2013; 40: 472-480. (レベル 1)
- 39) Meng P, Zhang S, Wang Q, et al. The effect of surface neuromuscular electrical stimulation on patients with post-stroke dysphagia. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2018; 31: 363-370. (レベル 2)
- 40) Rofes L, Arreola V, López I, et al. Effect of surface sensory and motor electrical stimulation on chronic poststroke oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 888-e701. (レベル 2)
- 41) Zhang M, Tao T, Zhang ZB, et al. Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Patients With Dysphagia With Medullary Infarction. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97: 355-362. (レベル 2)
- 42) Huang KL, Liu TY, Huang YC, et al. Functional outcome in acute stroke patients with oropharyngeal Dysphagia after swallowing therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2547-2553. (レベル 2)
- 43) Park JS, Oh DH, Hwang NK, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with effortful swallowing on post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomised controlled trial. *J Oral Rehabil* 2016; 43: 426-434. (レベル 2)
- 44) Sproson L, Pownall S, Enderby P, et al. Combined electrical stimulation and exercise for swallow rehabilitation post-stroke: a pilot randomized control trial. *Int J Lang Commun Disord* 2018; 53: 405-417. (レベル 2)
- 45) Simonelli M, Ruoppolo G, Iosa M, et al. A stimulus for eating. The use of neuromuscular transcutaneous electrical stimulation in patients affected by severe dysphagia after subacute stroke: a pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 103-110. (レベル 2)
- 追5) Alamer A, Melese H, Nigussie F. Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Post-Stroke Dysphagia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Interv Aging* 2020; 15: 1521-1531. (レベル 1)
- 49) Momosaki R, Abo M, Watanabe S, et al. Functional magnetic stimulation using a parabolic coil for dysphagia after stroke. *Neuromodulation* 2014; 17: 637-641; discussion 641. (レベル 2)
- 追6) Lu Y, Chen Y, Huang D, et al. Efficacy of acupuncture for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 3410-3422. (レベル 1)

## 2-10 失語症および構音障害

## 推奨

1. 失語症に対して系統的な評価を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。失語症に対する評価法として、標準失語症検査（SLTA）や西部失語症検査バッテリー（WAB）日本語版を用いることが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
2. 失語症に対して、言語聴覚訓練を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
3. グループ訓練やコンピュータ機器を用いた訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
4. 口頭言語をコミュニケーション手段として強制使用させる訓練を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。
5. 非流暢性失語に対して melodic intonation therapy (MIT) を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル高）。
6. 健側大脳へ低頻度反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。
7. 経頭蓋直流電気刺激を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル高）。
8. 構音障害に対して、言語訓練を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

失語症の評価は、失語症のタイプと重症度を正確に診断して、その後の回復を客観的に判定するために必要である。本邦では、標準失語症検査（standard language test of aphasia : SLTA）もしくは西部失語症検査バッテリー（western aphasia battery : WAB）日本語版を用いてその評価が行われることが多い<sup>1,2)</sup>。WAB についてはその信頼性および妥当性が、すでに十分に確立されている<sup>3)</sup>。

言語聴覚訓練が失語症を有意に改善させることは、複数のランダム化比較試験（RCT）およびメタ解析の結果として確認されている<sup>1,2,4-6)</sup>。メタ解析の結果によると、言語聴覚訓練の時間を長くしたほうが失語症の回復が有意に大きくなる<sup>5,7,8)</sup>。訓練を行う時期については、発症後早期における集中的訓練の有効性を示す報告<sup>9)</sup>や、発症から長時間が経過してからであっても同訓練が有効であることを示す報告<sup>10)</sup>がある。訓練提供者の選択が言語機能改善に与える影響については、言語聴覚士<sup>11)</sup>や特別な教育を受けたボランティア<sup>12)</sup>による訓練の効果が有意

に大きいことを示した報告がある一方で、訓練提供者の選択が訓練効果には影響しないことを示した報告<sup>13-15)</sup>もある。訓練内容については、失語症のタイプに基づいた言語聴覚訓練が効果的である<sup>16)</sup>。

失語症に対するグループ訓練が言語機能を有意に改善することが確認されており<sup>5)</sup>、グループ訓練と個別訓練との間においてその効果に差異がないとする報告<sup>17)</sup>がある。また、コンピュータを用いた言語聴覚訓練の効果も報告されている<sup>6,18-20)</sup>。

失語症に対して、ジェスチャーや絵カードなどを使用することなく、口頭言語だけをコミュニケーション手段として強制使用させる訓練があるが、これの有用性については一定の結論が得られていない<sup>21-24)</sup>。音楽的要素を応用して表出能力を訓練する melodic intonation therapy (MIT) は、非流暢性失語を呈する脳梗塞患者においてコミュニケーション能力と復唱を改善することがメタ解析で示されている<sup>25)</sup>。

低頻度もしくは高頻度反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）の効果を検討したメタ解析が複数あるが、いずれもが低頻度 rTMS および“低頻度



rTMS と高頻度 rTMS の併用” が呼称などの言語機能を改善すること、および高頻度 rTMS が言語機能を改善しないことを示している<sup>追2、追3</sup>。さらに、健側大脳への低頻度 rTMS の効果を検討した複数のメタ解析は、それによって呼称が改善することを示している<sup>31、32、追4、追5</sup>。病側大脳への間欠的 theta burst stimulation が言語機能を回復させることを示した RCT がある<sup>追6</sup>。また、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) によって呼称が改善することを示したメタ解析が複数ある<sup>追7、追8</sup>。

薬物療法としては、ピラセタム<sup>37-40</sup>、ガラントミン<sup>41</sup>、レボドパ<sup>42</sup>、メマンチン<sup>43、44</sup> が失語症に有効である可能性が報告されているが、これらの使用は本邦ではいずれも保険適用外である。

