

Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke [Revised version 2025]

脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂2025]

編集：日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会（改訂2025）

ここに公開する『脳卒中治療ガイドライン 2021（改訂2025）』の52項目を、
『脳卒中治療ガイドライン 2021（改訂2023）』の該当項目と差し換えます。

2025年6月30日

一般社団法人日本脳卒中学会 理事長 藤本 茂

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）（改訂2025）委員長 黒田 敏

【引用文献の表示】

- ◆改訂2025 策定に当たり追加した引用文献の番号は「追●）」と表示した（●はアルファベット）。
- ◆改訂2025 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2025）』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2025〕』 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2025) 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「脳卒中治療ガイドライン2015(追補2017対応)」、「同(追補2019対応)」,そして「脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕」であることは周知の通りである。

今回の「脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2025〕」においても、従来の追補あるいは改訂版の手法に則って、2022年1月から2023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、2024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。

また、前回の「脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕」では、諸姉諸兄から「改訂した箇所が分かりにくい」とのお声をいただいたので、今回の「脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2025〕」では、各章を担当してくださった班長・副班長にお願いして、各章における改訂のポイントを執筆していただいた。ぜひ、ご活用いただきたい。

今回の「脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2025〕」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心から祈念するとともに、諸姉諸兄においては、ただ既存のガイドラインに追随することなく、新たなエビデンスを創出し、さらなる患者の予後改善につながるガイドラインを構築する努力を惜しまないようお願いしたい。

2025 年 4 月 散りゆく桜と雄壮な立山を望みながら記す。

『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

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)	特定の地域での割合が担保された調査のシステムティックレビュー**	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ムティックレビュー	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ムティックレビュー	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試験のシステムティックレビュー	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ムティックレビュー、ネステッド・ケース・コントロール研究のシステムティックレビュー、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ぬ)**	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試験のシステムティックレビュー	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ムティックレビュー	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、一般にシステム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-LoFE-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: 535-705.

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 2025） 担当一覧

*五十音順に掲載、所属は 2025 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	公立学校共済組合九州中央病院／病院長
	中瀬 裕之	平成記念病院／病院長
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
	吉田 和道	滋賀医科大学脳神経外科／教授
委員	吾郷 哲朗	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学（第二内科）／教授
	石上 晃子	国立循環器病研究センター脳血管内科
	井上 学	国立循環器病研究センター脳血管内科／医長、脳卒中集中治療科／特任部長
	漆谷 真	滋賀医科大学内科学講座脳神経内科／教授
	大山 直紀	川崎医科大学脳卒中医学／准教授
	小川 暢弘	滋賀医科大学内科学講座脳神経内科／講師
	柏崎 大奈	富山大学脳神経外科／講師
	片岡 大治	国立循環器病研究センター脳神経外科／部長
	鴨川 徳彦	国立循環器病研究センター脳血管内科
	貴田 浩之	東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科／助教
	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 翔	防衛医科大学校脳神経外科学講座
	塩澤 真之	国立循環器病研究センター脳血管内科
	中村 晋之	九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科／講師
	濱野 栄佳	国立循環器病研究センター脳神経外科
	早川 幹人	筑波大学附属病院脳卒中科・筑波大学医学医療系神経内科／講師
	菱川 朋人	川崎医科大学脳神経外科／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／室長（脳血管内科併任）
	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
	村井 智	マサチューセッツ総合病院／博士研究員
	八木田佳樹	川崎医科大学脳卒中医学／教授
	山上 宏	筑波大学医学医療系脳卒中予防・治療学／教授
	吉江 智秀	国立循環器病研究センター脳血管内科／医長
	吉村 壮平	国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科／医長
	吉本 武史	筑波大学附属病院脳卒中科／病院講師
	和田孝次郎	防衛医科大学校脳神経外科学講座／教授

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／教授
副班長	大槻 俊輔	京都橋大学健康科学部救急救命学科／教授

くも膜下出血

班長	木内 博之	山梨大学医学部附属病院／病院長
委員	館岡 達	山梨大学医学部脳神経外科／講師
	橋本 幸治	山梨大学医学部脳神経外科／特任講師
	吉岡 秀幸	山梨大学医学部脳神経外科／准教授

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／副院長、脳神経内科部長
委員	服部 頼都	国立循環器病研究センター脳神経内科／医長、認知症先制医療開発部／特任部長
	菱川 朋人	川崎医科大学脳神経外科／教授
	山上 宏	筑波大学医学医療系脳卒中予防・治療学／教授

その他の脳血管障害

班長	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
副班長	高橋 淳	近畿大学医学部脳神経外科／主任教授
	間瀬 光人	名古屋市立大学医学研究科脳神経外科学／教授
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
	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／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
	大川 将和	京都大学大学院医学研究科脳神経外科／講師
	大村 眞弘	名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学／講師
	菊池 隆幸	京都大学大学院医学研究科脳神経外科／准教授
	木村 尚人	南昌病院／院長
	崎間 洋邦	琉球大学病院第三内科／講師
	佐藤 健一	仙台医療センター脳神経外科／医長
	下山 隆	日本医科大学脳神経内科／准教授
	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
	出口 一郎	埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科／客員教授
	中川 一郎	奈良県立医科大学脳神経外科／教授
	西川 祐介	名古屋市立大学医学研究科脳神経外科学／講師

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2025)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基準ガイドランスに則り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ンス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 2025〕』 策定協力

*五十音順に掲載、所属は 2025 年 4 月時点のもの。

日本脳卒中学会

理事長 藤本 茂 自治医科大学内科学講座神経内科学部門／教授
前理事長 小笠原邦昭 岩手医科大学／学長

日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン改訂委員会 (2021 年 4 月～ 2025 年 3 月)

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 公立学校共済組合九州中央病院／病院長
中瀬 裕之 平成記念病院／病院長
委員 板橋 亮 岩手医科大学内科学講座神経内科・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
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 山梨大学医学部付属病院／病院長
木村 和美 熊本大学脳神経内科脳卒中治療学寄附講座／特任教授
高木 康志 徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科／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／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 2025〕

CONTENTS

『脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2025〕』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2025) 担当一覧	vi
『脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2025〕』策定協力	viii

I 脳卒中一般

改訂のポイント	(1)
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、直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)は有用か?	2(3)
1 脳卒中発症予防	
1-1 危険因子の管理(1)高血圧	6(5)
1-1 危険因子の管理(3)脂質異常症	12(8)
1-1 危険因子の管理(5)心疾患	16(10)
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	21(15)
1-1 危険因子の管理(8)血液バイオマーカー	25(17)
2 脳卒中急性期	
2-1 全身管理(1)呼吸	27(19)
2-1 全身管理(2)血圧、脈、心電図モニター	28(21)
2-1 全身管理(4)意識レベル、鎮静(せん妄対策)	31(23)
2-1 全身管理(5)栄養など	33(25)
2-1 全身管理(6)体位など	35(28)
2-2 合併症予防・治療(1)感染症	36(29)
2-2 合併症予防・治療(3)痙攣	39(31)
2-5 地域連携	51(32)

II 脳梗塞・TIA

改訂のポイント	(35)
CQ II-a 脳梗塞軽症例で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、アルテプラーゼ)は投与しても良いか?	56(36)
1 脳梗塞急性期	
1-1 経静脈的血栓溶解療法	59(37)
1-2 経動脈的血行再建療法	62(40)
1-3 抗血小板療法	67(45)
1-4 抗凝固療法	70(48)
1-9 その他の内科治療(3)神経再生療法	81(51)
1-10 開頭外減圧術	82(52)
3 脳梗塞慢性期	
3-1 非心原性脳梗塞(1)抗血小板療法	88(54)
3-1 非心原性脳梗塞(5)EC-ICバイパス術	99(59)
3-2 心原性脳塞栓症(1)抗凝固療法	101(61)
3-3 危険因子の管理(3)脂質異常症	108(64)

III 脳出血

改訂のポイント	(66)
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?	122(67)
CQ III-b 抗血栓療法(ビタミンK阻害薬、直接作用型経口抗凝固薬、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?	124(69)

2	高血圧性脳出血の急性期治療	
2-1	血圧の管理	127(71)
5	高血圧以外の原因による脳出血の治療	
5-6	抗血栓療法に伴う脳出血	151(74)

IV くも膜下出血

	改訂のポイント	(78)
	CQ IV-b くも膜下出血の遅発性脳血管攣縮の予防に持続髄液ドレナージ留置は推奨されるか?	157(79)
7	遅発性脳血管攣縮	
7-1	遅発性脳血管攣縮の治療	177(80)

V 無症候性脳血管障害

	改訂のポイント	(84)
	CQ V-a 無症候性脳梗塞に対して抗血小板療法は必要か?	182(85)
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	183(86)
1-2	大脳白質病変	186(89)
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	192(92)

VI その他の脳血管障害

	改訂のポイント	(95)
	CQ VI-a 動脈解離に対して抗血栓薬の投与は推奨されるか?	208(97)
1	動脈解離	
1-1	内科的治療	211(99)
4	小児の脳血管障害(もやもや病を除く)	
4-2	その他	226(102)
5	妊娠・分娩に伴う脳血管障害	229(105)
10	脳アミロイド血管症	238(107)
11	血管性認知症	241(110)
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)	244(113)

VII 亜急性期以後のリハビリテーション診療

	改訂のポイント	(116)
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	265(118)
2-3	歩行障害(1)歩行訓練	269(119)
2-4	上肢機能障害	273(122)
2-5	痙縮	275(125)
2-6	疼痛	278(128)
2-7	摂食嚥下障害	280(130)
2-10	失語症および構音障害	286(133)
2-11	高次脳機能障害(失語症を除く)	289(136)
2-12	脳卒中後うつ	292(139)
2-13	精神症状(脳卒中後うつを除く)	295(142)

I 脳卒中一般

●改訂のポイント●

「脳卒中一般」の章では冒頭の〈CQ I-a〉および〈1 脳卒中発症予防 1-1 危険因子の管理 (5) 心疾患〉の中で、「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、CHADS₂ スコア 1 点以上の場合は、直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の投与が第一に勧められ、次いでワルファリンの投与も妥当である」という推奨文の解説を改訂した。日本での 5 つのレジストリーをメタ解析した J-RISK にて、日本人における脳梗塞リスクの層別化には CHADS₂ スコアよりも HELT-E₂S₂ スコアがより適していると報告された。ただし HELT-E₂S₂ スコアで新たに加わった評価項目は、CHADS₂ スコア 0 点に対する補足項目としてすでに評価されており、治療方針に実質的な変更はない。

〈1 脳卒中発症予防 1-1 危険因子の管理 (1) 高血圧〉の解説では、1 日 1 回の降圧薬を内服するタイミングは朝でも夜でも心血管イベントの発症率に差はないとの試験を取り上げ、各個人が内服しやすい時間、アドヒアランスが良好となる時間、副作用が出にくい時間での内服が推奨された。

〈1 脳卒中発症予防 1-1 危険因子の管理 (3) 脂質異常症〉の解説では、新規の高コレステロール血症治療薬 Bempedoic acid (国内申請中未承認) が、スタチン不耐性の脂質異常症において、脳卒中を含めた心血管イベントを抑制したことを取り上げた。

また〈1-1 危険因子の管理 (5) 心疾患〉では、改訂推奨文「心房細動を伴う左心系の生体弁置換術後の患者では、ワルファリンの代わりに DOAC 投与を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル中)」を採用した。これは生体弁による僧帽弁置換手術 48 時間以後の治療患者を対象にリバーロキサバンをワルファリンと無作為化比較した試験、および経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) 後の心房細動に対してエドキサバンをワルファリンと無作為化比較した試験にて、心血管イベントを含めた主要エンドポイントに DOAC の非劣性が示されたことに基づく。

〈1 脳卒中発症予防 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、抹消動脈疾患など〉では、新たな推奨文「心血管疾患の既往がある場合、糖尿病がなくても肥満による脳卒中の予防に GLP-1 受容体作動薬を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)」を採用した。心血管疾患の既往と肥満を有するが糖尿病を伴わない患者に対し、GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドは脳卒中を含めた心血管イベントの発症を抑制した試験に基づく。

〈1 脳卒中発症予防 1-1 危険因子の管理 (8) 血液バイオマーカー〉では、PROMINENT、REDUCE-IT、STRENGTH のメタ解析に基づいて、スタチン投与中のアテローム動脈硬化症のハイリスク患者では、hs-CRP 値は LDL コレステロール値よりもその後の心血管イベントの予測因子となることを取り上げた。

次に、〈2 脳卒中急性期 2-1 全身管理〉についてだが、〈2 脳卒中急性期 2-1 全身管理 (1) 呼吸〉では、重篤な呼吸不全により機械換気が必要となった患者の気管切開の施行時期を 5 日以内とそれ以後に無作為に割り付けたところ、6 か月後の重症度に有意差は認めなかった試験を取り上げた。

〈2 脳卒中急性期 2-1 全身管理 (2) 血圧、脈、心電図モニター〉では、改訂推奨文「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、血栓回収後には収縮期血圧 180 mmHg 以下に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には

収縮期血圧 140 mmHg 以下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。）」を採用した。OPTIMAL では、収縮期血圧 140-180 mmHg の群に比較して、140 mmHg 以下の群では 3 か月後の機能予後は低下したこと、BEST-II では、目標収縮期血圧を 180 mmHg 以下から、160 mmHg 以下、140 mmHg 以下と下げても機能予後は改善しなかったことに基づく。

〈2 脳卒中急性期 2-1 全身管理 (4) 意識レベル、鎮静（せん妄対策）〉では、改訂推奨文「脳梗塞超急性期の血栓回収療法時には、鎮静薬のみの意識下または全身麻酔のいずれも妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中。）」を採用した。AMETIS はフランス多施設試験で機能予後を主要評価項目にしたものであるが、全身麻酔と鎮静とで差は認めなかった、後方循環についても全身麻酔と鎮静とで予後に差は認めなかった、という試験結果に基づく。

〈2 脳卒中急性期 2-1 全身管理 (5) 栄養など〉、では改訂推奨文「脳卒中急性期には高血糖を是正し、180 mg/dL 未満に血糖を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。）」を採用した。脳梗塞急性期に血糖値を 80~130 mg/dL に保った群と 80~179 mg/dL に保った群では、90 日後の機能予後に差は認めなかった、7 日以上経口摂取が困難なことが予測される症例について、24 時間以内に必要十分な栄養を開始した群と比較して、50%の栄養しか投与しない群では有意に死亡率が高かった、という試験結果に基づく。

〈2 脳卒中急性期 2-1 全身管理 (6) 体位など〉、では、中等症のアテローム血栓性脳梗塞患者を対象に -20° の頭位低下を標準体位と比較した試験では有意な予後の改善は認めなかった試験を解説文に追記した。

次に、〈2 脳卒中急性期 2-2 合併症予防・治療〉についてだが、〈2 脳卒中急性期 2-2 合併症予防・治療 (1) 感染症〉では、脳卒中急性期患者を対象とした小規模の無作為試験では、ドンペリドンはプラセボと比較して誤嚥性肺炎を有意に抑制した、という試験結果を追記した。

また〈2 脳卒中急性期 2-2 合併症予防・治療 (3) 痙攣〉では、予防的抗てんかん薬投与について、Cochrane の解析では、脳卒中急性期においてバルプロ酸およびジアゼパムを対照と比較した無作為化試験を評価し、いずれも脳卒中後痙攣の予防効果を認めなかったことを解説文に追記した。また脳出血ではバルプロ酸投与が痙攣発作を抑制し転帰を改善したとの試験、およびレベチラセタムにて痙攣発作を抑制したとの小規模試験があるが、その他の抗てんかん薬で短期および長期機能予後改善との関連性を認めたものはないことを追記した。

最後に、〈2 脳卒中急性期 2-5 地域連携〉ではオランダの試験を追記、救急隊が脳卒中を疑った発症 3 時間以内の症例に現場でニトログリセリン貼付剤を投与する（国内未承認）試験が行われたが、対照群と比較して予後は改善しなかったことを解説した。

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、直接作用型経口抗凝固薬 (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、CHADS₂ スコア 1 点以上の場合は、直接作用型経口抗凝固薬 (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、CHADS₂ スコア 1 点、2 点の場合は年齢によらず 1.6~2.6 とし、CHADS₂ 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)。CHADS₂ 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 CHADS₂ スコアの使用が推奨される¹⁾。CHADS₂ 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。CHADS₂ 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²⁾、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³⁾。

日本での 5 つのレジストリーをメタ解析した J-RISK では、日本人における脳梗塞リスクの層別化に HELT-E₂S₂ スコア (高血圧、年齢 75~84 歳、BMI18.5 未満、持続性/永続性心房細動が各 1 点、年齢 85 歳以上、脳卒中の既往が各 2 点) が適していると報告された^{4a)}。本スコアで採用された新たな項目は、CHADS₂ スコア 0 点に対する補足項目としてすでに評価されており、治療方針に実質的な変更はない。

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作用型経口抗凝固薬 (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⁴⁻⁷⁾。

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⁴⁾。

リバーロキサバンをワルファリンと比較した ROCKET-AF⁵⁾ は対象者を CHADS₂ スコア 2 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 CHA₂DS₂-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⁸⁾。

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⁶⁾。

ENGAGE AF-TIMI 48 は対象を CHADS₂ スコア 2 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⁷⁾。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^{追1)}。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⁹⁾。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^{10,11)}。わが国においては比較的低リスク (目安として CHADS₂ 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 (CHADS₂ スコア ≥ 3 点) では PT-INR2.0~3.0 も考慮できる¹²⁾。

CHADS₂ 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。CHADS₂ 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¹³⁻¹⁶⁾、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^{17,18)}。

〔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)
- 追a) Okumura K, Tomita H, Nakai M, et al. A Novel Risk Stratification System for Ischemic Stroke in Japanese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Circ J 2021; 85: 1254-1262. (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 CHA₂DS₂-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 (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 CHA₂DS₂-VA Score Rather Than CHA₂DS₂-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 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)

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¹⁻³⁾。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²⁻⁴⁾。

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^{5,6)}。治療には、食事、運動^{追1)}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^{追a)}、野菜や果物の積極的摂取^{追4)}、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^{追5)}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^{追6)}。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⁵⁾。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⁵⁾、さらに 18~59 歳の若年ではより強く抑制された⁶⁾。

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⁷⁾。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⁸⁾。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^{9,追7)}。

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^{3,10,追8,追9)}。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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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¹⁰⁾。

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¹⁴⁾。120 mmHg未満を目標としたSPRINT^{9, 追7)}や130 mmHg未満を目標としたCardio-Sis¹⁵⁾、介入群の達成血圧が平均128/76 mmHgであったHOPE-3¹⁶⁾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^{17, 追9, 追11, 追12)}。

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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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(angiotensin II 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^{19, 20)}。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^{19, 20)}。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²¹⁾。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²²⁾。

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²³⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾。

一日一回の降圧薬を内服するタイミングは朝でも夜でも心血管イベントの発症率に差はない^{追b, 追c)}。各個人が内服しやすい時間、アドヒアランスが良好となる時間、副作用が出にくい時間が推奨される。

(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a) Brand A, Visser ME, Schoonees A, et al. Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health

- in adults, children and pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8: CD015207. (レベル 1)
- 追4) Mosallanezhad Z, Mahmoodi M, Ranjbar S, et al. Soy intake is associated with lowering blood pressure in adults: A systematic 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, Sohoulı 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 (JATOS). *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, Gorrıcho 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) Wıysonge 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) Dahlof 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)
- 追b) Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-end-point clinical trial. *Lancet* 2022; 400: 1417–1425. (レベル 2)
- 追c) Maqsood MH, Messerli FH, Skolnick AH, et al. Timing of Anti-hypertensive Drug Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2023; 80: 1544–1554. (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¹⁻⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。

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⁸⁻¹¹⁾。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^{12, 追1)}。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¹³⁾。

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¹⁴⁾。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^{15, 16)}。

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¹⁷⁾。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）¹⁸⁾。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^{追2)}。

Bempedoic acid（国内申請中未承認）は肝臓の ATP クエン酸リアーゼ阻害作用を持つ新規の高コレステロール血症治療薬であるが、スタチン不耐性の脂質異常症において、脳卒中を含めた心血管イベントを抑制した^{追a)}。

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²⁰⁾。

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²¹⁾。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^{22, 追3, 追4)}。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²¹⁾。

〔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)
- 追a) Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353-1364. (レベル 2)
- 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. (レベル 1)
- 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、CHADS₂ スコア 1 点以上の場合は、直接作用型経口抗凝固薬（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、CHADS₂ スコア 1 点、2 点の場合は年齢によらず 1.6～2.6 とし、CHADS₂ スコア 3 点以上の場合は 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**）。CHADS₂ 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 は勧められない（**推奨度 D エビデンスレベル中**）。心房細動を伴う左心系の生体弁置換術後の患者では、ワルファリンの代わりに DOAC 投与を考慮しても良い（**推奨度 C エビデンスレベル中**）。
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¹⁻³⁾、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⁴⁾。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 ₂	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^{追2)}。

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 CHADS₂ スコアの使用が推奨される⁴⁾。CHADS₂ 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。CHADS₂ 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⁵⁾、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⁶⁾。

日本での 5 つのレジストリーをメタ解析した J-RISK では、日本人における脳梗塞リスクの層別化に HELT-E₂S₂ スコア (高血圧、年齢 75~84 歳、BMI18.5 未満、持続性/永続性心房細動が各 1 点、年齢 85 歳以上、脳卒中の既往が各 2 点) が適していると報告された^{追a)}。本スコアで採用された新たな項目は、CHADS₂ スコア 0 点に対する補足項目としてすでに評価されており (表)、治療方針に実質的な変更はない。

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作用型経口抗凝固薬 (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⁷⁻¹⁰⁾。

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⁷⁾。

リバーロキサバンをワルファリンと比較した ROCKET-AF⁸⁾ は、対象者を CHADS₂ 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 CHA₂DS₂-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¹¹⁾。

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⁹⁾。

ENGAGE AF-TIMI 48 は対象を CHADS₂ 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¹⁰⁾。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³⁾。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¹²⁾。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^{13,14)}。わが国においては比較的 low リスク（目安として CHADS₂ 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（CHADS₂ スコア ≥ 3 点）では PT-INR 2.0~3.0 も考慮できる¹⁵⁾。

CHADS₂ 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。CHADS₂ 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¹⁶⁻¹⁹⁾、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^{20,21)}。

3. 弁膜症性心房細動

国内外の他のガイドライン^{15,22-23)}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。リウマチ性心疾患を伴う心房細動において、ワルファリンはリバーロキサバンよりも心血管イベントまたは死亡が少なく、かつ出血合併症は同等であった²⁴⁾。一方、機械弁置換術後については、ダビガトランはワルファリンよりも血栓塞栓症および出血事象のいずれもが増加し²⁴⁾、Xa 因子阻害薬は臨床試験が実施されていない。これらより弁膜症性心房細動では PT-INR 2.0~3.0 のワルファリン療法が推奨される。

一方、生体弁手術後の心房細動については、生体弁による僧帽弁置換手術 48 時間以後の治療患者を対象にリバーロキサバンをワルファリンと比較した無作為化試験により、死亡および心血管イベント発症までの平均日数に非劣性が示され、12 か月後の出血にも有意差は認めなかった²⁵⁾。また経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）後の心房細動に対してエドキサバンをワルファリンと無作為化比較した試験でも心血管イベントを含めた主要エンドポイントに非劣性が示された²⁶⁾。このほかにも術後 3 か月間を除き DOAC の有効性、安全性が少数例で報告されている^{25,26)}。

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 AF²⁹⁾、PREVAIL³⁰⁾ およびこれらの統合解析³¹⁾、さらに PRAGUE-17³²⁾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」³²⁾も参照すること。

5. 心臓手術時の左心耳閉鎖術

CHA₂DS₂-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）³³⁾。

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 + P2Y₁₂ 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³⁷⁾。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³⁸⁻⁴⁰⁾。

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）⁴⁵⁾。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^{42, 追6)}。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^{追7- 追9)}。

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（RESPECT⁴³⁾、REDUCE⁴⁴⁾、CLOSE⁴⁵⁾）は、いずれも潜在性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ついては科学的根拠がない。

〔引用文献〕

- 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)
- 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)
- 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, Hojberg 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 追a) Okumura K, Tomita H, Nakai M, et al. A Novel Risk Stratification System for Ischemic Stroke in Japanese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J* 2021; 85: 1254-1262. (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 (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 TF, 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 - Sub-analysis 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 Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e686-710. (レベル 1)

