

I. 腦卒中一般

概 説

日本人の死亡原因として、脳卒中は癌、心疾患について第3位であり、1980年以降この順位は変化していない¹⁾。しかし、脳卒中は寝たきりになる疾患の第1位であることや、心筋梗塞の発症率と比べても、脳卒中の発症率は3～10倍であり^{2, 3)}、わが国において脳卒中の予防と治療が重要であることは疑いのないところである。欧米諸国と比べて、日本で脳卒中の多い原因としては、食塩摂取量が多く脂質摂取が少ないなど食生活の違いがあげられる。日本人の食塩摂取量は1日12g程度であり、米国などと比べて明らかに多い^{4, 5)}。食塩の過剰摂取は高血圧と関係があり、高血圧は脳卒中の最大の危険因子とされている。特に食塩感受性高血圧は夜間高血圧と関連が深く脳卒中のリスクが高い可能性がある⁶⁾。

しかし、日本人では食塩感受性高血圧より食塩非感受性高血圧の頻度がやや高い。最近では食生活の欧米化で、脂質の摂取量が増えたことなどにより、特に男性で肥満の割合が増加しており⁷⁾、日本の脳卒中のタイプも以前とは変化しラクナ梗塞が減少し、アテローム血栓性梗塞が増加してきている^{2, 8)}。さらに、最も増加したのは心原性脳塞栓症であることに留意する必要がある。これは心房細動が加齢とともに直線的に増加していることから、急速な高齢化が関与しているものと推測される^{8, 9)}。日本脳卒中データバンクに登録された47,782例の解析では脳卒中の病型別頻度は、一過性脳虚血発作(TIA)5.8%、アテローム血栓性梗塞24.1%、ラクナ梗塞22.7%、心原性脳塞栓症19.2%、その他の脳梗塞5.1%、高血圧性脳出血13.7%、脳出血(その他)3.0%、クモ膜下出血6.4%となっている¹⁰⁾。わが国ではラクナ梗塞と高血圧性脳出血は欧米と比べるとまだ多いが、以前のデータと比べるとラクナ梗塞や高血圧性脳出血は減少している^{2, 11)}。

脳卒中の危険因子としては、年齢¹²⁾、男性¹²⁾、高血圧^{13, 14)}、糖尿病^{15, 16)}、脂質異常¹⁷⁾、喫煙¹⁸⁾、心房細動¹⁹⁾、大量飲酒などがあるが、発症予防、再発予防ともに高血圧のコントロールが最も重要と考えられている。また様々な大規模研究によって、収縮期血圧160mmHg、拡張期血圧95mmHg程度から介入して高血圧を治療することにより、脳卒中の発症を低下させることが示されている。脳卒中の再発予防や糖尿病などの危険因子を有する患者の降圧療法については、『高血圧治療ガイドライン』でも積極的な降圧療法が推奨されている。しかし、わが国で行われた収縮期血圧が160mmHg以上の高齢高血圧患者(65～85歳)4,418人を対象としたCa拮抗薬介入試験のJATOS (The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)では140mmHg以下の厳密管理群と140～159mmHgの緩やか管理群で脳血管系疾患発症率および総死亡率に有意差はなかったことが報告されている²⁰⁾。

また、最近心筋梗塞だけでなく脳梗塞の危険因子としても、メタボリックシンドロームが注目されている。メタボリックシンドロームにより、動脈硬化を起こす機序なども解明されているが²¹⁾、その診断基準については、特に腹囲基準など内臓脂肪蓄積の判定基準で欧米と異なっており、議論があるところである。

脳卒中の治療においては、2005年10月に遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター(recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA)がわが国でも認可され、脳梗塞の治療が大きく変化したといえる。わが国でも承認以後33か月で約13,000例に使用されており、使用成績調査によると欧米での使用成績とほぼ同等な有効性であることが確認されている。rt-PAを使用するためのガイドラインは、ほぼ完成されており、プロトコールに準じて使用することが出血などの重篤な合併症を低下させると考えられている。現在はrt-PAの使用には発症後3時間以内という制限があるが、CTではなくMRIによるDiffusion/Perfusion mismatchなどのより詳細な診断を用いることにより、3時間から6時間の症例でも3時間以内と同等の成績が得られたという報告もみられるようになった²²⁾。

脳卒中急性期の全身管理に関して、呼吸管理、合併症の管理などについては、比較対照試験が行われ難いことから、国際的にも新たなエビデンスが少なく、米国の脳卒中治療ガイドラインをみても変更は少ない²³⁾。脳卒中直後の高血圧に対する治療についても、t-PAの使用を考慮する場合には、ほぼ確立されているが²³⁾、その他の場合は、やはりエビデンスが少ない。しかし脳梗塞発症1日後にアンジオテンシンⅡタイプⅠ受容体阻害薬(AT1 blocker)であるカンデサルタンを使用した試験²⁴⁾なども行われるなど、徐々にエビデンスが蓄積されつつあるところもある。

Stroke Unitについては、脳卒中治療においてメタアナリシスでも有用性が示されており²⁵⁻²⁷⁾、欧米では広く普及している。日本ではICU的なSCUが医療保険で加算が認められているが、設備やスタッフの施設基準の厳しさに比して点数が低く、脳卒中診療施設の3%以下と、ほとんど普及していない。このようなハードに重点をおいた基準でなく、欧米のように脳卒中をチームで治療するための機能的なユニットというソフト重視の基準に変えるべきである。また、rt-PA治療のtriageに認定看護師が参加できるようにすべきであろう。遅ればせながら日本でも2008年度から脳卒中・リハビリテーション認定看護師コースが新設された。日本脳卒中学会としても早く、多くの認定看護師を育ててチーム医療を推進していく必要がある。

引用文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 日本人の平均余命 平成18年簡易生命表. 報道発表資料 2007 [internet]. 東京: 厚生労働省 [cited 2009 Feb 10]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life06/index.html>
- 2) Shinohara Y. Regional differences in incidence and management of stroke - is there any difference between Western and Japanese guidelines on antiplatelet therapy? *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 21 Suppl 1 : 17-24
- 3) 篠原幸人. 【インターベンション時代の脳卒中学 超急性期から再発予防まで】序文. *日本臨床* 2006 ; 64(増刊7 インターベンション時代の脳卒中学(上)) : 1-5
- 4) Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988 ; 297 : 319-328

- 5) Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, Fujita Y, Yoshida Y, Mikawa K, et al. Trends in blood pressure and urinary sodium and potassium excretion in Japan : reinvestigation in the 8th year after the Intersalt Study. *J Hum Hypertens* 1999 ; 13 : 735-741
- 6) Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996 ; 28 : 139-142
- 7) 循環器病予防研究会監修. 完全収録第5次循環器疾患基礎調査結果：循環器疾患の実態を数字で見る. 東京：中央法規出版；2003
- 8) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 2006 ; 66 : 1539-1544
- 9) Kobayashi S. International experience in stroke registry : Japanese Stroke Databank. *Am J Prev Med* 2006 ; 31(6 Suppl 2) : S240-S242
- 10) 小林祥泰, 大櫛陽一. 脳卒中データバンク2009. 東京：中山書店；2009
- 11) 清原裕. 【脳血管障害の全て】 脳血管障害の疫学. *神経内科* 2003 ; 58(Suppl.3) : 1-10
- 12) 藤島正敏. 日本人の脳血管障害. *日本内科学会雑誌* 1996 ; 85 : 1407-1418
- 13) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982 ; 13 : 62-73
- 14) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-838
- 15) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987 ; 257 : 949-952
- 16) Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke : a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991 ; 22 : 312-318
- 17) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. 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
- 18) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989 ; 298 : 789-794
- 19) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 1991 ; 22 : 983-988
- 20) JATOS. JATOS結果速報 [internet]. 大阪：Shionogi & Co., Ltd [cited 2008 Sep 5]. Available from : <http://www.jatos.jp/result/index.html>
- 21) Sowers JR. Recommendations for special populations : diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2003 ; 16(11 Pt 2) : 41S-45S
- 22) Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows : an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007 ; 38 : 2640-2645
- 23) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007 ; 38 : 1655-1711
- 24) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*

2003 ; 34 : 1699-1703

- 25) Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. BMJ 1997 ; 314 : 1151-1159
- 26) Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit : a randomized pilot study. Stroke 2003 ; 34 : 101-104
- 27) Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002(1) : CD000197

1. 脳卒中一般の管理

1-1. 脳卒中超急性期の呼吸・循環・代謝管理 (1) 呼吸

推奨

1. 低酸素血症が明らかでない軽症から中等症の脳卒中患者に対して、ルーチンに酸素を投与することが有用であるという科学的根拠はない(グレードC2)。
2. 意識障害の原因の一つが呼吸障害と考えられ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を行うことが望ましい(グレードC1)。

●エビデンス

発症後24時間以内の脳卒中患者に100%酸素3L/分を入院後24時間投与しても、1年間の生存率は対照と差がなかった。また機能障害スコアなどの改善度にも差がなかった。しかし、有意ではないが、重症の脳卒中では酸素投与群のほうが生存率がやや良かった。重症の脳卒中患者に対する酸素投与について結論を出すには、さらに研究が必要である¹⁾(IIa)。脳卒中により脳ヘルニアを起こすような例では、人工呼吸器を装着しても予後は不良である²⁾(IV)。

引用文献

- 1) Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. Stroke 1999 ; 30 : 2033-2037
- 2) Berrouschot J, Rossler A, Koster J, Schneider D. Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. Crit Care Med 2000 ; 28 : 2956-2961

1. 脳卒中一般の管理

1-1. 脳卒中超急性期の呼吸・循環・代謝管理
(2) 血圧

推 奨

1. 脳卒中発症直後の高血圧に対する管理は、高血圧性脳症、クモ膜下出血が強く疑われる場合以外は病型診断が確定してから行って良い。また降圧薬を使用する前に、痛み、嘔気、膀胱の充満などにより血圧が上昇しているのではないかを検討すべきである。一方、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べきである(グレードC1)。
2. 脳梗塞急性期では、収縮期血圧>220mmHgまたは拡張期血圧>120mmHg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、慎重な降圧療法が推奨される(グレードC1)。
3. 血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧>185mmHgまたは拡張期血圧>110mmHg以上の場合に、静脈投与による降圧療法が推奨される(グレードB)。