構音障害に対する言語聴覚訓練の効果は、明らかとはなっていない<sup>45、46</sup>。

## 〔引用文献〕

- 1) 種村純, 小嶋知幸, 佐野洋子, 他. 失語症言語治療に関する後方視的研究 標準失語症検査得点の改善とその要因. 高次脳機能研究 2012; 32: 497-513. (レベル 4)
- 2) 三村将, 佐野洋子, 立石雅子, 他. わが国における失語症言語治療の効果, メタアナリシス. 高次脳機能研究 2010; 30: 42-52. (レベル 4)
- 3) Shewan CM, Kertesz A. Reliability and validity characteristics of the Western Aphasia Battery (WAB). J Speech Hear Disord 1980; 45: 308-324. (レベル 2)
- 4) Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD000425. (レベル 1)
- 5) Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Arch Phys Med Rehabil 2011; 92: 519-530. (レベル 1)
- 6) Maas MB, Lev MH, Ay H, et al. The prognosis for aphasia in stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012; 21: 350-357. (レベル 4)
- 7) Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. Stroke 2003; 34: 987-993. (レベル 1)
- 8) Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, et al. A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from post-stroke aphasia. Clin Rehabil 2007; 21: 885-894. (レベル 2)
- 9) Godecke E, Hird K, Lalor EE, et al. Very early poststroke aphasia therapy: a pilot randomized controlled efficacy trial. Int J Stroke 2012; 7: 635-644. (レベル 2)
- 10) Wertz RT, Weiss DG, Aten JL, et al. Comparison of clinic, home, and deferred language treatment for aphasia. A Veterans Administration Cooperative Study. Arch Neurol 1986; 43: 653-658. (レベル 2)
- 11) Shewan CM, Kertesz A. Effects of speech and language treatment on recovery from aphasia. Brain Lang 1984; 23: 272-299. (レベル 2)
- 12) Kagan A, Black SE, Duchan FJ, et al. Training volunteers as conversation partners using “Supported Conversation for Adults with Aphasia” (SCA): a controlled trial. J Speech Lang Hear Res 2001; 44: 624-638. (レベル 3)
- 13) Meikle M, Wechsler E, Tupper A, et al. Comparative trial of volunteer and professional treatments of dysphasia after stroke. Br Med J 1979; 2: 87-89. (レベル 2)
- 14) David R, Enderby P, Bainton D. Treatment of acquired aphasia: speech therapists and volunteers compared. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45: 957-961. (レベル 2)
- 15) Meinzer M, Streiftau S, Rockstroh B. Intensive language training in the rehabilitation of chronic aphasia: Efficient training by laypersons. J Int Neuropsychol Soc 2007; 13: 846-853. (レベル 2)
- 16) Doesborgh SJ, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, et al. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. Stroke 2004; 35: 141-146. (レベル 2)
- 17) Wertz RT, Collins MJ, Weiss D, et al. Veterans Administration cooperative study on aphasia: a comparison of individual and group treatment. J Speech Hear Res 1981; 24: 580-594. (レベル 2)
- 18) Palmer R, Enderby P, Cooper C, et al. Computer therapy compared with usual care for people with long-standing aphasia poststroke: a pilot randomized controlled trial. Stroke 2012; 43: 1904-1911. (レベル 2)
- 19) Varley R, Cowell PE, Dyson L, et al. Self-Administered Computer Therapy for Apraxia of Speech: Two-Period Randomized Control Trial With Crossover. Stroke 2016; 47: 822-828. (レベル 3)
- 20) Doesborgh SJ, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, et al. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. Stroke 2004; 35: 141-146. (レベル 2)
- 21) Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. Stroke 2001; 32: 1621-1626. (レベル 2)
- 22) Woldag H, Voigt N, Bley M, et al. Constraint-Induced Aphasia Therapy in the Acute Stage: What Is the Key Factor for Efficacy? A Randomized Controlled Study. Neurorehabil Neural Repair 2017; 31: 72-80. (レベル 2)
- 23) Szaflarski JP, Ball AL, Vannest J, et al. Constraint-Induced Aphasia Therapy for Treatment of Chronic Post-Stroke Aphasia: A Randomized, Blinded, Controlled Pilot Trial. Med Sci Monit 2015; 21: 2861-2869. (レベル 3)
- 24) Zhang J, Yu J, Bao Y, et al. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2017; 12: e0183349. (レベル 1)
- 追1) Haro-Martinez A, Perez-Araujo CM, Sanchez-Caro JM, et al. Melodic Intonation Therapy for Post-stroke Non-fluent Aphasia: Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol 2021; 12: 700115. (レベル 1)
- 追2) Zhang J, Zhong D, Xiao X, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2021; 35: 1103-1116. (レベル 1)
- 追3) Li T, Zeng X, Lin L, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequencies on post-stroke aphasia: A PRISMA-compliant meta-analysis. Medicine 2020; 99: e20439. (レベル 1)
- 31) Otal B, Olma MC, Flöel A, et al. Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: a meta-analysis. Front Hum Neurosci 2015; 9: 236. (レベル 1)
- 32) Ren CL, Zhang GF, Xia N, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014; 9: e102557. (レベル 1)
- 追4) Yao L, Zhao H, Shen C, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Poststroke Aphasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Effect Upon Communication. J Speech Lang Hear Res 2020; 63: 3801-3815. (レベル 1)
- 追5) Hong Z, Zheng H, Luo J, et al. Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Language Recovery in Poststroke Survivors With Aphasia: An Updated Meta-analysis. Neurorehabil Neural Repair 2021; 35: 680-691. (レベル 1)
- 追6) Szaflarski JP, Nenert R, Allendorfer JB, et al. Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) for Treatment of Chronic Post-Stroke Aphasia: Results of a Pilot Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. Med Sci Monit 2021; 27: e931468. (レベル 2)
- 追7) Elsner B, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. J Neuroeng Rehabil 2020; 17: 88. (レベル 1)
- 追8) Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current

- stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2019; CD009760. (レベル 1)
- 37) Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD000424. (レベル 2)
- 38) Enderby P, Broeckx J, Hospers W, et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Neuropharmacol 1994; 17: 320-331. (レベル 2)
- 39) Kessler J, Thiel A, Karbe H, et al. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. Stroke 2000; 31: 2112-2116. (レベル 2)
- 40) Zhang J, Wei R, Chen Z, et al. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. CNS Drugs 2016; 30: 575-587. (レベル 1)
- 41) Hong JM, Shin DH, Lim TS, et al. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 675-680. (レベル 3)
- 42) Seniow J, Litwin M, Litwin T, et al. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. J Neurol Sci 2009; 283: 214-218. (レベル 3)
- 43) Berthier ML, Green C, Lara JP, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. Ann Neurol 2009; 65: 577-585. (レベル 3)
- 44) Barbancho MA, Berthier ML, Navas-Sánchez P, et al. Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: An ERP study. Brain Lang 2015; 145-146: 1-10. (レベル 2)
- 45) Mackenzie C. Dysarthria in stroke: a narrative review of its description and the outcome of intervention. Int J Speech Lang Pathol 2011; 13: 125-136. (レベル 4)
- 46) Mackenzie C, Muir M, Allen C, et al. Non-speech oro-motor exercises in post-stroke dysarthria intervention: a randomized feasibility trial. Int J Lang Commun Disord 2014; 49: 602-617. (レベル 3)

## 2-11 高次脳機能障害（失語症を除く）

## 推 奨

1. 脳卒中発症後に、認知機能障害の有無や程度を評価することは勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。また、その評価結果を患者の家族に伝えることは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
2. 半側空間無視に対して、反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）、経頭蓋直流電気刺激（tDCS）、視覚探索訓練、プリズム眼鏡を用いた訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。また、鏡像を用いた訓練、冷水・振動・電気刺激を用いた訓練、アイパッチを用いた訓練を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 記憶障害に対して、記憶訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
4. 注意障害に対して、コンピュータを用いた訓練、attention process training（APT）、代償法の指導、身体活動や余暇活動を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
5. 失行に対して、戦略的訓練や身振りをを用いた訓練を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
6. 認知機能障害に対して、有酸素運動を行うことや身体活動を増やすことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

