

急性脳梗塞 Acute Ischemic Stroke

Clinical Practice, NEJM Aug.9,2007

西伊豆早朝カンファランス 仲田 2007.8

症例： 62 歳男性、突然の左半身麻痺と構音障害。未治療の高血圧あり。喫煙 45pack-years. 発症後 1 時間 15 分で来院。BP180/100、P76 regular。左半身麻痺と構音障害、左同名半盲、左側触覚（light touch）低下。この患者のあなたの評価と治療は？

1 . The Clinical Problem

西欧では脳卒中の 80%は動脈閉塞による虚血性脳疾患で 20%が脳出血である。脳虚血性疾患では細胞外の興奮性（excitatory）アミノ酸、free-radical、炎症などが介在して細胞死に至る。動脈閉塞の初期は灌流が極度に低下した core が中心にあり、その周囲に代謝、イオンが攪乱されてはいるものの、まだ構造が保たれている ischemic penumbra がある。だから最初の数分から数時間は臨床症状が不可逆性とは限らない。再灌流が起こらないと penumbra は脳梗塞となっていく。西欧では脳梗塞の発症 30 日での致死率は 10%から 17%（ラクナ梗塞では 2.5%、大脳半球の空間占拠性梗塞では 78%）。

2 . Strategies and Evidence

a. 初期評価

脳虚血の鑑別診断として特殊なものもある。例えば半身麻痺の反対側に眼瞼下垂と縮瞳があれば carotid artery dissection、発熱と心雑音があれば感染性心内膜炎、頭痛と赤沈高値で 50 歳以上なら giant cell arteritis である。低血糖は脳神経の単症状を起すことがある。検査は血糖、CBC、PT、PTT（特に thrombolysis をやる場合）、ECG は Af を否定する為とまた、心筋梗塞が脳塞栓の原因となることがあるから必要である。脳卒中が心筋虚血や不整脈を合併することがあるから最初の 24 時間は ECG モニターをせよ。最初の数時間に心エコーが必要なことは稀だが、感染性心内膜炎を疑った時には適応。それ以降には心臓の塞栓の r/o の為に経食道エコー。

b. 画像診断

症状だけで脳梗塞と脳出血は明らかに鑑別できない。CT か MRI が必要。CT は単純 CT で十分である。脳出血に対しては CT も MRI も感度は高いが、脳梗塞に対しては MRI の方が感度は高い。とくに最初数時間の後頭蓋窩の梗塞では尚更である。虚血発症、数分で細胞浮腫は DWI(Diffusion-weighted imaging)で分かる。急性期に invasive treatment（intraarterial thrombolysis, thrombectomy）を行う場合は CTA か MRA を行う。

c. Intravenous thrombolysis

発症 3 時間以内に rt-PA(recombinant tissue plasminogen activator: alteplase, グルトパ、アクチバシン) 経静脈投与が有効であることが無作為試験で証明された。 0.9mg/kg をまず 10%を bolus で、残りを 1 時間かけて入れ最大用量 90mg。患者の 31%から 50%は 3 ヶ月後、神経学的、機能的に良好 (placebo では 20 から 38%) だった。死亡率は placebo も同様。頭蓋内出血は rt-PA 群は 6.4%、placebo 群 0.6%だった。発症 6 時間以内の投与では効果はなかった。重症なほど、また年齢が高いほど出血は多い。

d. その他の治療

発症 48 時間以内にアスピリン (160 から 300mg/日) を開始し 2 週間または退院まで継続することにより退院時または 6 ヶ月後の死亡率を減らせる。最初の数週間はアスピリンをルーチンに使用することが脳梗塞の二次予防に推奨される。アスピリンと rt-PA の併用の効果は不明だが thrombolysis を行う場合はアスピリン投与は 24 時間遅らせたほうが良いだろう。

Dipyridamole(ペルサンチン)、clopidogrel (プラビックス) の急性期での使用については randomized trial がない。急性期での抗凝固剤(unfractionated heparin, 低分子ヘパリン : フラグミン、heparinoid, thrombin inhibitor, oral anticoagulant) 使用にはエビデンスはない。

