

Seminar: 脳卒中 (Stroke)

the Lancet, May 10, 2008

西伊豆早朝カンファランス H20. 7 仲田

著者：

Prof. Geoffrey A Donnan, National Stroke Research Institute、メルボルン大学

Prof. Marc Fisher, 神経科、マサチューセッツ医科大、USA

Malcolm Macleod, 神経科、Stirling Royal Infirmary, 英国

Prof. Stephen M Davis, 神経科、王立メルボルン病院、メルボルン大学

Stroke(脳卒中：脳虚血と脳出血)は虚血性心疾患に次ぐ世界第2位の死因である。先進国では老年人口増加と共にこの20年間ますます負担となってきた。急性脳卒中の過去10年の進歩としては、SCU (stroke care unit)での治療、発症3時間以内のtPAの使用、発症48時間以内のアスピリンの使用、テント上の大脳半球の広範な脳梗塞に対する除圧手術などでこれらの効果は確立された。

二次予防(脳卒中の再発予防)としては心房細動に対するワーファリン使用、有症状の内頸動脈の内膜血栓除去、抗血小板薬、コレステロール低下などの効果も証明された。

最も重要な介入はSCU (stroke care unit)でのmanagementであり、これは更に次なる研究の枠組みともなろう。

1. 疫学

stroke は世界の死因の9%を占め虚血性心疾患に次いで第2位である。

先進国ではstrokeの年齢調整死亡率は10万人あたり50から100人であるが国によりかなり異なる。ロシアでは2005年の30歳から69歳の年齢標準化死亡率は10万人当たり180人であるがカナダでは15人以下に過ぎない。

Stroke死亡率はフランスのDijonでは10万人あたり240人、ロシアのNovosibirskでは600人に上る。先進国では過去50年strokeの死亡率は着実に減少してきた。1960年代晚期までは年率1%、それ以降は年率5%で減少している。

おそらくリスク因子(高血圧、喫煙)の改善と生活水準の向上によるのだろう。

2 . 脳卒中の亜型と病態生理

a. 脳出血

脳出血の一番多い機序は高血圧による小血管の障害であり小血管に lipohyalinotic aneurysm が出来て破裂する。脳出血患者の 3 分の 2 は高血圧がある。 残りは cavernous angioma、arteriovenous malformation、amyloid angiopathy や脳梗塞後の二次性出血である。くも膜下出血は stroke の 5% を占めるが saccular aneurysm の破裂による。Perimesencephalic hemorrhages は頭蓋内の静脈破綻によると考えられ重症にならず予後は比較的良好、aneurysm はない。

b. 脳梗塞

stroke の 80% は虚血性である。

c. Ischemic penumbra と cascade

ひとたび血管が閉塞されると ischaemic core の周りに penumbra (日食の本影 umbra の周囲の少し明るい部分) と呼ばれる構造的には無傷だが機能的に障害されている部分が生ずる。この ischemic penumbraこそが治療のターゲットである。この部分の救済により神経学的改善が期待される。Ischaemic core は既に救済はできない (unsalvageable)。

細胞腫脹している Ischemic core は DWI (Diffusion Weighted Imaging: 拡散強調画像) で分かり、血流の低下している Penumbra は PWI (Perfusion Weighted Imaging) で分かる面積から Ischemic core を差し引いた範囲である。

3 . Stroke の予後

脳卒中患者の 4 分の 1 は 1 ヶ月で死亡し、3 分の 1 は 6 ヶ月までに、2 分の 1 は 1 年までに死亡する。脳出血とくも膜下出血は更に予後が悪く 1 ヶ月の死亡率は 50% に達する。

脳卒中後 3 ヶ月の時点での最も優れた予後決定因子は、初診時点での神経学的欠損と年齢であり、その他には高血糖、発熱、脳卒中既往がある。

脳出血患者の 3 分の 1 は 数時間で血腫が急速拡大するが、これは 3 ヶ月後の予後の独立した決定因子である。

急性期の TIA、脳梗塞の評価に ABCD 2 score がある。

< ABCD2 score >

- A: Age, 60 歳以上 1 点
B: Blood Pressure, 収縮期 140 以上、拡張期 90 以上 1 点
C: Clinical features, 片麻痺 2 点
麻痺のない構音障害 1 点
D: Duration of TIA, 60 分以上 2 点
10 分から 59 分 1 点
D: DM 1 点

上記の総計が 4 点以上は緊急(入院)を要する。30 日以内の stroke のリスクが 5 から 15% になるからである。

4. 急性期の治療

脳卒中の急性期治療でレベル 1 のエビデンスのあるのは次の 4 つである。

- ・ Stroke Care Unit (SCU) : RRR6.5%、ARR3.8%、NNT26
- ・ 血栓溶解、recombinant tPA : RRR9.8%、ARR5.5%、NNT18
- ・ アスピリン : RRR2.6%、ARR1.2%、NNT83
- ・ 広範脳梗塞に対する減圧開頭術 : RRR48.8%、ARR23%、NNT4

a. Stroke Care Unit (SCU) : RRR6.5%、ARR3.8%、NNT26

脳卒中治療で過去 10 年から 15 年で著明な進歩がありレベル 1 のエビデンスがあるものに 4 つある。最大の進歩は SCU (stroke care unit) であり全ての脳卒中の subtype に有効である。SCU での治療により脳卒中は死亡率も機能的予後も 20% 程度改善する。一般病床でのケアよりも明らかに SCU が優れる。SCU の成功要素ははっきりしないが、より良い血圧コントロール、早期離床、最高のケアをしようと執着することにあると思われる。