## 解 説

脳卒中患者において、認知機能障害の有無や程度を評価することは重要である。そして、その情報を患者家族に伝えることで、家族の介護負担が軽減される傾向がある<sup>1)</sup>。全般的な認知機能障害に対して、ニューロフィードバック療法、バーチャルリアリティを用いた訓練、鍼治療などの有効性が報告されているが、十分なエビデンスはそろっていない<sup>2-5)</sup>。認知機能改善を目指した訓練が日常生活動作（ADL）に与える影響については、質の高い報告は知られていない<sup>6-10)</sup>。

半側空間無視に関するシステマティックレビューによると、訓練を行うことで即時的な無視症状の改善は得られるが、その長期的効果や ADL への影響は確認されていない<sup>11)</sup>。半側空間無視に対しては、無視症状の改善を図る訓練で ADL の向上を目指すよりも、直接的に ADL 訓練そのものを行うほうが効果的であるとする報告<sup>12-14)</sup>が多い。近年になり、反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）や経頭蓋直流電気刺激（tDCS）が半側空間無視を改善させることが報

告されており<sup>15-21)</sup>、視覚探索訓練<sup>16)</sup>、プリズム眼鏡を用いた訓練<sup>22,23)</sup>の有効性も確認されている。また、鏡像を用いた訓練<sup>24,25)</sup>、冷水・振動・電気刺激を用いた訓練<sup>26-30)</sup>、アイパッチを用いた訓練<sup>31,32)</sup>が無視症状や ADL を改善するとの報告もある。薬物療法としては、ニコチンが無視症状を改善させるとの報告があるが、総じて有効性が明確に示された薬剤はない<sup>16,33)</sup>。

システマティックレビューによると、記憶障害に対する記憶訓練は、主観的な評価の短期的な改善をもたらすが、その長期的な改善がもたらされることはなく、他覚的評価を改善させることもないと報告されている<sup>34)</sup>。脳卒中患者に対する記憶訓練が、ワーキングメモリーを改善させることを示したメタ解析がある<sup>35)</sup>。また、バーチャルリアリティを用いた訓練が記憶障害を改善させることを示したメタ解析がある<sup>36)</sup>。

注意障害がある脳卒中患者に対しては、作業時間を短縮させる、休息をとらせる、周囲の聴覚的もしくは視覚的外乱を排除するなどの環境調整を行う<sup>36)</sup>。コンピュータを用いた訓練<sup>37-39)</sup>や、障害され



ている注意機能領域に対する訓練を繰り返す attention process training (APT)<sup>40)</sup> が注意機能の改善に有効であると報告されている。代償法の指導の有用性<sup>41)</sup>や、身体活動や余暇活動の有用性<sup>42)</sup>を示す報告もある。注意障害に対する訓練が特定の注意機能を改善させることを示すシステマティックレビューがあるが、その効果の持続や ADL への般化については明らかにされていない<sup>43)</sup>。高強度でのインターバル運動が注意障害を改善させることを示した RCT がある<sup>42)</sup>。脳卒中後の注意障害に対して、明らかな有効性を示している薬剤はない<sup>44)</sup>。

失行に対する戦略的訓練は、訓練を行った動作および他の動作を改善する<sup>45,46)</sup>のみならず、ADL も向上させる<sup>47)</sup>。身振りをを用いた訓練も、失行症状と ADL を改善する<sup>48)</sup>。また、生活に即した訓練が失行に有効であるとの報告もある<sup>49)</sup>。ただし、失行に関しては、総じて質の高い研究報告は少ない<sup>50)</sup>。

遂行機能障害については、コンピュータやビデオゲームを用いた訓練や、バーチャルリアリティを用いた訓練が改善をもたらすとの報告がある<sup>51-54, 追1)</sup>。

有酸素運動や身体活動が脳卒中患者の認知機能を改善させることが報告されている<sup>55-58)</sup>。

脳卒中後の認知機能障害に対する薬物療法については、「VI その他の脳血管障害 11 血管性認知症 11-1 抗認知症薬」の項を参照することが望ましい。

## 〔引用文献〕

- McKinney M, Blake H, Treece KA, et al. Evaluation of cognitive assessment in stroke rehabilitation. *Clin Rehabil* 2002; 16: 129-136. (レベル 2)
- van Heugten C, Gregorio GW, Wade D. Evidence-based cognitive rehabilitation after acquired brain injury: a systematic review of content of treatment. *Neuropsychol Rehabil* 2012; 22: 653-673. (レベル 1)
- Renton T, Tibbles A, Topolovec-Vranic J. Neurofeedback as a form of cognitive rehabilitation therapy following stroke: A systematic review. *PLoS One* 2017; 12: e0177290. (レベル 1)
- Aminov A, Rogers JM, Middleton S, et al. What do randomized controlled trials say about virtual rehabilitation in stroke? A systematic literature review and meta-analysis of upper-limb and cognitive outcomes. *J Neuroeng Rehabil* 2018; 15: 29. (レベル 1)
- Liu F, Li ZM, Jiang YJ, et al. A meta-analysis of acupuncture use in the treatment of cognitive impairment after stroke. *J Altern Complement Med* 2014; 20: 535-544. (レベル 1)
- Hoffmann T, Bennett S, Koh CL, et al. A systematic review of cognitive interventions to improve functional ability in people who have cognitive impairment following stroke. *Top Stroke Rehabil* 2010; 17: 99-107. (レベル 1)
- Hoffmann T, Bennett S, Koh CL, et al. Occupational therapy for cognitive impairment in stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006430. (レベル 1)
- Yoo C, Yong MH, Chung J, et al. Effect of computerized cognitive rehabilitation program on cognitive function and activities of living in stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 2487-2489. (レベル 2)
- Wentink MM, Berger MA, de Kloet AJ, et al. The effects of an 8-week computer-based brain training programme on cognitive functioning, QoL and self-efficacy after stroke. *Neuropsychol Rehabil* 2016; 26: 847-865. (レベル 2)
- van de Ven RM, Buitenweg JI, Schmand B, et al. Brain training improves recovery after stroke but waiting list improves equally: A multicenter randomized controlled trial of a computer-based cognitive flexibility training. *PLoS One* 2017; 12: e0172993. (レベル 2)
- Bowen A, Hazelton C, Pollock A, et al. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003586. (レベル 1)
- Edmans JA, Webster J, Lincoln NB. A comparison of two approaches in the treatment of perceptual problems after stroke. *Clin Rehabil* 2000; 14: 230-243. (レベル 2)
- Osawa A, Maeshima S. Family participation can improve unilateral spatial neglect in patients with acute right hemispheric stroke. *European neurology* 2010; 63: 170-175. (レベル 2)
- Liu KPY, Hanly J, Fahey P, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Rehabilitative Interventions for Unilateral Spatial Neglect and Hemianopia Poststroke From 2006 Through 2016. *Arch Phys Med Rehabil* 2019; 100: 956-979. (レベル 2)
- Yang NY, Zhou D, Chung RC, et al. Rehabilitation interventions for unilateral neglect after stroke: a systematic review from 1997 through 2012. *Front Hum Neurosci* 2013; 187. (レベル 2)
- Ting DS, Pollock A, Dutton GN, et al. Visual neglect following stroke: current concepts and future focus. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 114-134. (レベル 2)
- Lisa LP, Jugheters A, Kerckhofs E. The effectiveness of different treatment modalities for the rehabilitation of unilateral neglect in stroke patients: a systematic review. *NeuroRehabilitation* 2013; 33: 611-620. (レベル 1)
- Koch G, Bonni S, Giacobbe V, et al.  $\theta$ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012; 78: 24-30. (レベル 3)
- Myllys V, Ayache SS, Zouari HG, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 983-991. (レベル 3)
- Fan J, Li Y, Yang Y, et al. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Unilateral Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97: 261-269. (レベル 1)
- Salazar APS, Vaz PG, Marchese RR, et al. Noninvasive Brain Stimulation Improves Hemispatial Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99: 355-366. e1. (レベル 1)
- Barrett AM, Goedert KM, Basso JC. Prism adaptation for spatial neglect after stroke: translational practice gaps. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 567-577. (レベル 2)
- Mizuno K, Tsuji T, Takebayashi T, et al. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 711-720. (レベル 2)
- Thieme H, Bayn M, Wurg M, et al. Mirror therapy for patients with severe arm paresis after stroke--a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013; 27: 314-324. (レベル 3)
- Pandian JD, Arora R, Kaur P, et al. Mirror therapy in unilateral neglect after stroke (MUST trial): a randomized controlled trial. *Neurology* 2014; 83: 1012-1017. (レベル 2)
- Sturt R, David Punt T. Caloric vestibular stimulation and postural control in patients with spatial neglect following stroke. *Neuropsychol Rehabil* 2013; 23: 299-316. (レベル 3)
- Kerkhoff G, Schenk T. Rehabilitation of neglect: an update. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1072-1079. (レベル 3)
- Schindler I, Kerkhoff G, Karnath HO, et al. Neck muscle vibration induces lasting recovery in spatial neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 412-419. (レベル 2)
- Schroder A, Wist ER, Homberg V. TENS and optokinetic stimulation in neglect therapy after cerebrovascular accident: a randomized controlled study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 922-927. (レベル 3)
- Saevansson S, Kristjansson A, Halsband U. Strength in numbers: combining neck vibration and prism adaptation produces additive therapeutic effects in unilateral neglect. *Neuropsychol Rehabil* 2010; 20: 704-724. (レベル 3)
- Tsang MH, Sze KH, Fong KN. Occupational therapy treatment with right half-field eye-patching for patients with subacute