- tion Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 104-132. (レベル 5)
- 追b) Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2022; 387: 978-988. (レベル 2)
- 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)
- 追c) Guimarães HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med* 2020; 383: 2117-2126. (レベル 2)
- 追d) Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med* 2021; 385: 2150-2160. (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)
- 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 randomised 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)
- 追e) Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3122-3135. (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 (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. *Circulation* 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, Kozielec 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)。心血管疾患の既往がある場合、糖尿病がなくても肥満による脳卒中の予防に GLP-1 受容体作動薬を考慮してもよい (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¹⁾、肥満そのものが脳卒中リスクであるとの報告も多い²⁻⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。

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⁹⁻¹²⁾。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¹³⁻¹⁵⁾。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¹⁶⁾。心血管疾患の既往と肥満を有するが糖尿病を伴わない患者に対し、GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドは脳卒中を含めた心血管イベントの発症を抑制した^{追a)}。

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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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^{19,20)}。

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²¹⁾。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²²⁾。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²³⁾。

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）²⁴⁾。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²⁵⁾。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²⁶⁾。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^{追1)}。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^{追2)}。

【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) Andersson 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)
- 追a) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023; 389: 2221-2232. (レベル2)
- 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, Muksi 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

(8) 血液バイオマーカー

推奨

1. 高感度 C-reactive protein (hs-CRP) が高値の場合は、スタチンの投与を積極的に考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
2. ヘマトクリット高値は脳梗塞のリスク因子であり、真性多血症、二次性多血症などを鑑別し、原因に応じた治療を行うことが妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. 凝固・線溶系の異常は脳梗塞、脳出血のリスク因子であり単独でも発症しうるため、原因となる遺伝子疾患、血栓形成疾患、感染症、腫瘍性疾患を鑑別し、原因に応じた治療を行うことが妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。

解説

The Emerging Risk Factors Collaboration による 54 のコホート研究、16 万人を平均 8.2 年追跡調査したメタ解析では、高感度 c-reactive protein (hs-CRP) 値と虚血性脳卒中発症リスクとの関連が示されている¹⁾。PROMINENT、REDUCE-IT、STRENGTH のメタ解析により、スタチン投与中のアテローム動脈硬化症のハイリスク患者では、hs-CRP 値は LDL コレステロール値よりもその後の心血管イベントの予測因子となることが示された^{追a)}。わが国においても同様の知見が報告されている^{2,3)}。血管イベントと hs-CRP 値の関連性は頸動脈硬化が進展した例で明らかであり、頸動脈硬化がない例ではそのような関連は認められない⁴⁾。治療について、JUPITER では LDL-コレステロール値が 130 mg/dL 未満かつ hs-CRP が高値の例に対してスタチンを導入し、プラセボ群と比較して虚血性脳卒中中の発症抑制を認めたが⁵⁾、hs-CRP 低値の症例におけるスタチンの効果は検討されておらず、薬剤効果を予測する上での hs-CRP 値の有用性は不明である。日本でも非心原性脳梗塞の既往のある例を対象とした J-STARS にて、hs-CRP 値は LDL-コレステロール値と独立して虚血性脳卒中発症と関連することが示されており、ともに低値の群では虚血性脳卒中発症率が最も低かった⁶⁾。

ヘマトクリット高値は脳梗塞の発症リスクと関連し、特に女性においてその関連が強い⁷⁾。多血症のうち、真性多血症では血栓症リスクが高く、瀉血や

ヒドロキシウレアによりヘマトクリット値を 45% 未満となるようにコントロールする細胞減少療法が血栓症予防に有効である⁸⁾。抗血栓療法としてはアスピリンの投与が選択される⁹⁾。真性多血症ではほとんどの症例で JAK2 V617F 変異を伴っている。本遺伝子変異は血栓症と関連することが報告されており、本遺伝子変異が発症に関連する本態性血小板血症に対しても、血栓症リスクが高い例に対してアスピリンの投与が選択される。

凝固・線溶系の異常は脳梗塞、脳出血のリスク因子となる¹⁰⁾。凝固活性の上昇と線溶活性の低下は凝固亢進状態をもたらす血栓症の原因となり、凝固活性の低下は出血傾向となる。このような状態をつくり得る原疾患は、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) や血液疾患、感染症、腫瘍性疾患など様々である。また遺伝子変異が関与する病態も多い¹¹⁾。血栓症や出血のマネジメントとともに原疾患への対応が必要であり、個別の病態により治療方針を考慮する。

(引用文献)

- 1) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-140. (レベル 1)
- 追a) Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet* 2023; 401: 1293-1301. (レベル 2)
- 2) Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, et al. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 2006; 37: 27-32. (レベル 3)

- 3) Makita S, Nakamura M, Satoh K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis* 2009; 204: 234-238. (レベル 3)
- 4) Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 116: 32-38. (レベル 3)
- 5) Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010; 121: 143-150. (レベル 2)
- 6) Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, et al. Cumulative Effects of LDL Cholesterol and CRP Levels on Recurrent Stroke and TIA. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 432-441. (レベル 2)
- 7) Panwar B, Judd SE, Warnock DG, et al. Hemoglobin Concentration and Risk of Incident Stroke in Community-Living Adults. *Stroke* 2016; 47: 2017-2024. (レベル 3)
- 8) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368: 22-33. (レベル 2)
- 9) Trifan G, Shafi N, Testai FD. Implications of Janus Kinase 2 Mutation in Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 2572-2578. (レベル 4)
- 10) Maino A, Rosendaal FR, Algra A, et al. Hypercoagulability Is a Stronger Risk Factor for Ischaemic Stroke than for Myocardial Infarction: A Systematic Review. *PLoS One* 2015; 10: e0133523. (レベル 1)
- 11) Supanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e171-e176. (レベル 4)

2 脳卒中急性期

2-1 全身管理
(1) 呼吸

推奨

1. 急性期脳卒中患者では呼吸状態、舌根沈下の有無、肺音を定期的に評価し、呼吸および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) を持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. 低酸素血症を認めない脳卒中急性期患者に対して、ルーチンに低流量の酸素を投与することは勧められない (推奨度 D エビデンスレベル中)。一方、低酸素血症を認める急性期脳卒中患者に対しては、気道確保や人工呼吸管理、酸素投与を行うよう勧められる (推奨度 A エビデンスレベル低)。
3. 閉塞性睡眠時無呼吸を伴う急性期脳卒中患者では、非侵襲的換気療法の導入を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル中)。

解説

脳卒中急性期患者では呼吸や動脈血の酸素飽和度に異常を来しやすい。Cochrane システムティックレビューでは、呼吸および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の継続的なモニタリングは断続的なモニタリングと比較して、3 か月または退院時の死亡および高度な障害の発生を有意に減少させた (オッズ比 [OR] 0.27)¹⁾。

治療、処置としては、発症 24 時間以内の急性期脳卒中中、臨床的に酸素投与が必要でなく禁忌でもない患者において、低流量酸素を投与しても 90 日後の modified Rankin Scale (mRS) は改善しなかった (OR 0.97)²⁾。これに対して脳梗塞急性期に SpO₂ が 90% 未満の低酸素群では、低酸素血症の無い群と比較して 3 か月後の死亡率は倍であり³⁾、気道確保や補助換気を施行し SpO₂ 94% 以上を保つように推奨される⁴⁾。重篤な呼吸不全により機械換気が必要となった患者の気管切開の施行時期を 5 日以内とそれ以後に無作為に割り付けたところ、6 か月後の重症度に有意差は認めなかった^{追 a)}。

また急性期脳卒中患者の睡眠研究 29 件のメタ解析では、AHI (無呼吸低呼吸指数) > 5 の睡眠時呼吸障害を患者の 72% に、AHI > 10 を 63% に認め、特に AHI > 10 の睡眠時呼吸障害は男性に多かった⁵⁾。閉塞性睡眠時無呼吸を伴う急性期脳梗塞患者に対し、4 つのランダム化比較試験 (RCT) と

1 つの前向きコホート試験のメタ解析では、非侵襲的換気療法 (NIV) 群では未処置群に比較して 30 日以内の神経症状の改善が有意に認められたが、血管イベントの発症 (再発性脳卒中、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症) や死亡率には有意差を認めなかった⁶⁾。また発症 1 週間以内の急性期脳卒中中で閉塞性睡眠時無呼吸を伴っている患者の RCT では、持続陽圧呼吸 (CPAP) の使用により有意に神経症状の改善 (National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS] の低下) や mRS の改善が認められた⁷⁾。

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) Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318: 1125-1135. (レベル 2)
- 3) Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. Cerebrovasc Dis 2006; 21: 166-172. (レベル 3)
- 4) Rajajee V, Riggs B, Seder DB. Emergency Neurological Life Support: Airway, Ventilation, and Sedation. Neurocrit Care 2017; 27: 4-28. (レベル 5)
- 追 a) Bösel J, Niesen WD, Salih F, et al. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 1327: 1899-1909. (レベル 2)
- 5) Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. J Clin Sleep Med 2010; 6: 131-137. (レベル 2)
- 6) Tsigoulis G, Alexandrov AV, Katsanos AH, et al. Noninvasive Ventilatory Correction in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2017;

48: 2285-2288. (レベル2)
7) Yaggi HK, Sico J, Concato J, et al. Diagnosing and treating

sleep apnea in patients with acute cerebrovascular disease:
the sleep tight study. Sleep 2016; 39: A134. (レベル2)

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、血栓回収後には収縮期血圧 180 mmHg 以下に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には収縮期血圧 140 mmHg 以下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¹⁾。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^{2,3)}。

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⁴⁾。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⁵⁾。

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⁶⁾。

同ガイドラインでは、経静脈的血栓溶解療法 (re-

combinant 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^{6,7)}。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⁸⁾。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^{9,10)}、180/105 mmHg 以下に保つようガイドラインで推奨されている⁶⁾。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¹¹⁾。

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^{追1)}、BP-TAR-

GET^{追2)}の2つのRCTにて示された。同様にOPTIMALでは、収縮期血圧140–180 mmHgの群と比較して、140 mmHg以下の群では3か月後のmRS 0–3でみた機能予後は低下した^{追a)}。BEST-IIでは、目標収縮期血圧を180 mmHg以下から、160 mmHg以下、140 mmHg以下と下げても機能予後は改善しないことが示された^{追b)}。これら4試験のメタ解析でも厳格な降圧は機能予後を悪化させる可能性が示された^{追c)}。

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。脳梗塞急性期の一様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^{16–19)}。日本でもラクナ梗塞急性期における厳格降圧の安全性に関する報告がある²⁰⁾。

一方、著しい低血圧は死亡リスクを大幅に増加させた²¹⁾。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²²⁾。

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: analisis de los datos de la monitorizacion 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)
- 追a) Nam HS, Kim YD, Heo J, et al. Intensive vs Conventional Blood Pressure Lowering After Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: The OPTIMAL-BP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 832–842. (レベル2)
- 追b) Mistry EA, Hart KW, Davis LT, et al. Blood Pressure Management After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: The BEST-II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 821–831. (レベル2)
- 追c) Ghozy S, Mortezaei A, Elfil M, et al. Intensive vs Conventional Blood Pressure Control After Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e240179. (レベル1)
- 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, Mistry 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 脳卒中急性期

2-1 全身管理
(4) 意識レベル、鎮静（せん妄対策）

推奨

1. 脳卒中患者に対しては、速やかに意識障害の評価を行い、その後も定期的に意識レベルの変化を観察すべきである（推奨度 A エビデンスレベル低）。
2. すべての脳卒中患者に対して、入院時にせん妄のリスク評価を行い、高齢、認知症、アルコール多飲などのせん妄リスクが高い場合は、チューブ類の使用制限や身体拘束の工夫などによるせん妄の予防、定期的なせん妄症状の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）。
3. せん妄に対して、非定型抗精神病薬、 α_2 作動性鎮静薬（デクスメドトミジン）、定型抗精神病薬などの薬剤投与が勧められるが、環境調整を併用してなるべく短期間にとどめるべきである（推奨度 A エビデンスレベル中）。
4. 脳梗塞超急性期の血栓回収療法時には、鎮静薬のみの意識下または全身麻酔のいずれも妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

解説

脳卒中は発症時および経過中に高率に意識障害を来す。入院時の意識障害は入院中、3 か月後の死亡リスクと関連し、また、肺炎、尿路感染、消化管出血、急性腎不全などの合併症のリスクと関連していた^{1,2)}。さらに入院後の意識レベルの増悪は、30 日後の死亡率の上昇に関係する³⁾。改めてランダム化比較試験（RCT）を施行した報告はほとんどないが、脳卒中発作で入院したすべての患者で意識障害を評価して定期的に観察することは、迅速な病態変化への対処を可能にして予後を改善する。25%の脳卒中患者が、経過中に神経症状の増悪を認め、その原因の3分の1は脳卒中の増悪、3分の1は脳浮腫、10%は出血性変化、11%は虚血の再発であった⁴⁾。

せん妄は脳卒中の約13~48%に認められ⁵⁾、危険因子として、高齢、認知機能障害、アルコール依存、拘束具の使用などが挙げられる^{6,7)}。せん妄は点滴の自己抜去、処置に対する拒否、安静が保てないなどで治療の障害となり、転倒・転落のリスクにもなる。また看護師など病棟スタッフの負担も増大することから、急性期脳卒中患者の管理において非常に重要な問題である。せん妄を合併した急性期脳卒中患者では、入院中の死亡率の上昇、在院日数の

長期化、発症1年以内の死亡率の上昇、施設への転院が多いなど予後にも悪影響を与えており⁸⁾、せん妄の予防、早期診断が重要である。入院中のせん妄発症要因として、感染、代謝性疾患、尿閉といった合併症や、チューブ類二本以上の使用、手術後、抗コリン薬の投与が関連することが報告されており⁹⁾、特にリスクの高い症例ではこれらを避けることが望ましい。

一般的にせん妄に対する薬物治療としては、ハロペリドール、リスペリドン、オランザピンなどの抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤などが使用される⁵⁾が、脳卒中患者のせん妄に対する大規模研究はない。Intensive care unit（ICU）でせん妄が認められた成人重症患者の検討では、抗精神病薬、 α_2 作動性鎮静薬のデクスメドトミジン、スタチン系薬剤、オピオイド鎮痛薬、セロトニン拮抗薬、コリンエステラーゼ阻害薬の有効性が比較されたが、せん妄の期間の短縮には α_2 作動性鎮静薬のデクスメドトミジンが最も効果的であり、次いで非定型抗精神病薬が有効であった¹⁰⁾。

脳梗塞超急性期の血栓回収療法時のセデーションについては、治療開始までの時間が短い意識下鎮静、あるいは高い血流再開率が期待できる全身麻酔が用いられている。後方視的研究¹¹⁾や非ランダム化研究のメタ解析^{12,13)}では、全身麻酔下で脳梗塞の血

栓回収療法を受けた群は、鎮静を受けた群よりも機能的予後が悪いという結果であった。しかし、その後行われた3つのRCTのメタ解析では、3か月後のmodified Rankin Scale (mRS) が全身麻酔群で有意に良好であった¹⁴⁾。しかしこの3試験はいずれも単施設で行われ、臨床転帰を主要評価項目としていたのは1試験のみであった。AMETISはフランス多施設試験で機能予後を主要評価項目にしたものであるが、全身麻酔と鎮静とで差は認めなかった^{道a)}。後方循環についても全身麻酔と鎮静とで予後に差は認めなかった^{道b)}。

〔引用文献〕

- 1) Li J, Wang D, Tao W, et al. Early consciousness disorder in acute ischemic stroke: incidence, risk factors and outcome. *BMC Neurol* 2016; 16: 140. (レベル3)
- 2) Hénon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995; 26: 392-398. (レベル3)
- 3) Cucchiara BL, Kasner SE, Wolk DA, et al. Early impairment in consciousness predicts mortality after hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med* 2004; 32: 241-245. (レベル3)
- 4) Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947. (レベル5)
- 5) Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, et al. Delirium in acute stroke: a review. *Int J Stroke* 2007; 2: 270-275. (レベル5)
- 6) Nydahl P, Bartoszek G, Binder A, et al. Prevalence for delirium in stroke patients: A prospective controlled study. *Brain Behav* 2017; 7: e00748. (レベル3)
- 7) Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD009783. (レベル1)
- 8) Shi Q, Presutti R, Selchen D, et al. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 645-649. (レベル3)
- 9) 長尾雄太, 山口千鶴, 渡邊ありさ. 急性期脳卒中患者のせん妄に関する文献レビュー. *Brain Nursing* 2016; 32: 301-309. (レベル3)
- 10) Burry L, Hutton B, Williamson DR, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD011749. (レベル1)
- 11) Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS, et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. *Stroke* 2010; 41: 1175-1179. (レベル3)
- 12) Jing R, Dai HJ, Lin F, et al. Conscious Sedation versus General Anesthesia for Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2318489. (レベル3)
- 13) Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 525-529. (レベル3)
- 14) Schönerberger S, Hendén PL, Simonsen CZ, et al. Association of General Anesthesia vs Procedural Sedation With Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019; 322: 1283-1293. (レベル1)
- 道a) Chabanne R, Geeraerts T, Begard M, et al. Outcomes After Endovascular Therapy With Procedural Sedation vs General Anesthesia in Patients With Acute Ischemic Stroke: The AMETIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80: 474-483. (レベル2)
- 道b) Liang F, Wu Y, Wang X, et al. General Anesthesia vs Conscious Sedation for Endovascular Treatment in Patients With Posterior Circulation Acute Ischemic Stroke: An Exploratory Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80: 64-72. (レベル2)

2 脳卒中急性期

2-1 全身管理
(5) 栄養など

推奨

1. 脳卒中患者では入院時に、栄養状態、嚥下機能、血糖値を評価することが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。
2. 意識障害のある患者、嚥下障害のある患者、状態の不安定な患者では禁食にし、補液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. 低栄養状態にある患者や褥瘡のリスクが高い患者では、十分なカロリーの高蛋白食が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。栄養状態が良好な患者への高カロリー高蛋白食は勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。
4. 飲食や経口服薬を開始する前には、嚥下機能を評価するよう勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。ベッドサイドでの簡便なスクリーニング検査としては水飲みテストが有用であり、精密な検査が必要な場合には嚥下造影検査や内視鏡検査が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル低）。
5. 脳卒中発症後 7 日以上にわたって十分な経口摂取が困難な患者では、経腸栄養（早期には経鼻胃管、長期にわたる場合は経皮的内視鏡的胃瘻）または中心静脈栄養を行うことは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
6. 急性期脳卒中患者の口腔ケアは、誤嚥性肺炎のリスクを低下させる点から勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
7. 低血糖（60 mg/dL 以下）は直ちに補正すべきである（推奨度 A エビデンスレベル低）。脳卒中急性期には高血糖を是正し、180 mg/dL 未満に血糖を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）。
8. 尿道カテーテルを一律に留置するのは尿路感染のリスクを上げるため、行うべきではない（推奨度 E エビデンスレベル低）。

解説

低栄養状態は脳卒中発症急性期の 6～60% に認められる¹⁾。脳卒中発症急性期の低栄養状態は独立した転帰不良因子であり²⁾、脳卒中発作で入院したすべての患者で栄養状態を評価することが望ましい。Acute stroke unit の看護師主導の患者管理プロトコルとして行われた、発熱、高血糖チェック、嚥下評価の 3 項目への対応プログラムにより³⁾、90 日後の modified Rankin Scale (mRS)、死亡率および長期の死亡率が改善した。嚥下反射異常、自発的咳嗽の障害、発声障害、口唇閉鎖不全、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 高値や脳神経麻痺は嚥下障害の警告要因で

ある⁴⁾。このような患者では、まず禁食にし、補液を行いながら嚥下機能の評価を行うことが勧められる。

入院時に低栄養があるが、嚥下障害はない患者では、経腸補助食で通常の食事より多くのカロリーや蛋白質を摂取したほうが 3 か月後の死亡率は低い傾向にある⁵⁾。また、嚥下障害の有無に関係なく、入院時に低栄養がある患者では、標準の栄養補助剤よりも多くのカロリーや蛋白質を含む栄養を強化した栄養補助剤を用いたほうが機能転帰は良く、褥瘡の発症率も低い⁶⁾。一方、栄養状態良好な患者では、栄養補助剤の一律補給は機能転帰を改善させないことが、FOOD Part1 で示されている⁷⁾。

ベッドサイドで実施する水飲みテストは簡便で有

益なスクリーニング検査である^{8,9)}。より精密な嚥下機能評価が必要な場合には、嚥下造影検査¹⁰⁾や内視鏡検査¹¹⁾を適宜実施する。重度の嚥下障害患者に対しては、栄養補給と内服薬処方の目的で経鼻胃管(nasogastric tube : NGT)を挿入し¹²⁾、長期間のNGT留置が必要であれば経皮内視鏡的胃瘻造設術(percutaneous endoscopic gastrostomy : PEG)によるチューブ栄養を考慮する¹³⁾。嚥下障害のある脳卒中患者を対象にしたFOOD Part2では、発症1週以内の経腸栄養早期開始群と経腸栄養回避群を比較した試験と、PEGとNGTを比較した試験のいずれにおいても、死亡率、脳卒中再発率、神経症状の悪化、肺炎・尿路感染症あるいは静脈血栓症の合併率に両群で有意な差は認められなかった¹⁴⁾。一方、7日以上経口摂取が困難なことが予測される症例について、24時間以内に必要十分な栄養を開始した群と比較して、50%の栄養しか投与しない群では有意に死亡率が高かった^{道a)}。PEGとNGTを比較した5件の臨床試験のメタ解析では、死亡率に有意な差はなかったが、PEGのほうが経管栄養の失敗率と消化管の出血率は低く、栄養供給率も高く、血漿アルブミン濃度を高く維持できることが示された¹⁵⁾。

積極的な口腔ケアは誤嚥性肺炎のリスクを低下させるといわれており、多職種による口腔ケアの導入前後で比較すると脳卒中患者の肺炎のリスクが低下したとの報告がある^{16,17)}。またICU入院中の重症患者において、洗口剤、綿棒、歯ブラシ、あるいはその組み合わせによる口腔ケアが、人工呼吸器関連肺炎発症予防に有効であった¹⁸⁾。

重度の低血糖は永続的な神経障害を生じるため、60 mg/dL以下の低血糖は直ちに補正すべきである¹⁹⁾。脳梗塞急性期に血糖値を80~130 mg/dLに保った群と80~179 mg/dLに保った群では、90日後の機能予後に差は認めなかった^{道b)}。発症早期のインスリン持続静注による集中的インスリン療法(intensive insulin therapy : IIT)の安全性と有効性を示す十分なエビデンスは得られていない²⁰⁻²²⁾。

尿道留置カテーテルは尿路感染症のリスクになるため、可能な限り使用を避け、また早期抜去が推奨される¹⁹⁾。間欠的導尿は尿道留置カテーテルの代用となり、また尿路感染症のリスクを低下させる可能性がある¹⁹⁾。