注1：脳出血については「Ⅲ. 脳出血 2-2. 血圧の管理」p138を参照。

●エビデンス

脳卒中発症初期の高血圧は3週目と24週目の予後不良に影響した¹⁾(IIa)。しかしnimodipine(本邦未承認)治療群はプラセボに比して有意に血圧を下げたが、nimodipine高用量群では拡張期血圧の低下と神経スコアの悪化が相関した($\beta = 0.49, p = 0.048$)とのデータもある。高用量群で拡張期血圧が20%以上低下した例では、死亡や重度後遺症が多かったが、一方、収縮期血圧との相関は認められなかったとの報告²⁾がある(IIa)。

Ca拮抗薬の経口、または静注は24~72時間後の血圧を有意に低下させた。β遮断薬は24~72時間後の拡張期血圧のみ低下させた。アンジオテンシン変換酵素阻害薬とプロスタサイクリンによる血圧低下はコントロールと比べて有意ではなかった。経口Ca拮抗薬とβ遮断薬は24~72時間後の脈拍数を有意に下げた。一方、プロスタサイクリンは有意に24~72時間後の脈拍を上げた。どの薬剤も予後に影響を与えなかったが、β遮断薬は24時間以内の致命的イベントを増加させた(オッズ比1.77、95%CI 1.05~3.00)³⁾(Ia)。

脳卒中急性期の血圧上昇は、脳卒中そのものに対するストレス、膀胱の充満、嘔気、痛み、以前から存在する高血圧、低酸素血症、頭蓋内圧亢進などによる2次的な影響で起こる可能性がある^{4, 5)}(III)。また収縮期の高血圧は、降圧薬の投与なしで24時間以内に平均 $28 \pm 11\%$ 低下したとする報告がある⁶⁾(IIb)。

米国心臓協会/米国脳卒中協会のガイドラインでは、専門家の意見として収縮期血圧>220mmHg、または拡張期血圧>120mmHgは降圧療法が推奨されるとしている⁷⁾(IV)。

収縮期血圧>185mmHgまたは拡張期血圧>110mmHgは経静脈的血栓溶解療法の禁忌とされている⁷⁾(IV)、⁸⁾(Ib)。

脳梗塞発症後1日目からと、7日以降からアンジオテンシンⅡタイプⅠ受容体阻害薬であるカンデサルタンを投与した群を比較したACCESS studyでは、1日後から投与した群のほうが12か月後の死亡率と血管イベントを有意に低下させた。しかし7日目までの期間においても両群における血圧に差はなかった⁹⁾(Ib)。

引用文献

- 1) Ahmed N, Wahlgren NG. High initial blood pressure after acute stroke : factors influencing and implication to outcome. *Cerebrovasc Dis* 2000 ; 10(Suppl 2) : 93
- 2) Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000 ; 31 : 1250-1255
- 3) Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4) : CD002839
- 4) Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension* 1994 ; 23 : 131-136
- 5) Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke : a two-edged sword? *Neurology* 2003 ; 61 : 1030-1031
- 6) Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003 ; 61 : 1047-1051
- 7) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007 ; 38 : 1655-1711
- 8) Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998 ; 29 : 1504-1509
- 9) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003 ; 34 : 1699-1703

1. 脳卒中一般の管理

1-1. 脳卒中超急性期の呼吸・循環・代謝管理 (3) 栄養

推奨

1. 高血糖または低血糖はただちに是正すべきである(グレードB)。
2. 低栄養例では十分なカロリーや蛋白質などの補給が推奨される(グレードB)。

●エビデンス

糖尿病の既往がない例で、急性期の高血糖は予後不良の要素となる¹⁾(IIa)。ラクナ梗塞以外の脳梗塞では高血糖は臨床症候を悪くする²⁾(IIa)。入院時に低栄養があり、嚥下障害がない例では、経腸補助食で通常の食事よりも多くカロリーや蛋白質を摂取したほうが予後が良い傾向にある³⁾(Ib)。

入院時の高血糖は、血栓溶解療法施行を含む虚血性脳卒中患者の予後不良因子である^{1, 4)}(IIa)。

入院時の低栄養は、肺炎などの合併症を有意に増加させ、また入院1週間後の低栄養も独立した予後不良因子であった⁷⁾(IIb)。

引用文献

- 1) Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol 1985 ; 42 : 661-663
- 2) Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Neurology 1999 ; 52 : 280-284
- 3) Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. A randomized, controlled, a single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998 ; 22 : 315-319
- 4) Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology 2002 ; 59 : 669-674
- 5) Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis : risk stratification in relation to time to reperfusion. Stroke 2004 ; 35 : 2493-2498
- 6) Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. Stroke 2004 ; 35 : 1903-1907
- 7) Yoo SH, Kim JS, Kwon SU, Yun SC, Koh JY, Kang DW. Undernutrition as a predictor of poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. Arch Neurol 2008 ; 65 : 39-43

1. 脳卒中一般の管理

1-1. 脳卒中超急性期の呼吸・循環・代謝管理 (4) 抗脳浮腫療法

推奨

1. 高張グリセロール静脈内投与は、脳卒中一般の急性期の死亡を減らすが、治療効果はそれほど大きくなく、長期的予後や機能予後に関する効果は明らかではない。本療法は頭蓋内圧亢進を伴う重篤な脳卒中の急性期に推奨される(グレードB)。
2. マンニトールは脳卒中急性期に有効とする明確な根拠はない(グレードC1)。
3. 副腎皮質ホルモン投与が脳卒中急性期に有効であるという明確な根拠はない(グレードC2)。

●エビデンス

10件の臨床試験のメタアナリシスで、482例のグリセロール投与群、463例の対照群を比較し、グリセロールは脳卒中急性期の死亡を有意ではないがわずかに減少させ(オッズ比0.78、95%CI 0.58~1.06)、虚血性脳血管障害に限れば有意に死亡を減少させることが示された¹⁾(オッズ比0.65、95%CI 0.44~0.97)(Ia)。しかし、長期的な転帰に関しては有意な差はなかった¹⁾(オッズ比0.98、95%CI 0.73~1.31)。機能予後に関する効果は明らかでなかった。マンニトールの有効性については検討する根拠に欠ける²⁾(IV)。副腎皮質ホルモンは、計453例を対象とした7件の臨床試験のメタアナリシスで、1年以内の死亡(オッズ比1.08、95%CI 0.68~1.72)、機能予後にも差を生じさせなかった³⁾(Ia)。

引用文献

- 1) Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000(4) : CD000096
- 2) Bereczki D, Liu M, Prado GF, Fekete I. Cochrane report : A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. Stroke 2000 ; 31 : 2719-2722
- 3) Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002(2) : CD000064

1. 脳卒中一般の管理

1-2. 合併症対策

(1) 合併症一般(特に感染症)

推奨

1. 脳卒中は一般に呼吸器感染、尿路感染、転倒、皮膚損傷など急性期合併症の頻度が高く、発症前から機能障害がある例、重症脳卒中既往例や、高齢者例に特に合併症が多い。合併症があると死亡率のみならず機能的転帰も悪くなるので積極的に合併症予防と治療に取り組むことが推奨される(グレードB)。
2. 急性期から理学療法や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に推奨される(グレードB)。

●エビデンス

脳卒中急性期では合併症の頻度は高い¹⁻³⁾(Ⅲ)。

脳卒中後30か月の観察期間では脳卒中再発(9%)、痙攣(3%)、尿路感染症(24%)、呼吸器感染症(22%)、その他の感染症(19%)、転落(25%)〔そのうち重篤な外傷(5%)〕、褥瘡(21%)、深部静脈血栓症(2%)、肺塞栓症(1%)、肩の痛み(9%)、その他の痛み(34%)、うつ状態(16%)、不安(14%)、感情失禁(12%)、錯乱(56%)が報告され、既に機能障害を持っていた重症脳卒中の高齢者に合併症が多かった^{2, 3)}(Ⅲ)。3か月後の死亡の半数は合併症に起因するものであり、合併症があると死亡率のみならず機能的転帰も悪くなる¹⁾(Ⅲ)。合併症の特徴と時期を知っておくことと、危険度の高い患者の認識は有用であり²⁾(Ⅲ)、急性期から理学療法や深呼吸などを積極的に行うことで肺炎の発症を少なくすることができる⁴⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke : experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. Stroke 1998 ; 29 : 447-453
- 2) Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. Stroke 1996 ; 27 : 415-420
- 3) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, et al. Medical complications after stroke : a multicenter study. Stroke 2000 ; 31 : 1223-1229
- 4) Raicevic R, Jovicic A, Marenovic T, Jevdjic J, Surbatovic M, Markovic L, et al. The early physical therapy in patients with ischemic brain disease in prevention of bacterial complications. Eur J Neurol 2000 ; 7(Suppl 3) : 98-99

1. 脳卒中一般の管理

1-2. 合併症対策 (2) 消化管出血

推奨

高齢や重症の脳卒中患者では特に消化管出血の合併に注意し、抗潰瘍薬(H₂受容体拮抗薬)の予防的静脈内投与が推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

急性期脳卒中の3%が消化管出血を起こし、その半数は重症であった。高齢者、重症の脳卒中中で特に多い傾向であった。抗血栓薬の使用は有意な危険因子ではなかった。消化管出血を起こした例の予後は不良である¹⁾(Ⅲ)。

脳卒中や頭部外傷などを含めた救急症例における消化管出血に対するH₂受容体拮抗薬には有効性が示されているが^{2,6)}(Ⅲ)、脳卒中症例のみを対象とした報告はない。

一方、6時間毎のスクラルファート1gの内服の、脳出血急性期における胃出血の予防に関しては、プラセボと有意差はなく、また8時間毎のH₂受容体拮抗薬ラニチジン50mgの静注にも、有効性はみられなかった⁷⁾(Ib)。