- stroke and unilateral neglect: a randomised controlled trial. *Disabil Rehabil* 2009; 31: 630-637. (レベル 2)
- 32) Aparicio-López C, García-Molina A, García-Fernández J, et al. Cognitive rehabilitation with right hemifield eye-patching for patients with sub-acute stroke and visuo-spatial neglect: a randomized controlled trial. *Brain Inj* 2015; 29: 501-507. (レベル 2)
- 33) Luvizutto GJ, Bazan R, Braga GP, et al. Pharmacological interventions for unilateral spatial neglect after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD010882. (レベル 1)
- 34) das Nair R, Cogger H, Worthington E, et al. Cognitive rehabilitation for memory deficits after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD002293. (レベル 1)
- 35) Elliott M, Parente F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: a meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature. *Brain Inj* 2014; 28: 1610-1616. (レベル 1)
- 追1) Zhang Q, Fu Y, Lu Y, et al. Impact of Virtual Reality-Based Therapies on Cognition and Mental Health of Stroke Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of medical Internet research* 2021; 23: e31007. (レベル 1)
- 36) National Clinical Guidelines for Stroke 2nd ed. 4.2.4 Attention. London: Royal College of Physicians of London; 2004. p.58. (レベル 5)
- 37) Gray JM, Robertson I, Pentland B, et al. Microcomputer-based attentional retraining after brain damage: A randomised group controlled trial. *Neuropsychol Rehabil* 1992; 2: 97-115. (レベル 2)
- 38) Westerberg H, Jacobaeus H, Hirvikoski T, et al. Computerized working memory training after stroke--a pilot study. *Brain Inj* 2007; 21: 21-29. (レベル 2)
- 39) Cho HY, Kim KT, Jung JH. Effects of computer assisted cognitive rehabilitation on brain wave, memory and attention of stroke patients: a randomized control trial. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 1029-1032. (レベル 3)
- 40) Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM, et al. Reducing attention deficits after stroke using attention process training: a randomized controlled trial. *Stroke* 2009; 40: 3293-3298. (レベル 2)
- 41) Winkens I, Van Heugten CM, Wade DT, et al. Efficacy of time pressure management in stroke patients with slowed information processing: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 1672-1679. (レベル 2)
- 42) Liu-Ambrose T, Eng JJ. Exercise training and recreational activities to promote executive functions in chronic stroke: a proof-of-concept study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 130-137. (レベル 2)
- 43) Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD002842. (レベル 1)
- 追2) Gjellesvik TI, Becker F, Tjonna AE, et al. Effects of High-Intensity Interval Training After Stroke (The HIIT Stroke Study) on Physical and Cognitive Function: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2021; 102: 1683-1691. (レベル 2)
- 44) Sivan M, Neumann V, Kent R, et al. Pharmacotherapy for treatment of attention deficits after non-progressive acquired brain injury. A systematic review. *Clin Rehabil* 2010; 24: 110-121. (レベル 1)
- 45) Geusgens CA, van Heugten CM, Cooijmans JP, et al. Transfer effects of a cognitive strategy training for stroke patients with apraxia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 831-841. (レベル 2)
- 46) Geusgens C, van Heugten C, Donkervoort M, et al. Transfer of training effects in stroke patients with apraxia: an exploratory study. *Neuropsychol Rehabil* 2006; 16: 213-229. (レベル 2)
- 47) Donkervoort M, Dekker J, Stehmann-Saris FC, et al. Efficacy of strategy training in left hemisphere stroke patients with apraxia: A randomised clinical trial. *Neuropsychol Rehabil* 2001; 11: 549-566. (レベル 2)
- 48) Smania N, Aglioti SM, Girardi F, et al. Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with stroke. *Neurology* 2006; 67: 2050-2052. (レベル 2)
- 49) Cantagallo A, Maini M, Rumiati RI. The cognitive rehabilitation of limb apraxia in patients with stroke. *Neuropsychol Rehabil* 2012; 22: 473-488. (レベル 5)
- 50) West C, Bowen A, Hesketh A, et al. Interventions for motor apraxia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004132. (レベル 1)
- 51) Chung CS, Pollock A, Campbell T, et al. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008391. (レベル 1)
- 52) Poulin V, Korner-Bitensky N, Dawson DR, et al. Efficacy of executive function interventions after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil* 2012; 19: 158-171. (レベル 1)
- 53) Poulin V, Korner-Bitensky N, Bherer L, et al. Comparison of two cognitive interventions for adults experiencing executive dysfunction post-stroke: a pilot study. *Disabil Rehabil* 2017; 39: 1-13. (レベル 3)
- 54) Rozental-Iluz C, Zeilig G, Weingarden H, et al. Improving executive function deficits by playing interactive video-games: secondary analysis of a randomized controlled trial for individuals with chronic stroke. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 52: 508-515. (レベル 2)
- 55) Zheng G, Zhou W, Xia R, et al. Aerobic Exercises for Cognition Rehabilitation following Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 2780-2789. (レベル 1)
- 56) Quaney BM, Boyd LA, McDowd JM, et al. Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 879-885. (レベル 2)
- 57) Cumming TB, Tyedin K, Churilov L, et al. The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 557-567. (レベル 1)
- 58) Blanchet S, Richards CL, Leblond J, et al. Cardiorespiratory fitness and cognitive functioning following short-term interventions in chronic stroke survivors with cognitive impairment: a pilot study. *Int J Rehabil Res* 2016; 39: 153-159. (レベル 3)

