

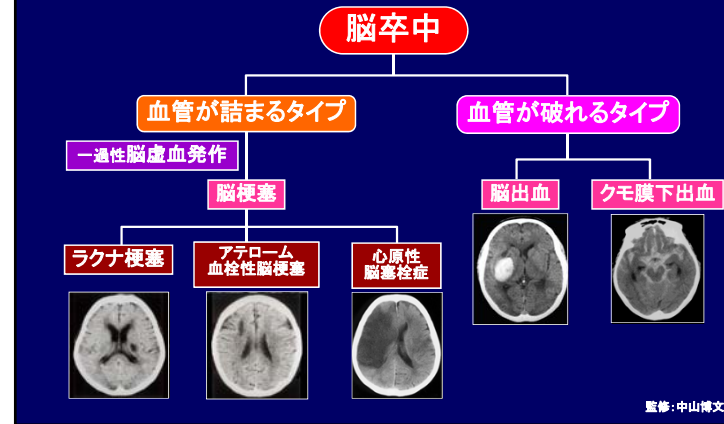
慢性期の脳卒中診療



埼玉医科大学国際医療センター神経内科
棚橋 紀夫



脳卒中の分類



脳卒中慢性期(回復期・維持期)

後遺症の治療

- 神経症状・日常生活動作障害
リハビリテーション
- 自覚症状・精神症状
脳循環代謝改善薬

再発予防

- 危険因子の管理
- 抗血栓療法

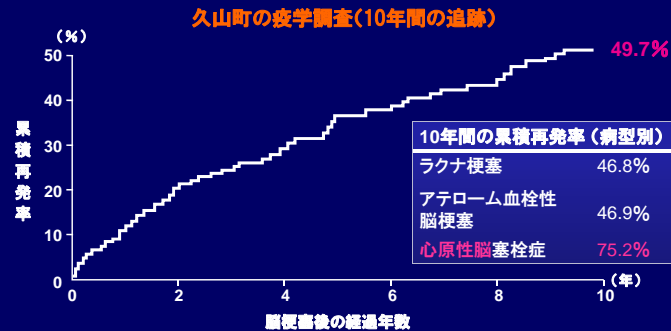
脳卒中治療ガイドライン2009

脳梗塞慢性期—脳代謝賦活薬、脳循環改善薬

従来、脳梗塞後遺症の軽減に頻用された脳循環代謝改善薬は、再評価により適応薬剤が大幅に減少し、また適応症も一部変更となった。従って、適応を十分に考えて脳循環・代謝改善薬は使用する必要がある(グレードB)。

再評価の結果、脳梗塞後遺症の諸症状に対して保険適応を有する脳循環代謝改善薬は、イブジラスト、ニセルゴリン、酒石酸イフェンプロジルのみとなった。但しイブジラストは脳梗塞後の広義のめまいに対して有効であり、ニセルゴリンは脳梗塞後の意欲低下、酒石酸イフェンプロジルは脳梗塞後のめまいに対してそれぞれ有効である。

脳梗塞の再発率



40歳以上初発脳卒中患者410例を10年間追跡。108件(26%)脳卒中再発。
脳出血、クモ膜下出血は1年以内の再発が多く、その中で脳梗塞の再発は、ほぼ一定頻度で生じている。

久山町研究
対象:40歳以上の初発脳卒中患者410例。
追跡期間:10年。

Hata J, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 368-372

脳卒中再発予防のためのリスク因子管理

- 高血圧の治療
- 脂質異常症の治療
- 糖尿病の治療
- 不整脈の治療
- 生活習慣の是正(肥満、喫煙、飲酒)

肥満・メタボリック症候群
睡眠時無呼吸症候群
慢性腎臓病(CKD)

脳血管障害を合併する高血圧の治療

	降圧治療対象	降圧目標	降圧薬
慢性期 (発症1か月以降)*3		<140/90mmHg (治療開始1-3か月)*4	Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, 利尿薬など*5

- *3 急性期治療が終了する1-2週後から開始することもある。
- *4 両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞の場合は特に下げすぎに注意。ラクナ梗塞や脳出血では、140/90mmHgよりさらに低い降圧目標とする。
- *5 糖尿病や心房細動合併症患者ではACE阻害薬、ARBを用いる。

脳卒中治療ガイドライン2009

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (2) 糖尿病

推奨

1. 脳梗塞の再発予防に血糖のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンによる糖尿病の治療は、脳梗塞の再発予防に有効である(グレードB)^{註1)}。

脳卒中治療ガイドライン2009

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く)

(3) 脂質異常症

推奨

1. 脳梗塞の再発予防に脂質異常症のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. 高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効である(グレードB)。
3. 低用量スタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である(グレードB)。

リスク別脂質管理目標値

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

脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

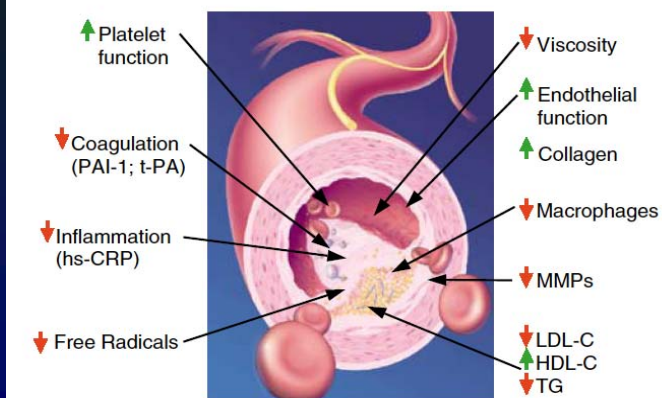
* LDL-C値以外の主要危険因子: 加齢(男性≥45歳, 女性≥55歳), 高血圧, 糖尿病(耐糖能異常を含む), 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDL-C血症(<40mg/dL)