【引用文献】

1) Foley NC, Salter KL, Robertson J, et al. Which reported esti-

- mate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? *Stroke* 2009; 40: e66-e74. (レベル3)
- 2) Yoo SH, Kim JS, Kwon SU, et al. Undernutrition as a predictor of poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. *Arch Neurol*. 2008; 65: 39-43. (レベル2)
- 3) Middleton S, Coughlan K, Mnatzaganian G, et al. Mortality Reduction for Fever, Hyperglycemia, and Swallowing Nurse-Initiated Stroke Intervention: QASC Trial (Quality in Acute Stroke Care) Follow-Up. *Stroke* 2017; 48: 1331-1336. (レベル2)
- 4) Daniels SK, Ballo LA, Mahoney MC, et al. Clinical predictors of dysphagia and aspiration risk: outcome measures in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1030-1033. (レベル4)
- 5) Gariballa SE, Parker SG, Taub N, et al. A randomized, controlled, a single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 315-319. (レベル2)
- 6) Rabadi MH, Coar PL, Lukin M, et al. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation. *Neurology* 2008; 71: 1856-1861. (レベル2)
- 7) Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 755-763. (レベル2)
- 8) Martino R, Silver F, Teasell R, et al. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TORBSST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke. *Stroke* 2009; 40: 555-561. (レベル3)
- 9) Osawa A, Maeshima S, Tanahashi N. Water-swallowing test: screening for aspiration in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 276-281. (レベル3)
- 10) Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J* 2006; 82: 383-391. (レベル4)
- 11) Warnecke T, Teismann I, Oelenberg S, et al. The safety of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in acute stroke patients. *Stroke* 2009; 40: 482-486. (レベル4)
- 12) O'Mahony D, McIntyre AS. Artificial feeding for elderly patients after stroke. *Age Ageing* 1995; 24: 533-535. (レベル4)
- 13) Wijedicks EF, McMahan MM. Percutaneous endoscopic gastrostomy after acute stroke: complications and outcome. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 109-111. (レベル4)
- 14) Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 764-772. (レベル2)
- 道a) Zhao J, Yuan F, Song C, et al. Safety and efficacy of three enteral feeding strategies in patients with severe stroke in China (OPENS): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 319-328. (レベル2)
- 15) Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD000323. (レベル1)
- 16) Aoki S, Hosomi N, Hirayama J, et al. The Multidisciplinary Swallowing Team Approach Decreases Pneumonia Onset in Acute Stroke Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0154608. (レベル4)
- 17) Wagner C, Marchina S, Deveau JA, et al. Risk of Stroke-Associated Pneumonia and Oral Hygiene. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 35-39. (レベル3)
- 18) Shi Z, Xie H, Wang P, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008367. (レベル1)
- 19) Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947. (レベル5)
- 道b) Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 326-335. (レベル2)
- 20) Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: 397-406. (レベル2)
- 21) Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic con-

trol in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD005346. (レベル1)
22) Rosso C, Corvol JC, Pires C, et al. Intensive versus subcutane-

ous insulin in patients with hyperacute stroke. Results from the randomized INSULINFARCT trial. Stroke 2012; 43: 2343-2349. (レベル2)



2 脳卒中急性期

2-1 全身管理
(6) 体位など

推奨

1. 分泌物による気道閉塞や誤嚥の危険性のある場合あるいは頭蓋内圧亢進がある場合は、15～30度の頭位挙上を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル中)。
2. 脳卒中入院後急性期に一律に頭部を水平位に保つ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)。
3. 症状が安定している軽症脳梗塞で頭蓋内血管に狭窄のない場合には、発症翌日より座位をと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

American Heart Association (AHA) /American Stroke Association (ASA) の脳梗塞ガイドラインでは、気道閉塞や誤嚥の危険性のある症例や、頭蓋内圧が亢進している症例では、頭位 15～30度に挙上すること、および体位変動の際には気道、酸素化および神経症状の変動を観察し、対処することが推奨されている¹⁾。中等症のアテローム血栓性脳梗塞患者を対象に-20°の頭位低下を標準体位と比較した試験では有意な予後の改善は認めなかった^{追a)}。

経頭蓋 Doppler 超音波検査や near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いて、体位が中大脳動脈の血流に及ぼす影響を検討した報告の結果は一定せず、転帰に関する検討はほとんどなされていない²⁻⁵⁾。その他の主幹動脈の影響についての検討はほとんどみられない。

システマティックレビューでは、呼吸器系の合併症がない急性期脳卒中患者では体位は酸素化に影響しないが、呼吸器系合併症がある場合には起座位が酸素化に有用であると報告された⁶⁾。また発症 7 日以内の脳卒中症例の検討では、軽症例では座位で平均酸素飽和度が有意に高かったが、呼吸器疾患合併例では特定の体位で酸素飽和度が低下するため要注意と報告された⁷⁾。

入院後 24 時間の頭部水平位群を 30 度以上の頭位挙上群と比較した HeadPost では、90 日後の modified Rankin Scale (mRS) で有意差はなく、誤嚥性肺炎や重篤な合併症の発症率にも差はな

かった⁸⁾。

早期座位でのリハビリテーションプログラムの有効性を検討した SEVEL では、50%以上の頭蓋内動脈狭窄のない軽症急性期脳梗塞患者を対象として、発症後、遅くとも翌日までに座位をとる早期座位群と段階的に座位をとる対照群を比較したところ、3 か月後の Barthel Index は早期座位群にて良好であったが、mRS に有意差は認めなかった⁹⁾。

引用文献

- 1) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947. (レベル 5)
- 追a) Chen HS, Zhang NN, Cui Y, et al. A randomized trial of Trendelenburg position for acute moderate ischemic stroke. *Nature Communications* 2023; 14: 2592. (レベル 2)
- 2) Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, et al. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002; 33: 497-501. (レベル 4)
- 3) Durduran T, Zhou C, Edlow BL, et al. Transcranial optical monitoring of cerebrovascular hemodynamics in acute stroke patients. *Opt Express* 2009; 17: 3884-3902. (レベル 4)
- 4) Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, et al. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 1354-1357. (レベル 4)
- 5) Elizabeth J, Singarayar J, Ellul J, et al. Arterial oxygen saturation and posture in acute stroke. *Age Ageing* 1993; 22: 269-272. (レベル 4)
- 6) Tyson SE, Nightingale P. The effects of position on oxygen saturation in acute stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2004; 18: 863-871. (レベル 1)
- 7) Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS, et al. Patient positioning influences oxygen saturation in the acute phase of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 66-72. (レベル 4)
- 8) Anderson CS, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-Randomized, Crossover Trial of Head Positioning in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2017; 376: 2437-2447. (レベル 3)
- 9) Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11: e0149466. (レベル 2)

2-2 合併症予防・治療

(1) 感染症

推奨

1. 脳卒中患者では一般に呼吸器感染、尿路感染などを合併する頻度が高いため、入院時から合併症のリスクを評価し、積極的に合併症予防と治療に取り組むよう勧められる (推奨度 A エビデンスレベル中)。
2. 急性期から理学療法や嚥下評価、呼吸リハビリテーションなどを積極的に行うことは、肺炎の発症を少なくするため妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. 感染症予防を目的とした抗菌薬の投与は、脳卒中の機能予後、死亡率を改善する科学的な根拠がなく勧められない (推奨度 D エビデンスレベル高)。

解説

脳卒中急性期では感染症の合併頻度が高いため¹⁻³⁾、合併する感染症の種類、時期、危険度の高い患者に合わせた対応が必要である²⁾。

脳卒中後の感染症合併は急性期症例の30~60%に認められ、尿路感染症(10~24%)、呼吸器感染症(10~22%)が多い²⁻⁷⁾。また87研究(137,817症例)を対象としたメタ解析で肺炎は入院中死亡と有意に相関した⁷⁾。感染症の発症率は脳卒中後1週間以内が高く、脳卒中の重症度、機能障害度、死亡率、高齢、男性、嚥下障害、心房細動の合併などと相関し、感染症のコントロールは死亡率を含めた機能予後に大きく影響することが数多くの報告で示されている¹⁻⁶⁾。

脳卒中急性期の感染症の予防法としては、早期運動療法(入院初日~48時間以内)およびStroke Unit(SU)への早期入室などがある^{8,9)}。12研究(87,824症例)を対象とした嚥下障害と脳卒中関連肺炎に関するレビューでは、72時間以内の早期嚥下障害スクリーニングと専門家による評価は肺炎のリスクを低下すると報告された¹⁰⁾。脳卒中急性期患者を対象とした小規模の無作為試験では、ドンペリドンはプラセボと比較して誤嚥性肺炎を有意に抑制した^{追a)}。

脳卒中急性期の予防的な抗菌薬の投与に関するシステマティックレビューでは、抗菌薬の予防投与は急性期の感染症を大幅(治療群26%、対照群19%)に減少させたが、主には尿路感染症に対する効果であり(治療群4%、対象群10%)、死亡率

および90日後の機能予後に対して有意差は見られず、肺炎の予防効果(10%対11%)もなかった¹¹⁾。一方、modified Rankin Scale(mRS)3以上の脳梗塞症例に対する予防的抗菌薬投与は発熱、早期の感染症を減らし、90日の時点の転帰を有意に改善したという報告もある¹²⁾。

(引用文献)

- 1) Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTAS trial. RANTAS Investigators. Stroke 1998; 29: 447-453. (レベル3)
- 2) Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, et al. Complications after acute stroke. Stroke 1996; 27: 415-420. (レベル4)
- 3) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke 2000; 31: 1223-1229. (レベル4)
- 4) Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, et al. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. Stroke 2008; 39: 414-420. (レベル3)
- 5) Langdon PC, Lee AH, Binns CW. High incidence of respiratory infections in 'nil by mouth' tube-fed acute ischemic stroke patients. Neuroepidemiology 2009; 32: 107-113. (レベル3)
- 6) Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. Stroke 2012; 43: 2617-2623. (レベル3)
- 7) Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2011; 11: 110. (レベル1)
- 8) Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, et al. Processes of care and medical complications in patients with stroke. Stroke 2011; 42: 167-172. (レベル3)
- 9) Cuesy PG, Sotomayor PL, Pina JO. Reduction in the incidence of poststroke nosocomial pneumonia by using the "turn-mob" program. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19: 23-28. (レベル2)
- 10) Eltringham SA, Kilner K, Gee M, et al. Impact of Dysphagia Assessment and Management on Risk of Stroke-Associated Pneumonia: A Systematic Review. Cerebrovasc Dis 2018; 46: 99-107. (レベル3)
- 追a) Allami A, Kianimajd S, Mavandadi S, et al. Evaluation of domperidone efficacy to prevent aspiration pneumonia in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. Acta Neurol Belg 2022; 122: 1337-1342. (レベル2)

- 11) Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2018: CD008530. [\(レベル 1\)](#)
- 12) Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, et al. Effects of prophylactic

antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). Stroke 2008; 39: 1220-1227. [\(レベル 2\)](#)

2 脳卒中急性期

2-2 合併症予防・治療
(3) 痙攣

推奨

1. 脳卒中患者に対するルーチンでの抗てんかん薬による予防的投与は勧められない (推奨度 D エビデンスレベル低)。
2. 高齢者の皮質下出血では急性期の痙攣発作は予後不良であり、抗てんかん薬による予防的治療を考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル低)。
3. 急性期に症候性発作に対して投与が開始された抗てんかん薬は、その後の発作の有無や脳波異常を評価しながら、漸減中止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)。

解説

脳卒中後痙攣は約 10%とまれではなく¹⁾、出血性脳卒中中でやや多い^{1,2)}が病型により頻度は大きく異なる。病型以外の危険因子としては、皮質を含む病巣、高齢、錯乱、身体合併症などが知られている¹⁻³⁾。痙攣は入院中死亡²⁾および機能転帰不良¹⁾に関連する独立因子である。脳卒中後痙攣のうち症候性てんかんに発展する症例は脳卒中発症早期よりも発症後期(遅発性)に多い^{1,4)}。予防的抗てんかん薬投与について、Cochrane の解析では、脳卒中急性期においてバルプロ酸およびジアゼパムを対照と比較した無作為化試験を評価し、いずれも脳卒中後痙攣の予防効果を認めなかった^{追a)}。脳出血ではバルプロ酸投与が痙攣発作を抑制し転帰を改善したとの試験⁴⁾およびレベチラセタムにて痙攣発作を抑制したとの小規模試験^{追b)}があるが、その他の抗てんかん薬で短期および長期機能予後改善との関連性を認めたものはない^{5,6)}。くも膜下出血では、予防的抗てんかん薬投与を支持する根拠となりうる研究はみられない⁷⁾。虚血性脳卒中後に予防的抗てんかん薬を使用するメリットがあることを示す研究は現在までみられない。痙攣後長期間にわたる抗てんかん薬を使用する適応についての情報はほとんどない⁸⁾。

〔引用文献〕

- 1) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000; 57: 1617-1622. (レベル 4)
- 2) Arboix A, Comes E, Massons J, et al. Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. Neurology 1996; 47: 1429-1435. (レベル 4)
- 3) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol 1990; 47: 157-160. (レベル 4)
- 4) Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. BMJ 1997; 315: 1582-1587. (レベル 4)
- 追a) Chang RS, Leung WC, Vassallo M, et al. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2022; 2: CD005398. (レベル 1)
- 追b) Peter-Derex L, Philippeau F, Garnier P, et al. Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2022; 21: 781-791. (レベル 2)
- 5) Sykes L, Wood E, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD005398. (レベル 3)
- 6) Spoelhof B, Sanchez-Bautista J, Zorrilla-Vaca A, et al. Impact of antiepileptic drugs for seizure prophylaxis on short and long-term functional outcomes in patients with acute intracerebral hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. Seizure 2019; 69: 140-146. (レベル 3)
- 7) Marigold R, Günther A, Tiwari D, et al. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD008710. (レベル 5)
- 8) Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD005398. (レベル 3)

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¹⁾、学校教育としての ACT FAST キャンペーン^{2,3)}などの有効性が報告されている⁴⁾。

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^{5,追1)}。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⁷⁾。

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^{8,9)}。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。

オランダでは、救急隊が脳卒中を疑った発症 3 時間以内の症例に現場でニトログリセリン貼付剤を投与する（国内未承認）試験が行われたが、対照群と比較して予後は改善しなかった^{追a)}。

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^{10,11)}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¹²⁾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¹³⁾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¹⁴⁾。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¹⁵⁻¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²⁰⁾。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^{21,22)}。

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²³⁾。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^{24,25)}。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^{24,25)}、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²⁶⁾。

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²⁷⁾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)
- 追a) van den Berg SA, Uniken Venema SM, Reinink H, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with presumed acute stroke (MR ASAP): an ambulance-based, multi-centre, randomised, open-label, blinded endpoint, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 971-981. (レベル2)
- 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) Langhorne P, Baylan S. Early supported discharge services for people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD000443. (レベル1)

II 脳梗塞・TIA

●改訂のポイント●

本章の主な改訂箇所は、超急性期再灌流療法、抗血栓療法、および外科治療である。まず経静脈血栓溶解療法（IVT）では、アルツハイマー病に対して抗アミロイド抗体治療薬（レカネマブなど）の投与を受けている患者において、IVT 前の MRI 所見を確認し通常より慎重に適応を検討することが推奨に追加となった。この内容は IVT の適正治療指針第三版 2023 年 9 月追補の内容を踏襲している。MRI でアミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormality : ARIA）を認める症例では頭蓋内出血の危険性が高まる可能性がある。ARIA には浮腫性変化（ARIA-E）と微小出血（ARIA-H）の 2 種類がある。データの蓄積によって、今後推奨内容が変更される可能性があることに注意が必要である。経動脈的血行再建療法（MT）は、1）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、2）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、3）アルテプラザー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脳梗塞、に対する推奨文が変更になった。広範囲脳梗塞例（DWI-ASPECTS 3 未満）かつ発症から 6.5 時間以内の脳梗塞例に対する MT は、リスク・ベネフィットを考慮し実施適否を慎重に判断いただきたい。MT に関する臨床研究成果は日進月歩であることを鑑み、経皮経管的脳血栓回収機器 適正使用指針（日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会編）の内容も併せて確認されたい。

急性期・抗血小板療法では、中国で軽症脳梗塞（NIHSS 5 点以下）患者に対して行われた ARAMIS 試験の結果を受けて、脳梗塞軽症患者の超急性期治療として、アルテプラザー投与の代わりに抗血小板薬（単剤もしくは 2 剤併用）投与を考慮する推奨が加わった。ただし、ARAMIS 試験で使用されたアルテプラザーは 0.9 mg/kg であり、わが国の 0.6 mg/kg と用量が異なる。急性期・抗凝固療法は、非弁膜症性心房細動を伴う急性期脳梗塞患者では、これまでの観察研究に加え、複数の無作為割付試験（TIMING、ELAN、OPTIMAS）によって、発症早期（発症後 4 日以内）からの直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）による抗凝固療法の安全性と有効性が確認され、妥当であるとした。慢性期・抗血小板療法についてはラクナ梗塞に対する慢性期の抗血小板療法では、抗血小板薬の間接比較を行ったネットワークメタ解析が報告され、アスピリン、シロスタゾール、クロピドグレル、プラスグレルの中で、特にシロスタゾールの有効性が示された。これを受けて推奨文を一部改訂した。

外科治療では、まず急性期・開頭外減圧術について 2022 年のコクランレビューを踏まえ、中大脳動脈灌流領域梗塞例で、60 歳以上の症例に関する推奨文は、「若年者と比較して機能予後が悪いことを踏まえた上で、外減圧術を行うことを考慮しても良い」とし、慎重な適応判断を求める説明を追加した。さらに慢性期・EC-IC バイパスの有効性が示されなかった中国の RCT(CMOSS) の結果を解説文に追加した。推奨文の改訂はない。

脳梗塞・TIA は脳卒中診療科に加えて多診療科（循環器、腎臓高血圧、糖尿病代謝内分泌科など）による集学的診療が展開される。関連領域のガイドライン・指針内容を適宜参照の上で、適切な診療を展開していたければ幸いである。

CQ
II-a

脳梗塞軽症例で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、アルテプラナーゼ）は投与しても良いか？

- ▶ 脳梗塞軽症患者の超急性期治療として、適応を慎重に検討した上で、アルテプラナーゼ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

発症後まもなく来院した軽症脳梗塞患者に対して、出血性合併症の可能性があ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（recombinant tissue-type plasminogen activator：rt-PA、アルテプラナーゼ）の使用は脳卒中専門医でも躊躇してしまう。この疑問に答える PRISMS¹⁾が2018年に報告された。発症3時間以内にアルテプラナーゼ投与可能であり、来院時に明らかな日常生活への機能障害がないと診断された脳梗塞軽症例（National Institute of Health Stroke Scale〔NIHSS〕5点以下）に対してアルテプラナーゼ投与群（0.9 mg/kg）と経口アスピリン投与群（325 mg/日）を比較した結果、90日後の機能転帰に両群間で差がなく、統計学的に有意差はないものの症候性頭蓋内出血が多い結果（アルテプラナーゼ投与群3.2% vs. 経口アスピリン投与群0%）となった。NIHSS 2点以下が全体の60%以上を占めていることや、母集団にアジア人がほとんど含まれていないこと、NIHSS 5点以下の中でもMinor Non-disabling Neurological Deficits（軽症で入浴、自立歩行や食事摂取などができる）集団に限定されていることなどから、軽症脳梗塞に対するアルテプラナーゼの必要性の結論は出ていない。また、わが国の「静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針 第三版（2019年3月）」では、軽症例はアルテプラナーゼ投与の慎重投与の対象となっているが、適応外とは見なされていない²⁾。中国にてNIHSS 5点以下の軽症脳梗塞患者に対してアルテプラナーゼ投与

群とクロピドグレル75 mg+アスピリン100 mg投与群（クロピドグレルは初日のみ300 mg）を比較するARAMIS³⁾が行われ、アルテプラナーゼ投与群では、クロピドグレル+アスピリン投与群と比較して、90日後の機能転帰良好、症候性頭蓋内出血に有意差はなかった^{追a)}。また、PRISMS¹⁾とARAMIS^{追a)}を含むメタ解析では、2つのRCTの統合解析において、アルテプラナーゼ投与群とコントロール群（抗血小板薬単剤または2剤併用）で90日後の機能転帰良好、症候性頭蓋内出血に差はなく、観察研究を含むと、症候性頭蓋内出血はアルテプラナーゼ投与群で多かった^{追b)}。これらの結果から、抗血小板薬単剤または2剤併用は、軽症脳梗塞患者に対する超急性期からの治療選択肢である。一方、これらの試験はアルテプラナーゼの投与量がわが国（0.6 mg/kg）と異なることも踏まえ、アルテプラナーゼの推奨度を見直すことは尚早と考える。

〔引用文献〕

- 1) Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: the PRISMS Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 320: 156-166. (レベル2)
- 2) 豊田一則, 井口保之, 岡田靖, 他. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法適正治療指針 第三版. 脳卒中 2019; 41: 205-246. (レベル5)
- 3) Wang XH, Tao L, Zhou ZH, et al. Antiplatelet vs. R-TPA for acute mild ischemic stroke: a prospective, random, and open label multi-center study. Int J Stroke 2019; 14: 658-663. (レベル5)
- 追a) Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, et al. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 329: 2135-2144. (レベル2)
- 追b) Alhazzani A, Al-Ajlan FS, Alkhiri A, et al. Intravenous alteplase in minor nondisabling ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Eur Stroke J 2024; 9: 521-529. (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、アルテプララーゼ）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）アルテプララーゼ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、アルテプララーゼ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、アルテプララーゼ以外の 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）。
5. アルツハイマー病に対する抗アミロイド抗体治療薬（レカネマブなど）の投与を受けている患者に対する静注血栓溶解療法は、投与前の MRI 所見を確認し通常より慎重な検討の上で行うことが必要である（推奨度 B エビデンスレベル低）。

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、アルテプララーゼ）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¹⁾。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²⁾。2010 年のランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）の統合解析では、アルテプララーゼ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³⁾。

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ラーゼ静注療法のオープン試験（第 III 相試験、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⁴⁾、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ラーゼ 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⁵⁾。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ラーゼ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⁶⁻⁹⁾、プロトコー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¹⁰⁾。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^{11,12)}。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¹³⁾。さらに、最終未発症確認時から 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、アルテプラーゼの有効性をみる RCT が行われた。3 か月後の機能転帰はアルテプラーゼ投与群でプラセボ群と比べて mRS 0~1 が有意に多かった¹⁴⁾。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ーゼ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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾、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¹⁸⁾。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^{追1)}。

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 μ 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¹⁹⁻²²⁾、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、半減期が長い場合、ボ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²³⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾。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^{追2)}。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^{追3)}。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^{追4)}。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。

近年発売されたアルツハイマー病に対する抗アミロイド抗体治療薬 (例: レカネマブ) を投与中の患者がアルテプラーゼ静注療法を受けた際、脳出血が発症した症例が報告されている^{追5)}。この患者では、本治療薬が脳出血の直接的原因か不明であるが、同薬剤投与中の患者に対するアルテプラーゼ静注療法の安全性は確立されていない。しかし、急性期脳梗塞患者に対し血栓溶解療法を行わない不利益も考慮すると、現時点では MRI でアミロイド関連画像異常の所見がないことを確認した上で、慎重な検討の上で投与することを妨げるものではない。今後の知見に応じて静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針が改訂される可能性があり、併せて参照されたい。

(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-TNET 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, Shibazaki 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)
- 追a) Kawano H, Hirano T, Inoue M, et al. Tenecteplase versus alteplase for large vessel occlusion recanalization (T-FLAVOR): Trial protocol. *Eur Stroke J* 2022; 7: 71-75. (レベル 3)
- 追b) Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, et al. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving Lecanemab and treated with t-PA for stroke. *N Engl J Med* 2023; 388: 478-479. (レベル 5)

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、のすべてを満たす患者に対して、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) ステントリトリー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いて救済可能領域が十分にあると判定された患者に対して、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が勧められる (推奨度 A、エビデンスレベル高)。
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 時間以内の脳梗塞患者に対して、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)。また、MRI 拡散強調画像で ASPECTS が 3 点未満かつ発症から 6.5 時間以内の脳梗塞患者に対して、同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. 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 点以上の患者に対して、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. 発症から 2 時間 20 分以降の内頸動脈、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、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¹⁻⁵⁾。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⁶⁾。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⁶⁾。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時間以内の患者を対象とし、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⁷⁾。

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）^{8,9)}、両者の併用とステントリトリーバー単独（ASTER2）¹⁰⁾および血栓吸引カテーテル単独（VECTOR）¹¹⁾との比較試験が海外で行われ、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。ASTERとCOMPASSのメタ解析において、有効再開通率、24時間後の症候性頭蓋内出血の発生、および3か月後の転帰良好例と死亡率は、いずれも差がなかった¹²⁾。

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、MR CLEAN-LATE）、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^{10,11,13)}。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）を有する患者を対象とし、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¹⁰⁾。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患者を対象とした¹¹⁾。MR CLEAN-LATEでは、最終健常確認時刻から6~24時間で、CTAで側副血行が認められ、NIHSS \geq 2の患者が対象となった¹³⁾。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¹²⁾。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5点以下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、TENSION、TESLA、LASTE）¹⁴⁻¹⁶⁾、このうち4試験でASPECTS 3~5点の患者に対して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。LASTEでは発症6.5時間以内（発症時刻不明例ではFLAIR画像で信号変化を認めない場合）のASPECTS 0~5点の患者に対して同治療を行うことで90日後転帰が改善した¹⁶⁾。メタ解析において、機械的血栓回収療法は内科治療に比して、90日後転帰が有意に改善し、死亡率が有意に減少したが、症候性およびすべての頭蓋内出血が有意に増加した¹⁷⁾。ただし、RESCUE-Japan LIMITの