## 2-12 脳卒中後うつ

## 推奨

1. 脳卒中後うつ（PSD）は、日常生活動作（ADL）や認知機能を障害するため、その有無と程度を評価することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
2. うつ症状を改善させるために、薬物療法を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
3. PSD に対して、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を投与することは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。三環系抗うつ薬を投与することも妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
4. うつ症状を改善させるために、有酸素運動や筋力増強訓練を行うこと、在宅リハビリテーションや地域リハビリテーションを継続すること、余暇活動への参加を促すことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
5. 多職種による心理療法を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
6. 鍼治療、反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）、経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル中）。

## 解説

脳卒中後うつ（post-stroke depression : PSD）は、脳卒中患者全体の 33% にみられ<sup>1)</sup>、発症 1 年後まで症状が継続することも少なくない<sup>2-4)</sup>。PSD 発症の要因として、女性、65 歳以下、喫煙、疼痛、一人暮らし、経済状態不良、余暇における低い満足度、要介護状態、施設入所者などが挙げられる<sup>5-7)</sup>。PSD が存在する場合、日常生活動作（ADL）<sup>8-10)</sup>や認知機能<sup>10-12)</sup>が障害される。PSD は健康関連の生活の質（QOL）を有意に低下させて<sup>14)</sup>、社会参加を阻害する<sup>15)</sup>。

抗うつ薬の投与によって PSD が改善することが、複数のシステマティックレビューで確認されている<sup>16,17, 追1)</sup>。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）である fluoxetine（本邦未承認）<sup>18)</sup>やエスシタロプラム<sup>19)</sup>、三環系抗うつ薬であるノルトリプチリン<sup>20)</sup>、トラゾドン<sup>21)</sup>の投与は PSD を改善する。特に SSRI については、PSD に対する抗うつ効果がメタ解析で確認されている<sup>追2)</sup>。さらに fluoxetine やエスシタロプラムは、新規の PSD 発症

リスクを軽減すると報告されている<sup>22-24)</sup>。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI）である reboxetine（本邦未承認）<sup>26)</sup>やミルナシプラン<sup>27)</sup>の PSD に対する有効性も報告されているが、これらについては今後エビデンスの蓄積が待たれる。抗うつ薬による PSD の改善に伴って、ADL<sup>21,24,28,29)</sup>や認知機能<sup>11,30)</sup>が有意に改善し、これらの改善は長期的に維持される<sup>30)</sup>。抗うつ薬による PSD の改善が、患者の生存率の向上につながるとの報告もある<sup>33)</sup>。内科的な投薬が PSD におよぼす影響も検討されており、ピオグリタゾン<sup>34)</sup>、HMG-CoA 還元酵素阻害薬<sup>35,36)</sup>、ガストロジン（天然のフェノール）<sup>37)</sup>の内服が、うつ症状やそれによる ADL 障害を改善すると報告されている。

脳卒中の発症後に有酸素運動や筋力増強訓練を行うことで、その後における重度 PSD の発症を予防できる可能性がある<sup>38)</sup>。PSD を発症して自宅に退院した後に、在宅リハビリテーションもしくは地域リハビリテーションを継続することで、うつ症状と ADL が有意に改善することも報告されている<sup>39,40)</sup>。

また、余暇活動についての教育プログラムを提供し、余暇活動への参加を増やしたことでうつ症状の改善が得られている<sup>41)</sup>。介護者が歩行訓練や下肢機能訓練を提供することで、脳卒中患者においてのみならず介護者においてもうつ症状の改善、不安症状や倦怠感の軽減をもたらすとの報告がある<sup>42)</sup>。また、社会的支援を介入させることでPSDの寛解率が有意に高まると報告されており<sup>43)</sup>、患者本人やその家族に対する精神社会的介入がうつ症状を軽減することを示したメタ解析もある<sup>追3)</sup>。

PSD発症後の在宅患者に対して、多職種による心理療法を介入したところ、うつ症状と身体機能の有意な改善が認められた<sup>44,45)</sup>。

メタ解析によると、鍼治療はPSDを改善すると報告されている<sup>46-48)</sup>。また、fluoxetine投与に鍼治療を併用すると、抗うつ効果が大きくなることがRCTで示されている<sup>追4)</sup>。PSDに対する反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)<sup>50-52)</sup>や経頭蓋直流電気刺激(tDCS)<sup>53)</sup>の抗うつ効果も報告されているが、十分なエビデンスはそろっていない。