注：本邦では現在、H₂受容体拮抗薬の注射薬(シメチジン、ファモチジン、ラニチジン)のみ保険適応がある。

引用文献

- 1) Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP. Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. *Stroke* 1996 ; 27 : 421-424
- 2) 大塚敏文, 八木義弘, 島崎修次, 他. 脳血管障害・頭部外傷による胃酸分泌亢進に対するファモチジン(F)注の抑制効果の検討 プラセボ(P)を対照とした二重盲検比較試験. *診療と新薬* 1991 ; 28 : 1-12
- 3) 天羽敬祐, 大塚敏文, 角田幸雄, 他. 救急患者の過大侵襲ストレスによる胃酸分泌亢進に対するRanitidine注射液の臨床用量および有用性に関する予備的検討. *臨床成人病* 1993 ; 23 : 243-258
- 4) 石山憲雄, 永田淳二, 佐野公俊. 脳血管障害に合併せる中枢性消化管出血に対するcimetidineの効果 とくに予防効果について. *救急医学* 1984 ; 8 : 1705-1709
- 5) 高倉公朋, 土田富穂, 淵之上徳郎, 他. 術後胃酸分泌に対するシメチジン注の抑制効果の検討. *新薬と臨床* 1991 ; 40 : 2237-2246
- 6) 杉山貢, 芦川和高, 上田守三, 他. 救急領域における過大侵襲ストレス状態下でのシメチジンの胃酸分泌抑制効果. *消化器科* 1991 ; 15 : 289-299
- 7) Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK, Srivastava M. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurol Sci* 2005 ; 239 : 5-10

1. 脳卒中一般の管理

1-2. 合併症対策
(3) 発熱

推奨

1. 脳卒中急性期の体温上昇時は、解熱薬投与による体温下降が推奨される(グレードC1)。
2. 脳卒中(特に脳梗塞)急性期の治療的低体温が有効であるという根拠は現段階ではまだない(グレードC1)。

●エビデンス

脳卒中急性期中枢性高熱は予後不良の因子である¹⁾(Ia)。

低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、有効性の検討が未だ十分になされていない²⁵⁾(Ia-III)。

急性期脳卒中におけるアセトアミノフェンによる軽度低体温療法では臨床的効果はみられない⁶⁾(Ib)。

引用文献

- 1) Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. Stroke 2000 ; 31 : 410-414
- 2) Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2) : CD001247
- 3) Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid) : an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. Stroke 2001 ; 32 : 1847-1854
- 4) Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 1998 ; 29 : 2461-2466
- 5) Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling : A case-control study : the Copenhagen Stroke Study. Stroke 2000 ; 31 : 2251-2256
- 6) Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P, Villar-Cordova CE, Chalela JA, Krieger DW, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke : a randomized clinical trial. Stroke 2002 ; 33 : 130-134

1. 脳卒中一般の管理

1-3. 対症療法

(1) 痙攣

推奨

1. 痙攣は急性期の死亡に関係する独立した因子であり、皮質を含む大きな出血性梗塞を有する高齢患者では、数日間の予防的治療をしても良い(グレードC1)。
2. 14日以上経ってから痙攣が起こった例では繰り返す可能性が高く、将来、症候性てんかんになる可能性があり、継続的な治療が推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

脳卒中後痙攣はまれではない。出血性脳卒中^{1,3)}、病巣が皮質を含んでいること^{1,3)}、高齢²⁾、錯乱²⁾、大きな病巣²⁾、頭頂側頭葉の損傷²⁾、神経学的・内科的合併症²⁾がその危険因子として示されている(Ⅲ)。痙攣は入院中の死亡に関する独立した因子でもある²⁾(Ⅲ)。痙攣再発は遅発性(14日以降)のものに多い^{1,4,5)}(Ⅲ)。早発性(14日以内)のものは再発する率は低く^{1,4,5)}、予後に影響しなかった⁵⁾(Ⅲ)。治療の問題は未解決であるが、頭頂葉を侵す大きな出血性梗塞の高齢患者は数日間予防的な治療を考慮しても良い²⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke : a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000 ; 57 : 1617-1622
- 2) Arboix A, Comes E, Massons J, Garcia L, Oliveres M. Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. Neurology 1996 ; 47 : 1429-1435
- 3) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol 1990 ; 47 : 157-160
- 4) Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B, et al. Seizures and epilepsy following strokes : recurrence factors. Eur Neurol 2000 ; 43 : 3-8
- 5) Dhanuka AK, Misra UK, Kalita J. Seizures after stroke : a prospective clinical study. Neurol India 2001 ; 49 : 33-36

1. 脳卒中一般の管理

1-3. 対症療法

(2) 嚥下障害

推奨

1. 嚥下障害が疑われる患者では嚥下造影検査(VF検査)の施行が望ましいが、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る(グレードB)。
2. 検査の結果、誤嚥の危険が高いと判断されれば、適切な栄養摂取方法および予防を考慮することが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

脳幹部、多発性梗塞、広範囲の梗塞などは、嚥下障害の高危険群である¹⁾。嚥下の障害は誤嚥性肺炎を引き起こし、予後を不良にするので、食事を開始するにあたっては適切な評価が重要である。嚥下造影検査(VF検査：videofluoroscopic swallow examination)は誤嚥の評価方法として確立されているが^{2, 3)} (IIa)、X線透視下で行わなければならないなど手技が複雑な点もある。水飲みテストは、嚥下造影検査と比べても、比較的感度が高くベッドサイドで簡便にできる検査として有用である⁴⁾ (IIb)。その他唾液の嚥下、半固形食、水と段階的に嚥下機能を評価していく方法も考案されている⁵⁾。検査の結果、誤嚥の危険が高いと判断されれば、適切な食物形態または摂取方法を考慮することが必要である^{1, 5)}。

L-酒石酸吸入により不随意の反射性咳嗽が減弱もしくは消失している脳卒中症例に対しては、経口摂取以外の栄養管理法を選択することにより、本法による判定を行わない場合に比して、誤嚥性肺炎を有意に抑制することができる⁶⁾ (IIa)。

嚥下試験中に誤嚥のない脳卒中患者を対照として、VF検査を指標とした時、VF検査にて誤嚥が認められる脳卒中患者では、非観血的酸素飽和度測定法によりベースラインから酸素飽和度(SpO₂)が2%以上低下することで、ある程度の推測ができるとの報告がある^{7, 8)} (IIb)。また、内視鏡検査を指標とした時、水飲みテスト中に“むせ”およびSpO₂の2%以上の低下があることの感度と特異度が高いとの報告がある⁹⁾ (IIb)。

引用文献

- 1) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007 ; 38 : 1655-1711
- 2) Horner J, Massey EW. Silent aspiration following stroke. Neurology 1988 ; 38 : 317-319
- 3) Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. Postgrad Med J 2006 ; 82 : 383-391
- 4) DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. Arch Neurol 1992 ; 49 : 1259-1261

- 5) Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients : the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007 ; 38 : 2948-2952
- 6) Addington WR, Stephens RE, Gilliland KA. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke : an interhospital comparison. *Stroke* 1999 ; 30 : 1203-1207
- 7) Collins MJ, Bakheit AM. Does pulse oximetry reliably detect aspiration in dysphagic stroke patients? *Stroke* 1997 ; 28 : 1773-1775
- 8) Smith HA, Lee SH, O'Neill PA, Connolly MJ. The combination of bedside swallowing assessment and oxygen saturation monitoring of swallowing in acute stroke : a safe and humane screening tool. *Age Ageing* 2000 ; 29 : 495-499
- 9) Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH, et al. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia* 2001 ; 16 : 1-6

1. 脳卒中一般の管理

1-3. 対症療法
(3) 頭痛

推奨

脳卒中によって起こる頭痛は多くは短期間で消失するが、頭痛が強いときは非麻薬性鎮痛薬を使用しても良い(グレードC1)。

●エビデンス

頭痛は脳卒中発症直後に18～37%に生じ、出血性脳卒中では高頻度で、程度も強い。若年、女性、脳内出血、椎骨脳底動脈系、虚血性心疾患が頭痛の有意な危険因子である。頭痛と重症度、病巣の大きさ、皮質損傷、転帰、死亡とは有意な関係はない¹⁾(III)。脳梗塞でも頭痛と病巣の大きさ、場所には関係がない²⁾(III)。

虚血性脳血管障害の頭痛は74%が軽症で25±28時間で消失、出血性脳血管障害では70%で耐え難いほど重症で、64.5±36.5時間持続した³⁾(III)。頭痛は70歳以下、非喫煙者、片頭痛の既往のある患者、一過性意識障害のあった患者、嘔気・嘔吐、視野欠損のある患者に多く³⁾(III)、また、拍動性頭痛の既往のある患者、女性に多い⁴⁾(III)。動脈解離では特に頭痛がみられ、一方塞栓性では頭痛は少ない⁵⁾(III)。また、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAID)の使用にあたっては、アスピリン服用が脳梗塞超急性期の組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA)療法における高齢者の重篤な脳出血の危険因子であることに留意する必要がある⁶⁾(IIb)。

引用文献

- 1) Jorgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Headache in stroke : the Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1994 ; 44 : 1793-1797
- 2) Vestergaard K, Andersen G, Nielsen MI, Jensen TS. Headache in stroke. *Stroke* 1993 ; 24 : 1621-1624
- 3) Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, Salgado AV, Crespo M, Canhao P, et al. A multivariate study of headache associated with ischemic stroke. *Headache* 1995 ; 35 : 315-319
- 4) Portenoy RK, Abissi CJ, Lipton RB, Berger AR, Mebler MF, Baglivo J, et al. Headache in cerebrovascular disease. *Stroke* 1984 ; 15 : 1009-1012
- 5) Kumral E, Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Pierre P. Headache at stroke onset : the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 490-492
- 6) Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator : a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001 ; 32 : 438-441

2. Stroke Care Unit (SCU)・Stroke Unit (SU)

推奨

クモ膜下出血、ラクナ梗塞、深昏睡、発症前の日常生活動作(ADL)が不良な場合を除く脳卒中急性期の症例は、専門医療スタッフがモニター監視下で、濃厚な治療と早期からのリハビリテーションを計画的かつ組織的に行う脳卒中専門病棟であるStroke unit (SU)で治療をすることにより、死亡率の低下、在院期間の短縮、自宅退院率の増加、長期的なADLとQuality of Life(QOL)の改善を図ることができる(グレードA)。

(附記)

なお、文献上Stroke Care Unit(SCU)の厳密な定義はないが、本邦では心疾患のCoronary Care Unit(CCU)と同様に広く用いられている。したがって、本邦のSCUは脳卒中急性期の病態が不安定な時期に高度な集中治療を行う病棟、すなわち脳卒中専用のICUを意味することが多い。一方、Stroke Unit (SU)とは多職種で構成する脳卒中専門チームが脳卒中急性期からリハビリテーションを含めた治療を一貫して行う病棟のことであり欧州で普及している。