副次解析^{追6)}では ASPECTS が 3 点以下の患者で機械的血栓回収療法の有効性がみられなかった一方で、LASTE では ASPECTS が 2 点以下の患者でも有意な転帰改善を認めたことから、より広範囲の虚血病変を有する患者では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、無作為化比較試験の一部および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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾、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^{追7)}。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 BAOCHE) 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^{追8, 追9)}。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^{追10, 追h), 追i)}。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、BAOCHE 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^{18, 追11-追15)}。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^{追j)}、発症から 2 時間 20 分以内では併用治療で有意に転帰が改善した^{追k)}。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^{追17)}。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^{20, 21)}。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²²⁾。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²³⁾。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

ラーゼ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、アルテプラーゼ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^{追18)}。

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²⁴⁾。なお、わが国ではウロキナーゼおよびアルテプラーゼ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

発症24時間以内の脳主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞で、血栓回収療法施行後に有効再灌流が得られない、または70%以上の狭窄を認める患者に対して、血管形成術またはステント留置術を追加することは、90日後の転帰を改善させず、症候性頭蓋内出血を増加させた^{追1)}。その他の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²⁵⁻²⁹⁾。

(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)
- 追a) Bourcier R, Marnat G, Dargazanli C, et al. Safety and efficacy of stent retrievers plus contact aspiration in patients with acute ischaemic anterior circulation stroke and positive susceptibility vessel sign in France (VECTOR): a randomised, single-blind trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 700-711. (レベル2)
- 追b) Bai X, Zhang X, Gong H, et al. Different types of percutaneous endovascular interventions for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 5: CD014676. (レベル1)
- 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c) Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1371-1380. (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d) Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023; 402: 1753-1763. (レベル2)
- 追e) Costalat V, Jovin TG, Albuchoer JF, et al. Trial of Thrombectomy for Stroke with a Large Infarct of Unrestricted Size. *N Engl J Med* 2024; 390: 1677-1689. (レベル2)
- 追f) The Writing Committee for the TESLA Investigators. Thrombectomy for Stroke With Large Infarct on Noncontrast CT. The TESLA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; 332: 1355-1366. (レベル2)
- 追g) Mortezaei A, Morsy MM, Hajikarimloo B, et al. Endovascular thrombectomy for ischemic stroke with large infarct, short- and long-term outcomes: a meta-analysis of 6 randomised control trials. *Neurol Sci* 2024; 45: 5627-5637. (レベル1)
- 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)
- 追h) Adusumilli G, Kobeissi H, Ghozy S, et al. Endovascular thrombectomy after acute ischemic stroke of the basilar artery: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *J Neurointerv Surg* 2023; 15: e446-e451. (レベル 1)
- 追i) Nogueira RG, Jovin TG, Liu X, et al. Endovascular therapy for acute vertebrobasilar occlusion (VERITAS): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2025; 405: 61-69. (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j) Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials. *Lancet* 2023; 402: 965-974. (レベル 1)
- 追k) Kaesmacher J, Cavalcante F, Kappelhof M, et al. Time to Treatment With Intravenous Thrombolysis Before Thrombectomy and Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke. A Meta-Analysis. *JAMA* 2024; 5: 331: 764-777. (レベル 2)
- 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 II 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 pro-urokinase 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)
- 追l) Gao F, Tong X, Jia B, et al. Bailout intracranial angioplasty or stenting following thrombectomy for acute large vessel occlusion in China (ANGEL-REBOOT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 797-806. (レベル 2)
- 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. オザグレリナトリウム 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）。
5. 脳梗塞軽症患者の超急性期治療として、適応を慎重に検討した上で、アルテプラゼの投与の代わりに抗血小板薬（単剤もしくは 2 剤併用）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

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¹⁻³⁾。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³⁾、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⁴⁾。

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）⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。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^{追1)}。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^{追1)}。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⁹⁾。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^{10,11)}。

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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。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。

中国にてNIHSS5点以下の軽症脳梗塞患者に対して行われたARAMIS^{追a)}試験では、アルテプラゼ投与群と、クロピドグレル75mg+アスピリン100mg投与群(クロピドグレルは初日のみ300mg)との比較で、90日後の機能転帰良好、症候性頭蓋内出血に有意差はなかった^{追a)}。また、ARAMIS^{追a)}を含むメタ解析では、2つのRCTの統合解析において、アルテプラゼ投与群とコントロール群(抗血小板薬単剤または2剤併用)で90日後の機能転帰良好、症候性頭蓋内出血に差はなく、観察研究を含むと、症候性頭蓋内出血はアルテプラゼ投与群で多かった^{追b)}。これらの結果から、抗血小板薬単剤または2剤併用は、軽症脳梗塞患者に対する超急性期からの治療選択肢である。一方、これらの試験はアルテプラゼの投与量がわが国(0.6mg/kg)と異なることに留意が必要である。

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¹⁵⁾、および同薬剤とアスピリンとの2剤併用(THALES)¹⁶⁾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^{追2-追5)}。

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、無作為割り付け試験、システマティックレビューおよびメタ解析があるが^{17,追6,追c)}、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)
- 追a) Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, et al. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 2135-2144. (レベル 2)
- 追b) Alhazzani A, Al-Ajlan FS, Alkhiri A, et al. Intravenous alteplase in minor nondisabling ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J* 2024; 9: 521-529. (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)
- 追c) Zi W, Song J, Kong W, et al. Tirofiban for Stroke without Large or Medium-Sized Vessel Occlusion. *N Engl J Med* 2023; 388: 2025-2036. (レベル 2)

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は妥当である (推奨度 B 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て発症早期 (例えば発症後 4 日以内) から直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) 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

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¹⁾。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²⁾。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³⁻⁵⁾。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ナトリウムと同等の有効性と安全性を示した⁵⁾。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⁶⁾。抗血小板薬単剤または 2 剤併用を含む標準治療にもかかわらず発症後 48 時間以内に National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 2 点以上の神経学的増悪があった脳梗塞 628 例を無作為にアルガトロバン群または対照群に割り付けた EASE では、アルガトロバン群で 90 日後 mRS3 以下の歩行可能が有意に増加し、出血事象は対照群と同等

であった^{追a)}。

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、死亡または非致命的脳卒中の再発に有意差はみられなかった⁷⁾。発症 3 時間以内の非ラクナ梗塞 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⁸⁾。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⁹⁻¹²⁾、未分画ヘパリンと比較したメタ解析では¹³⁾、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かった。このうち直接作用型経口抗凝固薬 (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。したがってこれまでの 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た (「1-3-6-12 day rule」)¹⁴⁾。

DOAC 早期開始に関する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¹⁵⁾。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^{16,17)}。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 cm³ 未満で中央値 2.9 日後、22.5 cm³ 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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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-NO-

ACs 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²¹⁾。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。SAMURAI-NVAF と RELAXED (イグザレルトの多施設観察研究) の統合解析では、DOAC を開始した 1,797 例を TIA、軽症、中等症、重症に分けると DOAC 開始日の中央値は発症後各 2、3、4、5 日であり、外部コホートによる検証も合わせて、「1-2-3-4 day rule」が提唱されている^{20b)}。

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^{20b)}。ELAN では、30 日後の複合エンドポイント発現が早期群 (軽症・中等症発症 48 時間以内、重症発症 6 または 7 日) 2.9%、後期群 (軽症発症後 3 または 4 日、中等症発症後 6 または 7 日、重症発症後 12、13 または 14 日) 4.1% であった^{20c)}。OPTIMAS では 90 日後の複合エンドポイント発現が早期群 (発症後 4 日以内) 3.3%、後期群 (発症後 7~14 日) 3.3% であった^{20d)}。これらは後期開始に対する早期開始の非劣性を支持する結果であり、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、死亡率からなる複合エンドポイントは増加しなかった。

〔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). 脳卒中データベース 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トロンビン薬 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)

- 追a) Zhang X, Zhong W, Xue R, et al. Argatroban in Patients With Acute Ischemic Stroke With Early Neurological Deterioration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2024; 81: 118-125. (レベル 2)
- 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, Lindenstrom 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)
- 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)
- 追b) Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke* 2022; 53: 1540-1549. (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)
- 追c) Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023; 388: 2411-2421. (レベル 2)
- 追d) Werring DJ, Dehbi HM, Ahmed N, et al.; OPTIMAS investigators. Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2024, Online ahead of print. (レベル 2)

1-9 その他の内科治療

(3) 神経再生療法

推奨

▶ 脳梗塞急性期に対する神経再生療法は勧められない (推奨度 D エビデンスレベル低)。

解説

脳梗塞急性期に対して、自家骨髄単核球細胞^{1,2)}、自家骨髄間葉系幹細胞³⁾、他家骨髄細胞由来接着性幹細胞⁴⁾などの経静脈もしくは経動脈投与の臨床試験が複数実施された。これらの結果からは、その有効性は証明できなかった。発症 24～48 時間の中～重症 (National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア 8～20) の脳梗塞急性期に対する第 II 相多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (MASTERS)⁴⁾において、他家骨髄細胞由来接着性幹細胞静脈投与による 3 か月後転帰改善効果は示されなかった。一方、発症 36 時間以内の血栓溶解療法と機械的血栓回収療法の非併用症例に限定した事後解析では 3 か月後転帰改善効果を示した (細胞群 18.5% vs. プラセボ群 3.8%、 $p=0.034$)。この報告を受けて第 III 相多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (MASTERS-2) が進行中である。

発症 24 時間以内の脳梗塞急性期に対する多施設無作為化プラセボ対照試験において、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 経静脈投与の転帰改善効果は証明できなかった^{6,7)}。

発症 7 日以内の脳梗塞急性期に対する選択的セ

ロトニン再取り込み阻害薬 (citalopram) の神経再生と血管保護作用を検証する多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (TALOS)⁸⁾では、citalopram の有用性は示されなかった。

(引用文献)

- 1) Taguchi A, Sakai C, Soma T, et al. Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation for Stroke: Phase 1/2a Clinical Trial in a Homogeneous Group of Stroke Patients. *Stem Cells Dev* 2015; 24: 2207-2218. (レベル 4)
- 2) Savitz SI, Misra V, Kasam M, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann Neurol* 2011; 70: 59-69. (レベル 4)
- 3) Jaillard A, Hommel M, Moisan A, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Recovery in Subacute Ischemic Stroke: a Randomized Clinical Trial. *Transl Stroke Res* 2020; 11: 910-923. (レベル 2)
- 4) Hess DC, Wechsler LR, Clark WM, et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 360-368. (レベル 1)
- 6) Mizuma A, Yamashita T, Kono S, et al. Phase II Trial of Intravenous Low-Dose Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1451-1457. (レベル 1)
- 7) Ringelstein EB, Thijs V, Norrving B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute ischemic stroke: results of the AX200 for Ischemic Stroke trial. *Stroke* 2013; 44: 2681-2687. (レベル 1)
- 8) Kragl und KL, Mortensen JK, Damsbo AG, et al. Neuroregeneration and Vascular Protection by Citalopram in Acute Ischemic Stroke (TALOS). *Stroke* 2018; 49: 2568-2576. (レベル 1)

1-10 開頭外減圧術

推奨

1. 中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞において、①年齢が18～60歳、②National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが15を超える症例、③NIHSSスコアの1aが1以上である症例、④CTにて中大脳動脈領域の脳梗塞が少なくとも50%以上あるか、拡散強調画像にて脳梗塞の範囲が145 cm³を超える症例、⑤発症48時間以内の症例に硬膜形成を伴う外減圧術が勧められる (推奨度 A エビデンスレベル高)。
2. 中大脳動脈灌流域梗塞例で、60歳以上であるがそれ以外は外減圧術適応の基準を満たす症例に関しては、若年者と比較して機能予後が悪いことを踏まえた上で、外減圧術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. 小脳梗塞においては、水頭症による中等度の意識障害がある症例に対しては脳室ドレナージ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)。また小脳梗塞において、脳幹部圧迫による昏睡など重度の意識障害を来している症例に対して減圧開頭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

中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞のうち、進行する脳浮腫によって死の転帰を来す悪性中大脳動脈梗塞 (malignant MCA infarction) に対する減圧開頭術に関して3つの大規模ランダム化比較試験 (RCT)、French DECIMAL¹⁾、German DESTINY²⁾、Dutch trial HAMLET³⁾のプール解析より、上記①～⑤の条件を満足する症例での硬膜形成を伴う外減圧術の有効性は報告された。発症48時間以内の外減圧術は、患者の一年後の生存率とmodified Rankin Scale (mRS)を改善した⁴⁾。

それに加えてJüttlerら (DESTINY II) は、61歳以上 (中央値70歳) 112例のRCTで外減圧術の有効性を示したが、生存者の多くが要介助であった⁵⁾。

2022年のコクランレビューでは、9つのRCTの結果から、開頭減圧術が最良の内科治療と比較して、死亡または重度機能障害 (mRS > 4) の大幅な減少、死亡または中等度機能障害 (mRS > 3) の減少に寄与することが示されている。60歳以上の患者においても開頭減圧術は有効であるが、若年者と比較して機能予後が悪いことを考慮するべきである^{道a)}。

小脳梗塞に関してはCT上、水頭症も脳幹部圧迫もなく意識が清明な小脳梗塞は保存的療法が勧められている^{6,7)}。CT上、水頭症があり、これにより混乱を示す小脳梗塞は脳室ドレナージが勧められる⁶⁾。CT上、脳幹部圧迫があり、これによる昏睡を示す小脳梗塞は減圧開頭術が勧められる⁶⁻⁸⁾。

〔引用文献〕

- 1) Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multi-center, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007; 38: 2506-2517. (レベル2)
- 2) Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518-2525. (レベル2)
- 3) Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 326-333. (レベル2)
- 4) Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-222. (レベル1)
- 5) Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *New Eng J Med* 2014; 370: 1091-1100. (レベル2)
- 道a) Dower A, Mulcahy M, Maharaj M, et al. Surgical decompression for malignant cerebral oedema a er ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11: CD014989. (レベル1)
- 6) Rieke K, Krieger D, Adams HP, et al. Therapeutic strategies in space-occupying cerebellar infarction based on clinical, neuroradiological and neurophysiological data. *Cerebrovasc Dis*

1993; 3: 45-55. (レベル 4)
7) 小笠原邦昭, 甲州啓二, 長嶺義秀, 他. 重症小脳梗塞に対する外科的減圧術. Neurological Surgery 1995; 23: 43-48. (レベル 4)

8) Jauss M, Krieger D, Horning C, et al. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German Austrian Cerebellar Infarction Study. J Neurol 1999; 246: 257-264. (レベル 4)

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。非心原性脳梗塞の中でもラクナ梗塞においては、抗血小板薬の中でもシロスタゾール投与を考慮しても良い（推奨度 C エビデンスレベル低）。
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・頭蓋内動脈の狭窄・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^{1,2)}。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¹⁾。

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³⁾。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^{追1)}。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²⁾。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 カープ現象がみられ、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¹⁾。

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⁴⁾。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⁵⁾。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¹⁾。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^{4,5)}、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⁶⁾。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⁷⁾。

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³³⁾。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³⁴⁾。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及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³²⁾。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り)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⁸⁾。

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⁹⁾。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¹⁾。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³⁾。2021年のCSPS.com試験を含む5件の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¹⁰⁾。ネットワークメタ解析から、ラクナ梗塞の再発予防に、抗血栓薬の中でシロスタゾールの有効性が高かった^{10a)}。

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MATCH¹¹⁾、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CHARISMA¹²⁾、ラクナ梗塞が対象のSPS3¹³⁾、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^{14,15)}。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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^{追7)}。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^{追6)}。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^{追8)}。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^{追8)}。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^{追9)}。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^{追10)}。

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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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¹⁹⁻²¹⁾、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^{22,23,追1)}。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²⁴⁾。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^{追7)}。

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²⁵⁾。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²⁶⁾。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^{追8)}。

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」³¹⁾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」³²⁾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^{追1)}。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^{追11)}。

〔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)
- 追a) Hon X, Cen K, Cui Y, et al. Antiplatelet therapy for secondary prevention of lacunar stroke: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2023; 79: 63-70. (レベル 2)
- 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. *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 Monotherapy 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) 藤本一真, 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 (5) EC-IC バイパス術

推奨

- ▶ 症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞 / 狭窄症による一過性脳虚血発作 (TIA) あるいは minor stroke を起こした症例に対して、発症時期、年齢、modified Rankin Scale (mRS)、定量的脳循環測定結果から適応を慎重に考慮した上で、周術期合併症が極めて少ない熟達した術者による extracranial-intracranial (EC-IC) bypass 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

1980年代のランダム化臨床試験では、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞もしくは狭窄症全体でみた場合、脳梗塞、一過性脳虚血発作 (TIA) 再発に関し、バイパス術の薬物療法単独に対する優位性は証明されなかった¹⁻³⁾。しかし、アセタゾラミド脳血管反応性が低下している例や PET での酸素摂取率が亢進している例では、虚血性脳卒中の再発の危険性が高い⁴⁻⁷⁾。本邦で施行された多施設ランダム化比較試験 (RCT) である Japan EC/IC Bypass Trial (JET) では、以下の基準を満たす症例を登録してその有用性が検討された。

〈登録基準〉

- 1) 内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは高度狭窄症による TIA あるいは minor stroke
- 2) 発症から 3 か月以内
- 3) 73 歳以下 (試験開始時は 70 歳以下、その後 73 歳以下に改定)
- 4) Rankin disability scale 1-2
- 5) CT あるいは MRI 上一血管支配領域にわたる広範な脳梗塞巣を認めない
- 6) 最終発作から 3 週間以上経過後に行った PET もしくは、SPECT (¹³³Xe あるいは ¹²³I-IMP)、cold Xe CT を用いた定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時血流量が正常値の 80% 未満かつアセタゾラミド脳血管反応性が 10% 未満

〈除外基準〉

- 1) 神経症候が重症 (Rankin disability scale 3 以上)

- 2) 非動脈硬化性によるもの
- 3) 悪性腫瘍、腎不全、心不全、肝不全、呼吸不全のあるもの
- 4) 6 か月以内の心筋梗塞
- 5) 空腹時血糖値 300 mg/dl 以上あるいはインスリン治療を要する症例
- 6) 拡張期血圧 110 mmHg 以上
- 7) Artery-to-artery embolism
- 8) Cardioembolism

上記の厳格な基準に従って JET が実施された結果、外科治療が薬物療法に対して有意に同側の脳梗塞再発率を低下させた⁸⁾。JET-2 では JET study 手術適応基準の周辺領域である脳血流量 80% 以上、アセタゾラミド血管反応性 10% 以上の軽症脳虚血症例における保存的治療の脳梗塞再発率が検証された。その結果、JET の内科治療群と比較して有意に予後良好であり、JET の手術適応基準は適切であると示された⁹⁾。しかし、JET の結果は、手術合併症が 0% であった点、中間解析が日本語で公表されたに過ぎない点に注意が必要である。

一方、米国で行われた RCT である COSS では、症候性内頸動脈閉塞患者のうち PET で酸素摂取率の上昇 (対側比で 1.13 倍以上) を認めた症例において、2 年以内の同側脳梗塞の発症は、extracranial-intracranial (EC-IC) バイパス群 (21%) と内科治療群 (22.7%) で有意差がみられなかった¹⁰⁾。本研究では半定量対側比を用いた患者選択の問題点や、外科治療群の 15% は術後 30 日以内に同側脳梗塞 (うち大部分は術後 2 日以内) を発症という周術期合併症の高さ、経過観察期間の短さが問題視されている¹¹⁻¹³⁾。最近、中国で行われた

RCTであるCMOSSでは、perfusion CTにおける平均通過時間（mean transit time：MTT）を基準として症候性内頸動脈閉塞および中大脳動脈閉塞患者を登録した結果、バイパス群（8.6%）と内科治療群（12.3%）で有意差がみられなかった^{追a)}。COSS、CMOSSとも周術期合併症の頻度が高かったことがJETとは大きく異なる点である。また、COSSではOEFを、CMOSSではMTTを適応基準の判断に用いている点で、根本的にJETとは異なるレベルでの研究といえる。COSSと同様にバイパス群の治療成績が不良であること（周術期合併症6.2%）、適格基準における脳虚血診断の精度（アセタゾラミド負荷なしのCT perfusionで「stage II相当」の脳血流障害を診断）などの問題点がある。なお、アセタゾラミドの使用に関しては、日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会によるアセタゾラミド（ダイアモックス注射用）適正使用指針¹⁴⁾を参照されたい。

EC/ICバイパスでは合併症の多寡が大変重要な要素となるので、合併症の少ない術者、施設での治療が肝要である。

〔引用文献〕

- 1) The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study): methodology and entry characteristics. The EC/IC Bypass Study group. *Stroke* 1985; 16: 397-406. (レベル2)
- 2) Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191-1200. (レベル2)
- 3) Haynes RB, Mukherjee J, Sackett DL, et al. Functional status changes following medical or surgical treatment for cerebral ischemia. Results of the extracranial-intracranial bypass study. *JAMA* 1987; 257: 2043-2046. (レベル2)
- 4) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 18-25. (レベル4)
- 5) Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, et al. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 2012; 135: 2515-2526. (レベル4)
- 6) Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 1993; 79: 483-489. (レベル5)
- 7) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998; 280: 1055-1160. (レベル3)
- 8) JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果（第二報）. *脳卒中の外科* 2002; 30: 434-437. (レベル2)
- 9) Kataoka H, Miyamoto S, Ogasawara K, et al. Results of Prospective Cohort Study on Symptomatic Cerebrovascular Occlusive Disease Showing Mild Hemodynamic Compromise [Japanese Extracranial-Intracranial Bypass Trial (JET)-2 Study]. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55: 460-468. (レベル3)
- 10) Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1983-1992. (レベル2)
- 11) Amin-Hanjani S, Barker FG 2nd, Charbel FT, et al. Extracranial-intracranial bypass for stroke-is this the end of the line or a bump in the road? *Neurosurgery* 2012; 71: 557-561. (レベル5)
- 12) Carlson AP, Yonas H, Chang YF, et al. Failure of cerebral hemodynamic selection in general or of specific positron emission tomography methodology?: Carotid Occlusion Surgery Study (COSS). *Stroke* 2011; 42: 3637-3639. (レベル4)
- 13) Grubb RL Jr, Powers WJ, Clarke WR, et al. Surgical results of the carotid occlusion surgery study: Clinical article. *J Neurosurg* 2013; 118: 25-33. (レベル2)
- 追a) Ma Y, Wang T, Wang H, et al. Extracranial-Intracranial Bypass and Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Artery Occlusion: The CMOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 704-714. (レベル2)
- 14) 高橋淳, 長谷川泰弘, 峰松一夫, 他. アセタゾラミド（ダイアモックス注射用）適正使用指針 2015年4月. *脳卒中* 2015; 37: 281-297. <http://www.jsts.gr.jp/img/acetazolamide.pdf> (レベル5)

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、経口抗凝固療法 (直接作用型経口抗凝固薬 [DOAC] もしくはワルファリン) 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 NVAF 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¹⁻⁵⁾。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^{4,6)}。PT-INR2.0 未満の群では脳梗塞再発率が高く、重症度が高い⁶⁻⁸⁾。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⁹⁻¹¹⁾。ワルファリンと直接作用型経口抗凝固薬 (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-LY¹²⁾、ROCKET AF¹³⁾ および J-ROCKET AF¹⁴⁾、ARISTOTLE¹⁵⁾、ENGAGE AF-TIMI48¹⁶⁾ 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¹²⁾、アピキサバン¹⁵⁾、エドキサバン¹⁶⁾で少なく、リバーロキサバンで同等^{13,14)}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¹⁷⁻¹⁹⁾、脳梗塞再発に有意差はなく¹⁹⁾、頭蓋内出血が有意に少なかった¹⁷⁻¹⁹⁾。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²⁰⁾、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²¹⁾。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²¹⁾。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^{20,22-26)}。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^{27,28)}。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^{29,30)}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^{31,32)}。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³³⁾。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^{30,32,34)}。

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³⁵⁻³⁷⁾。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^{36,37)}。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³⁸⁻⁴⁰⁾。

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^{41,42)}。

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^{43,44)}。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⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。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、CHADS₂ 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. EAFT (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 atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic 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)
 - 21) 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_Izumii_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 (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 (3) 脂質異常症

推奨

1. 非心原性脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) の再発予防に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の積極的な投与が勧められる (推奨度 A エビデンスレベル中)。
2. 非心原性脳梗塞・TIAの再発予防に LDL-コレステロール<100 mg/dL を目標とした脂質管理が妥当である (推奨度 B エビデンスレベル中)。
3. LDL-コレステロール<70 mg/dL の目標設定は、冠動脈疾患を合併している場合に虚血性脳卒中再発予防のため考慮しても良い (推奨度 C エビデンスレベル中)。
4. スタチンで脂質異常症治療中の患者において、脳卒中再発予防目的にイコサペント酸 (EPA) 製剤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)。