急性期の心原性塞栓の改善にも抗凝固剤は有効でない。

e. 合併症対策

臥床患者や下肢麻痺で深部静脈血栓の危険が高い患者には low dose unfractionated heparin 皮下注か低分子ヘパリン投与を推奨。

テント上の大きな梗塞、脳浮腫では第 2 から第 5 病日に脳ヘルニアを起す可能性があり内科的治療は無効である。外科治療 (hemicraniectomy と duraplasty, 硬膜内空間を拡大するための dural patch) と薬剤治療で 48 時間での死亡率(内科治療で 71%、外科治療で 22%) と重症転帰を減らせる。外科治療の予後が悪いのは、失語がある時、50 歳以上、手術を第 2 病日に行った時である (但し対象症例数が少ない)。

f. 再発予防

動脈由来の脳梗塞ではアスピリン低用量かペルサンチン (dipyridamole) を、心原性塞栓では経口抗凝固剤を投与する。高血圧治療、高脂血症にはスタチンを、DM では血糖コントロールを、禁煙を、carotid stenosis では endarterectomy を勧める。

3 . Areas of Uncertainty(まだはっきり分らないこと)

米国でも rt-PA を投与されているのはまだごく少数である。現在その使用は発症 3 時間以内であるが 6 つの randomized trial で 6 時間以内での使用の有効性が示唆されており現在 trial が進行中である。 3 時間以降で thrombolysis が有効な患者の選別に diffusion-perfusion MRI や perfusion CT による定量化が有効かもしれない。

Thrombolysis により本当に recanalization が起こるのかどうか clinical trial はまだ行われていない。2 MHz の経頭蓋 Doppler で rt-PA による recanalization が促進されるかもしれない。また経静脈的に galactose-based microbubbles を入れると recanalization が更に促進されるかもしれない。経静脈的ヘパリン投与に加えて経動脈的に prourokinase を投与すると MCA の recanalization が促進された (66%対 18%)。

a. その他の治療

脳梗塞発症後の数時間から数日での高血圧、高血糖、高熱は長期的予後を悪くする。これらを正常化する trial が進行中である。初期で降圧すると脳灌流を減らすので急性期では収縮期が 220、拡張期が 120 を越えないかぎり降圧は控えることが consensus である。

Rt-PA を使用する患者では血圧は経静脈的降圧薬で 180/105 以下に維持する。

b. 神経防護 (neuroprotection)

動物実験では何百もの薬剤が脳虚血を改善するが人間で明らかに有効なのは rt-PA とアスピリンだけである。Free-radical-trapping agent の NXY-059 は本誌のこの号で無効であることが示された。

4 . 冒頭の患者に対する治療

患者は右大脳半球の stroke が疑われまず CT か MRI を撮る。出血が否定され、禁忌がなければ thrombolysis を考慮する。患者の血圧は 180/100 でありまた発症 3 時間以内であるので rt-PA を推奨する。(rt-PA は BP185/115 以上では不可 24 時間後からアスピリン 300mg/日を 2 週間継続する。以後は低用量アスピリンとベルサンチンを二次予防に投与する。また高血圧治療、禁煙、スタチン投与を開始する。)

急性脳梗塞 最重要点

- 1 . 梗塞の core の周辺の ischemic penumbra の血流が回復すれば症状が可逆性かも。
- 2 . 麻痺の反対側に眼瞼下垂と縮瞳があれば carotid artery dissection。
- 3 . 低血糖は脳の巣症状を起こすことがある。
- 4 . 心筋梗塞が脳梗塞の原因となることがある。
- 5 . 脳梗塞は虚血発症数分で MRI の DWI でわかる。

- 6 . 脳梗塞急性期に有効な薬は rt-PA とアスピリンのみ。
- 7 . Rt-PA は発症 3 時間以内に使用。
- 8 . 発症 48 時間以内にアスピリン 160 から 300mg/日を 2 週または退院まで、以後低用量。
- 9 . 急性期の抗凝固剤の使用にエビデンスはない (急性期心源性塞栓にも) 。
- 10 . 急性期のペルサンチン、プラビックスの使用には randomized trial がない。

- 11 . 脳ヘルニアを起こすような大きな梗塞に内科的治療は効果がなく外科治療を。
- 12 . 脳梗塞再発予防にアスピリンかペルサンチン、心源性塞栓に抗凝固剤を。
また高血圧治療、スタチン、DM コントロール、禁煙を。
- 13 . 脳梗塞初期では BP220/120 を越えない限り降圧を控えよ。
- 143 . Free radical trapping agent NXY059(ラジカットのような)は脳梗塞に無効である。