SCU による RRR(relative risk reduction: 疾患を治療して何%減少するか)は 6.5%、ARR (absolute risk reduction: 1 人治療した場合リスクが何%減少するか)は 3.8%、NNT(number needed to treat: 何人治療すると 1 人の罹患が防げるか)は 26 人である。地域でのすべての種類の脳卒中を対象とする疫学研究で SCU でのケアにより 1000 strokes あたり 50 人が死や不具となることを免れるのに比し tPA では 6 人、アスピリンでは 4 人に過ぎない。SCU によりなぜ予後が改善するのかよく分からない。特に死亡率の高い後進国で SCU の普及が望まれる。

b. 血栓溶解、recombinant tPA : RRR9.8%、ARR5.5%、NNT18

急性脳虚血では tPA は最も効果のある治療のひとつである。

NNT (number needed to treat: 何人治療すると 1 人の罹患が防げるか) は 18 人であるがただし、これは発症 3 時間以内に投与した場合であり治療を受けられる患者は少数である。

TPA の Disability の予防については strokes 1000 例あたり 6 人でしか見られない。多くの stroke center で 脳卒中患者の 5% 程度でしか tPA は使用されてない。米国では費用の返済の問題もある。TPA は神経機能を改善するが死亡率は改善しない。

TPA 使用で 6 から 7% で脳出血が起こり、高齡、高血圧、重症神経障害、高血糖、CT での初期からの虚血変化があると出血を起す確率は高くなる。

MCA 領域で 3 分の 1 以上の虚血変化があると tPA は禁忌と考える医師が多い。

c. アスピリン : RRR2.6%、APR1.2%、NNT83

脳虚血疾患発症 48 時間以内のアスピリン投与で 14 日目の有病率、死亡率を減らせる。但しその利益はごく少なく、strokes 1000 人あたり 9 人である。しかし低コスト、投与が容易で副作用も少ないことから広く使用されている。その効果は二次予防であろうが penumbra の縮小も可能である。

d. 脳梗塞に対する減圧開頭術 : RRR48.8%、ARR23%、NNT4

MCA 領域の梗塞で浮腫が著しい場合の減圧開頭術の効果は立証されている。テント上の脳半球梗塞の 1 から 10% で発症後 2 日から 5 日で起こる。3 つのトライアルいずれでもはっきりと効果が立証された。手術が適応となる患者はわずかではあるが利益は明らかであるので日常診療のルーチンの一部とするべきである。

e. その他評価中の治療

発症数時間での脳血腫拡大は予後に関する独立したキー因子である。

Recombinant factor は血友病や大出血時に投与して凝固を促進させるものであるが脳血腫拡大を抑制し現在 Phase2 のトライアル中である。

脳出血 (脳半球出血) に対する手術の効果は STICH(surgical trial in intracerebral haemorrhage) トライアルでは否定的であった。ただし小脳出血や小脳梗塞で浮腫により第 4 脳室が圧迫され脳圧が上昇する場合には後頭蓋窩の減圧開頭術が一般的に行われる。

血栓溶解療法の time window を 3 時間から 6 あるいは 9 時間に延長するトライアルが行わ

れている。

低周波超音波は内因性 tPA を動員して血栓溶解を促進するかもしれない。更に外因性 tPA に対し血栓の表面積を広げる効果があるかもしれない。Phase3 トライアルが始まる場所である。

MCA や basilar artery の血栓を機械的に除去するトライアルが Phase2に入っている。これは mechanical embolus removal in cerebral ischemia(MERCI) retrieval catheter というカテを使用しコルクスクリューのような格好をしている。

脳梗塞患者の 7 割は初診時高血圧である。Penumbra への血流を低下させぬよう収縮期血圧 200、拡張期血圧 120 までは降圧しないのがコンセンサスである。

ニトログリセリンパッチを脳梗塞あるいは脳出血で使用して強力に降圧するトライアル (ENOS: Nitric oxide in stroke) が進行中である。

Spin trap agent(ラジカットのよう)の disufenton sodium(NXY-059)は1700人の SAINT トライアルではそこそこの効果が見られたが 1700 人以上での SAINT トライアルでは無効で、当初の結果は false positiveであった。

神経防護薬 (neuroprotectant) は動物では効果が見られるがヒトでは効果はない。

5. 予防

a. 一次予防 (初発予防)