解説

高コレステロール血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は、脳卒中発症、再発予防に重要である^{1-3, 追a)}。

SPARCL では、冠動脈疾患のない発症後 6 か月以内の脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) 患者で、LDL-コレステロール 100~190 mg/dL の患者を対象としてアトルバスタチン 80 mg/日投与群をプラセボ群と比較したランダム化比較試験 (RCT) である。4.9 年間の観察期間にてアトルバスタチン 80 mg/日は 1 次エンドポイントである致死性もしくは非致死性脳卒中発症を 16%、主要血管イベントも 20% 低下させた⁴⁾。本邦で実施された J-STARS では、プラバスタチン 10 mg/日は 1 次エンドポイントである脳梗塞もしくは TIA 発症のリスク低下は認めなかったものの、2 次エンドポイントにおいてアテローム血栓性脳梗塞の発症を減少させた⁵⁾。そして、脳卒中もしくは TIA 患者を対象としたシステマティックレビュー、メタ解析において、スタチン投与により虚血性脳卒中再発と心血管イベントが減少した⁶⁾。しかし、本システマティックレビューに引用されている RCT (SPARCL 含む) で使用されているアトルバスタチン 80 mg/日、シンバスタチン 40 mg/日、プラバスタチン 40 mg/日は用量の国内承認上限を上回っている点に注意が必要である。

脂質管理の LDL-コレステロール目標値達成

(Treat to target) において、本邦の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では、冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往に対して LDL-コレステロール<100 mg/dL、HDL-コレステロール \geq 40 mg/dL、トリグリセライド<150 mg/dL (空腹時)、non-HDL-コレステロール<130 mg/dL と設定されている⁷⁾。また、急性冠症候群、家族性高コレステロール血症、糖尿病、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を合併する場合にはよりリスクが高いと考え、LDL-コレステロール 70 mg/dL 未満、non-HDL-コレステロール 100 mg/dL 未満を目標としたより厳格な脂質管理を考慮する。American Heart Association (AHA) /American Stroke Association (ASA) ガイドラインでは、虚血性脳卒中の 2 次予防において LDL-コレステロール \geq 100 mg/dL では積極的な脂質低下療法の開始が推奨されている⁸⁾。J-STARS の事後解析では、脳卒中および TIA、すべての血管イベント発症においてランダム化後の LDL-コレステロール値 80~100 mg/dL で減少していた⁹⁾。ラクナ梗塞発症へのランダム化後の LDL-コレステロール値は、100~120 mg/dL であった。一方で、TST ではスタチン単独使用、エゼチミブ単独使用、もしくは両者併用で、LDL-コレステロール管理目標値を厳格に設定した場合 (LDL-コレステロール<70 mg/dL)、標準的な管理目標値 (LDL-コレステロール 90~110 mg/dL) に比較して非致死性虚血性脳卒中、心筋梗塞、冠動脈または頸動脈緊急血

行再建を要する病態、心血管死などの複合心血管イベントが有意に減少した¹⁰⁾。しかし、脳梗塞やTIAのみの発症リスクにおいてLDL-コレステロール<70 mg/dLでの有効性は示されず、アジア人登録患者における1次エンドポイントの発症抑制効果は示されなかった。近年、欧米のガイドラインでは、脳卒中は冠動脈疾患や末梢動脈疾患とともにアテローム性動脈硬化に基づいた包括的な疾患概念(atherosclerotic cardiovascular disease)として厳格なLDL-コレステロール管理が推奨されている¹¹⁾。

脂質低下療法の脳出血発症リスクに関して、SPARCLではアトルバスタチン80 mg/日にて脳出血リスクが1.68倍高まることが報告されたが、事後解析にてLDL-コレステロール値と脳出血の間には関連性がみられなかった¹²⁾。また、システマティックレビューでは、脂質低下療法による脳出血リスクとの関連性はないと判断された^{6, 追a)}。脳出血発症を1次エンドポイントとしたメタ解析においても、脳梗塞患者におけるスタチン使用は脳出血のリスク上昇が示されなかった¹³⁾。TSTの2次エンドポイントである脳出血の増加はLDL-コレステロール<70 mg/dLにおいて有意に増加しなかった⁹⁾。以上より、アジア人の脳梗塞2次予防において、積極的に脂質管理目標をLDL-コレステロール<70 mg/dLとすることを推奨するかに関しては今後のエビデンスの蓄積が期待される。

本邦で実施されたJELISのサブグループ解析で、脳梗塞の既往がある患者に対してスタチン(主にプラバスタチン10 mg/日もしくはシンバスタチン5 mg/日を使用)+イコサペント酸(EPA)投与はスタチン単独投与に比較して脳卒中再発を20%低下させた¹⁴⁾。

糖尿病患者に限定したメタ解析では、スタチン非使用者と比較して、スタチンを投与された患者は1次予防と2次予防のどちらにおいても心血管イベントと虚血性脳卒中リスクが有意に減少したが、全死亡リスクは減少しなかった^{追b)}。

引用文献

- 1) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158. (レベル1)
- 2) Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767. (レベル1)
- 3) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453-463. (レベル1)
- 追a) Yin Y, Zhang L, Marshall I, et al. Statin Therapy for Preventing Recurrent Stroke in Patients with Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Cohort Studies. *Neuroepidemiology* 2022; 56: 240-249. (レベル1)
- 4) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559. (レベル2)
- 5) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015; 2: 1071-1078. (レベル2)
- 6) Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2019; 17: 67. (レベル2)
- 7) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. (レベル5)
- 8) 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)
- 9) Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Desirable low-density lipoprotein cholesterol levels for preventing stroke recurrence a post hoc analysis of the J-STARS study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). *Stroke* 2018; 49: 865-871. (レベル3)
- 10) Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 9. (レベル2)
- 11) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188. (レベル5)
- 12) Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364-2370. (レベル3)
- 13) Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, et al. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 75-83. (レベル2)
- 14) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008; 39: 2052-2058. (レベル2)
- 追b) Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Statin use and the risk of CVD events, stroke, and all-cause mortality in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32: 2470-2482. (レベル1)

Ⅲ 脳出血

●改訂のポイント●

脳出血の治療における評価項目は、救命、および血腫拡大・機能転帰不良率の低下となっている。脳出血急性期における血圧高値に対しては、本邦での短時間作用型カルシウム拮抗薬ニカルジピン持続静注治療による収縮期血圧を 140 mmHg 未満に安定的に維持することは血腫拡大かつ機能転帰不良のリスク低下の点から日本人に見合った妥当な治療であるとした。ビタミン K 阻害薬服用中の脳出血に対するプロトロンビン複合体による中和療法は、メタ解析の結果からエビデンスレベルは高くなったが、新鮮凍結血漿と比べ血腫拡大率や死亡率を低下させる効果において推奨度は妥当であるといえる。直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) 服薬への中和療法は、明確な機能転帰改善効果が示されていないエビデンスレベルの低い治療であるが、世界的に行われ妥当のままとした。脳出血への外科的治療に関しては、推奨度を替えるエビデンスはなかった。以上のようにより、脳出血急性期治療のエビデンスレベルは高低の不均一性があるが、治療の推奨度の透明性と妥当性を担保するように心掛け、改訂を行った。

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 (INTERACT1¹⁾、ICH²⁾、ICH ADAPT³⁾、INTERACT2⁴⁾、ATACH2⁵⁾) およびメタ解析^{6,7,追1)} 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^{6,7,追1)}。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^{追2,追3)} は収縮期血圧 140 mmHg 未満、2021 年 European Stroke Organisation (ESO) のガイドライン^{追4)} 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^{追5)}。

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¹⁰⁾。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¹³⁾。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¹²⁾。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¹¹⁾、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^{追4)}。

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¹⁴⁾。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^{追6,追a)}。

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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾、同様の結果が INTERACT2、ATACH2 の統合解析でも示され^{18,19,追5)}、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)
 - 追a) Toyoda K, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, et al. Intravenous nicardipine for Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage: an individual participant data analysis. *Hypertension Res* 2023; 46: 75-83. (レベル 3)
 - 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、直接作用型経口抗凝固薬、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 エビデンスレベル高）。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. 直接作用型経口抗凝固薬（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 エビデンスレベル高）。
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^{1,2)}。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¹⁾。

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³⁾。これまでのエビデンスが偽薬や未治療とは異なる新鮮凍結血漿との比較であることを踏まえれば^{追a)}、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^{8,9)}。

直接作用型経口抗凝固薬（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^{10,11)}。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^{追1)}。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^{追2)}。

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 研究やメタ解析では、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^{13, 追a)}。

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¹⁴⁾。

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^{4,5)}。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⁶⁾。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^{追3)}。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^{追4, 追5)}。

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. *Neuro 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)
- 追a) Eilertsen H, Menon CS, Law ZK, et al. Haemostatic therapies for stroke due to acute, spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 10: CD005951. (レベル 1)
- 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, 2020. p63-65. (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¹⁾。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²⁾。INTERACT2 を含むシステム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³⁾。

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⁴⁾。

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^{5,6,追1)}。

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^{追2)}。

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⁷⁾。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^{追3,追a)}。

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⁸⁾。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⁹⁾、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¹⁰⁾。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^{11,12,追2)}、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^{追4)}。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¹⁵⁾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^{追5)}。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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^{追6)}。

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¹⁹⁾。

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²⁰⁾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^{4,7)}。メタ解析によると降圧薬はボラ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^{追1)}。

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²¹⁾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²²⁾、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²³⁾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¹⁹⁾。

(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)
- 追4) Toyoda K, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, et al. Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage: an individual participant data analysis. *Hypertens Res* 2023; 46: 75-83. (レベル 3)
- 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, 中川原謙二, 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)



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 エビデンスレベル高）。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 エビデンスレベル高）。
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. 直接作用型経口抗凝固薬（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^{1,2)}。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¹⁾。

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³⁾。ここまでのエビデンスが偽薬や未治療とではなく新鮮凍結血漿との比較試験であることを踏まえれば^{追加)}、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^{4,5)}。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⁶⁾。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^{追1)}。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^{追2,追3)}。

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^{8,9)}。

直接作用型経口抗凝固薬(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^{10,11)}、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^{追4)}。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^{追5)}。

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研究やシステマティックレビューでは、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^{13,追a)}。

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¹⁴⁾。

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^{15,16)}。

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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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^{19,20)}、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^{追6)}。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^{21,22)}。しかし、脳出血後DOAC再開のランダム化比較試験、メタ解析では、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^{追7,追8,追b)}。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^{23,24)}。

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²⁵⁾。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と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^{追9)}。

〔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)
- 追a) Eilertsen H, Menon CS, Law ZK, et al. Haemostatic therapies for stroke due to acute, spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 10: CD005951. (レベル1)
- 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共同ガイドライン 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, 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 Re-

- port 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 anti-coagulants 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 Pharmacokinetics* 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 FHBM, 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)
- 追b) Al-Shahi Salman R, Stephen J, Tierney JF, et al. Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2023; 22: 1140-1149. (レベル1)
- 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)

Ⅳ くも膜下出血

●改訂のポイント●

今回の改訂にあたり、くも膜下出血の章では、「遅発性脳血管攣縮の治療」の2つの推奨文が変更となっている。

1つは、腰椎ドレナージについてである。従来、血管内治療後の腰椎ドレナージ留置が、症候性脳血管攣縮および遅発性脳虚血の発生頻度を低下させ、転帰を改善することが示されてきたが、エビデンスレベルの高い研究は行われていなかった。今回、血管内治療例のみならず、外科手術例も含めたシステマティックレビューが新たに行われ、その結果、急性期破裂脳動脈瘤治療後の腰椎ドレナージが、症候性脳血管攣縮および遅発性脳虚血の発生を抑え、転帰を改善することが示された。さらに、2023年に発表された血管内治療と外科手術例を含む多施設ランダム化比較試験でも、腰椎ドレナージの有効性が確認された。これらのエビデンスを踏まえ、推奨文を「急性期破裂脳動脈瘤治療後には、腰椎ドレナージの留置が妥当である」と修正し、血管内治療後に限らず、外科治療後も含めて腰椎ドレナージを推奨する内容へと変更した。エビデンスレベルは低から中へ、推奨度もCからBに引き上げられた。なお、開頭術後の脳槽ドレナージの有効性については、(推奨度B エビデンスレベル中)で前版に引き続き推奨している。

もう1つは、triple H療法についてである。遅発性脳血管攣縮発症前のtriple H療法は、その有効性が実証されていないばかりか、逆にうっ血性心不全や出血性合併症のリスクを増加させることが報告されている。さらに、近年クラゾセンタンを用いたくも膜下出血術後管理が普及する中で、多量の補液は胸水貯留を増やすだけで有害であることが広く認識されている。これらの知見を踏まえ、「遅発性脳血管攣縮発症前のtriple H療法は科学的根拠がないので、行うべきではない(推奨度E エビデンスレベル低)」を推奨文に明記した。

くも膜下出血の遅発性脳血管攣縮の予防に持続髄液ドレナージ留置は推奨されるか？

- ▶ 急性期破裂脳動脈瘤治療後には、腰椎ドレナージの留置が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。ただし、急性期外科治療（開頭術）例では、脳槽ドレナージの留置も妥当である（推奨度 B 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¹⁾。血管内治療などで開頭手術を施行しない場合での腰椎ドレナージの留置に関しては、7つの後方観察研究および1つの単施設無作為化試験のシステマティックレビューで、症候性脳血管攣縮および遅発性脳虚血の出現頻度の低下と、転帰改善効果が示されたものの⁶⁾、エビデンスレベルの高い研究は行われていなかった。しかしながら、近年、血管内治療例のみならず、外科手術例も含めたシステマティックレビューが新たに行われ、その結果、急性期破裂脳動脈瘤治療後の腰椎ドレナージが、症候性脳血管攣縮および遅発性脳虚血の発生を抑え、転帰を改善することが示された^{追a, 追b)}。さらに、2023年に報告された血管内治療と外科手術例を含む多施設ランダム化比較試験にて、腰椎ドレナージの有効性が確認された^{追c)}。

一方、組織プラスミノゲン・アクティベータ（tissue plasminogen activator : t-PA）の術中投与やウロキナーゼ灌流療法を併用した急性期術後脳槽ドレナージにより、症候性脳血管攣縮および遅発性脳虚血の出現頻度が低下したとする多施設無作為化試験や単施設非無作為化試験が複数あり²⁻⁵⁾、過

去の日本の脳卒中治療ガイドラインでは、急性期外科治療の際の脳槽ドレナージ留置が勧められている。

〔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 3)
- 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 3)
- 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 3)
- 6) Panni P, Fugate JE, Rabinstein AA, et al. Lumbar drainage and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Neurosurg Sci* 2017; 61: 665-672. (レベル 3)
- 追a) Lee CY, Jang KM, Wui SH, et al. The Benefits and Feasibility of External Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage for Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *World Neurosurg* 2022; 167: e549-e560. (レベル 2)
- 追b) Grossen AA, Ernst GL, Bauer AM. Update on intrathecal management of cerebral vasospasm: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 2022; 52: E10 (レベル 2)
- 追c) Wolf S, Mielke D, Barner C, et al. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80: 833-842. (レベル 2)

7-1 遅発性脳血管攣縮の治療

推奨

1. 急性期破裂脳動脈瘤治療後には、腰椎ドレナーズの留置が妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。ただし、急性期外科治療（開頭術）例では、脳槽ドレナーズの留置も妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。
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. 遅発性脳血管攣縮発症前の triple H 療法は科学的根拠がないので、行うべきではない（推奨度 E エビデンスレベル低）。
4. 遅発性脳血管攣縮と診断された場合、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）。
5. 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¹⁾。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²⁻⁴⁾、手術時に設置した脳槽ドレナーズ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⁵⁾。

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ズを留置して 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⁶⁾。破裂脳動脈瘤塞栓術後の腰椎ドレナーズは、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ズ群で 23.4% に対して対照群は 63.3%、死亡の危険は腰椎ドレナーズ群で 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⁷⁾。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ズが脳室ドレナーズより勧められる⁸⁾。塞栓術後の脳室ドレナー

ズ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⁹⁾。脳室ドレナーズ内に 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¹⁰⁾。脳室内出血を伴うくも膜下出血患者に対して、脳室ドレナーズより 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¹¹⁾。

腰椎ドレナーズの留置については、上述も含めエビデンスレベルの高い研究は行われていなかったが、近年、血管内治療例のみならず、外科手術例も含めたシステマティックレビューにて、急性期破裂脳動脈瘤治療後の腰椎ドレナーズの留置が、症候性脳血管攣縮および遅発性脳虚血の出現頻度を低下し、転帰を改善することが示された^{12a, 12b)}。さらに、2023 年に報告された血管内治療と外科手術例を含む多施設ランダム化比較試験にて、腰椎ドレナーズの有効性が確認された^{12c)}。

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^{12, 13)}。また、トロンボキサン A₂ 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¹⁴⁾。

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^{15,16)}、経静脈内投与と経口投与とで有効性に差がなく^{17,18)}、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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。

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²²⁾、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²³⁾と臨床アウトカムを改善しないとする報告²⁴⁾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²⁵⁾、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²⁶⁾、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²⁷⁾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²⁸⁾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^{29,30)}、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³¹⁾。

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かったが³¹⁾、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³²⁾。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³³⁾。

くも膜下出血急性期における抗線溶療法の有効性³⁴⁾と nimodipine に加えての tirilazad (本邦未承認) 投与の有効性³⁵⁾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³⁶⁾、メチルプレドニゾロンの臨床アウトカム改善効果³⁷⁾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³⁸⁾。本法は脳循環改善には有用であるが³⁹⁾、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⁴⁰⁾。また、遅発性脳血管攣縮発症前の本治療は、うっ血性心不全や出血性合併症を増加させ、有害である可能性が示唆されている³⁹⁾。クラゾセンタンを使用することが増えた最近のくも膜下出血術後管理では、多量の補液を避ける傾向があり、この点も考慮して、遅発性脳血管攣縮発症前の triple H 療法は行うべきではないことを推奨文に明記した。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⁴¹⁾。

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⁴²⁾、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^{43,44)}。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^{45,46)}。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⁴⁷⁾、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⁴⁸⁾。

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^{追2)}。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 cerebral 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)
- 追a) Lee CY, Jang KM, Wui SH, et al. The Benefits and Feasibility of External Lumbar Cerebrospinal Fluid Drainage for Cerebral Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *World Neurosurg* 2022; 167: e549-e560. (レベル 2)
- 追b) Grossen AA, Ernst GL, Bauer AM. Update on intrathecal management of cerebral vasospasm: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 2022; 52: E10. (レベル 2)
- 追c) Wolf S, Mielke D, Barner C, et al. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80: 833-842. (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 randomized placebo-controlled 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 re-

- port. *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 hemorrhage. *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, Graftieaux 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) Oricitano 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)

V 無症候性脳血管障害

●改訂のポイント●

〈無症候性脳梗塞に対して抗血小板療法は必要か?〉というCQに対して、3つのRCTによるシステマティックレビューが解説文に追加された。すなわち、無症候性の画像変化を伴う脳小血管病患者を対象とした3つのRCT、計3,384名のシステマティックレビューでは、抗血栓薬（2つのRCTでは抗血小板薬、1つのRCTでは抗血小板機能を持つ薬剤）には認知機能に対する効果は見られず、むしろ出血リスクの上昇に対する懸念が示唆された〈Kwan J, Hafdi M, Chiang LLW, et al. Antithrombotic therapy to prevent cognitive decline in people with small vessel disease on neuroimaging but without dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; CD012269. (レベル1)〉。

無症候性脳梗塞に対する抗血栓療法の有効性について、ダビガトランと通常治療群（ワルファリンまたは抗血小板薬）を比較したRCTにおいて、抑制効果に有意な差がなかったことが解説文に追加された〈Cho MS, Kim M, Lee SA, et al. Comparison of Dabigatran Versus Warfarin Treatment for Prevention of New Cerebral Lesions in Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2022; 175: 58-64. (レベル2)〉。

無症候性の脳白質病変に対する運動療法の有効性に関するエビデンスが追加された。すなわち、中強度の持久性トレーニング（moderate intensity continuous training : MICT）や、高強度と中強度の運動を交互に繰り返す高強度インターバルトレーニング（high-intensity interval training : HIIT）による5年間の運動療法による介入は脳白質病変の体積増加を抑制せず、むしろ対照群（標準的な運動療法群）よりも、脳室周囲白質病変が有意に増加（悪化）していた〈Arild A, Vangberg T, Nikkels H, et al. Five years of exercise intervention at different intensities and development of white matter hyperintensities in community dwelling older adults, a Generation 100 sub-study. *Aging (Albany NY)* 2022; 14: 596-622. (レベル2)〉。この結果を踏まえて、脳白質病変に対する運動療法のエビデンスは現時点では乏しいと考えられたことから、推奨文から運動療法は削除された。

無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞に対して、CEAとCASを比較したRCTのメタ解析がアップデートされた。脳卒中・死亡・心筋梗塞を含む複合エンドポイントの発生率はCEAとCASで差がなかったが、術後30日以内のすべての脳卒中や、後遺症を残さない脳卒中のリスクはCEAよりもCASで高かった。また、長期的な複合エンドポイントの発生は両治療で差がなかった〈Wang J, Bai X, Wang T, et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2022; 53: 3047-3054. (レベル1)〉。さらに、SPACE-2は高度の無症候性頸動脈狭窄に対し、CEA、CASと内科治療の3群で比較したRCTであったが、症例数が少なかったため治療成績に差はなかったことが解説文に追加された〈Reiff T, Eckstein H, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 877-888. (レベル2)〉。

無症候性脳梗塞に対して抗血小板療法は必要か？

1. 無症候性脳梗塞に対して、一律での抗血小板療法は勧められない (推奨度 D エビデンスレベル低)。
2. ただし、個々の症例のリスクを慎重に検討し、十分な血圧コントロールを行った上で、出血リスクに十分に配慮した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)。

解説

無症候性脳梗塞に対する抗血小板療法の症候性脳梗塞予防効果に関する高度レベルのエビデンスはまだないが、無症候性脳梗塞は症候性脳梗塞と病態を共有すると考えられることから、両者の治療へのアプローチは共通することが多い。

Silence Study では、1 個以上の無症候性脳梗塞を有する脳卒中非罹患者 (45 歳以上) を対象として低用量アスピリン服用群 (n=36) とプラセボ群 (n=47) で無症候性脳梗塞出現を 4 年間フォローアップしたところ、アスピリン服用群はプラセボ群と比べて無症候性脳梗塞が抑制される傾向にあった (2.8% vs. 12.8%) が、有意差はなかった¹⁾

抗血小板薬の投与は、脳出血をはじめとした出血性合併症のリスクをも上昇させるため²⁾、現時点では十分な血圧コントロールを前提とした上で個々の症例に対してリスク因子を十分に検討後に考慮される必要がある。無症候性脳梗塞に対する抗血小板療法は、出血性合併症のリスクと症候性脳梗塞予防のベネフィットを比較して慎重に検討する必要がある。抗血小板薬のうち、ホスホジエステラーゼ III 阻害薬であるシロスタゾールは脳梗塞二次予防において出血性合併症が少ないことがメタ解析で示されており³⁾、無症候性脳梗塞に対して抗血小板薬を使用する場合、推奨される。

以上、無症候性脳梗塞患者に対する抗血小板療法の有効性についてはエビデンスがまだ十分とは言えないのが現状である。無症候性の画像変化を伴う脳小血管病患者を対象とした 3 つの RCT、計 3,384

名のシステマティックレビューでは、抗血栓薬 (2 つの RCT では抗血小板薬、1 つの RCT では抗血小板機能を持つ薬剤) には認知機能に対する効果は見られず、むしろ出血リスクの上昇に対する懸念が示唆された^{追a)}。しかしながら、無症候性脳梗塞は既知の血管リスク因子で補正してもなお将来の症候性脳卒中の予測因子であり⁴⁾、脳卒中のリスクを有する患者に対しては、そのリスクを把握し抗血小板療法を検討することには妥当性があると考えられる⁵⁾。また一見、無症候性のように見えても、詳細な病歴聴取や神経学的診察、頸動脈エコーや頭部 MRI 画像により脳卒中の既往や症候、頸動脈・頭蓋内主幹動脈狭窄症が同定できれば、その患者には抗血小板療法が適応となるため見落とさないようにすることが肝要である。