●エビデンス

SUにおける治療と脳卒中の予後との関係では、脳主幹動脈領域の梗塞はSUに入院することにより死亡率と施設入所率が有意に低下していたが、ラクナ梗塞では有意差がなかった¹⁾(Ib)。

また、脳出血の発症30日以内の死亡率はacute SU(急性期脳卒中治療室)で有意に低かった²⁾(Ib)。

70歳以上の高齢者急性期脳卒中中のnonintensive SU(脳卒中非集中治療室)における医療費は一般病棟と有意差がなく、脳卒中発症時の重症度と関係した³⁾(Ib)。70歳以上の高齢者急性期脳卒中(既往の後遺症で要介助例、クモ膜下出血などは除外)はSUで治療しても1年後の自宅退院率、ADL、QOLに関する有効性がなかった⁴⁾(Ib)。

Primary health care system(一次健康管理システム)との緊密な協力、および特に在宅リハビリテーションを重視したextended SU service(脳卒中治療室の拡張医療サービス)は、ordinary SU service(脳卒中治療室の通常医療サービス)と比較して機能的転帰をより改善し在院期間を短縮する⁵⁾(Ib)。

中等症の急性期脳卒中中のSUは1年後の死亡率とADLに関して有効であった⁶⁾(Ib)。

深昏睡、クモ膜下出血、施設入所中の症例を除外した脳卒中一般ではSUで5年後のQOLが有意に良好であった⁷⁾(Ib)。

クモ膜下出血と硬膜下血腫を除外した60歳以上の急性期脳卒中中で、SUはScandinavian Stroke Scaleの改善率や入院中の再発率などに関し有意に有効であった⁸⁾(IIa)。18か月後の生存率も有意に高かった⁹⁾(Ib)。

5年後の自宅退院率、死亡率、機能状態はSUで有意に良好であった。combined acute and rehabilitation SU(急性期治療とリハビリテーションを行う脳卒中治療室)は急性期

脳卒中症例に有効であった¹⁰⁾(Ib)。

SUにおける治療は合併症による死亡を減らし、ADLを改善させる効果が明らかで、臨床転帰を改善した¹¹⁾(Ia)。

組織立ったSUにおける治療は1年後の死亡率減少、機能予後改善に有効であった¹²⁾(Ia)。

SUにおけるリハビリテーションは日常生活の自立に有効であった¹³⁾(Ib)。

Stroke rehabilitation units(脳卒中リハビリテーション治療室)は重症脳卒中例の3年後の死亡率、自宅退院率、在院期間に関して臨床転帰を有意に改善した¹⁴⁾(Ib)。

ストロークチームによる組織的な治療は重症例や再発例を除く65~75歳の脳卒中の機能状態を有意に改善した¹⁵⁾(Ib)。

Stroke rehabilitation unitは中等症の脳卒中において死亡率やADLを改善し、在院日数を短縮した¹⁶⁾(Ib)。

クモ膜下出血を除外した脳卒中でSUは死亡率減少に有効であった¹⁷⁾(Ia)。

昏睡例、施設入所中の症例、およびクモ膜下出血例を除外した急性期脳卒中はSUで治療したほうが臨床的転帰が改善した¹⁸⁾(Ib)、などのデータがある。

SUは神経疾患治療病棟に比較し、生命予後と在院期間短縮に有効であった¹⁹⁾(IIa)。

入院後48時間は心電図、体温、酸素飽和度、血圧を厳重に管理するstroke care monitoring unit(SCMU)は、従来のSUに比較し、生命予後では優れているが、機能予後に有意差はみられなかった²⁰⁾(Ib)。

初回発症の脳梗塞患者を入院後72時間は、血圧、心電図、酸素飽和度、呼吸回数、体温、脳波を監視下に治療するSUは、Cerebrovascular Unit(CU)と比較し、急変時の対応、合併症の発生、予後には有意に優れていた²¹⁾(IIa)。

Extended SU serviceは、特に中等症から重症の脳梗塞症例の発症52週後の長期機能予後に有意に優れていた²²⁾(Ib)。

早期退院後の家庭内リハビリテーション支援システムであるearly supported discharge(ESD)(在宅支援のある早期退院)を提供された軽症から中等症の脳梗塞症例の5年後の家庭内ADLは、従来のリハビリテーションを受けた症例と比較すると、有意に優れていた²³⁾(Ib)。

脳卒中専用ベッドがありその治療に精通した専属スタッフで構成されるSUで治療を受ける虚血および出血性脳卒中患者は、混合病棟で治療された患者に比べ、2年後の生命または機能予後が有意に優れていた²⁴⁾(Ia)。

引用文献

- 1) Evans A, Harraf F, Donaldson N, Kalra L. Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 2002 ; 33 : 449-455
- 2) Ronning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage : a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 70 : 631-634
- 3) Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Johannesson M, Fagerberg B, Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum : A 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients : the Goteborg 70+ Stroke Study. *Stroke* 2000 ; 31 : 2569-2577
- 4) Fagerberg B, Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Blomstrand C. Effect of acute stroke unit care integrated with care continuum versus conventional treatment : A randomized

- 1-year study of elderly patients : the Goteborg 70+ Stroke Study. *Stroke* 2000 ; 31 : 2578-2584
- 5) Indredavik B, Fjaertoft H, Ekeberg G, Loge AD, Morch B. Benefit of an extended stroke unit service with early supported discharge : A randomized, controlled trial. *Stroke* 2000 ; 31 : 2989-2994
 - 6) Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 894-899
 - 7) Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment improves long-term quality of life : a randomized controlled trial. *Stroke* 1998 ; 29 : 895-899
 - 8) Ronning OM, Guldvog B. Stroke unit versus general medical wards, II : neurological deficits and activities of daily living : a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1998 ; 29 : 586-590
 - 9) Ronning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I : twelve- and eighteen-month survival : a randomized, controlled trial. *Stroke* 1998 ; 29 : 58-62
 - 10) Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997 ; 28 : 1861-1866
 - 11) How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Stroke* 1997 ; 28 : 2139-2144
 - 12) Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ* 1997 ; 314 : 1151-1159
 - 13) Juby LC, Loncoln NB, Berman P. The effect of a stroke rehabilitation unit on functional and psychological outcome. A randomised controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 1996 ; 6 : 106-110
 - 14) Kalra L, Eade J. Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995 ; 26 : 2031-2034
 - 15) Kaste M, Palomaki H, Sarna S. Where and how should elderly stroke patients be treated? A randomized trial. *Stroke* 1995 ; 26 : 249-253
 - 16) Kalra L, Dale P, Crome P. Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993 ; 24 : 1462-1467
 - 17) Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993 ; 342 : 395-398
 - 18) Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit : a randomized controlled trial. *Stroke* 1991 ; 22 : 1026-1031
 - 19) Krespi Y, Gurol ME, Coban O, Tuncay R, Bahar S. Stroke unit versus neurology ward--a before and after study. *J Neurol* 2003 ; 250 : 1363-1369
 - 20) Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit : a randomized pilot study. *Stroke* 2003 ; 34 : 101-104
 - 21) Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003 ; 34 : 2599-2603
 - 22) Fjaertoft H, Indredavik B, Lydersen S. Stroke unit care combined with early supported discharge : long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Stroke* 2003 ; 34 : 2687-2691
 - 23) Thorsen AM, Holmqvist LW, de Pedro-Cuesta J, von Koch L. A randomized controlled trial of early supported discharge and continued rehabilitation at home after stroke : five-year follow-up of patient outcome. *Stroke* 2005 ; 36 : 297-302
 - 24) Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A. Stroke-unit care for acute stroke patients : an observational follow-up study. *Lancet* 2007 ; 369 : 299-305

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(1) 高血圧症

推奨

1. 高血圧患者では降圧療法が推奨される(グレードA)。
2. 降圧目標として、高齢者は140/90mmHg未満、若年・中年者は130/85mmHg未満、糖尿病や腎障害合併例には130/80mmHg未満が推奨される(グレードA)。
3. 降圧薬の選択としては、Ca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)などが推奨される(グレードA)。特に、糖尿病、慢性腎臓病、および発作性心房細動や心不全合併症例、左室肥大や左房拡大が明らかな症例などでは、ACE阻害薬、ARBが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

高血圧は脳出血と脳梗塞に共通の最大の危険因子である^{1, 2)}(Ib)。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の発症率は高くなる³⁾(Ib)。したがって、高血圧治療は脳卒中の予防にきわめて有効である^{3, 4)}(Ia-IIb)。14件の降圧薬の介入試験をメタアナリシスにより解析した成績によれば、3～5年間の5～6mmHgの拡張期血圧の下降により脳卒中の発症率は42%減少する⁵⁾(Ia)。また、高齢者の収縮期高血圧の治療により脳卒中の発症率は30%減少する⁶⁾(Ia)。1999年のWHO/ISH⁷⁾および米国のJNC-6⁸⁾の勧告では140/90mmHg未満を降圧目標レベルとしている。

また、降圧薬に関して、WHO/ISHによるメタアナリシス⁹⁾では利尿薬あるいはβ遮断薬とCa拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の心血管イベント抑制効果が比較されたが、利尿薬あるいはβ遮断薬に比してCa拮抗薬は脳卒中発症リスクの低減効果が有意に13%優れていた。しかし、ACE阻害薬は有意差がなかった(Ia)。さらに、The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁰⁾では利尿薬(クロルタリドン)とCa拮抗薬(アムロジピン)およびACE阻害薬(リシノプリル)の心血管系イベント抑制の効果が比較されたが、アムロジピン群では脳卒中発症率がクロルタリドン群に比して有意差はなかったものの7%低く、リシノプリル群はクロルタリドン群に比して有意に15%高かった(Ib)。また、Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE)¹¹⁾ではβ遮断薬(アテノロール)とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ロサルタン)が比較されたが、ロサルタン群はアテノロール群に比して脳卒中発症率が有意に25%低かった(Ib)。

年齢、疾患別の降圧薬に関しては2009年に改訂された『高血圧治療ガイドライン』¹²⁾において、降圧目標を、高齢者は140/90mmHg未満、若年・中年者は130/85mmHg未満、糖尿病や慢性腎臓病(CKD)合併例や心筋梗塞後患者には130/80mmHg未満と厳格な降圧治