・糖尿病, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢ級以上とする。

・家族性高コレステロール血症についてはChapter 6 原発性高脂血症の章を参照のこと。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007より改定

スタチンの作用機序



Endres M. J Cerebral Blood Flow Metab 2005

脳卒中治療ガイドライン2009

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く)

(4) 飲酒・喫煙

推奨

1. 適量を超える飲酒は脳梗塞の発症を増加させるが、少量飲酒は脳梗塞の発症率を低下させる(グレードA)。しかし少量飲酒が再発率を低下させるか否かは十分な科学的根拠がない(グレードC1)。
2. 禁煙は脳梗塞発症率を低下させるが(グレードA)、再発率を低下させるか否かに関しては十分なデータは存在しない(グレードC1)。

脳卒中治療ガイドライン2009

4-2. 再発予防のための抗血小板療法

(1) 非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など)

推奨

1. 非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
2. 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法(本邦で使用可能なもの)はアスピリン75~150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。
3. 非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の再発予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

抗血小板薬の特徴

	アスピリン	クロピドグレル	シロスタゾール
脳梗塞再発抑制効果	+	++	+
血小板凝集能			
ADP凝集抑制		++	+
Collagen凝集抑制	++	+	+
SIPA抑制		+	+
抗動脈効果作用	+	+	++
脳血流増加作用			+
頭蓋内出血	++	+	+
消化管出血	++	+	+
頭痛			++
頻脈			++
薬価(円)	5.6	275	348.8
忍容性(adherence)	+	++	+
抵抗性	4-40%	10-20%	不明

脳卒中治療ガイドライン2009

(2) 心原性脳塞栓症

推奨

心原性脳塞栓症の再発予防は通常抗血小板薬ではなく抗凝固薬ワルファリンが第一選択薬である(グレードA)、ワルファリン禁忌の例にのみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する(グレードB)。

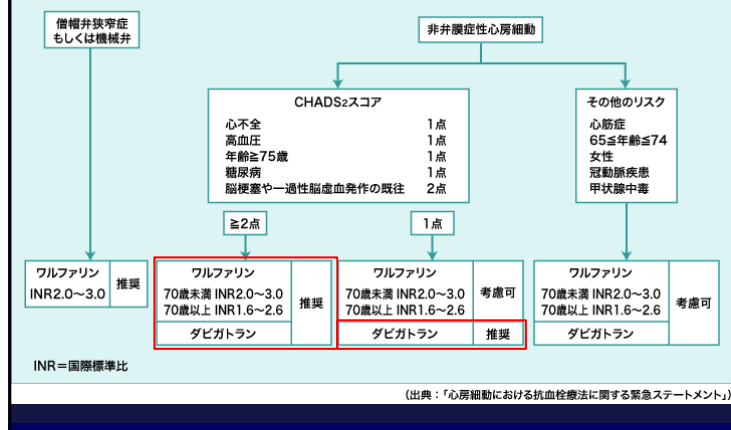
4-3. 再発予防のための抗凝固療法

推奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)患者の再発予防では、ワルファリンが第一選択であり、INRを2.0~3.0に維持することが推奨される(グレードA)。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR 1.6~2.6が推奨される(グレードB)。出血性合併症はINR 2.6を超えると急増する(グレードB)。
2. リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例にはINR 2.0~3.0が推奨される(グレードA)。
3. 機械人工弁を持つ患者では、INR 2.0~3.0以下にならないようコントロールすることが推奨される(グレードA)。
4. ワルファリン治療開始の時期に関しては、脳梗塞発症後2週間以内が一つの目安となる。しかし大出血例や血圧コントロール不良例、出血傾向例など、投与開始を遅らせざるを得ない場合もある(グレードC1)。
5. ワルファリン禁忌例にはアスピリンが適応となるが、ワルファリンと比べてその効果は明らかに劣る(グレードB)。
6. 出血時の対処が容易な処置・小手術(抜歯など)の施行時は、ワルファリンの内服続行が望ましい。消化管内視鏡検査・治療施行時は、ワルファリンを3~4日間休業する。血栓・塞栓のリスクが低い症例における4~5日以内のワルファリン休業では、ヘパリン投与などの橋渡し治療は適宜行わない。血栓症や塞栓症のリスクが高い例では、脱水回避のための輸液、ヘパリン投与(橋渡し)などを症例に応じて考慮する(以上、グレードC1)。

日本循環器学会
心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント

図. 非弁膜症性AFに対する抗血栓療法の新改訂案



心房細動の新規経口抗凝固薬とワルファリンの
薬理学的特徴

	ワルファリン	タビガトラン	リバーロキサベン	アピキサバン	エドキサベン
投与回数	1日1回	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
阻害ターゲット	ビタミンK 依存性因子	第II因子	第Xa因子	第Xa因子	第Xa因子
最高効果到達時間	3-5日	1時間	2.5-4時間	3時間	1-2時間
投与量	可变的	150mg1日2回、 110mg1日2回	20mg1日1回 (腎機能低下例に は10mg1日1回)	5mg1日2回 (高リスク例には 2.5mg1日2回)	30mg1日1回、 60mg1日1回 (高曝露例では調整)
半減期	40時間	12-14時間	7-11時間	12時間	9-11時間
相互作用	多数	P-糖蛋白阻害薬	CYP3A4/ P-糖蛋白阻害薬	CYP3A4/ P-糖蛋白阻害薬	CYP3A4/ P-糖蛋白阻害薬
腎排泄率(%)	0	80	35	25	40
抗凝固効果 モニタリング	必要	不要	不要	不要	不要
中和剤	ビタミンK	なし	なし	なし	なし

Christopher B, et al; *Circulation*. 2012;125:159-164