[引用文献]

- 1) Maestrini I, Altieri M, Di Clemente L, et al. Longitudinal Study on Low-Dose Aspirin versus Placebo Administration in Silent Brain Infarcts: The Silence Study. *Stroke Res Treat* 2018; 2018: 7532403. (レベル 4)
- 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)
- 3) Kim SM, Jung JM, Kim BJ, et al. Cilostazol Mono and Combination Treatments in Ischemic Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2019; 50: 3503-3511. (レベル 1)
- 追a) Kwan J, Hafdi M, Chiang LLW, et al. Antithrombotic therapy to prevent cognitive decline in people with small vessel disease on neuroimaging but without dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; CD012269. (レベル 1)
- 4) Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47: 719-725. (レベル 2)
- 5) Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e44-e71. (レベル 3)

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¹⁾。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²⁾。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）³⁾。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）⁴⁾。

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^{5,6)}。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⁷⁾。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⁸⁾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^{9,10)}。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¹⁰⁾、肺炎を合併しやすいこと¹¹⁾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¹²⁾。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¹³⁾。

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^{14,15)}。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¹⁵⁾。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）¹⁶⁾。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¹⁷⁾。弁膜症性心房細動患者に対して MRI による 1 年間の評価を行ったランダム化比較試験において、ダビガトランは、通常治療群（ワルファリンまたは抗血小板薬）と比べて、無症候性脳梗塞の出現を有意には抑制しなかった^{18a)}。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）^{18,19)}。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²⁰⁾。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）²¹⁾。2 型糖尿

病によるCKDも無症候性脳梗塞と関連していた²²⁾。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^{23,24)}。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²⁵⁾。頸動脈硬化の重症度¹¹⁾、冠動脈・頸動脈狭窄²⁶⁾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²⁷⁾。

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²⁸⁾。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²⁹⁾。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³⁰⁾。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³¹⁾。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〕

1) 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)

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)

3) 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)

4) 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)

5) 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)

6) Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts; a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611-619. (レベル1)

7) 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)

8) 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)

9) 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)

道1) 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)

10) 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)

11) 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)

12) 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)

13) 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)

14) 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)

15) 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)

16) 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)

17) 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)

道a) Cho MS, Kim M, Lee SA, et al. Comparison of Dabigatran Versus Warfarin Treatment for Prevention of New Cerebral Lesions in Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2022; 175: 58-64. (レベル2)

18) 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)

19) 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)

20) 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)
- 21) 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)
 - 22) 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)
 - 23) 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)

1 無症候性脳梗塞および大脳白質病変

1-2 大脳白質病変

推奨

- ▶ 大脳白質病変を有する症例において、通常より積極的に降圧療法、スタチン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

1. 大脳白質病変と脳卒中リスク

大脳白質病変自体が後述のように脳卒中のリスク因子である。大脳白質病変は経過とともに進行する場合が多く、改善することは通常ない¹⁾。大脳白質病変の4年間の経年変化を解析した結果では年に0.24 cm³ ずつ増大し、うち36%は新たな病変であった²⁾。また3年間の自然経過を見た結果では、皮質下白質での進行が多く、その危険因子として白質病変の存在、脳卒中既往、糖尿病であった³⁾。わが国の脳ドックの追跡調査報告では高度な白質病変と無症候性脳梗塞の存在が最大の脳卒中発症の危険因子で、特に高度大脳白質病変のオッズ比 (OR) 10.6は無症候性脳梗塞のOR 8.8よりも高かった⁴⁾。本邦の多施設共同研究 PICA Study の最終報告では、特に脳室周囲病変 (periventricular hyperintensity : PVH)、深部皮質下白質病変 (deep and subcortical white matter hyperintensity : DSWMH) の重症度は将来の症候性脳梗塞発症に関係し、症候性脳梗塞の予知因子の一つであった⁵⁾。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 は、平均4.2年の追跡で脳卒中発症との関係を検討し、脳卒中発症に関する比例ハザード比 (多因子補正後) は、高度なPVHを有する群で4.7、DSWMHを有する群で3.6と高く、高度大脳白質病変を有する例は脳卒中発症の高リスク群としている⁶⁾。

2. 大脳白質病変と認知情動機能、日常生活動作

大脳白質病変と認知情動機能との関連では、大うつ病⁷⁾、認知障害⁸⁻¹³⁾、感情障害¹⁴⁾、軽度認知障害¹⁵⁾、注意障害¹⁶⁾、アパシー¹⁷⁾などとの関連性が示されている。多発性ラクナ梗塞例では、PVHの広がり認知機能の間に有意な負相関が認められてい

る¹⁸⁾。また健常者における検討では、大脳白質病変の程度は遂行機能に関係し¹⁹⁾、脳室拡大は言語性認知機能など皮質機能に関係することが示されている²⁰⁾。Framingham Offspring Studyでの縦断研究では、大脳白質病変の存在が脳卒中危険因子と独立して認知症の発症と関連した (ハザード比2.22)²¹⁾。60歳以上の高齢者の認知機能と大脳白質病変部位との関連についてのレビューでは、DSWMHはPVHより強く認知機能を低下させ、一方PVHはDSWMHよりも遂行機能、情報処理速度を低下させた²²⁾。大脳白質病変と身体機能の関連では、高齢者において白質病変が大きいと歩行速度は遅く (OR 1.56)、8年後の歩行速度の低下と関連し (OR 2.3)、さらにこの影響はDSWMHよりPVHのほうが強かった²³⁾。急性期脳梗塞患者での大脳白質病変のうちPVHの存在は、発症30日後のmodified Rankin ScaleおよびBarthel Indexを低下させた²⁴⁾。脳卒中発症後のQOLに対してもDSWMHが悪影響を及ぼすとされる²⁵⁾。

3. 大脳白質病変の危険因子

大脳白質病変の最大の危険因子は高血圧である^{4,5)}。大脳白質病変は、高血圧非治療群に比して高血圧治療群で有意に軽度であり、早期からの積極的な血圧管理の重要性が指摘された^{26,27)}。SPRINTの結果、収縮期血圧120 mmHg未満の厳格管理は140 mmHg未満の通常管理と比べて大脳白質病変および軽度認知障害の進行を有意に抑えた^{28,29)}。Northern Manhattan Studyにおける脳梗塞既往のない人の7年間の追跡調査では、拡張期血圧の上昇が白質病変の増加と関連していた³⁰⁾。大脳白質病変は上腕収縮期血圧および中心収縮期血圧と正相関した³¹⁾。ROCAS Studyでスタチンの白質病変に対する影響が検討され、重度の白質病変はシンバスタチン群でプラセボ群に比して2年間の病変増大

が有意に抑制された³²⁾。アトルバスタチンでも僅かではあるが白質病変縮小の効果が報告されている³³⁾。また、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)であるテルミサルタンは低用量ロスバスタチンとの併用により高血圧を有する患者の白質病変および認知機能を改善させた^{34,35)}。大脳白質病変のある高齢者の3年間の縦断研究で、身体的活動および運動により認知機能低下(ハザード比0.64)、認知症発症(ハザード比0.61)、血管性認知症発症(ハザード比0.42)のいずれも改善した³⁶⁾。しかし、中強度の持久性トレーニング(moderate intensity continuous training: MICT)や、高強度と中強度の運動を交互に繰り返す高強度インターバルトレーニング(high-intensity interval training: HIIT)による5年間の運動療法による介入は大脳白質病変の体積増加を抑制せず、むしろ対照群(標準的な運動療法群)よりも、脳室周囲白質病変が有意に増加(悪化)していた^{37a)}。脳ドックの5年間の縦断研究で慢性腎臓病も大脳白質病変の危険因子であると報告されている(OR 1.4)³⁷⁾。糖尿病の存在は白質病変の出現やその大きさと関連していたが、縦断的研究では白質病変の増大に関連するか否かに関して一致した結果が得られていない³⁸⁻⁴¹⁾。健康診断を受診したわが国の健常者での検討では、メタボリック症候群と大脳白質病変の間に有意な関連性が認められ、メタボリック症候群は、将来、大脳白質病変の発症リスクが高い比較的若年者の同定に役立つことが示唆された⁴²⁾。喫煙者は非喫煙者と比較して、65歳未満では高い頻度でPVHを有し、65歳以上ではDSWMHの程度が強かった⁴³⁾。

〔引用文献〕

- Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, et al. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999; 53: 132-139. (レベル3)
- Maillard P, Crivello F, Dufouil C, et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology* 2009; 51: 209-220. (レベル2)
- Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008; 39: 1414-1420. (レベル2)
- 小林祥泰. 無症候性脳梗塞の臨床的意義. *神経研究の進歩* 2001; 45: 450-460. (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)
- 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)
- O'Brien J, Ames D, Chiu E, et al. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ* 1998; 317: 982-984. (レベル3)
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145-151. (レベル2)
- O'Brien JT, Desmond P, Ames D, et al. Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly: association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesions. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 369-374. (レベル3)
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128: 2034-2041. (レベル3)
- van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008; 39: 2712-2719. (レベル3)
- Mosley TH Jr, Knopman DS, Catellier DJ, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Neurology* 2005; 64: 2056-2062. (レベル3)
- Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005; 36: 56-61. (レベル3)
- Doddy RS, Massman PJ, Mawad M, et al. Cognitive consequences of subcortical magnetic resonance imaging changes in Alzheimer's disease: comparison to small vessel ischemic vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 191-199. (レベル3)
- DeCarli C, Miller BL, Swan GE, et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; 58: 643-647. (レベル3)
- Ishikawa H, Meguro K, Ishii H, et al. Silent infarction or white matter hyperintensity and impaired attention task scores in a nondemented population: the Osaka-Tajiri Project. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 275-282. (レベル3)
- Yao H, Takashima Y, Mori T, et al. Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* 2009; 32: 586-590. (レベル3)
- Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, et al. Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 1990; 21: 1143-1149. (レベル3)
- Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, et al. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* 2010; 67: 1379-1385. (レベル3)
- Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke* 1994; 25: 1109-1115. (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)
- Bolandzadeh N, Davis JC, Tam R, et al. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurol* 2012; 12: 126. (レベル1)
- Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009; 65: 706-715. (レベル2)
- Liou LM, Chen CF, Guo YC, et al. Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 22-27. (レベル4)
- Tang WK, Liang HJ, Chen YK, et al. White matter hyperintensities and quality of life in acute lacunar stroke. *Neurol Sci* 2013; 34: 1347-1353. (レベル3)
- Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hy-

- perintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995; 26: 1593–1597. (レベル 3)
- 27) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 28: 2560–2572. (レベル 3)
- 28) Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA* 2019; 322: 524–534. (レベル 2)
- 29) 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)
- 30) Marcus J, Gardener H, Rundek T, et al. Baseline and longitudinal increases in diastolic blood pressure are associated with greater white matter hyperintensity volume: the northern Manhattan study. *Stroke* 2011; 42: 2639–2641. (レベル 2)
- 31) Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, et al. Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res* 2009; 32: 869–874. (レベル 4)
- 32) Mok VC, Lam WW, Fan YH, et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol* 2009; 256: 750–757. (レベル 2)
- 33) Tendolkar I, Enajat M, Zwiers MP, et al. One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 49–58. (レベル 3)
- 34) Zhang H, Cui Y, Zhao Y, et al. Effects of sartans and low-dose statins on cerebral white matter hyperintensities and cognitive function in older patients with hypertension: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *Hypertens Res* 2019; 42: 717–729. (レベル 2)
- 35) Chen Y, Lu F, Zhang H, et al. The effect of telmisartan combined with rosuvastatin on the white matter lesions in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2018; 36: e294. (レベル 2)
- 36) Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke* 2012; 43: 3331–3335. (レベル 2)
- 道a) Arild A, Vangberg T, Nikkels H, et al. Five years of exercise intervention at different intensities and development of white matter hyperintensities in community dwelling older adults, a Generation 100 sub-study. *Aging (Albany NY)* 2022; 14: 596–622. (レベル 2)
- 37) Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, et al. Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: a 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56: 55–60. (レベル 3)
- 38) van Elderen SG, de Roos A, de Craen AJ, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology* 2010; 75: 997–1002. (レベル 3)
- 39) Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, et al. Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 195–202. (レベル 3)
- 40) Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women’s Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care* 2013; 36: 90–97. (レベル 3)
- 41) Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *J Neurol Sci* 2013; 332: 69–74. (レベル 3)
- 42) Park K, Yasuda N, Toyonaga S, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007; 69: 974–978. (レベル 3)
- 43) Kim SH, Yun CH, Lee SY, et al. Agedependent association between cigarette smoking on white matter hyperintensities. *Neurol Sci* 2012; 33: 45–51. (レベル 4)

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

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^{1,2)}。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³⁻⁶⁾。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⁷⁾。

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^{3,8-11)}。

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¹²⁻¹⁶⁾。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^{17,18)}。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¹⁷⁻²⁰⁾。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^{17,18,20,21)}」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^{22,23)}。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²⁴⁻²⁹⁾。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³⁰⁾。

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³¹⁾。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³⁰⁻³⁶⁾。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^{37,38)}。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(OR1.72(95%CI1.00~2.97))³⁹⁾。CEAとCASの有効性を直接比較するRCT、ACST-2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%)⁴⁰⁾。ACST-2を含む7つのRCTのメタ解析では、脳卒中・死亡・心筋梗塞を含む複合エンドポイントの発生率はCEAとCASで差がな

かったが、術後30日以内のすべての脳卒中や、後遺症を残さない脳卒中のリスクはCEAよりもCASで高かった。また、長期的な複合エンドポイントの発生は両治療で差がなかった⁴¹⁾。SPACE-2は、高度の無症候性頸動脈狭窄に対し、CEA、CASと内科治療の3群で比較したRCTであったが、症例数が少なかつたため治療成績に差はなかった⁴²⁾。

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⁴⁰⁻⁴⁵⁾。

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, Talbott 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 thick-

- ness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933-1940. (レベル 3)
- 13) Amarenco P, Labreuche J, Lavallee 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 phosphodiesterase 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, Nicolaidis 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) Luebke 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) Huibers 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)
 - 追a) Wang J, Bai X, Wang T, et al. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2022; 53: 3047-3054. (レベル 1)
 - 追b) Reiff T, Eckstein H, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 877-888. (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)

VI その他の脳血管障害

●改訂のポイント●

主な改訂ポイントは以下の通りである。

1) 推奨文の変更（下線部）を伴うもの

〈CQVI-a 動脈解離に対して抗血栓薬の投与は推奨されるか？〉

- 旧 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）。
- 新 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 エビデンスレベル高）。
- 旧 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）。
- 新 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、抗血栓療法は勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。

〈1 動脈解離 1-1 内科的治療〉

推奨

- 旧 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）。
- 新 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 エビデンスレベル高）。
- 旧 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）。
- 新 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、抗血栓療法は勧められない（推奨度 D エビデンスレベル低）。

〈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）〉

推奨

- 旧 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)。直接作用型経口抗凝固薬（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）。

新 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）。ワルファリンにかえて直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）を使用すべきではない（推奨度 E エビデンスレベル高）。

2) 推奨文の変更は伴わないが、文献の追加、説明文の追加等を行ったもの

〈4 小児の脳血管障害（もやもや病を除く） 4-2 その他〉

〈5 妊娠・分娩に伴う脳血管障害〉

〈10 脳アミロイド血管症〉

〈11 血管性認知症〉

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 エビデンスレベル高）。
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、抗血栓療法は勧められない（推奨度 D 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¹⁾。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²⁾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^{3,4)}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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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^{追1)}。改訂 2023 版までのメタ解析、システマティックレビュー、および近年の研究を加えたメタ解析でも同様の報告がなされてい

る^{7-9, 追a, 追b}。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 (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¹⁰。

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^{11, 12}。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¹³。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¹⁴。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、虚血発症であっても明らかな瘤形成がみられる時は、抗血栓療法は勧められない^{15, 16}。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¹⁶。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¹² 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¹⁷⁻¹⁹。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^{3, 17}。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¹⁶。

〔引用文献〕

- 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)
- 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)
- Schievink WJ. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898-906. (レベル 4)
- Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke* 2005; 36: 2041-2042. (レベル 4)
- 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)
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD000255. (レベル 3)
- 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)
- 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)
- 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)
- 追a) Ye SL, Wang C, Wang LL, et al. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy for Cervical Artery Dissection: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021; 27: 10760296211051708. (レベル 1)
- 追b) Hagrass AI, Almaghary BK, Mostafa MA, et al. Antiplatelets Versus Anticoagulation in Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis of 2064 Patients. *Drugs R&D* 2022; 22: 187-203. (レベル 1)
- 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)
- Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20: 160-173. (レベル 4)
- Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-2611. (レベル 4)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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. p85-90. (レベル 5)
- 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)
- 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)
- 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 エビデンスレベル高）。
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、抗血栓療法は勧められない（推奨度 D 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^{1,2)}。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^{1,2)}。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^{3,4)}。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^{5,6)}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⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。改訂 2023 版までのメタ解析、システマティックレビュー、および近年の研究を加えたメタ解析でも同様の報告がなされている^{9-11, 追a, 追b)}。抗

凝固療法の中では、直接作用型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：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^{12,13)}。

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¹⁴⁾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^{4,15)}。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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^{18,19)}。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²⁰⁾。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²¹⁾。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、虚血発症であっても明らかな瘤形成がみられる時は、抗血栓療法は勧められない^{22,23)}。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²³⁾。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¹⁹⁾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²⁴⁾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²⁵⁻²⁷⁾。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^{5,25)}。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²⁸⁾。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²³⁾。

〔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瘤変の全国調査 (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 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)
- 追a) Ye SL, Wang C, Wang LL, et al. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy for Cervical Artery Dissection: A Meta-Analysis of Clinical Trials. Clin Appl Thromb Hemost 2021; 27: 10760296211051708. (レベル1)

- 追b) Hagrass AI, Almaghary BK, Mostafa MA, et al. Antiplatelets Versus Anticoagulation in Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis of 2064 Patients. *Drugs R&D* 2022; 22: 187-203. (レベル 1)
- 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) Tsivgoulis 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, DeBette 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. p85-90. (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）

4-2 その他

推奨

1. 小児（新生児を除く）の頭蓋内出血では血管異常や血液凝固異常の合併が多く、MRI/MRA やCTA による画像診断および血液学的検査が勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。
2. 早産低出生体重児では経頭蓋エコーによる新生児脳室内出血のスクリーニングを行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル中）。頭蓋内圧亢進を伴う持続的な脳室拡大があるときには、適切な髄液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）。
3. 正期産新生児の頭蓋内出血では巣症状が明らかではないことが多い。痙攣、無呼吸、徐脈、意識障害を呈する場合には頭蓋内画像診断を行うことが勧められる（推奨度 A エビデンスレベル低）。
4. 小児（新生児を除く）の脳静脈・静脈洞血栓症（CSVT）に対して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）。ただし新生児では頭蓋内出血を伴うことがあるため、有効性が確立していない（推奨度 C エビデンスレベル中）。

解説

小児（新生児を除く）の出血性脳卒中の頻度は1.7～5.1/10万人/年と報告され¹⁻³⁾、小児脳卒中全体の約半数を占める。このうち約75%で脳血管疾患や出血性素因、脳腫瘍などの基礎疾患を合併する⁴⁾。

脳血管疾患では脳動静脈奇形（arteriovenous malformation：AVM）が最多であり、海綿状血管腫、脳動脈瘤がそれに次ぐ^{1,2,5,追加a,追加b)}。小児での出血発症は少ないものの、もやもや病も原因となりうる。成人未破裂AVMに対する治療介入についてはARUBAで否定的な結果が示されたが、この研究は小児を対象としておらず、各症例に応じて治療方針を検討すべきである。小児AVMでは摘出術、ガンマナイフ、血管内治療により全摘出または完全閉塞を確認しても再発リスクがあることが報告されており、継続的な経過観察が重要である⁶⁾。脳動脈瘤全体における小児の割合は約1～5%とまれであり、破裂イベントは0.18/10万人/年で、10代後半の高年齢児に多いと報告されている^{5,7)}。小児頭蓋内出血の原因として海綿状血管腫の頻度は低くなく、多発する場合には家族性海綿状血管腫の可能性がある⁴⁾。

出血性素因には先天性疾患では血友病A、血友病

B、von Willbrand病、まれであるが第VII因子欠乏症、第II因子欠乏症、第XIII因子欠乏症、ビタミンK依存性凝固因子欠乏症があり、後天性疾患では特発性血小板減少性紫斑病が挙げられる。血液学的検査（活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）、プロトロンビン時間（prothrombin time：PT）、フィブリノゲン、血算など）の異常を認めた場合、これらの疾患を念頭においてさらなる精査を行う^{3,8)}。前者は遺伝性疾患であるため、家族歴や過去の出血イベントの聴取も重要である。

早産低出生体重児、特に体重1,500g未満の超低出生体重児では脳室内出血の合併が15～20%と報告される^{4,9,10)}。早産児の脳室内出血は胚芽層（germinal matrix）から出血する点で、正期産新生児、小児、成人の脳室内出血とは異なる病態である¹¹⁾。重症度はPalileら（J Pediatr 92: 529, 1978）により4段階に分類され、Grade III～IVでは特に死亡率および神経学的予後不良が多い¹²⁻¹⁴⁾。水頭症は脳室内出血後の注意すべき合併症であり、経頭蓋エコーによる継続監視が必要である^{11,15)}。頭蓋内圧亢進を伴う持続性、進行性水頭症では間欠的・持続的髄液排出や脳室—腹腔シャント術が考慮されるが、髄液感染など合併症発生率は高く、脳室—腹腔シャント術ではその後の再建を要することも多い。

一時的な髄液排出の方法としては、腰椎穿刺、脳室穿刺、持続脳室ドレナージ、髄液リザーバー設置、脳室帽状腱膜下シャントなどが報告され、患児の状態に応じて適切な選択をする必要がある¹⁶⁻¹⁸⁾。これまでインドメタシン、フェノバルビタール、ステロイド、アンチトロンビン、ビタミンK₁の投与や脳室内ストレプトキナーゼ髄注が脳室内出血発症抑制や出血後水頭症予防に効果があると考えられ複数の臨床試験が行われたが、明確な有効性を示されたものはない¹⁹⁻²⁶⁾。

正期産新生児の症候性頭蓋内出血の頻度は報告や分娩様式によって異なるが、2.7~5.3/10,000出生と報告されている²⁷⁻²⁹⁾。主に硬膜下血腫、くも膜下出血であり、脳実質内出血や脳室内出血はまれである²⁷⁾。多くは生後2日以内に発症するが、頭痛や巣症状は明らかではない。痙攣、無呼吸、徐脈、意識障害を認めた場合には、適切な画像診断を行うことが勧められる³⁰⁻³²⁾。なお、無症候性硬膜下血腫は8%の新生児で認め、従来考えられていたよりも新生児頭蓋内出血自体の頻度は高いとの報告がある³³⁾。

脳静脈・静脈洞血栓症(CSVT)の頻度は0.25~0.67/10万人/年と報告される³⁴⁻³⁷⁾。約半数が新生児および乳児での発症であり、大部分で急性または慢性基礎疾患の合併が認められる³⁵⁾。新生児では周産期合併症(出生時低酸素症、早期破水、母胎感染など)が約半数で、脱水がそれに次ぐ^{36,38-42)}。小児の急性疾患では乳腺突起炎などの急性頭頸部感染症、慢性基礎疾患では血栓性素因(プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン欠乏など)、血液疾患(貧血など)、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、ネフローゼ症候群が挙げられる^{36,38,40,42)}。CSVTの主症状は持続性、進行性の頭痛、嘔吐、意識障害であり、新生児では痙攣が多い。診断にはMRI/MR venography(MRV)が有用であり、CT/CT venography(CTV)よりも感度が勝る。罹患静脈洞は上矢状静脈洞(55%)、横静脈洞(51%)、直静脈洞(24%)が多く、約半数で複数の閉塞病変を認める³⁵⁾。治療は抗凝固療法が推奨されるが、新生児においては出生時頭蓋内出血の合併が危惧されること、出血性梗塞を来しやすいことから、抗凝固療法の可否については結論が出ていない^{4,38)}。予後に関して新生児で2~20%の死亡と38~59%の神経学的後遺症が、小児では4~12%の死亡と4~52%の神経学的後遺症が報告されており、新生児でより予後不良といえる³⁸⁾。