療が求められている。脳血管障害患者にも140/90mmHg未満が目標として明記された。糖尿病合併例にはインスリン抵抗性の改善が報告されているACE阻害薬、ARBを¹³⁻¹⁶⁾、CKD合併例でも腎保護効果が報告されているACE阻害薬、ARBを推奨している^{17、18)}。また、発作性心房細動や心不全合併例に、左室肥大や左房拡大が明らかな症例など、心房細動発症リスクが高い症例において、ACE阻害薬、ARBの投与により新規心房細動の発症を有意に抑制するという報告がある¹⁹⁻²¹⁾。

降圧薬の併用療法に関しては、冠動脈疾患の危険因子を有する高血圧患者を対象としたAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT – BPLA)²²⁾が発表され、 β 遮断薬(アテノロール)とサイアザイド系利尿薬の併用群と、Ca拮抗薬(アムロジピン)とACE阻害薬(ペリンドプリル)の併用群の間に効果を比較したところ、後者では脳卒中発症が23%有意に少なかった(Ib)。

ARBの上乗せ効果に関して、本邦で行われたJapanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Events And Remodeling Treatment (JIKEI HEART) Study²³⁾では、高血圧、冠動脈疾患、心不全を有する患者を対象とし、従来の降圧治療にARB(バルサルタン)を追加する群とARB以外の降圧薬を追加する群での心血管イベント発生リスクを比較したが、脳卒中の発症はARB追加群で40%と有意に抑制された(Ib)。

一方、高リスク高血圧患者を対象としたCandesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J)²⁴⁾では、ARB(カンデサルタン)内服群とCa拮抗薬(アムロジピン)内服群とで心血管イベント抑制効果を比較したが、両群間で脳卒中発症率に差を認めなかった(Ib)。また、心血管疾患あるいは糖尿病を有する高リスク患者を対象としたOngoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endopoint Trial (ONTARGET)¹⁵⁾では、ACE阻害薬(ラミプリル)単独群とARB(テルミサルタン)単独群との非劣性、両者併用群とACE阻害薬(ラミプリル)単独群との優越性を検討した。その結果、ACE阻害薬(ラミプリル)単独群とARB(テルミサルタン)内服群では脳卒中発症率に差を認めず、併用群とACE阻害薬(ラミプリル)単独群においても同様の結果であった(Ib)。しかし、このONTARGETを含むACE阻害薬とARBに関するRCTのメタアナリシスによれば²⁵⁾、脳卒中の発症はARB内服群でACE阻害薬内服群と比べ8%有意に低下した($p=0.036$) (Ia)。糖尿病や心不全などの危険因子を有する患者においては、降圧療法によるイベント抑制が示されているが、危険因子の少ない高齢者では、必ずしも同様の結果は得られていない。Framingham研究では、高齢者においては加齢に伴い心血管病のリスクの右方シフトが認められており²⁶⁾、NIPPON DATA80でも61歳以上の高齢者では、収縮期血圧140~160mmHg群の心血管病死亡率が最低であることがわかっている²⁷⁾。またわが国で行われたThe Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS)研究²⁸⁾では、高齢高血圧患者(65~85歳)4,418例を、SBP(systolic blood pressure)140mmHg未満を目標とする厳密な治療群とSBP140mmHg以上160mmHg未満を目標とする穏やかな治療群に無作為化し、長時間作用型Ca拮抗薬(エホニジピン)を基礎薬とした降圧治療を2年間行った。その結果、厳密治療群と穏やかな治療群との間に脳卒中を含めイベントの発生に差は認められなかった。

引用文献

- 1) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood

- pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981 ; 245 : 1225-1229
- 2) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982 ; 13 : 62-73
 - 3) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton 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
 - 4) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 1305-1315
 - 5) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-838
 - 6) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 ; 355 : 865-872
 - 7) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151-183
 - 8) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-2446
 - 9) 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
 - 10) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997
 - 11) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003
 - 12) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 東京 : 日本高血圧学会 ; 2009
 - 13) Abouissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 821-826
 - 14) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-153
 - 15) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559
 - 16) Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients : the VALUE trial. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1405-1412
 - 17) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869

- 18) Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004 ; 110 : 2809-2816
- 19) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneham B, Dahlof B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 712-719
- 20) Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 1832-1839
- 21) Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade : the VALUE trial. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 403-411
- 22) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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
- 23) Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) : a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007 ; 369 : 1431-1439
- 24) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks : candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008 ; 51 : 393-398
- 25) Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death : a meta-analysis. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 1282-1289
- 26) Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000 ; 355 : 175-180
- 27) 早川岳人, 喜多義邦, 岡村智教, 他. 【生活習慣病 一次予防から治療まで】 予防 循環器循環器疾患死亡とADL低下予防における血圧管理の重要性 NIPPON DATAより. *最新医学* 2002 ; 57(6月増刊) : 1360-1368
- 28) Principal Results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 2115-2127

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(2) 糖尿病

推奨

1. 糖尿病患者では血糖のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. 2型糖尿病患者では血圧の厳格なコントロールが推奨される(グレードA)。
3. 2型糖尿病患者ではHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の投与による脂質管理が推奨される(グレードA)。

●エビデンス

糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子である¹⁻⁴⁾ (Ib)。2型糖尿病では血糖のコントロールにより細小血管症(網膜症、腎症、末梢神経障害)は減少する。一方、大血管症である脳梗塞は、血圧の厳格な管理により糖尿病患者の脳梗塞発症率を減少させることができる^{5,6)} (Ib)。脳梗塞の発症予防には、糖尿病を含む危険因子(高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙)を包括的にコントロールすることが必要である^{7,8)}。

UKPDS 34では、血糖のコントロールに加えて、血圧を厳格にコントロールした群(平均144/82mmHg)は、緩やかなコントロール群(平均154/87mmHg)に比べて、致死性・非致死性脳卒中が44%減少した⁹⁾。さらにHOT研究¹⁰⁾などから糖尿病患者においては、降圧目標は低めにしたほうが良いと考えられており、日本の『高血圧治療ガイドライン2009』¹¹⁾では糖尿病患者の降圧目標は130/80mmHg未満となっている。

Medical Research Council(MRC)/British Heart Foundation(BHF) Heart Protection Study(HPS)¹²⁾のサブ解析では、糖尿病患者においてシンバスタチン40mg投与群で全脳卒中発症の相対危険度が24%低下、虚血性脳卒中では28%の低下を認めた(Ib)。冠動脈疾患の既往を有さない2型糖尿病患者を対象としたCollaborative Atorvastatin Diabetic Study(CARDS)¹³⁾では、アトルバスタチン10mg投与群でLDL-コレステロールの低下に伴い、脳卒中発症相対危険度は48%減少した(Ib)。

Cholesterol Treatment Trialists(CTT研究)¹⁴⁾によると、14件の試験データによる18,686例の糖尿病患者におけるメタアナリシスでは、血管病変の有無や試験開始時のLDLコレステロールの値に関係なく、スタチンは脳卒中を含む血管イベントの発生を低下させた(Ia)。これらの結果から、糖尿病患者における脳卒中発症予防には、スタチンによる脂質管理が有効である。

PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events(PRO active) Study¹⁵⁾では、心血管疾患の既往を有する2型糖尿病患者を対象とし、インスリン抵抗性改善薬ピオグリダゾンの心血管イベント発症予防効果を検討した。全死亡、非致死性心筋梗塞(無症候性心筋梗塞を除く)、脳卒中を含む主要二次エンドポイントの発生リスクは、ピオグリダゾン内服群で16%と有意に低下した(Ib)。

(附記)

PRO active Studyの脳卒中発症サブ解析¹⁶⁾では、脳卒中の既往のある患者のみでピオグリダゾンによる脳卒中発症抑制効果が明らかとなった。脳卒中の既往のない患者における脳卒中発症予防効果は認められなかった。

引用文献

- 1) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979 ; 241 : 2035-2038
- 2) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 1987 ; 257 : 949-952
- 3) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992 ; 41 : 202-208
- 4) 大村隆夫, 上田一雄, 清原裕, 他. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連 久山町研究. 糖尿病 1993 ; 36 : 17-24
- 5) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-853
- 6) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998 ; 317 : 703-713
- 7) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial Intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-591
- 8) 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 改訂第2版. 東京 : 南江堂 ; 2007
- 9) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 352 : 854-865
- 10) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998 ; 351 : 1755-1762
- 11) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 東京 : 日本高血圧学会 ; 2009
- 12) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003 ; 361 : 2005-2016
- 13) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004 ; 364 : 685-696
- 14) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins : a meta-analysis. Lancet 2008 ; 371 : 117-125
- 15) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. Lancet 2005 ; 366 : 1279-1289
- 16) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007 ; 38 : 865-873

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(3) 脂質異常症

推奨

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)の投与が推奨される(グレードA)。

●エビデンス

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, 2)}(Ib)。冠動脈疾患を対象として行われた大規模臨床試験では、Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)³⁾、Cholesterol Recurrent Events(CARE)Study⁴⁾、Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease(LIPID)Study⁵⁾のいずれにおいても、事後解析によりスタチン大量投与(本邦の常用量の2~4倍)により脳卒中発症予防効果が認められた(Ib)。また、これまでに行われたスタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した成績ではスタチンによる30%前後の脳卒中予防効果が示されている^{6, 7)}(Ia)。しかし、いずれの試験においてもスタチンの投与量は、本邦での臨床用量より多く、しかも、冠動脈疾患患者が対象であった。

一方、Heart Protection Study(HPS)⁸⁾、Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease(PROSPER)⁹⁾、Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT-LLT)¹⁰⁾では対象を閉塞性血管疾患(末梢血管疾患、脳卒中など)の既往、糖尿病または高血圧症など冠動脈疾患以外の患者も対象とした。HPSではシンバスタチン40mg投与群での全脳卒中発症の相対危険度は25%低下したが、出血性脳卒中の相対危険度の低下は認められなかった(Ib)。PROSPERおよびALLHAT-LLTでもプラバスタチン40mg投与群で脳卒中発症抑制効果はいずれも有意ではなかった(Ib)。また、本邦で行われたKyushu Lipid Intervention Study(KLIS)¹¹⁾では脳梗塞と心筋梗塞の既往のない脂質異常症患者を対象とした研究で、プラバスタチン10~20mgにより22%の脳梗塞相対危険度の低下を認めたが、有意ではなかった(Ib)。同じく本邦で行われたPravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly(PATE)¹²⁾では脂質異常症の高齢者を対象としてプラバスタチン5mg(低用量)もしくは10~20mg(標準用量)の効果が検討されたが、血管イベント全体の発生率は低用量群に比して標準用量群で有意に低かったものの、脳梗塞の発生率は両群で有意差を認めなかった(Ib)。