## 〔引用文献〕

- Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke. A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 1330-1340. (レベル 2)
- Limampai P, Wongsrithep W, Kuptniratsaikul V. Depression after stroke at 12-month follow-up: a multicenter study. *Int J Neurosci* 2017; 1-6. (レベル 3)
- 加治芳明, 平田幸一, 片山泰朗, 他. 本邦における Post Stroke Depression の多施設共同研究による実態調査. *神経治療学* 2017; 34: 37-42. (レベル 3)
- Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, et al. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 320-327. (レベル 3)
- Eriksson M, Asplund K, Glader EL, et al. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke* 2004; 35: 936-941. (レベル 3)
- Vermeer J, Rice D, McIntyre A, et al. Correlates of depressive symptoms in individuals attending outpatient stroke clinics. *Disabil Rehabil* 2017; 39: 43-49. (レベル 3)
- Lin FH, Yih DN, Shih FM, et al. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17667. (レベル 2)
- Singh A, Black SE, Herrmann N, et al. Functional and neuro-anatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 637-644. (レベル 4)
- Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, et al. Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results. A case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 264-271. (レベル 4)
- Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, et al. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke* 1987; 18: 579-584. (レベル 4)
- Narushima K, Chan KL, Kosier JT, et al. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1157-1162. (レベル 4)
- Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Impact of acute phase depression on functional outcomes in stroke patients over 1 year. *Psychiatry Res* 2018; 267: 228-231. (レベル 3)
- Teoh V, Sims J, Milgrom J. Psychosocial predictors of quality of life in a sample of community-dwelling stroke survivors: a longitudinal study. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16: 157-166. (レベル 4)
- Sienkiewicz-Jarosz H, Milewska D, Bochynska A, et al. Predictors of depressive symptoms in patients with stroke - a three-month follow-up. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 13-20. (レベル 3)
- Allida S, Cox KL, Hsieh CF, et al. Pharmacological, psychological, and non-invasive brain stimulation interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; CD003437. (レベル 1)
- Xu XM, Zou DZ, Shen LY, et al. Efficacy and feasibility of antidepressant treatment in patients with post-stroke depression. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5349. (レベル 1)
- 追1) D'Anci KE, Uhl S, Oristaglio J, et al. Treatments for Poststroke Motor Deficits and Mood Disorders: A Systematic Review for the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Guidelines for Stroke Rehabilitation. *Ann Intern Med* 2019; 171: 906-915. (レベル 1)
- Wiat L, Petit H, Joseph PA, et al. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; 31: 1829-1832. (レベル 2)
- Gao J, Lin M, Zhao J, et al. Different interventions for post-ischaemic stroke depression in different time periods: a single-blind randomized controlled trial with stratification by time after stroke. *Clin Rehabil* 2017; 31: 71-81. (レベル 2)
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearson GD, et al. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984; 1: 297-300. (レベル 2)
- Reding MJ, Orto LA, Winter SW, et al. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986; 43: 763-765. (レベル 2)
- 追2) Legg LA, Rudberg AS, Hua X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; CD009286. (レベル 1)
- Gu SC, Wang CD. Early Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Recovery after Stroke: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 1178-1189. (レベル 1)
- Lee EJ, Kim JS, Chang DI, et al. Differences in therapeutic responses and factors affecting post-stroke depression at a later stage according to baseline depression. *J Stroke* 2018; 20: 258-267. (レベル 3)
- Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 265-274. (レベル 2)
- Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40: 275-285. (レベル 2)
- Kimura M, Kanetani K, Imai R, et al. Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 121-125. (レベル 4)
- Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of post-stroke depression. *Stroke* 2001; 32: 113-117. (レベル 4)
- Narushima K, Robinson RG. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? *J Nerv Ment Dis* 2003; 191: 645-652. (レベル 2)
- Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 2000; 31: 1482-1486. (レベル 3)
- Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1823-1829. (レベル 3)
- Hu Y, Xing H, Dong X, et al. Pioglitazone is an effective treatment for patients with post-stroke depression combined with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1109-1114. (レベル 3)
- Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A prospective study of statin use and poststroke depression. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 72-79. (レベル 3)

- 36) Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Effects of interleukin-6, interleukin-18, and statin use, evaluated at acute stroke, on post-stroke depression during 1-year follow-up. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 72: 156-160. (レベル 3)
- 37) Li G, Ma Y, Ji J, et al. Effects of gastrodin on 5-HT and neurotrophic factor in the treatment of patients with post-stroke depression. *Exp Ther Med* 2018; 16: 4493-4498. (レベル 3)
- 38) Lai SM, Studenski S, Richards L, et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 240-247. (レベル 2)
- 39) Chaiyawat P, Kulkantrakorn K. Randomized controlled trial of home rehabilitation for patients with ischemic stroke: impact upon disability and elderly depression. *Psychogeriatrics* 2012; 12: 193-199. (レベル 2)
- 40) Graven C, Brock K, Hill K, et al. Are rehabilitation and/or care co-ordination interventions delivered in the community effective in reducing depression, facilitating participation and improving quality of life after stroke? *Disabil Rehabil* 2011; 33: 1501-1520. (レベル 2)
- 41) Desrosiers J, Noreau L, Rochette A, et al. Effect of a home leisure education program after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1095-1100. (レベル 2)
- 42) Vloothuis JDM, Mulder M, Nijland RHM, et al. Caregiver-mediated exercises with e-health support for early supported discharge after stroke (CARE4STROKE): a randomized controlled trial. *PLoS One* 2019; 14: e0214241. (レベル 3)
- 43) Lin FH, Yih DN, Shih FM, et al. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17667. (レベル 2)
- 追3) Minshall C, Pascoe MC, Thompson DR, et al. Psychosocial interventions for stroke survivors, carers and survivor-carer dyads: a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2019; 26: 554-564. (レベル 1)
- 44) Wang SB, Wang YY, Zhang QE, et al. Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2018; 235: 589-596. (レベル 1)
- 45) Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e30-e43. (レベル 1)
- 46) Hung CY, Wu XY, Chung VC, et al. Overview of systematic reviews with meta-analyses on acupuncture in post-stroke cognitive impairment and depression management. *Integr Med Res* 2019; 8: 145-159. (レベル 1)
- 47) Yang A, Wu HM, Tang JL, et al. Acupuncture for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD004131. (レベル 1)
- 48) Zhang XY, Li YX, Liu DL, et al. The effectiveness of acupuncture therapy in patients with post-stroke depression: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15894. (レベル 1)
- 追4) You Y, Zhang T, Shu S, et al. Wrist-ankle acupuncture and Fluoxetine in the treatment of post-stroke depression: a randomized controlled clinical trial. *J Tradit Chin Med* 2020; 40: 455-460. (レベル 2)
- 50) 堀翔太, 藤本修平, 杉田翔. 脳卒中後うつに対するリハビリテーション分野の治療法とその効果 ランダム化比較試験のシステムティック・レビュー. *老年精神医学雑誌* 2018; 29: 527-539. (レベル 2)
- 51) Gu SY, Chang MC. The Effects of 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Chronic Stroke Patients. *Brain Stimul* 2017; 10: 270-274. (レベル 3)
- 52) Shen X, Liu M, Cheng Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Affect Disord* 2017; 211: 65-74. (レベル 1)
- 53) Valiengo LC, Goulart AC, De Oliveira JF, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 170-175. (レベル 2)



## 2-13 精神症状（脳卒中後うつを除く）

## 推奨

1. 脳卒中後にみられる、せん妄・妄想・感情障害などの精神症状に対して、定期的な評価を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
2. 脳卒中後アパシー（PSA）に対して、反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
3. 脳卒中後の不安症状に対して、患者と家族に対する教育、認知訓練、身体活動の指導を行うことを考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。

## 解説

脳卒中の急性期から慢性期にかけて、せん妄、妄想、感情障害（無気力、不安、疲労）などの精神症状がみられることがあり、これは日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）を障害する<sup>1)</sup>。

脳卒中後アパシー（post-stroke apathy : PSA）は脳卒中の全経過中に 9～28%<sup>2-5)</sup>の頻度で発症する。PSA 発症の背景因子として学歴や糖尿病の関連が指摘されており<sup>3)</sup>、PSA の発症は認知機能や ADL にも影響を与える<sup>3,4,6)</sup>。Motor relearning program には PSA の発症を予防する効果があると報告されている<sup>7)</sup>。前頭葉内側面および前部帯状回への高頻度の反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）の施行によって PSA が改善したとの報告もある<sup>8)</sup>。