引用文献

- 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)
- Beslow LA, Licht DJ, Smith SE, et al. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. *Stroke* 2010; 41: 313-318. (レベル3)
- Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1343-1348. (レベル3)
- 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)
- Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, et al. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke* 2009; 40: 400-405. (レベル3)
- 追a) Boulouis G, Stricker S, Benichi S, et al. Etiology of intracerebral hemorrhage in children: cohort study, systematic review, and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2021; 27: 357-363. (レベル2)
- 追b) Boulouis G, Stricker S, Benichi S, et al. Mortality and functional outcome after pediatric intracerebral hemorrhage: cohort study and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2021; 27: 661-667. (レベル2)
- Jimenez JE, Gersey ZC, Wagner J, et al. Role of follow-up imaging after resection of brain arteriovenous malformations in pediatric patients: a systematic review of the literature. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 19: 149-156. (レベル4)
- Hetts SW, English JD, Dowd CF, et al. Pediatric intracranial aneurysms: new and enlarging aneurysms after index aneurysm treatment or observation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 2017-2022. (レベル3)
- Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: A national cohort study. *Haemophilia* 2018; 24: 641-647. (レベル3)
- du Plessis AJ. The role of systemic hemodynamic disturbances in prematurity-related brain injury. *J Child Neurol* 2009; 24: 1127-1140. (レベル5)
- Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med* 2000; 28: 104-110. (レベル3)
- 宮嶋雅一, 木村孝興, 近藤聡英, 他. 【小児脳神経外科の課題】未熟児脳室内出血と出血後水頭症の周術期管理. *脳神経外科ジャーナル* 2013; 22: 276-282. (レベル5)
- Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 15: 580-588. (レベル3)
- Han RH, McKinnon A, CreveCoeur TS, et al. Predictors of mortality for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study. *Childs Nerv Syst* 2018; 34: 2203-2213. (レベル3)
- Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014; 133: 55-62. (レベル3)
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-456. (レベル3)
- Vassilyadi M, Tataryn Z, Shamji MF, et al. Functional outcomes among premature infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45: 247-255. (レベル4)
- Willis B, Javalkar V, Vannemreddy P, et al. Ventricular reservoirs and ventriculoperitoneal shunts for premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 3: 94-100. (レベル4)
- Whitelaw A, Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD000216. (レベル1)
- Whitelaw A, Odd DE. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000498. (レベル1)
- Hübner ME, Ramirez R, Burgos J, et al. Mode of delivery and antenatal steroids and their association with survival and se-

- vere intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2016; 36: 832-836. (レベル 3)
- 21) Wei JC, Catalano R, Profit J, et al. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol* 2016; 36: 352-356. (レベル 3)
 - 22) Leviton A, Kuban KC, Pagano M, et al. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993; 91: 1083-1088. (レベル 3)
 - 23) Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, et al. Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD011636. (レベル 1)
 - 24) Whitelaw A. Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001691. (レベル 1)
 - 25) Foglia EE, Roberts RS, Stoller JZ, et al. Effect of Prophylactic Indomethacin in Extremely Low Birth Weight Infants Based on the Predicted Risk of Severe Intraventricular Hemorrhage. *Neonatology* 2018; 113: 183-186. (レベル 1)
 - 26) El-Ganzoury MM, El-Farrash RA, Saad AA, et al. Antenatal administration of vitamin K1: relationship to vitamin K-dependent coagulation factors and incidence rate of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants; Egyptian randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 816-820. (レベル 2)
 - 27) Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 1-12. (レベル 3)
 - 28) Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, et al. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341: 1709-1714. (レベル 3)
 - 29) Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 698-707. (レベル 4)
 - 30) Hong HS, Lee JY. Intracranial hemorrhage in term neonates. *Childs Nerv Syst* 2018; 34: 1135-1143. (レベル 4)
 - 31) Sandberg DI, Lamberti-Pasculli M, Drake JM, et al. Spontaneous intraparenchymal hemorrhage in full-term neonates. *Neurosurgery* 2001; 48: 1042-1048. (レベル 4)
 - 32) Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, et al. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology* 2010; 52: 567-576. (レベル 4)
 - 33) Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al. Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 2004; 363: 846-851. (レベル 4)
 - 34) Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 2011; 100: 543-549. (レベル 1)
 - 35) deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423. (レベル 1)
 - 36) Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1145-1150. (レベル 3)
 - 37) Moharir MD, Shroff M, Pontigon AM, et al. A prospective outcome study of neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2011; 26: 1137-1144. (レベル 3)
 - 38) Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Front Pediatr* 2017; 5: 163. (レベル 5)
 - 39) Jordan LC, Rafay MF, Smith SE, et al. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study. *J Pediatr* 2010; 156: 704-710. e2. (レベル 3)
 - 40) Moharir MD, Shroff M, Stephens D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Ann Neurol* 2010; 67: 590-599. (レベル 4)
 - 41) Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke* 2010; 41: 1382-1388. (レベル 3)
 - 42) Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, et al. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child* 2015; 100: 174-179. (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¹⁾。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%）²⁾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³⁻⁶⁾。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⁷⁾、妊娠全期間中脳卒中発症のうち産褥期が 41%⁸⁾）、注意が必要である⁹⁻¹¹⁾。

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¹²⁻¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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^{17,18)}。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^{19,20)}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。また、妊娠高血圧症候群の既往は産後も長期間にわたり脳血管イベントのリスクとなる可能性がある^{20a)}。

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²⁾。

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²¹⁻²⁶⁾。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²⁷⁻³²⁾。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³³⁾、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³⁴⁾。

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)
- Brohan MP, Daly FP, Kelly L, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of maternal stroke-a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 229: 248-268. (レベル 2)
- 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)
- Maragos 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¹⁾や手術例の54%が転帰良好であったとする報告²⁾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³⁾。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⁴⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。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⁵⁾。

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⁶⁾。

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 criteria⁷⁾。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¹¹C-Pittsburgh compound B (PiB)-PETやFlorbetapir-PETが有用とする報告がある^{8,9)}。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、一過性局所神経エピソードとの関連が示唆されている^{10,11)}。Boston criteriaは新たにversion 2.0が示され、これまでの出血性病変による診断に加え、半卵円中心の血管周囲腔拡大、白質多発スポットといった非出血性病変も新たなMRI所見が追加されている^{12a)}。

アポリポ蛋白E (ApoE) ε2は脳出血の危険因子であり¹²⁻¹⁴⁾、脳出血再発リスクも高い^{13,15)}。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¹⁶⁾。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¹⁷⁻¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。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、皮質脳表ヘモジデリン沈着症と半卵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²²⁾。特に皮質型脳表ヘ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²³⁾。

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²³⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾。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²⁶⁾。

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²⁷⁻³¹⁾。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^{29,30)}。また、髄液所見ではアミロイドβ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³¹⁾。

アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ抗体薬の投与症例で血栓溶解療法(rt-PA)を行った後に多発脳出血を呈した症例が報告され、背景にアルツハイマー病と脳アミロイド血管症の病理が示されている³²⁾。本例の報告から静注血栓溶解(rt-PA)療法治療指針³³⁾では抗アミロイドβ抗体薬投与中の患者に対して血栓溶解療法の適応はより慎重な検討が必要であるとの注意喚起がなされている。

〔引用文献〕

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, et al. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991; 29: 712-718. (レベル4)
- 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018; 49: 491-497. (レベル5)
- 8) 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)
- 9) Gurol ME, Becker JA, Fotiadis P, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2016; 87: 2043-2049. (レベル3)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 追a) Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol* 2022; 21: 714-725. (レベル2)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Wollenweber FA, Opherck C, Zedde M, et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2019; 92: e792-e801. (レベル3)
- 19) Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke* 2019; 50: 954-962. (レベル3)
- 20) 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)
- 21) Ni J, Auriel E, Jindal J, et al. The characteristics of superficial siderosis and convexity subarachnoid hemorrhage and clinical

- cal relevance in suspected cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 278–286. (レベル 3)
- 22) 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)
- 追1) 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)
- 23) McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484–492. (レベル 4)
- 24) 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)
- 25) 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 β -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)
- 追b) Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med* 2023; 388: 478–479. (レベル 5)
- 追c) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会静注血栓溶解療法指針改訂 PT. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法適正治療指針 第三版 2023年9月追補. https://www.jsts.gr.jp/img/rt-pa03_supple.pdf (レベル 5)

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¹⁾。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-Eur¹⁾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（angiotensin II 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 SCOPE²⁾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³⁾。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⁴⁾。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 PROGRESS⁴⁾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⁵⁻⁸⁾。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⁸⁻¹⁰⁾。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¹¹⁾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^{12,13)}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¹⁴⁾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¹⁵⁾。

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¹⁶⁻²⁰⁾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。ガラントミンも同様に、二重盲検無作為割付臨床試験^{18,20-23,追2,追a)}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。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬のメマンチンも、二重盲検無作為割付臨床試験²⁵⁻²⁷⁾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^{28,追3,追a)}。

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²⁹⁾、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³⁰⁾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 (Gingko 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^{31,追b)}。抑肝散は小数例の臨床試験^{32,33)}で行動心理症状の改善に有効であった。

〔引用文献〕

- 1) 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)
- 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)

- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003160. (レベル 1)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004395. (レベル 1)
- 18) Gorelick PB, Sotiropoulos 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) Briks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD004746. (レベル 1)
- 23) 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)
- 追a) Shi X, Ren G, Cui Y, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Cholinesterase Inhibitors and Memantine Based on Dosage in Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Network Meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 2022; 19: 133-145. (レベル 2)
- 25) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler 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, Stoffler 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 leukoariosis. *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)
- 追b) Zhan M, Sun L, Liu J, et al. EGb in the Treatment for Patients with VCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 8787684 (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）。ワルファリンにかえて直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）を使用すべきではない（推奨度 E エビデンスレベル高）。
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^{1,2)}。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³⁾。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^{2,4,5)}。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%⁶⁾、1.1 年間の経過観察で 35%⁷⁾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β₂-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^{追1-追3)}。

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^{8,9)}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^{追4)}。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¹⁰⁾。一方、ワルファリンの有用性に有意差がない^{追4)}とする報告もあり、一定の見解は得られていない。

直接作用型経口抗凝固薬（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いる¹⁴⁻¹⁶⁾。RCT のメタ解析からも、VKA と比べ DOAC で動脈血栓症の再発リスクが高いことが示されており^{追a-追d)}、抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞再発予防に DOAC は投与す

るべきではない。

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^{17,18)}。

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¹⁹⁾否定的な報告もある²⁰⁾。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²¹⁾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²²⁾。

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²³⁾、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²⁴⁾。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²⁴⁾。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²⁵⁾。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^{26,27)}。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²⁸⁾。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²⁹⁾、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 thromboembolic 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-Arruzza 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, multi-center, open-label, clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 183. (レベル 2)
- 追a) Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 16-30. (レベル 1)
- 追b) Adelhelm JBH, Christensen R, Balbi GGM, et al. Therapy with direct oral anticoagulants for secondary prevention of throm-

- boembolic events in the antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lupus Sci Med* 2023; 10: e001018. (レベル 1)
- 追c) Lee YH, Song GG. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with antiphospholipid syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus* 2022; 31: 1335-1343. (レベル 1)
- 追d) Wu X, Cao S, Yu B, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022; 33: 389-401. (レベル 1)
- 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)

Ⅶ 亜急性期以後のリハビリテーション診療

●改訂のポイント●

亜急性期以後のリハビリテーション診療に関しては、前回の改訂以後に、脳卒中によって生じた障害に対するリハビリテーション治療について少なからずのシステマティックレビューやメタ解析が報告された。特に brain-computer interface (BCI) を応用した訓練、反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS)、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) など、新しいリハビリテーション治療の有用性を検討したものが目立った。これらの報告を鑑みて今回の改訂では、Ⅶ章 22 項目のうち、〈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〉の以下の 10 項目についてその記載の一部を改めた。

〈2-1 運動障害〉

Fluoxetine をはじめとする選択的セロトニン再取り込み阻害薬の内服投与が運動障害の回復に与える影響を検討した複数の報告があったが、その結果は一定のものではなかった。よって、運動障害に対する薬物療法の推奨文を削除した。

〈2-3 歩行障害 (1) 歩行訓練〉

ロボットを用いた歩行訓練のうち、特にエクソスケルトン型歩行補助ロボットを用いた訓練が有効であることが複数のメタ解析で示された。よって、ロボットを用いた歩行訓練に関する推奨文の一部を改めた。また、バーチャルリアリティを用いた歩行訓練および認知運動二重課題を用いた歩行訓練の有用性が複数のメタ解析の結果として確認されたため、これらの治療を新たに推奨した。

〈2-4 上肢機能障害〉

BCI を応用した訓練を行うことで上肢麻痺の回復の程度が大きくなることが複数のメタ解析で示された。よって、BCI を応用した訓練の推奨度を高めた。また、tDCS、rTMS、迷走神経刺激が上肢麻痺を改善することがメタ解析やランダム化比較試験の結果として示されたため、これらの治療の推奨度を高めた。

〈2-5 痙縮〉

新たな痙縮治療ともなりうる rTMS、tDCS、局所的筋振動刺激について、その抗痙縮作用を検討する複数のメタ解析が行われたが、一定の結論は得られなかった。よって、これらの治療については解説文の記載を改めるにとどまった。

〈2-6 疼痛〉

視床痛や複合性局所疼痛症候群に対する鍼治療の有用性を示すメタ解析があったため、解説文に追記した。

〈2-7 摂食嚥下障害〉

rTMS と tDCS が嚥下障害を改善させることが、複数のメタ解析の結果として確認された。よって、これらの治療について解説文の一部を改めた。

〈2-10 失語症および構音障害〉

失語症に対する健側大脳への低頻度 rTMS が言語機能を有意に改善させることが、複数のメタ解析で確認された。また、失語症に対する言語聴覚訓練に鍼治療を併用することで、言語機能の回復が有意に大きくなることも複数のメタ解析で示された。よって、これらの治療について解説文に追記した。

〈2-11 高次脳機能障害（失語症を除く）〉

有酸素運動などの運動療法、バーチャルリアリティを用いた訓練、コンピュータを用いた訓練、rTMS を行うことで、全般的な認知機能障害が改善することが複数のメタ解析で示された。よって、これらの治療を新たに推奨した。

〈2-12 脳卒中後うつ〉

認知行動療法が脳卒中後うつに有効であることを示したメタ解析が報告されたため、新たに認知行動療法を推奨した。鍼治療、rTMS、tDCS が脳卒中後うつを改善することを示すメタ解析が複数報告されたため、これらの治療の推奨度を高めた。

〈2-13 精神症状（脳卒中後うつを除く）〉

認知行動療法が不安症状を改善させることを示したメタ解析が報告されたため、新たに認知行動療法を推奨した。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬が不安症状に有効であることを示したメタ解析が報告されたものの、不安症状に対する同薬の投与は本邦ではいまだ保険適用外であることを解説文の中に追記した。

現状としてはこの〔改訂 2025〕においても、VII章の記載の多くは「ある症状に対して、そのリハビリテーション治療が総じて推奨できるか否か（総じて有効であるか否か）」の意見にとどまっている。すなわち、「ある症状を呈する患者のうち、どのような患者がそのリハビリテーション治療の最たる適応となりうるのか（どのような患者において最も効果が期待できるのか）」や「ある症状に対してそのリハビリテーション治療を行う場合、どのような内容（強度、頻度、期間など）で行うことが望ましいのか（望まれるリハビリテーション・プロトコルはいかなるものか）」までは言及されていない。

有用性のエビデンスがあり本ガイドラインで推奨されているリハビリテーション治療がいまだ広くは導入されていない本邦の現状を考慮すると、まずはとにかく、これらのリハビリテーション治療を一般化していくことが喫緊の課題である。しかしながら将来的には、上述のごとく「より細かい点にまで言及したリハビリテーション治療の推奨」が望まれることになるのであろう。

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)。

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¹⁾。

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²⁾。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³⁾、さらには収縮期血圧と空腹時血糖を低下させた⁴⁾。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。

脳内神経伝達物質濃度を増加させる薬物療法が脳卒中後の機能回復に与える影響を検討した報告がある。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⁵⁾。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ル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⁶⁾。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) が脳卒中後の運動機能回復に与える影響を検討したメタ解析が複数ある。25 の RCT に基づいたメタ解析は SSRI が運動機能回復を有意に促すと結論したが^{追1)}、症例バイアスが小さい6つの RCT に限ったメタ解析ではそのような効果を認めなかった^{追a)}。また、14 の RCT に基づいて fluoxetine (本邦未承認) の投与が運動機能回復を促すことを示したメタ解析がある^{追b)}。

〔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)
- 追a) Su D, Zhang Y, Wang A, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors on promoting motor recovery after stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Neurother* 2021; 21: 1179-1189. (レベル 1)
- 追b) Wu J, Qin G. The efficacy and safety of fluoxetine versus placebo for stroke recovery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharm* 2023; 45: 839-846. (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. エクソスケルトン型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 エビデンスレベル高)。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)。
7. バーチャルリアリティを用いた歩行訓練を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル高)。
8. 認知運動二重課題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¹⁾。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¹⁾。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²⁾。サーキットトレーニングは歩行速度を改善させるが²⁾、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^{3,4)}。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^{追1,追a)}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^{追2)}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^{追3,追4)}。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^{5,6)}。

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^{7,8)}。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^{追5)}。

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。複数のメタ解析が、エクソスケルトン型歩行補助ロボット (下肢近位部の大きな関節運動を外部から補助する) を用いて歩行訓練を行うと、歩行速度と歩行距離が有意に改善することを示している^{追b-追d)}。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^{追6)}。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¹³⁾、バランス機能^{14,15)}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^{追7)}。しかしながら、エンドエフェクター型歩行補助ロボット（下肢遠位部の運動を補助する）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^{追8)}。

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^{17-20,追9)}。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²¹⁾機能的脳画像における脳の活動性改善²²⁾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²⁰⁾。

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機能や下肢運動機能を改善させると報告されている^{23,24)}。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^{追10,追11)}。

歩行障害を呈する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が歩行速度の増加、バランス機能の改善、筋緊張や筋力の改善をもたらすことが複数のメタ解析の結果として報告されている^{追e-追g,29)}。

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^{追12,追13,追h)}。後ろ向き歩行訓練^{追14)}や聴覚的にリズムを与えながら行う歩行訓練^{追15)}が歩行機能を改善することを示したメタ解析がある。複数のメタ解析が、認知運動二重課題を用いた訓練によって歩行速度やステップ・ストライド長などの歩行機能が有意に改善することを示している^{追16,追i,追j)}。

〔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): multi-centre, 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a) Mah SM, Goodwill AM, Seow HC, et al. Evidence of High-Intensity Exercise on Lower Limb Functional Outcomes and Safety in Acute and Subacute Stroke Population: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 20: 153. (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 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)
- 追b) Hsu TH, Tsai CL, Chi JY, et al. Effect of wearable exoskeleton on post-stroke gait: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* 2023; 66: 101674. (レベル 1)
- 追c) Leow XRG, Ng SLA, Lau Y. Overground Robotic Exoskeleton Training for Patients With Stroke on Walking-Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2023; 104: 1698-1710. (レベル 1)
- 追d) Chuang YC, Tsai YL, Lin TT, et al. Effects of soft robotic exosuit on ambulation ability in stroke patients: a systematic review. *Biomed Eng Online* 2023; 22: 88. (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, Truijten S, Van Crielinge 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-analysis 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)
- 追e) Zhang B, Wong KP, Kang R, et al. Efficacy of Robot-Assisted and Virtual Reality Interventions on Balance, Gait, and Daily Function in Patients With Stroke: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2023; 104: 1711-1719. (レベル 1)
- 追f) Zhang B, Wong KP, Qin J. Effects of Virtual Reality on the Limb Motor Function, Balance, Gait, and Daily Function of Patients with Stroke: Systematic Review. *Medicina* 2023; 59: 813. (レベル 1)
- 追g) Demeco A, Zola L, Frizziero A, et al. Immersive Virtual Reality in Post-Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Sensors* 2023; 23: 1712. (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h) Liu Y, Han Q, Li Z, et al. Evidence of motor imagery for lower limb motor function recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2023; 102: e34663. (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)
- 追i) Shu Y, Bi MM, Zhou TT, et al. Effect of Dual-Task Training on Gait and Balance in Stroke Patients: An Updated Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2022; 101: 1148-1155. (レベル 1)
- 追j) Zhang X, Xu F, Shi H, et al. Effects of dual-task training on gait and balance in stroke patients: A meta-analysis. *Clin Rehabil* 2022; 36: 1186-1198. (レベル 1)

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) を応用した上肢機能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. 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は妥当である（推奨度 B エビデンスレベル高）。

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¹⁾。特に、課題指向型訓練²⁾、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³⁻⁵⁾。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⁵⁾。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^{追1)}。

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から、複数のメタ解析で示されている^{6, 追2, 追3, 追a, 追b)}。ロボットを用いた訓練の導入時期については、発症後3か月以内に導入した場合とそれ以後に導入した場合を比較すると、その効果には差がなかったことを示したメタ解析がある^{追3)}。

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 interface (BCI) を応用した訓練については、それを行

うことで上肢麻痺の回復の程度が大きくなることから複数のメタ解析で示されている^{追4, 追c- 追f)}。これらのメタ解析のうち2つは、BCIを応用した訓練は亜急性期もしくは慢性期のいずれの時期に導入しても、上肢麻痺を有意に回復させることを示している^{追c, 追d)}。

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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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^{追5)}。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^{追6, 追7)}。特に、没入型のバーチャルリアリティ（ヘッドマウントディスプレイを用いるなどして仮想現実を映し出す装置）の上肢麻痺に対する有効性を示すメタ解析が複数ある^{追g- 追i)}。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^{追8)}が、一方でその効果を確認できなかったメタ解析もある^{追9)}。鏡像を用いた訓練の有用性を示した報告もある²⁰⁻²²⁾。

経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) のうち、陽極刺激 (anodal tDCS) が上肢麻痺の回復を促すことが、複数のメタ解析の結果として示されている^{追j, 追k)}。また、反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が上肢麻痺を改善することも複数の RCT の結果として示されている^{28, 29, 追j)}。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^{追12, 追13)}。さらには、上肢麻痺に対する経皮的な迷走神経刺激の有用性を確認したメタ解析もある^{追l)}。

上肢麻痺に対して促通手技を反復する訓練³³⁾、末梢への振動刺激³⁴⁾、感覚刺激³⁵⁾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^{追14)}。

〔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a) Zhao M, Wang G, Wang A, et al. Robot-assisted distal training improves upper limb dexterity and function after stroke: a systematic review and meta-regression. *Neurol Sci* 2022; 43: 1641-1657. (レベル 1)
- 追b) Moggio L, de Sire A, Marotta N, et al. Exoskeleton versus end-effector robot-assisted therapy for finger-hand motor recovery in stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2022; 29: 539-550. (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)
- 追c) Xie YL, Yang YX, Jiang H, et al. Brain-machine interface-based training for improving upper extremity function after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci* 2022; 16: 949575. (レベル 1)
- 追d) Yang W, Zhang X, Li Z, et al. The effect of brain-computer interface training on rehabilitation of upper limb dysfunction after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurosci* 2022; 15: 766879. (レベル 1)
- 追e) Mansour S, Ang KK, Nair KPS, et al. Efficacy of brain-computer interface and the impact of its design characteristics on post-stroke upper-limb rehabilitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin EEG Neurosci* 2022; 53: 79-90. (レベル 1)
- 追f) Shou YZ, Wang XH, Yang GF. Verum versus sham brain-computer interface on upper limb function recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2023; 102: e34148. (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g) Jin M, Pei J, Bai Z, et al. Effects of virtual reality in improving upper extremity function after stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2022; 36: 573-596. (レベル 1)
- 追h) Hao J, He Z, Yu X, et al. Comparison of immersive and non-immersive virtual reality for upper extremity functional recovery in patients with stroke: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci* 2023; 44: 2679-2697. (レベル 1)
- 追i) Demeco A, Zola L, Frizziero A, et al. Immersive Virtual Reality in Post-Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Sensors* 2023; 23. (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j) Ahmed I, Mustafaoglu R, Rossi S, et al. Non-invasive Brain