低HDL血症と脳梗塞に関しては、日本人を対象とした研究では、低HDL血症が脳卒中および脳梗塞の独立した危険因子であることが報告された¹³⁾(Ib)。

その後、総コレステロールと脳卒中に関しては29のコホート研究を解析したAsian Pacific Cohort Studies Collaboration¹⁴⁾の結果が発表され、総コレステロールが1mmol/L(38.7mg/dL)増えると、脳梗塞の発症が25%増加することが示された(Ia)。最近韓国から発表された観察研究¹⁵⁾によれば、787,442名に発症した6,328件の虚血性脳卒中のデータを解析したところ、コレステロール値が高くなるほど虚血性脳卒中の危険度は高まるという結果が示されている(Ib)。

2002年8月までの脂質異常症の治療と脳卒中に関する大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した結果では、冠動脈疾患の既往を有さない患者において、スタチンにより脳卒中発症の相対危険度が23%低下することが示された¹⁶⁾(Ia)。

本邦で行われたJapan Lipid Intervention Trial(J-LIT)のサブ解析¹⁷⁾では、冠動脈疾患を有さない脂質異常症患者にシンバスタチン5~10mgを投与し、6年間追跡したところ、脳出血発症頻度と血清脂質値の間に有意な相関はなかったが、脳梗塞発症の相対危険度は、総コレステロールが240mg/dL以上、LDL-コレステロールが160mg/dL以上、中性脂肪が150mg/dL以上で有意に高かった(IIb)。

LDL-コレステロール低下療法と脳卒中一次予防効果についても新たに大規模臨床試験の結果が報告された。スタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した結果では、LDL-コレステロールが1 mmol/L(38.6mg/dL)低下すると、脳卒中発症が17%低下した¹⁸⁾(Ia)。Treating to New Targets(TNT)¹⁹⁾では、冠動脈疾患の既往のある脂質異常症患者を対象とし、アトルバスタチン80mg内服群と10mg内服群とで心血管イベントの発生を比較した。アトルバスタチン80mg内服群ではLDL-コレステロールの低下に伴い脳卒中発症が27%低下した(IIb)。

また、様々な疾患を対象としたスタチンの試験が実施された。脂質異常症を伴わないハイリスクの高血圧症患者を対象としたAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)²⁰⁾では、アトルバスタチン10mg内服群でLDL-コレステロールの低下に伴い脳卒中発症が27%減少した(IIb)。冠動脈疾患の既往がなく、脂質異常症を伴わない2型糖尿病患者を対象としたCollaborative Atorvastatin Diabetic Study (CARDS)²¹⁾では、アトルバスタチン10mg投与群でLDL-コレステロールの低下に伴い、脳卒中発症相対危険度は48%減少した(IIb)。脂質異常症の有無にかかわらず、スタチンによる積極的なLDL-コレステロール低下療法が脳卒中発症のリスク軽減に有効である。

本邦でも冠動脈疾患または脳卒中の既往を有さない患者を対象とした大規模な発症予防試験であるManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Pre-vention Group of Adult Japanese(MEGA Study)²²⁾が発表された。食事療法+プラバスタチン10~20mg投与群は食事療法単独群と比べて脳卒中の発症率を17%低下させた(p=0.33)。5年目における評価では食事療法+プラバスタチン10~20mg投与群で19%のLDL-コレステロール値低下に伴い、脳卒中発症率は35%と有意な低下を認めている(IIb)。また、MEGA studyの女性を対象としたサブ解析²³⁾では、食事療法+プラバスタチン10~20 mg投与群は食事療法単独群と比較し、55歳以上において19.1%のLDL-コレステロール値低下に伴い、脳卒中発症率は53%と有意に低下した(p=0.02)(IIb)。

2007年に発表された『動脈硬化性疾患予防ガイドライン』²⁴⁾では、冠動脈疾患の一次予防として、生活習慣の改善によっても管理目標値が達成できない高LDL-コレステロール血症に対して、スタチンの投与を推奨している。一次予防では、高LDLコレステロール血症以外の主要危険因子〔加齢；男性 \geq 45歳・女性 \geq 55歳、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-コレステロール血症； $<$ 40mg/dL〕の重積度合により、カテゴリーI(低リスク群：LDLコレステロール以外の主要危険因子なし)、カテゴリーII(中リスク群：LDLコレステロール以外の主要危険因子が1~2)、カテゴリーIII(高リスク群：LDLコレステロール以外の主要危険因子が3以上)に分類し(表)、脂質管理目標値としてHDLコレステロールは \geq 40mg/dL、中性脂肪は $<$ 150mg/dLとし、また、LDLコレ

ステロールに関してはカテゴリーⅠは<160mg/dL、カテゴリーⅡは<140mg/dL、カテゴリーⅢは<120mg/dLを各々の管理目標値としている。なお、脳梗塞の既往患者は高リスク群に分類されている。

表 冠動脈疾患のためのリスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー	LDL-C以外の 主要危険因子*	脂質管理目標値(mg/dL)		
			LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 生活習慣の改善を行った後、 薬物療法の適応を考慮する	Ⅰ(低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	Ⅱ(中リスク群)	1～2	<140	≥40	<150
	Ⅲ(高リスク群)	3以上	<120	≥40	<150
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100	≥40	<150

*LDL-C値以外の主要危険因子

加齢(男性≥45歳・女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-コレステロール血症；<40mg/dL

脳梗塞、糖尿病、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢとする。

(日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京:日本動脈硬化学会; 2007)

引用文献

- 1) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988 ; 19 : 1345-1353
- 2) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. 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
- 3) Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1995 ; 345 : 1274-1275
- 4) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1349-1357
- 5) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. Circulation 1999 ; 99 : 216-223
- 6) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke 1997 ; 28 : 946-950
- 7) Crouse JR 3rd, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 1305-1310
- 8) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 7-22
- 9) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 1623-1630
- 10) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to

- pravastatin vs usual care : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2998-3007
- 11) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; 7 : 110-121
 - 12) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44
 - 13) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women : the Oyabe Study. *Stroke* 2003 ; 34 : 863-868
 - 14) Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003 ; 32 : 563-572
 - 15) Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction : Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006 ; 333 : 22
 - 16) Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. 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
 - 17) Nakaya N, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Oikawa S, et al. Large-scale cohort study on the relationship between serum lipid concentrations and risk of cerebrovascular disease under low-dose simvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia : sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2005 ; 69 : 1016-1021
 - 18) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, 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
 - 19) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1425-1435
 - 20) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, 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
 - 21) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 685-696
 - 22) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1155-1163
 - 23) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women : analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008 ; 117 : 494-502
 - 24) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京 : 日本動脈硬化学会 ; 2007

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(4) 心房細動

推奨

1. 脳卒中または一過性脳虚血発作(TIA)の既往があるか、うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のいずれかの危険因子を2つ以上合併した非弁膜症性心房細動(NVAF)患者にはワルファリンが強く推奨される(グレードA)。
上記の危険因子を1つ合併したNVAF患者にもワルファリンが推奨される(グレードB)。
上記の危険因子のない60歳未満のNVAF患者には、アスピリン(81~330mg/日)およびワルファリンが有効であるとの十分なエビデンスはない(グレードC1)。
2. ワルファリンが禁忌のNVAF患者には、抗血小板薬を投与しても良い(グレードB)。
3. ワルファリン療法の強度は、一般的にはPT-INR(prothrombin time-international normalized ratio、以下INR)2.0~3.0が推奨される(グレードA)が、高齢(70歳以上)のNVAF患者では、1.6~2.6にとどめることが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

NVAFは脳梗塞の危険因子である。NVAF患者の脳梗塞発症率は平均5%/年であり、心房細動のない人々の2~7倍高い¹⁻³⁾(IIb)。平成12年度厚生科学研究費による脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(J-MUSIC)によれば、発症後7日以内に入院した脳梗塞患者の20.8%に心房細動を合併していた⁴⁾(III)。これまでにNVAF患者を対象に脳卒中の予防を目的として行われた抗血栓療法²⁹⁾の大規模臨床試験をメタアナリシスした成績によれば、用量調節法によるワルファリン療法はきわめて有効であり、プラセボに対して64%の脳卒中予防効果がある⁵⁾(Ia)。アスピリンはワルファリンよりも劣るが、22%の脳卒中予防効果がある^{5, 6)}(Ia)。またNVAF患者を対象にアスピリン(75~150mg)とクロピドグレル(75mg)の2剤の抗血小板療法とワルファリン(INR 2.0~3.0)による脳卒中予防効果を比較した試験(ACTIVE W)では、脳卒中発症率はワルファリン群が1.4%/年に対して抗血小板療法群では2.9%/年と有意に高いという結果であった⁷⁾。NVAF患者における脳卒中の危険因子は、脳卒中またはTIAの既往、高血圧、うっ血性心不全、加齢、糖尿病、冠動脈疾患の合併であり、これらのうち、いずれかの危険因子を有するNVAF患者ではワルファリンを投与すべきであるとされている⁸⁻¹¹⁾(Ia)。ワルファリン療法は脳卒中の予防効果があり、なおかつ重篤な出血合併症を最小限にしうる強度を目標値として設定すべきであるが、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した全脳卒中発症を最小限にしうるワルファリンの強度はINR2.0~3.0の範囲なので、一般的にはこの範囲の強度のワルファリン療法が推奨される^{12, 13)}(Ia)。しかし、高齢者(70歳以上)ではワルファリンによる重篤な出血

合併症(頭蓋内出血と頭蓋外の大出血)のリスクが大きいので、ワルファリンの強度をINR 1.6~2.6に下げたほうが良いと考えられる^{9,11, 14, 15)} (Ia-IIa)。

最近、NVAF患者の脳卒中リスクの評価と抗血栓療法を選択基準にCHADS₂スコア(表参照)が推奨されるようになった^{16, 17)} (Ib)。CHADS₂とは、うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病、脳卒中またはTIAの既往の頭文字である。うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病はそれぞれ1点、脳梗塞またはTIAは2点とされ、その合計点がCHADS₂スコアとなる¹⁶⁾。CHADS₂スコアの妥当性は大規模な前向き臨床試験で確認されている^{18, 19)}。スコア0の脳卒中発症率は1%/年、スコア1の脳卒中発症率は1.5%/年、スコア2の脳卒中発症率は2.5%/年、スコア3以上の脳卒中発症率は $\geq 5\%$ /年であった¹⁸⁾。