脳卒中発症後 1 年間に於いて、不安症状は 47% にみられた<sup>9)</sup>。患者と家族に対する教育、認知訓練、身体活動などから構成される包括的なプログラムは、不安症状を有意に改善させた<sup>10)</sup>。地域の脳卒中リハビリテーションチームが身体活動を促すように指導することで、不安症状が改善したとの報告もある<sup>11)</sup>。また、水中での身体活動も不安症状を有意に改善させている<sup>12)</sup>。

脳卒中後倦怠感（post-stroke fatigue : PSF）は、女性患者や高齢患者でみられることが多く、脳卒中後うつよりも高頻度に出現する。脳卒中発症に伴う有酸素性能力の低下や炎症反応の慢性的持続が PSF の原因と推測されている。PSF は脳卒中後うつ（PSD）に合併することが多く、PSF の経過は PSD や PSA の経過と相関することがある<sup>13)</sup>。介護

者によって提供される有酸素運動や筋力増強訓練は、脳卒中患者および介護者における PSF の発症のみならず、不安症状や PSD の発症も減少させると報告されている<sup>14)</sup>。

脳卒中後の感情制御困難、精神的不安定、病的泣き笑いが抗うつ薬の投与によって改善することがメタ解析で示されているが<sup>15)</sup>、本邦では保険適用外である。

## 引用文献

- 1) Stangeland H, Orgeta V, Bell V. Poststroke psychosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 879–885. (レベル 1)
- 2) Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, et al. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS One* 2017; 12: e0176943. (レベル 3)
- 3) Tang WK, Lau CG, Mok V, et al. Apathy and health-related quality of life in stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 857–861. (レベル 3)
- 4) van Almenkerk S, Smalbrugge M, Depla MF, et al. Apathy among institutionalized stroke patients: prevalence and clinical correlates. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 180–188. (レベル 3)
- 5) Harris AL, Elder J, Schiff ND, et al. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation. *Transl Stroke Res* 2014; 5: 292–300. (レベル 3)
- 6) Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, et al. Incident apathy during the first year after stroke and its effect on physical and cognitive recovery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 848–854. (レベル 3)
- 7) Chen L, Xiong S, Liu Y, et al. Comparison of Motor Relearning Program versus Bobath Approach for Prevention of Post-stroke Apathy: a Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 655–664. (レベル 3)
- 8) Sasaki N, Hara T, Yamada N, et al. The Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Apathy in Chronic Stroke Patients. *Eur Neurol* 2017; 78: 28–32. (レベル 2)
- 9) White JH, Attia J, Sturm J, et al. Predictors of depression and anxiety in community dwelling stroke survivors: a cohort study. *Disabil Rehabil* 2014; 36: 1975–1982. (レベル 3)
- 10) Cheng C, Liu X, Fan W, et al. Comprehensive Rehabilitation Training Decreases Cognitive Impairment, Anxiety, and De-

- pression in Poststroke Patients: a Randomized, Controlled Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 2613–2622. (レベル 2)
- 11) Allen L, Richardson M, McIntyre A, et al. Community stroke rehabilitation teams: providing home-based stroke rehabilitation in Ontario, Canada. *Can J Neurol Sci* 2014; 41: 697–703. (レベル 3)
  - 12) Aidar FJ, Jacó de Oliveira R, Gama de Matos D, et al. A randomized trial of the effects of an aquatic exercise program on depression, anxiety levels, and functional capacity of people who suffered an ischemic stroke. *J Sports Med Phys Fitness* 2018; 58: 1171–1177. (レベル 2)
  - 13) Douven E, Köhler S, Schievink SHJ, et al. Temporal Associations between Fatigue, Depression, and Apathy after Stroke: Results of the Cognition and Affect after Stroke, a Prospective Evaluation of Risks Study. *Cerebrovasc Dis* 2017; 44: 330–337. (レベル 3)
  - 14) Vloothuis JDM, Mulder M, Nijland RHM, et al. Caregiver-mediated exercises with e-health support for early supported discharge after stroke (CARE4STROKE): a randomized controlled trial. *PLoS One* 2019; 14: e0214241. (レベル 3)
  - 追1) Allida S, Patel K, House A, Hackett ML. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD003690. (レベル 1)

## 2-14 体力低下

## 推 奨

1. 脳卒中後片麻痺患者に対して、トレッドミル、エルゴメーター、反復運動などを用いて体力の評価を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル低)。
2. 心肺持久力を高めるために、有酸素運動もしくは“有酸素運動と下肢筋力増強訓練の併用療法”を行うことは勧められる (推奨度 A エビデンスレベル高)。
3. 下肢筋力を増加させるために、麻痺側下肢の筋力増強訓練を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。

## 解 説

脳卒中後片麻痺患者では、体力の指標となる最大酸素摂取量、予測最大酸素摂取量、乳酸性作業閾値、換気性作業閾値などが健常者と比べて低値である<sup>1-4)</sup>。脳卒中後片麻痺患者の体力評価は、トレッドミル<sup>1,5)</sup>、エルゴメーター<sup>6)</sup>を使用して行うが、これらの負荷がかけられないような重度麻痺の患者に対しては、片側上肢エルゴメーター<sup>2,7)</sup>、ベッドサイド基本動作<sup>3)</sup>、反復起立動作<sup>8)</sup>、体幹前後屈運動<sup>9)</sup>、骨盤挙上負荷運動<sup>10)</sup>に基づいて評価を行う。

生活期にある脳卒中後片麻痺患者に対して、エルゴメーターによる有酸素運動を行ったところ、最大酸素摂取量の増加、運動時の収縮期血圧低下<sup>11)</sup>、自律神経機能の改善がみられた<sup>12)</sup>。脳卒中後片麻痺患者がトレッドミルを用いた有酸素運動を行うことで、最大酸素摂取量や歩行距離などが向上し<sup>13,14)</sup>、耐糖能と末梢循環機能が改善することも示されている<sup>15,16)</sup>。水中訓練は、最大酸素摂取量および歩行速度を有意に増加させる<sup>17)</sup>。さらには、脳卒中後片麻痺患者に対する有酸素運動が心肺持久力を改善させることを示したメタ解析<sup>18,追1)</sup>とシステマティックレビュー<sup>19,20)</sup>もある。トレッドミルなどを用いた高強度でのインターバル訓練が、最大酸素摂取量と歩行機能を改善することを示したシステマティックレビューがある<sup>追2)</sup>。

生活期にある脳卒中患者に対して有酸素運動と筋力増強訓練を行ったところ、心肺持久力、筋力、歩行機能が改善することがメタ解析の結果として示されている<sup>追3)</sup>。有酸素運動と筋力増強訓練の併用に

よって、身体活動性が高まることや QOL が向上することを示した RCT もある<sup>22,23)</sup>。また、有酸素運動、四肢筋力増強訓練、タンデム歩行訓練、片足起立などのバランス課題から構成された課題指向型訓練プログラムは、最大酸素摂取量、6 分間歩行距離、麻痺側下肢筋力の改善に有効であった<sup>24)</sup>。