- Stimulation Techniques for the Improvement of Upper Limb Motor Function and Performance in Activities of Daily Living After Stroke: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2023; 104: 1683-1697. (レベル 1)
- 追k) Ahmed I, Yeldan I, Mustafaoglu R. The Adjunct of Electric Neurostimulation to Rehabilitation Approaches in Upper Limb Stroke Rehabilitation: A Systematic Review With Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Neuro-modulation* 2022; 25: 1197-1214. (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)
- 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)
- 追1) Gao Y, Zhu Y, Lu X, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for motor function, mental health and activities of daily living after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94: 257-266. (レベル 1)
- 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¹⁻⁴⁾。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²⁻⁴⁾。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^{5,6)}。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⁷⁾。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⁸⁾。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^{9,10,追加)}。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¹¹⁾。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¹²⁾。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った¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。ただし、その効果はボツリヌス毒素療法よりは小さい¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。

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²¹⁾。ダントロレンナトリウムも痙縮を軽減させる²²⁾。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²³⁾。

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^{追1-追4,追b)}。反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の抗痙縮作用については複数のメタ解析がそれを検討しているが、その結果は一定ではない^{27,追5,追c,29,追d)}。局所的筋振動刺激の抗痙縮作用は複数のメタ解析によって検討されているが、一定の結論は得られていない^{追6,追7,追e)}。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^{追8)}。

【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; 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)
- 追a) Asimakidou E, Sidiropoulos C. A Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review of Guidance Techniques in the Treatment of Limb Spasticity. *Toxins* 2023; 15: 256. (レベル 1)
- 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, Balcaitiene J, Berard H, et al. Early abobotulinumtoxin (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 botulinum 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-analysis 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)
- 追b) Ou-Yang LJ, Chen PH, Lee CH, et al. Effect and Optimal Timing of Extracorporeal Shock-Wave Intervention to Patients With Spasticity After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2023; 102: 43-51. (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)
- 追c) Fan J, Fu H, Xie X, et al. The effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation on spasticity after upper motor neuron injury: A systematic review and meta-analysis. *Front Neural Circuits* 2022; 16: 973561. (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d) Huang J, Qu Y, Liu L, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation for post-stroke spasticity: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil* 2022; 36: 158-171. (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e) Zeng D, Lei W, Kong Y, et al. Effects of vibration therapy for post-stroke spasticity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Eng Online* 2023; 22: 121. (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)

2-6 疼痛

推奨

1. 中枢性疼痛に対して、プレガバリン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）。
2. ガバペンチン、ラモトリギン、アミトリプチリン、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）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. 中枢性疼痛に対して、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 エビデンスレベル中）。また、大脳皮質電気刺激（MCS）や脊髄電気刺激（SCS）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）。
4. 複合性局所疼痛症候群（肩手症候群）に対して、訓練と併用して鍼治療を行うことは勧められる（推奨度 A エビデンスレベル高）。また、少量の副腎皮質ステロイドを投与することや、通常の訓練に上肢の有酸素運動を加えることは妥当である（推奨度 B エビデンスレベル中）。

解説

プレガバリンは、脳卒中後の中枢性疼痛に有効であることが確認されており¹⁻⁴⁾、30%以上の鎮痛効果がみられることもある。しかしながら、プレガバリンを内服する際には、めまい、眠気、浮腫、体重増加などの副作用に注意する必要がある²⁾。ガバペンチン、ラモトリギン、アミトリプチリンが中枢性疼痛に有効であるとする報告があるが、いずれの検討においても対象患者数は多くない⁵⁻⁷⁾。ガバペンチンを投与する際には、めまい、傾眠、浮腫が発生しうる⁵⁾。ラモトリギンの副作用は皮膚の発疹や頭痛であり⁵⁾、アミトリプチリンは倦怠感や口渇を生じさせることがある⁵⁾。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は、中枢性疼痛の出現後1年以内に使用された場合に有効であると報告されている²⁾。中枢性疼痛に対するカルバマゼピンの有効性を明らかに示す報告はないが、臨床ではこれの鎮痛効果が確認されることもある²⁾。よって、カルバマゼピンを投与する場合には、薬剤の効果を慎重に見極めることが望ましい。

大脳皮質運動野などに対する反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）が中枢性疼痛に有効であることを示す報告がある^{2,5,8-14)}。rTMSの施行に関しては重大な有害事象の報告は少ないが¹⁰⁾、さらなる有用性の検討が必要である。

大脳運動野に刺激電極を埋め込む大脳皮質電気刺激（motor cortex stimulation : MCS）は、中枢性疼痛の改善に有効であると報告されており^{5,12)}、特に薬剤無効例においてこれの導入が明らかな鎮痛効果を示すことがある⁵⁾。脊髄電気刺激（spinal cord stimulation : SCS）も中枢性疼痛を改善させることができ^{12,16-18)}、難治性疼痛に対してこれが導入されることもある¹²⁾。視床痛に対しては、他の治療と比較して鍼治療の鎮痛効果が有意に大きいことを示したメタ解析がある^{19a)}。

複合性局所疼痛症候群（肩手症候群）に対して訓練と併用して鍼治療を行うと、上肢運動機能の改善、疼痛の軽減、日常生活動作の向上がみられることがメタ解析で示されている^{19,20b)}。少量の副腎皮質ステロイドを4週間だけ内服するよりも、それを4週間以上内服したほうが疼痛などの症状改善がより大きかった²⁰⁾。通常の訓練に上肢エルゴメーター訓練などの上肢有酸素運動を加えることで、疼痛などの症状改善がより大きくなった²¹⁾。鏡像を用いた訓練の併用²²⁾やパミドロン酸の投与²³⁾が症状改善に有効とする報告もある。

〔引用文献〕

- 1) Derry S, Bell RE, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; CD007076. (レベル1)
- 2) Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, et al. Demystifying Post-

- stroke Pain: From Etiology to Treatment. PM R 2017; 9: 63-75. (レベル2)
- 3) 種井隆文, 梶田泰一, 竹林成典, 他. 【脳卒中後疼痛 (Post-stroke Pain)】 脳卒中後疼痛 薬物治療の実際. ペインクリニック 2018; 39: 879-886. (レベル4)
 - 4) Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain 2008; 136: 150-157. (レベル2)
 - 5) Kumar B, Kalita J, Kumar G, et al. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. Anesth Analg 2009; 108: 1645-1657. (レベル3)
 - 6) Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 1989; 36: 27-36. (レベル2)
 - 7) Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001; 56: 184-190. (レベル2)
 - 8) Chen CC, Chuang YF, Huang AC, et al. The analgesic effects of non-invasive physical modalities on central post-stroke pain: a systematic review. J Phys Ther Sci 2016; 28: 1368-1373. (レベル1)
 - 9) Choi GS, Chang MC. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reducing hemiplegic shoulder pain in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. Int J Neurosci 2017; 1-7. (レベル3)
 - 10) 細見晃一, 齋藤洋一. 【脳卒中後疼痛 (Post-stroke Pain)】 脳卒中後疼痛 経頭蓋磁気刺激の効果と除痛機序. ペインクリニック 2018; 39: 889-896. (レベル4)
 - 11) Hasan M, Whiteley J, Bresnahan R, et al. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain. Neuromodulation 2014; 17: 731-736; discussion 736. (レベル4)
 - 12) 細見晃一, 清水豪士, 後藤雄子, 他. 中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション療法. PAIN RESEARCH 2018; 33: 18-25. (レベル4)
 - 13) 齋藤洋一. 【エビデンスに基づく経頭蓋磁気刺激 (TMS) 治療】 難治性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の効果と適応. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 2019; 56: 33-37. (レベル4)
 - 14) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 833-838. (レベル2)
 - 16) 上利崇, 伊達勲. 【ニューロモデュレーション技術の新たな展開】 脊髄刺激療法 Post-stroke pain に対する SCS. ペインクリニック 2014; 35: 1333-1342. (レベル4)
 - 17) 細見晃一, 齋藤洋一. 【各種疼痛に対する脊髄刺激療法】 中枢性脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法. ペインクリニック 2015; 36: 1163-1172. (レベル4)
 - 18) 上利崇. 【脳卒中後疼痛 (Post-stroke Pain)】 脳卒中後疼痛 脊髄刺激療法の方法と有用性. ペインクリニック 2018; 39: 897-904. (レベル4)
 - 追a) Li W, Chen S. Acupuncture for thalamic pain after stroke: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2023; 102: e33006. (レベル1)
 - 19) Liu S, Zhang CS, Cai Y, et al. Acupuncture for Post-stroke Shoulder-Hand Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol 2019; 10: 433. (レベル1)
 - 追b) Lei S, Dai F, Xue F, et al. Acupuncture for shoulder-hand syndrome after stroke: An overview of systematic reviews. Medicine 2022; 101: e31847. (レベル1)
 - 20) Kalita J, Misra U, Kumar A, et al. Long-term Prednisolone in Post-stroke Complex Regional Pain Syndrome. Pain Physician 2016; 19: 565-574. (レベル2)
 - 21) Topcuoglu A, Gokkaya NK, Ucan H, et al. The effect of upper-extremity aerobic exercise on complex regional pain syndrome type I: a randomized controlled study on subacute stroke. Top Stroke Rehabil 2015; 22: 253-261. (レベル2)
 - 22) Pervane Vural S, Nakipoglu Yuzer GF, Sezgin Ozcan D, et al. Effects of Mirror Therapy in Stroke Patients With Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Randomized Controlled Study. Arch Phys Med Rehabil 2016; 97: 575-581. (レベル2)
 - 23) Eun Young H, Hyeyun K, Sang Hee I. Pamidronate effect compared with a steroid on complex regional pain syndrome type I: Pilot randomised trial. Neth J Med 2016; 74: 30-35. (レベル2)

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

最近のシステム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¹⁾。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²⁻⁸⁾、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ムティックレビューがある^{追1)}。舌の抵抗運動訓練⁹⁾および呼吸筋訓練¹⁰⁻¹²⁾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^{13,14)}。開口訓練は咽頭残留を軽減させることで¹⁵⁾、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¹⁶⁾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^{追2)}。不安症状やうつ

大きいことを示したRCTもある^{追3)}。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¹⁸⁾。

反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）が嚥下障害を改善することは、複数のシステムティックレビューとメタ解析で確認されている^{19-23,追a)}。メタ解析の結果として、高頻度rTMSおよび低頻度rTMSのいずれもが、嚥下障害に有効であることが示されている^{追b,追c)}。特に、運動野咽頭筋領域に対するrTMS²⁴⁻²⁸⁾、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²⁹⁻³¹⁾。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³²⁾。また、複数のシステムティックレビューとメタ解析が経頭蓋直流電気刺激（tDCS）によって嚥下障害が改善されることを確認している^{19-21,23,追b,追d-追f)}。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³³⁻³⁶⁾。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^{追4)}。

複数のシステム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^{23,37,38,追4}。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^{24,39-45}、メタ解析でもこの効果は確認されている^{追5}。

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⁴⁹。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有意に大きくなることを示したメタ解析が複数ある^{追6,追g,追h}。

〔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 Systematic 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) Pisegna 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)
- 追a) Li H, Li L, Zhang R, et al. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation on poststroke dysphagia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int J Rehabil Res* 2022; 45: 109-117. (レベル 1)
- 追b) Tan SW, Wu A, Cheng LJ, et al. The Effectiveness of Transcranial Stimulation in Improving Swallowing Outcomes in Adults with Poststroke Dysphagia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dysphagia* 2022; 37: 1796-1813. (レベル 1)
- 追c) Hsiao MY, Choo YJ, Liu IC, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-stroke Dysphagia: A Meta-analysis of Stimulation Frequency, Stimulation Site, and Timing of Outcome Measurement. *Dysphagia* 2023; 38: 435-445. (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) Tameshlu 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)
- 追d) Lin Q, Lin SF, Ke XH, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation on Swallowing Function of Poststroke Patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2022; 101: 446-453. (レベル 1)
- 追e) Zhao N, Sun W, Xiao Z, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Poststroke Dysphagia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2022; 103: 1436-1447. (レベル 1)
- 追f) Gómez-García N, Álvarez-Barrio L, Leirós-Rodríguez R, et al. Transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia: a meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil* 2023; 20: 165. (レベル 1)
- 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 brainstem 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)
- 追g) Wang P, Ma X, Huang J, et al. Effect of acupuncture treatment on dysphagia caused by pseudobulbar paralysis after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 2257-2264. (レベル 1)
- 追h) Tang Y, Liang R, Gao W, et al. A meta-analysis of the effect of nape acupuncture combined with rehabilitation training in the treatment of dysphagia after stroke. *Medicine* 2022; 101: e31906. (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. 失語症に対して、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. 失語症に対して、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. 失語症に対して、健側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. 失語症に対して、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^{1,2)}。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³⁾。

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^{1,2,4-6)}。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^{5,7,8)}。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⁹⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾や特別な教

育を受けたボランティア¹²⁾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¹³⁻¹⁵⁾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¹⁶⁾。

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⁵⁾、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¹⁷⁾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^{6,16,18,19)}。

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²¹⁻²⁴⁾。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²¹⁾。

失語症に対する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報告されている。これらのいずれもが、健側大脳への低頻度 rTMS が呼称などの言語機能を有意に改善させることを示している^{追2,追3,31,32,追4,追5,追a-追c}。

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^{追6}。

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^{追7,追8,追c}。

失語症に対する言語聴覚訓練に鍼治療を併用することで発語、理解、呼称、復唱などの言語機能の回復が有意に大きくなることを示したメタ解析が複数ある^{追d-追f}。

薬物療法としては、ピラセタム³⁷⁻⁴⁰、ガラントミン⁴¹、レボドパ⁴²、メマンチン^{43,44}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^{45,46}。

〔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, Streiffau 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) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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a) Kiehl A, Patterson D, Chou YH. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treating stroke aphasia: Systematic review and meta-analysis. Clin Neurophysiol 2022; 140: 196-227. (レベル 1)
- 追b) Gholami M, Pourbaghi N, Taghvatalab S. Evaluation of rTMS in patients with poststroke aphasia: a systematic review and focused meta-analysis. Neurol Sci 2022; 43: 4685-4694. (レベル 1)
- 追c) Ding X, Zhang S, Huang W, et al. Comparative efficacy of non-invasive brain stimulation for post-stroke aphasia: A net-

- work meta-analysis and meta-regression of moderators. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 140: 104804. (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)
- 追d) Sang B, Deng S, Zhai J, et al. Does acupuncture therapy improve language function of patients with aphasia following ischemic stroke? A systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation* 2022; 51: 231-245. (レベル 1)
- 追e) Feng S, Tang M, Huang G, et al. Comparison of the efficacy of acupuncture-related Therapies for post-stroke motor aphasia: A Bayesian network meta-analysis. *Front Neurol* 2022; 13: 992079. (レベル 1)
- 追f) Zhou D, Liang R, Zhu L, et al. A meta-analysis of functional recovery of aphasia after stroke by acupuncture combined with language rehabilitation training. *Medicine* 2023; 102: e36160. (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. 全般的な認知機能障害に対して、有酸素運動などの運動療法、バーチャルリアリティを用いた訓練、コンピュータを用いた訓練、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）。
3. 半側空間無視に対して、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）。
4. 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）。
5. 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）。
6. 失行に対して、戦略的訓練や身振り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）。

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¹⁾。

脳卒中後の全般的な認知機能障害に対しては、様々な訓練や治療が試みられている。有酸素運動などの運動療法を行うことで、全般的な認知機能が改善することがメタ解析の結果などとして報告されている^{55-58, 追a, 追b)}。バーチャルリアリティを用いた訓練を行うことで、Mini Mental State Examination（MMSE）もしくはMontreal Cognitive Assessment（MoCA）の点数改善の程度が通常の認知訓練よりも有意に大きくなることを示したメタ解析がある^{追c, 追d)}。コンピュータを用いた訓練によって全般的な認知機能が改善することが複数のメタ解析によって示されている^{追e, 追f)}。複数のメタ解析が、高頻度もしくは低頻度反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）を適用することで全般的認知機能が改善することを報告している^{追g-追j)}。通常の認知訓練に

鍼治療を併用することで、MMSEもしくはMoCAの点数改善が有意に大きくなることを示したメタ解析もある^{追k, 追l)}。

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¹¹⁾。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¹²⁻¹⁴⁾が多い。近年になり、theta burst stimulationを含む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メタ解析の結果としても報告されており^{15-21, 追m-追o)}、視覚探索訓練¹⁶⁾、プリズム眼鏡を用いた訓練^{22, 23)}の有効性も確認されている。また、鏡像を用いた訓練^{24, 25, 追p)}、冷水・振動・電気刺激を用いた訓練²⁶⁻³⁰⁾、アイパッチを用いた訓練^{31, 32)}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^{16, 33)}。

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、その長期的な改善を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³⁴⁾。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³⁵⁾。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^{追1)}。

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³⁶⁾。コンピュータを用いた訓練³⁷⁻³⁹⁾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)⁴⁰⁾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⁴¹⁾や、身体活動や余暇活動の有用性⁴²⁾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⁴³⁾。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^{追2)}。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⁴⁴⁾。

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報告がある^{51-54, 追1)}。

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^{45, 46)}のみならず、ADLも向上させる⁴⁷⁾。身振りを用いた訓練も、失行症状とADLを改善する⁴⁸⁾。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⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。

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」の項を参照すべきである。

〔引用文献〕

- 1) 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)
- 追a) Li X, Geng D, Wang S, et al. Aerobic exercises and cognitive function in post-stroke patients: A systematic review with meta-analysis. *Medicine* 2022; 101: e31121. (レベル 1)
- 追b) Li W, Luo Z, Jiang J, et al. The effects of exercise intervention on cognition and motor function in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2023; 44: 1891-1903. (レベル 1)
- 追c) Chen X, Liu F, Lin S, et al. Effects of Virtual Reality Rehabilitation Training on Cognitive Function and Activities of Daily Living of Patients With Poststroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2022; 103: 1422-1435. (レベル 1)
- 追d) Lin C, Ren Y, Lu A. The effectiveness of virtual reality games in improving cognition, mobility, and emotion in elderly post-stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2023; 46: 167. (レベル 1)
- 追e) Zhou Y, Feng H, Li G, et al. Efficacy of computerized cognitive training on improving cognitive functions of stroke patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Pract* 2022; 28: e12966. (レベル 1)
- 追f) Nie P, Liu F, Lin S, et al. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2022; 31: 1136-1148. (レベル 1)
- 追g) Li KP, Sun J, Wu CQ, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res* 2023; 439: 114229. (レベル 1)
- 追h) Xu WW, Liao QH, Zhu DW. The effect of transcranial magnetic stimulation on the recovery of attention and memory impairment following stroke: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother* 2022; 22: 1031-1041. (レベル 1)
- 追i) Xie H, Luo S, Xiong D, et al. Efficacy and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Memory Disorder: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Integr Neurosci* 2023; 22: 131. (レベル 1)
- 追j) Chen X, Liu F, Lyu Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) impacts activities of daily living of patients with post-stroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2023; 44: 2699-2713. (レベル 1)
- 追k) Zhuo P, Huang L, Lin M, et al. Efficacy and safety of acupuncture combined with rehabilitation training for poststroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023; 32: 107231. (レベル 1)
- 追l) Wang ZZ, Sun Z, Zhang ML, et al. Systematic review and meta-analysis of acupuncture in the treatment of cognitive impairment after stroke. *Medicine* 2022; 101: e30461. (レベル 1)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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; 7: 187. (レベル 2)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Koch G, Bonni S, Giacobbe V, et al. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012; 78: 24-30. (レベル 3)
- 19) Mylius 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)
- 20) 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)
- 21) 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)

- 追m) Yang FA, Lin CL, Cho SY, et al. Short- and Long-Term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Poststroke Visuospatial Neglect: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2023; 102: 522-532. (レベル 1)
- 追n) Li L, Huang H. Noninvasive neuromodulation for unilateral neglect after stroke: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci* 2022; 43: 5861-5874. (レベル 1)
- 追o) Houben M, Chettouf S, Van Der Werf YD, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of unilateral neglect in stroke patients: A systematic review and best evidence synthesis. *Restor Neurol Neurosci* 2021; 39: 447-465. (レベル 1)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 追p) Zhang Y, Xing Y, Li C, et al. Mirror therapy for unilateral neglect after stroke: A systematic review. *Eur J Neurol* 2022; 29: 358-371. (レベル 1)
- 26) 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)
- 27) Kerkhoff G, Schenk T. Rehabilitation of neglect: an update. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1072-1079. (レベル 3)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) Saevarsson 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)
- 31) 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)。また、認知行動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)。
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) を行うことは妥当である (推奨度 B エビデンスレベル高)。

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¹⁾、発症 1 年後まで症状が継続することも少なくない²⁻⁴⁾。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⁵⁻⁷⁾。PSD が存在する場合、日常生活動作 (ADL)⁸⁻¹⁰⁾ や認知機能¹⁰⁻¹²⁾ 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¹⁴⁾、社会参加を阻害する¹⁵⁾。

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^{16,17,追1)}。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)¹⁸⁾ やエスシタロプラム¹⁹⁾、三環系抗うつ薬であるノルトリプチリン²⁰⁾、トラゾドン²¹⁾ 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^{追2,追a)}。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²²⁻²⁴⁾。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)²⁶⁾ やミルナシプラン²⁷⁾ 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^{21,24,28,29)} や認知機能^{11,30)} が有意に改善し、これらの改善は長期的に維持される³⁰⁾。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³³⁾。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³⁴⁾、HMG-CoA 還元酵素阻害薬^{35,36)}、ガストロジン (天然のフェノール)³⁷⁾ 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³⁸⁾。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^{39,40)}。

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⁴¹⁾。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⁴²⁾。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⁴³⁾、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^{追3)}。

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^{44,45)}。認知行動療法がPSDに有効であることを示したメタ解析もある^{追b)}。

鍼治療によってPSDが改善されることが、複数のメタ解析によって示されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。抗うつ薬と比較して、鍼治療のほうが治療効果がより大きいことを示した報告もある^{追c,追d)}。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^{追4)}。

反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS)^{50-52,追a,追b)} や経頭蓋直流電気刺激 (tDCS)^{53,追e-追g)} をPSDに対して適用することで、うつ症状が有意に改善することを示した複数のメタ解析がある。

〔引用文献〕

- 1) 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)
- 2) Limapai 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)
- 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Wiart 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)
- 19) 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)
- 20) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984; 1: 297-300. (レベル 2)
- 21) 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)
- 追a) Kalbouneh HM, Toubasi AA, Albustanji FH, et al. Safety and Efficacy of SSRIs in Improving Poststroke Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e025868. (レベル 1)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treat-

- ment trial. *Stroke* 2000; 31: 1482-1486. (レベル 3)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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 Husseini 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)
- 追b) Ahrens J, Sho R, Blackport D, et al. Cognitive-behavioral therapy for managing depressive and anxiety symptoms after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2023; 30: 368-383. (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c) Lam CW, Li HJ, Guo J, et al. Acupuncture for post-stroke depression: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2023; 23: 314. (レベル 1)
- 追d) Jiang W, Jiang X, Yu T, et al. Efficacy and safety of scalp acupuncture for poststroke depression: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2023; 102: e34561. (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マティック・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)
- 追e) Yanyu S, Ying L, Kexin L, et al. Non-invasive brain stimulation for treating post-stroke depression: A network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023; 38: e5941. (レベル 1)
- 追f) Shen Y, Cai Z, Liu F, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation as Treatment of Poststroke Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurologist* 2022; 27: 177-182. (レベル 1)
- 追g) Li Y, Li HP, Wu MX, et al. Effects of transcranial direct current stimulation for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2022; 142: 1-10. (レベル 1)

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）。
4. 脳卒中後の不安症状に対して、認知行動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）。

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¹⁾。

脳卒中後アパシー（post-stroke apathy : PSA）は脳卒中の全経過中に9～28%²⁻⁵⁾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³⁾、PSAの発症は認知機能やADLにも影響を与える^{3,4,6)}。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⁷⁾。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⁸⁾。

脳卒中発症後1年間において、不安症状は47%にみられた⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。水中での身体活動も不安症状を有意に改善させている¹²⁾。認知行動療法が不安症状を有意に改善させることを示したメタ解析がある^{追a)}。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が不安症状に有効であることを示したメタ解析があるが、本邦では保険適用外である^{追b)}。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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^{追1)}、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 Poststroke 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 Depression 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)
- 追a) Ahrens J, Shao R, Blackport D, et al. Cognitive-behavioral therapy for managing depressive and anxiety symptoms after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 2023; 30: 368-383. (レベル 1)
- 追b) Kalbouneh HM, Toubasi AA, Albustanji FH, et al. Safety and Efficacy of SSRIs in Improving Poststroke Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e025868. (レベル 1)
- 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)