本邦において行われた低リスクのNVAF患者におけるアスピリンの脳卒中予防効果を検討したランダム化比較試験(Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial : JAST)の成績によれば、アスピリン(150~200mg/日)の投与による脳卒中予防効果は証明されず、重大な出血合併症が増加する傾向がみられた^{20, 21)}。

また、The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events(ACTIVE)に登録されたNVAF患者でビタミンK拮抗薬(ワルファリン)が適応外になっている7,554例を対象にアスピリンにプラセボあるいはクロピドグレルを加えた効果について解析されたデータが発表された。アスピリン単独に比べてクロピドグレルを併用した群のほうが脳卒中発症のリスクは28%軽減する効果が得られたが、一方で出血合併症が有意に高まる結果となった²²⁾。

最近、高リスク(脳卒中、TIAまたは全身塞栓症の既往、左室機能不全、75歳以上、高血圧・冠動脈疾患・糖尿病のいずれかを有する65歳以上)のNVAF 18,000例において経口の選択的トロンビン阻害薬であるdabigatran(本邦未承認)とワルファリン(INR2~3)を比較する第Ⅲ相臨床試験(Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy : RE-LY)が行われた²³⁾。日本人患者は300例含まれており、6,000例にdabigatran 110mg 1日2回、6,000例にdabigatran 150mg 1日2回、6,000例にワルファリン(INRの目標値2.0~3.0、日本人のみINR2.0~2.6)を投与し、1~3年間追跡調査したところ、脳卒中または全身塞栓症はワルファリン投与群(1.69%/年)よりdabigatran 150mg 2回投与群(1.11%/年)で有意に少なく、dabigatran 110mg 2回投与群(1.53%/年)で同等であり、出血性脳卒中はいずれのdabigatran投与群もワルファリン投与群より有意に少なく、大出血はdabigatran 110mg 2回投与群でワルファリン投与群より有意に少なかった(Ia)。

発作性心房細動患者を対象として、洞調律維持治療(Naチャンネル遮断薬が中心)と心拍数調節治療(β 遮断薬、Ca拮抗薬、ジギタリス)を比較したJapanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation(J-RHYTHM) study²⁴⁾では、脳梗塞の発症は両群間で差がなかった(ワルファリンは両群ともに約60%服用)。しかし、イベント(死亡、症候性脳梗塞、全身性塞栓症、大出血、心不全による入院、被験者の基本的治療に対する忍容性)非発症率は、洞調律維持治療群で有意に高かった(p=0.0128)が、症候性脳梗塞のみでは差がなかった。

表 CHADS₂スコアによる脳卒中リスクの評価

CHADS ₂ スコア	脳卒中リスク	脳卒中発症
0	低	1.0%/年
1	低～中	1.5%/年
2	中	2.5%/年
3	高	5.0%/年
≥4	非常に高	>7.0%/年

CHADS₂ : CHF(心不全)、HT(高血圧)、Age>75y(高齢)、DM(糖尿病)は、それぞれ1点、Stroke/TIA(脳卒中/TIA)は2点に計算される。

引用文献

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. Stroke 1991 ; 22 : 983-988
- 2) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995 ; 98 : 476-484
- 3) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, 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
- 4) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. Cerebrovasc Dis 2004 ; 18 : 47-56
- 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
- 6) 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
- 7) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W) : a randomised controlled trial. Lancet 2006 ; 367 : 1903-1912
- 8) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994 ; 154 : 1449-1457
- 9) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 1998 ; 51 : 674-681
- 10) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001 ; 104 : 2118-2150
- 11) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke : a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA 1999 ; 281 : 1112-1120

- 12) 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
- 13) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 897-902
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation : how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003 ; 290 : 2685-2692
- 17) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council : cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group ; Cardiovascular Nursing Council ; Clinical Cardiology Council ; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 ; 37 : 1583-1633
- 18) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1825-1833
- 19) Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation : stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004 ; 110 : 2287-2292
- 20) 日本循環器学会学術委員会. 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Japanese Circulation Journal* 2000 ; 64(Suppl. III) : 993-1005
- 21) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation : Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006 ; 37 : 447-451
- 22) Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2066-2078
- 23) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-1151
- 24) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Unoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. J-RHYTHM study. *Circ J* 2009 ; 73 : 242-248

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(5) 喫煙

推奨

1. 喫煙は脳梗塞・クモ膜下出血の危険因子であり、喫煙者には禁煙が推奨される(グレードA)。
2. 受動喫煙も脳卒中の危険因子になりうるので、受動喫煙を回避する必要がある(グレードC1)。
3. 喫煙者には禁煙教育、ニコチン置換療法、経口禁煙薬が推奨される(グレードB)。

●エビデンス

喫煙は欧米において脳卒中の危険因子であることが報告されており^{1, 2)}、日本を含む各国で行われた32件のコホート研究のメタアナリシスでも喫煙は脳卒中の有意な危険因子であることが示されている³⁾(IIb)。また、このメタアナリシスの病型別解析によれば、喫煙は脳梗塞とクモ膜下出血の有意な危険因子であるが、脳出血の有意な危険因子ではなかった³⁾(IIb)。本邦においても、男性では20本/日以上喫煙が脳梗塞の危険因子である⁴⁾ことや、ラクナ梗塞⁵⁾あるいはアテローム血栓性脳梗塞⁶⁾の危険因子であることが報告されている(IIb)。脳卒中のリスクは喫煙本数が多いほど大きくなり¹⁻³⁾(IIb)、5～10年間の禁煙により脳卒中のリスクは低下する^{2, 7)}(IIa-IIb)。

本邦では、Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease (JPHC Study)の中の40～59歳の喫煙者461,761例において脳卒中の発症を調査した結果によれば喫煙の相対危険度は、男性では全脳卒中1.27(95%CI 1.05～1.54)、脳梗塞1.66(95%CI 1.25～2.20)、脳出血0.72(95%CI 0.49～1.07)、クモ膜下出血3.60(95%CI 1.62～8.01)であり、女性では全脳卒中1.98(95%CI 1.42～2.77)、脳梗塞1.57(95%CI 0.86～2.87)、脳出血1.53(95%CI 0.86～4.25)、クモ膜下出血2.70(95%CI 1.45～5.02)であった。男性では喫煙本数が増えると脳卒中の発症が増える用量依存性がみられた⁶⁾(IIa)。

受動喫煙も心臓病の危険因子になることが知られている⁸⁾。いくつかの研究では、受動喫煙が脳卒中の危険因子にもなるとする報告がある^{9, 10)}(IIb)。受動喫煙を避けることにより脳卒中と他の心血管イベントのリスクは減少する^{11, 12)}(IIa)。

禁煙を継続するためのニコチン置換療法、社会的禁煙教育の組合せは、禁煙に有効なアプローチである¹³⁻¹⁵⁾。経口禁煙薬バレニクリンは、二重盲検試験でプラセボ49.6%に対して実薬群は70.5%と禁煙の達成率が有意に高かった。本邦でも認可承認され使用可能になった¹⁶⁾。

引用文献

- 1) Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 717-720
- 2) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk

- factor for stroke. The Framingham Study. JAMA 1988 ; 259 : 1025-1029
- 3) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989 ; 298 : 789-794
 - 4) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. Stroke 1997 ; 28 : 45-52
 - 5) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the Hisayama study. Stroke 2000 ; 31 : 2616-2622
 - 6) Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women : the JPHC Study Cohort I. Stroke 2004 ; 35 : 1248-1253
 - 7) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. JAMA 1995 ; 274 : 155-160
 - 8) Barnoya J, Glantz SA. Secondhand smoke : the evidence of danger keeps growing. Am J Med 2004 ; 116 : 201-202
 - 9) Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob Control 1999 ; 8 : 156-160
 - 10) You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. Am J Public Health 1999 ; 89 : 572-575
 - 11) Fagerstrom K. The epidemiology of smoking : health consequences and benefits of cessation. Drugs 2002 ; 62 Suppl 2 : 1-9
 - 12) Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. Ann Intern Med 1994 ; 120 : 458-462
 - 13) Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004 (3) : CD000146
 - 14) Fiore MC. US public health service clinical practice guideline : treating tobacco use and dependence. Respir Care 2000 ; 45 : 1200-1262
 - 15) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council : cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group ; Cardiovascular Nursing Council ; Clinical Cardiology Council ; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006 ; 37 : 1583-1633
 - 16) Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation : a randomized controlled trial. JAMA 2006 ; 296 : 64-71

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理 (6) 飲酒

推奨

脳卒中予防のためには、大量の飲酒を避けるべきである(グレードA)。

●エビデンス

出血性脳卒中(脳出血やクモ膜下出血)の発症率と飲酒量との間には直線的な正の相関関係がある¹⁻⁶⁾(IIb)。一方、虚血性脳卒中の発症率と飲酒量との間にはJ(またはV)カーブ現象がみられ、非飲酒者と比べ、少量～中等量の飲酒者では虚血性脳卒中の発症率は低く、大量飲酒者では高い³⁻⁸⁾(IIb)。本邦で行われたJapan Public Health Center (JPHC) Study Cohort I⁹⁾では、機会飲酒者と比べ、大量飲酒(エタノール450g/週以上)者で全脳卒中の発症率が68%増加し、特に出血性脳卒中の中でもクモ膜下出血の発症率が著しく増加した。一方、少量～中等量(エタノール1～149g/週)の飲酒者では、機会飲酒者と比べ、虚血性脳卒中の発症率が39%少なく、ラクナ梗塞でより顕著であった(III)。

引用文献

- 1) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 1986 ; 255 : 2311-2314
- 2) Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. Stroke 1989 ; 20 : 1611-1626
- 3) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. Stroke 1995 ; 26 : 368-372
- 4) Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. Stroke 1995 ; 26 : 767-773
- 5) Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. N Engl J Med 1986 ; 315 : 1041-1046
- 6) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke : a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA 1999 ; 281 : 1112-1120
- 7) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. JAMA 2003 ; 289 : 579-588
- 8) Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation 2002 ; 105 : 2836-2844
- 9) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men : the JPHC Study Cohort I. Stroke 2004 ; 35 : 1124-1129

3. 脳卒中一般の発症予防

3-2. 脳卒中ハイリスク群の管理

(1) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)