脳卒中による死亡率減少で最も重要なのは血圧のコントロール (レベル1のエビデンス) である。Af でのワーファリン使用、虚血性心疾患患者でのスタチンによるコレステロール低下、45 歳以上の女性 (男性ではない) でのアスピリン使用もある程度効果があると思われる。

b. 二次予防 (再発予防)

stroke の再発予防は過去 30 年間、以下のような大きな進歩が見られた。

1977 年：stroke 再発予防策はなかった。

1978 年：アスピリンが導入された。

1987 年：アスピリンに加えて dipyridamole(ペルサンチン、アンギナール)導入。

1993 年：心房細動に対しワーファリン導入。

1991 年：70%以上の頸動脈狭窄に対し血栓内膜除去術導入

1996年：clopidogrel(プラビックス)導入

2001年：降圧に perindopril(ACE-I, コバシル)、indapamide(非サイアザイド系利尿薬、ナトリックス)、ramipril 導入。

2006年：コレステロール減少に atrovastatin(リピトール)導入

二次予防での RRR、ARR、NNT は以下の通り。

RRR (relative risk reduction: 疾患を治療して何%減少するか)

ARR (absolute risk reduction: 1人治療した場合リスクが何%減少するか)

NNT (number needed to treat: 何人治療すると1人の罹患が防げるか)

- ・ アスピリン : RRR13.0%、ARR1.0%、NNT100
- ・ アスピリンとペルサンチン : RRR15.0%、ARR1.9%、NNT53
- ・ プラビックス : RRR10.0、ARR1.6%、 NNT62
- ・ 抗凝固剤 : RRR66.0%、ARR8.0%、NTT11

- ・ 頸動脈内膜血栓除去 : RRR44.0%、ARR3.8%、NTT26
- ・ 降圧 : RRR28.0%、ARR4.0%、NNT97
- ・ コレステロール低下 : RRR16.0%、ARR2.2%、NTT220

c. 抗血小板薬

TIA や minor stroke に対するアスピリン単独の効果は RRR (relative risk reduction:疾患が治療で何%減少するか) は 13% (95%信頼区間 4.0-21.0) に過ぎない。

しかし dipyridamole(ペルサンチン)追加により効果は倍増する。

Clopidogrel(プラビックス)単独はアスピリン単独より少し良い (RRR8.7%、95% CI 0.3-16.5、NNT108)。

治療としては標準的にはアスピリンとペルサンチンを併用し、アスピリンアレルギーや、虚血性心疾患がある時にはプラビックスを使用。コストが重要ならアスピリン単独使用が良からう。アスピリンとプラビックス併用は大出血の危険が増加するが症例によっては有用なこともある。

d. 抗凝固薬

心房細動でワーファリンは TIA や minor stroke で再発を RR (relative risk 相対危険度) を 70%減らす (hazard ratio ハザード比: 0.34, 95%CI 0.20-0.57)。

ワーファリンとアスピリン併用は出血のリスクを増大するのみで利益はない。

Af のない患者での TIA や minor stroke では二次予防にワーファリンはアスピリンに比し良くない。

e. 頸動脈内膜血栓除去術

TIA や minor stroke で頸動脈が 70%以上の狭窄がある場合、内膜血栓除去術は二次予防に有効である。3年で RRR(relative risk reduction)は 60%だが手術リスクによる stroke、死亡は 5%である。

くも膜下出血でのクリッピングは出血再発の確立された手術である。Coiling も良い。

f. 研究中の治療

ステントによる carotid angioplasty (distal protection device 併用) は最少侵襲手術でありおそらく内膜血栓除去にとってかわるだろう。

まとめ

- 1 . 脳卒中で確実に効果のあるのは、SCU、tPA、アスピリン、減圧開頭術の 4 つ。
- 2 . 次予防で効果のあるのはワーファリン、内膜血栓除去、Tch 低下、抗血小板薬。
- 3 . 脳梗塞で ischemic core は MRI の DWI でわかる範囲。
- 4 . penumbra は MRI の PWI の範囲から DWI を差し引いた範囲。
- 4 . Stroke の予後不良因子は、初診時神経学的欠損、高齡、高血糖、発熱、脳卒中の既往、脳血腫の急速拡大

- 5 . 脳梗塞で ABCD2 スコア 4 点以上は予後不良。
- 6 . 脳卒中で確実に効果のあるのは、SCU、tPA、アスピリン、減圧開頭術
- 7 . SCU でなぜ予後が良くなるのかは不明。
- 8 . TPA は MCA 領域の 3 分の 1 以上の梗塞では禁忌。
- 9 . 脳出血の手術効果は後頭蓋窩の減圧開頭術以外は否定的。

- 10 . 脳出血で recombinant factor 投与が有効かも (phase2 トライアル中)
- 11 . MCA や脳底動脈血栓を MERCI retrieval catheter で除去できるかも。
- 12 . Spin trap agent(ラジカットのような)は脳梗塞に無効。
- 13 . ニトログリセリンパッチによる降圧療法がトライアル中。
- 14 . 脳梗塞でアスピリンとペルサンチン併用が有用。

- 15 . 脳梗塞で虚血性心疾患がある時はプラビックス使用。
- 16 . 脳梗塞でコストが重要ならアスピリン単独使用。
- 17 . 頸動脈ステントは内膜血栓除去術におそらく取って代るだろう。