等運動性収縮や漸増的抵抗運動を用いた麻痺側下肢の筋力増強訓練によって、下肢の筋力は有意に増加する<sup>25-29)</sup>。しかしながら、脳卒中患者に対する筋力増強訓練が歩行機能に与える影響については、様々な報告があり一定の見解を得ていない<sup>25,26,28,30,31)</sup>。リーチ動作、立ち上がり動作、ステップ動作、立位バランス動作などから構成される課題指向型のサーキットトレーニングは、麻痺側および非麻痺側の下肢筋力を増加して、歩行や起居動作も改善した<sup>32)</sup>。

## (引用文献)

- 1) 塚越和巳, 飯田勝, 高木博史, 他. Anaerobic Threshold からみた脳血管障害片麻痺者の全身持久性評価の検討. 総合リハビリテーション 1993; 21: 585-591. (レベル 4)
- 2) 原行弘. 脳卒中患者の上肢運動負荷 片側上肢エルゴメーターを用いた体力測定および体力と握力との関係. リハビリテーション医学 1996; 33: 24-32. (レベル 4)
- 3) 森英二. 脳卒中片麻痺患者の基本動作に関する運動生理学的研究. リハビリテーション医学 1996; 33: 49-60. (レベル 4)
- 4) Potempa K, Braun LT, Tinknell T, et al. Benefits of aerobic exercise after stroke. Sports Med 1996; 21: 337-346. (レベル 3)
- 5) Macko RF, Katzel LI, Yataco A, et al. Low-velocity graded treadmill stress testing in hemiparetic stroke patients. Stroke 1997; 28: 988-992. (レベル 4)
- 6) 間嶋満, 近藤徹, 江口清, 他. 脳卒中患者における AT レベルでの全身持久力訓練の効果 若年群と老年群における検討. リハビリテーション医学 1998; 35: 485-490. (レベル 4)
- 7) Monga TN, Deforge DA, Williams J, et al. Cardiovascular responses to acute exercise in patients with cerebrovascular accidents. Arch Phys Med Rehabil 1988; 69: 937-940. (レベル 4)

- 8) 大隈秀信, 緒方甫, 美津島隆, 他. 脳卒中片麻痺患者に対する AT (anaerobic threshold) 決定のための運動負荷方法としての反復起立動作の検討. リハビリテーション医学 1994; 31: 165-172. (レベル 4)
- 9) 園田茂, 岡島康友, 椿原彰夫, 他. 体幹前後屈運動負荷法による脳卒中片麻痺患者の持久力測定. リハビリテーション医学 1989; 26: 93-96. (レベル 4)
- 10) Tsuji T, Liu M, Tsujiuchi K, et al. Bridging activity as a mode of stress testing for persons with hemiplegia. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 1060-1064. (レベル 4)
- 11) Potempa K, Lopez M, Braun LT, et al. Physiological outcomes of aerobic exercise training in hemiparetic stroke patients. Stroke 1995; 26: 101-105. (レベル 2)
- 12) Jin H, Jiang Y, Wei Q, et al. Effects of aerobic cycling training on cardiovascular fitness and heart rate recovery in patients with chronic stroke. NeuroRehabilitation 2013; 32: 327-335. (レベル 4)
- 13) Pohl M, Mehrholz J, Ritschel C, et al. Speed-dependent treadmill training in ambulatory hemiparetic stroke patients: a randomized controlled trial. Stroke 2002; 33: 553-558. (レベル 2)
- 14) Macko RF, Ivey FM, Forrester LW, et al. Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trial. Stroke 2005; 36: 2206-2211. (レベル 2)
- 15) Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. Treadmill aerobic training improves glucose tolerance and indices of insulin sensitivity in disabled stroke survivors: a preliminary report. Stroke 2007; 38: 2752-2758. (レベル 2)
- 16) Ivey FM, Hafer-Macko CE, Ryan AS, et al. Impaired leg vasodilatory function after stroke: adaptations with treadmill exercise training. Stroke 2010; 41: 2913-2917. (レベル 2)
- 17) Chu KS, Eng JJ, Dawson AS, et al. Water-based exercise for cardiovascular fitness in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 870-874. (レベル 2)
- 18) Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, et al. The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. Clin Rehabil 2006; 20: 97-111. (レベル 2)
- 追1) Regan EW, Handlery R, Beets MW, et al. Are Aerobic Programs Similar in Design to Cardiac Rehabilitation Beneficial for Survivors of Stroke? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2019; 8: e012761. (レベル 1)
- 19) Saunders DH, Greig CA, Young A, et al. Physical fitness training for stroke patients. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD003316. (レベル 1)
- 20) Saunders DH, Sanderson M, Brazzelli M, et al. Physical fitness training for stroke patients. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD003316. (レベル 1)
- 追2) Wiener J, McIntyre A, Janssen S, et al. Effectiveness of High-Intensity Interval Training for Fitness and Mobility Post Stroke: A Systematic Review. PM R 2019; 11: 868-878. (レベル 1)
- 追3) Lee J, Stone AJ. Combined Aerobic and Resistance Training for Cardiorespiratory Fitness, Muscle Strength, and Walking Capacity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020; 29: 104498. (レベル 1)
- 22) Teixeira-Salmela LF, Olney SJ, Nadeau S, et al. Muscle strengthening and physical conditioning to reduce impairment and disability in chronic stroke survivors. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 1211-1218. (レベル 2)
- 23) Mead GE, Greig CA, Cunningham I, et al. Stroke: a randomized trial of exercise or relaxation. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 892-899. (レベル 2)
- 24) Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, et al. A community-based fitness and mobility exercise program for older adults with chronic stroke: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1667-1674. (レベル 2)
- 25) Inaba M, Edberg E, Montgomery J, et al. Effectiveness of functional training, active exercise, and resistive exercise for patients with hemiplegia. Phys Ther 1973; 53: 28-35. (レベル 2)
- 26) Kim CM, Eng JJ, MacIntyre DL, et al. Effects of isokinetic strength training on walking in persons with stroke: a double-blind controlled pilot study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2001; 10: 265-273. (レベル 2)
- 27) Moreland JD, Goldsmith CH, Huijbregts MP, et al. Progressive resistance strengthening exercises after stroke: a single-blind randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84: 1433-1440. (レベル 2)
- 28) Ouellette MM, LeBrasseur NK, Bean JF, et al. High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in longterm stroke survivors. Stroke 2004; 35: 1404-1409. (レベル 2)
- 29) Lee MJ, Kilbreath SL, Singh MF, et al. Effect of progressive resistance training on muscle performance after chronic stroke. Med Sci Sports Exerc 2010; 42: 23-34. (レベル 2)
- 30) Sharp SA, Brouwer BJ. Isokinetic strength training of the hemiparetic knee: effects on function and spasticity. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 1231-1236. (レベル 4)
- 31) Weiss A, Suzuki T, Bean J, et al. High intensity strength training improves strength and functional performance after stroke. Am J Phys Med Rehabil 2000; 79: 369-376. (レベル 4)
- 32) Yang YR, Wang RY, Lin KH, et al. Task-oriented progressive resistance strength training improves muscle strength and functional performance in individuals with stroke. Clin Rehabil 2006; 20: 860-870. (レベル 2)