推奨

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は、独立して、あるいは種々の脳卒中危険因子に関連して脳卒中発症リスクを高めている可能性がある。個々の病態に応じたSASの治療は血圧を低下させる効果があるが、脳卒中予防効果についてはまだ十分なエビデンスがない(グレードC1)。

●エビデンス

睡眠時無呼吸症候群(SAS)の重要な指標となる習慣性いびきが虚血性脳卒中の独立した危険因子であることが報告されている^{1, 2)}。急性期脳梗塞患者181例と健常者181例での患者対照研究では、SASの随伴症状である過剰な日中の眠気が脳卒中(OR 3.07、95%CI 1.65~6.08)に関連することも報告されている³⁾。1,651人の男性を10年間追跡調査した観察研究によれば重篤な閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸低下(無呼吸指数>30/時)は健常者と比較して致命的(オッズ比2.87、95%CI 1.17~7.51)および非致命的(オッズ比3.17、95%CI 1.12~7.52)心血管イベント(心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中)のリスクを高めることが報告されている⁴⁾。閉塞性無呼吸を有する697人の前向き調査では、脳卒中あるいは死亡が起こる危険は、年齢、性、人種、喫煙、飲酒、BMI(body mass index)および糖尿病、脂質異常症、心房細動、高血圧の有無を調整した場合は、ハザード比1.97(95%CI 1.12~3.48)であると報告されている⁵⁾。また70歳以上の高齢者810人の前向き調査によれば無呼吸指数が30以上の重症の閉塞性無呼吸では、脳梗塞発症はHR 2.52(95%CI 1.04~6.01)であると報告されている⁶⁾。しかし、持続的気道陽圧(CPAP)で治療された閉塞性睡眠時無呼吸患者群と健常対照群の間に致命的(オッズ比1.05、95%CI 0.39~2.21)および非致命的(オッズ比1.42、95%CI 0.52~3.40)心血管イベントに差はなかった。睡眠中の無呼吸イベントが起こる毎に1%ずつ高血圧の発症を増加させ、夜間の酸素飽和度の10%の減少により血圧が13%上昇するという⁷⁾。薬剤抵抗性の高血圧の原因としてSASを疑う必要がある⁸⁾。睡眠呼吸障害の治療は、個々の病態に応じてCPAP、二相性気道陽圧呼吸(BiPAP)を選択する。治療が成功すると血圧を低下させることができる⁹⁻¹¹⁾。

引用文献

- 1) Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985 ; 2 : 1325-1326
- 2) Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992 ; 42(7 Suppl 6) : 75-82
- 3) Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OF, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke : a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res* 2003 ; 12 : 313-318
- 4) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1046-1053
- 5) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep

- apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2034-2041
- 6) Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006 ; 37 : 2317-2321
 - 7) Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension : population study. *BMJ* 2000 ; 320 : 479-482
 - 8) Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 2271-2277
 - 9) Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea : a randomised parallel trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 204-210
 - 10) Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003 ; 107 : 68-73
 - 11) Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea : a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004 ; 27 : 934-941

3. 脳卒中一般の発症予防

3-2. 脳卒中ハイリスク群の管理

(2) メタボリックシンドローム

推奨

メタボリックシンドロームは、脳梗塞の危険因子であり、適切な体重までの減量と、運動・食事による生活習慣の改善を基本とし、各コンポーネントに対して必要に応じて薬物療法を行うことが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

肥満は、メタボリックシンドローム(Met S)の重要なコンポーネントであり、Met Sに特有の腹部内臓肥満はインスリン抵抗性に深く関与し、糖尿病、脂質異常症、高血圧を次々と引き起こし(メタボリックドミノ)、心血管イベントの発症リスクを高める¹⁾。

米国第3次国民栄養調査(1988年～1994年) Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)の対象者15,922名の検討によると、Met S(NCEP基準)は、性、年齢、人種、喫煙を補正した場合、心筋梗塞(オッズ比2.01、95%CI 1.53～2.64)のみならず脳卒中(オッズ比2.16、95%CI 1.48～3.16)の独立した危険因子であることが示されている²⁾。Met Sがあると頸動脈病変を促進させる³⁾との報告や無症候性脳梗塞と関連する(オッズ比2.18、95%CI 1.38～3.44)との報告がみられる^{4, 5)}。

Isoら⁶⁾の報告では、脳梗塞を含む心血管イベントの既往がない日本人(40～69歳)の9,087例を18年間追跡調査した結果、脳梗塞のハザード比は、男性 2.0(95%CI 1.3～3.1)、女性 1.5

表 本邦のメタボリックシンドロームの診断基準(2005)

内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積	
ウエスト周囲径	男性 \geq 85cm 女性 \geq 90cm
(内臓脂肪面積 男女とも \geq 100cm ² に相当)	
上記に加え以下の2項目以上	
高トリグリセライド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症	\geq 150mg/dL <40mg/dL 男女とも
収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	\geq 130mmHg \geq 85mmHg
空腹時高血糖	\geq 110mg/dL

注：高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、糖尿病に対する薬物治療をうけている場合は、それぞれの項目に含める

(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)

(95%CI 1.0~2.3)であった。

Takahashiら⁷⁾の報告では、55歳以上の健常人1,493例の追跡調査では、Met Sは、女性でのみ脳梗塞の危険因子になっていると報告されている。

TNT(Treating to New Targets)研究⁸⁾によれば冠動脈疾患の既往がある患者10,001例の中でMet Sを合併している患者5,584例においてアトルバスタチン80mgの投与は10mg投与と比べて脳血管イベントのハザード比が0.74(95%CI 0.59~0.93、 $p=0.011$)であり、26%のリスク低下が認められた。

Met Sでは、脳卒中予防のため体重の減量・運動・食事による生活習慣の改善が必要であり、各コンポーネントに対する薬物療法を必要に応じて行うことが推奨されるが、まだこれらによる脳卒中予防効果は十分証明されていない⁹⁾。

本邦では、腹囲が重視された診断基準になっているが、女性の腹囲が欧米と比べても突出した数値になっている点が問題視されている¹⁰⁾。

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
- 2) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. 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
- 3) Bang OY, Kim JW, Lee JH, Lee MA, Lee PH, Joo IS, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology* 2005 ; 65 : 296-298
- 4) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006 ; 37 : 466-470
- 5) Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008 ; 39 : 1607-1609
- 6) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007 ; 38 : 1744-1751
- 7) Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med* 2007 ; 46 : 643-648
- 8) Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome : analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006 ; 368 : 919-928
- 9) 肥満症治療ガイドライン作成委員会. 肥満症治療ガイドライン2006. IV. メタボリックシンドロームの診断基準と治療の実際. 肥満研究 2006 ; 12(臨時増刊) : 42-48
- 10) Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, et al. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1123-1124

3. 脳卒中一般の発症予防

3-2. 脳卒中ハイリスク群の管理

(3) 慢性腎臓病(CKD)

推奨

1. 慢性腎臓病(CKD)は脳卒中の予知因子の一つであり、生活習慣(禁煙、減塩、肥満の改善、節酒)の改善と血圧の管理が推奨される(グレードA)。
2. 血圧の管理目標は、130/80mmHg未満であり、緩徐に降圧することを原則とする(グレードC1)。
3. 2型糖尿病を有する場合は、CKDの進行抑制に厳格な血糖コントロールが重要であるが(グレードA)、それによる脳卒中発症予防効果は明らかではない(グレードC1)。
4. 降圧薬としてはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)が推奨される(グレードB)。

●エビデンス

慢性腎臓病(CKD)は、腎臓に何らかの異常所見が見出される、もしくはGFR(糸球体濾過量)が $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の腎機能が3か月以上持続するものと定義される^{1, 2)}。CKD患者は、心血管疾患の死亡率が高いことが明らかにされた³⁾。米国のデータでは、心筋梗塞後の患者14,527例を追跡調査したところ、CKDが合併していると心血管イベント、心不全、脳梗塞の発症率が高くなり、腎機能が低下するほど発症率は高くなった⁴⁾(Ia)。CKDは脳卒中を含む心血管疾患の独立した危険因子である²⁾(Ib)。本邦では、大迫住民1,977名(平均年齢62.9歳、男性731人、女性1,246人)を平均7.76年追跡調査したところ、CKDは脳卒中の独立した危険因子となることが明らかにされ、クレアチニンクリアランス(Ccr) $>70\text{mL}/\text{min}$ の場合と比較するとCcr 40~70mL/minでは脳卒中のハザード比が1.9(95% CI 1.06~3.75)、Ccr $<40\text{mL}/\text{min}$ では3.1(95% CI 1.24~7.84)となった⁵⁾(IIa)。また日本人の健診者91,414例以上を10年間観察したコホート研究によればGFR $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の心血管疾患のリスクは以上と比較して、冠動脈疾患で男性1.08倍、女性1.13倍、脳卒中で男性1.98倍、女性1.85倍と報告されている⁶⁾。

CKDの予防ならびに腎機能障害の進行の阻止には、①生活習慣の改善(禁煙、減塩、肥満の改善、節酒)^{2, 7)}、②血圧の管理目標は、130/80mmHg未満に腎保護作用がある降圧薬アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)

表

* 第51回日本腎臓学会学術総会(2008年)で改訂された推定GFR^{1, 2)}

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

(女性は $\times 0.739$)

(日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2009. 東京: 東京医学社; 2009. p33)

を用い緩徐に降圧(グレードB)^{2, 8-10)}、③糖尿病腎症を発症している場合は、HbA_{1c} 6.5%未満に管理^{2, 11, 12)}、また厳格な血糖管理により糖尿病腎症の発症を抑制^{2, 12, 13)}、④高コレステロール血症がある場合はLDLコレステロールを120mg/dL未満に管理^{2, 14)}する。

引用文献

- 1) 日本腎臓学会. CKD診療ガイド2009. 東京：東京医学社；2009
- 2) 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京：東京医学社；2009
- 3) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004；164：659-663
- 4) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004；351：1285-1295
- 5) Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007；22：1910-1915
- 6) Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006；69：1264-1271
- 7) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population：the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2006；48：383-391
- 8) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes：a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000；36：646-661
- 9) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001；345：861-869
- 10) Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004；110：2809-2816
- 11) Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000；23：1084-1091
- 12) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus：a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995；28：103-117
- 13) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993；329：977-986
- 14) K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003；41(4 Suppl 3)：I-IV, S1-S91