

Stroke (seminar)

西伊豆早朝カンファランス H29.4 西伊豆健育会病院 仲田和正

著者 Graeme J Hankey 西オーストラリア大学医学部神経科 パース

The Lancet 2017年2月11日号に脳卒中 (stroke) のセミナーがありました。
脳卒中治療の多くの RCT が一括してまとめられ大変ありがたいセミナーでした。
世界最新の stroke 総説です！

最重要点は下記 24 点です。

- ・オザグレル、エダラボンは海外では脳梗塞に使用されていない。
- ・脳梗塞、TIA は治療しないと 3 ヶ月再発率 18%。
- ・脳卒中の 1 年後死亡率 25%、脳出血は 50%。
- ・先進国で SCU (stroke care unit) で治療すると脳卒中再発率は 8 割減少。
- ・MRI で SWI(susceptibility weighted imaging)で脳出血は CT と同等の感度。

- ・脳梗塞発症 4.5 時間以内の tPA による回復良好の OR1.37 で有効。
- ・脳梗塞で tPA+stent retriever で回復良好の OR2.49 で有効！
- ・頸動脈内膜切除術は RR0.53-0.77 で有効。
- ・carotid stenting は内膜切除に比し合併症少ないが再発、死亡率多い。
- ・頭蓋内動脈や椎骨動脈の stent はやるな！

- ・MCA 梗塞に頭蓋骨半切除で死亡率改善するが遺残障害は強い。
- ・脳梗塞、TIA 後即座にアスピリン 160-300 mg投与で再発 50%低下！
- ・TIA、軽症脳梗塞で最も有効なのはアスピリン+clopidogrel
- ・セロクラール、サーミオン、ヒデルギンの study はない！
- ・心房細動でワーファリンは脳梗塞再発を 2/3 減らす！発症 4-14 日で開始！

- ・プラザキサ、イグザレルト、エリキュース、リクシアナも可だが高価
- ・プラザキサ（トロンビン拮抗剤）はプリズバインド (idarucizumab) で拮抗可。
- ・イグザレルト、エリキュース、リクシアナ (Xa 阻害) に拮抗薬なし。
- ・脳梗塞後最初の数日は血圧下げるな、数日以後は下げよ、LDL も下げよ。
- ・ワーファリンによる脳出血は INR1.3 以下に、4 時間以内に sBP<160 に。

- ・テント上脳出血は GCS9-12 の時のみ発症 8 時間以内手術は有効かも。
- ・テント下脳出血は GCS<14、径≤30-40mm 以下、容積≤7cm³、第 4 脳室閉塞で手術
- ・水頭症は脳室ドレーン留置。
- ・ロボット支援リハのエビデンスはまだはっきりしない。

本日のこの総説の著者は西オーストラリア大学神経科の Graeme Hankey というドクターです。Graeme ってどういう意味だろうと調べてみたところスコットランド系の名前で「屋敷の砂利」という意味でした。

子供にこんな名前付けるかなあ？ 何だか親の愛を感じないよなあと思いました。小生も親に「捨八」とか「棄松（すてまつ、秀吉の子）」とか名を付けられたら、ぐれて不良になりたくなります。

そう言えば以前、「ぐれてやる よしそれなら ボケてやる」という川柳がありました。よっぽど恐ろしい。

そういえば明治 4 年に津田梅子（津田塾大学創始者）と一緒に渡米した女性の名も「捨松」でした。何でも子供が鬼神にとりつかれないようにこういう名前を付けたようです。また韓国の元大統領の名は盧泰愚（ノテウ）です。「愚僧」みたいに遜（へりくだ）って付けた名前なのでしょうか。

源氏物語の「薄雲」の段で明石の君が泣く泣く自分の幼い娘を光源氏の屋敷に送り出す際、天児（あまがつ）を持たせて牛車に乗せたとあります。

「乳母（めのと）、少将とてあてやかなる人ばかり、御佩刀（おはかし、守り刀）、天児（あまがつ）やうの物取りて乗る」

天児って何だろうと調べたところ人形でした。この人形を 3 歳位まで子供の枕元に置いて災い、病気を身代わりとして引き受けさせたというのです。

天児は何とひな祭りの起源とのことです。昔の乳児死亡率は大変高かったのです。雛人形って子供の身代わりだったのかあと驚きでした。親の祈るような愛情を感じます。

以前、「文字」と書いて「ふみこ」と読むおばあさんがいて、なぜそう読むのかお聞きしたところ出生時、親が役場に名前を登録する際、受付職員がうっかり「文子」を「文字」と書いて登録してしまったため後からどうにも訂正できず「文字」を「ふみこ」と読むことにしたのだそうです。

先月、東京の丸善で Lonely Planet (世界的な旅行ガイド) の「Japan」を立ち読みしたところ「子供との旅行 (Travel with children)」のページがありました。その中で「日本は子供との旅行には素晴らしい国である。安全と衛生に関する心配は、この超安全 (ultrasafe) かつ清浄 (spotless) な日本では一切ない」とのことでした。うーん、日本ってウルトラセーフなのかあと嬉しくなりました。

京都にいくと嵐山や伏見稲荷で着物を着ているのはたいてい貸し着物姿の外国人です。伏見稲荷では観光客の 8 割位が外国人でテキ屋のお兄さんたちが英語で普通にやり取りしています。着物にちょんまげ、刀を差した欧米人の親子もいたのにはたまげました。ここまできるとほとんど仮装大会です。忍者、雲助、ふんどし一丁の飛脚姿が出てくるのも時間の問題だろうなと思いました。

1. 日本の脳梗塞治療はガラパゴス化？

欧米の脳卒中のガイドラインには日本国内で脳梗塞に使われている ozagrel sodium (カタクロット、キサソボン) や edaravone (ラジカット) などの記載は一切ありません。これらの薬がなぜ日本だけで使われているのかいつも大変不思議に思っております。当、西伊豆健育会病院では両者ともほとんど使っておりません。

この総説でも「多くの神経保護薬、例えば citicoline (ニコリン)、高用量アルブミン、硫化マグネシウム等は、いずれも効果がなかった。また低体温療法も勧められない」とありますが ozagrel や edaravone には全く触れられていません。

そう言えば小生が研修医の頃はニコリンをよく使っていました。

また日本でよく使われているセロクラール、サーミオン、ヒデルギンなども世界の RCT は一切ありませんのでご注意ください。

日本国内の脳卒中治療ガイドライン 2015 (日本脳卒中学会) を見ると、脳梗塞急性期治療の急性期抗血小板療法で「オザグレルナトリウム (カタクロット、キサソボン) 160 mg/日の点滴投与は急性期 (発症 5 日以内に開始) の脳血栓症 (心原性脳塞栓を除く) 患者の治療法として勧められる (グレード B)」になっています。この根拠となったオザグレルの論文は下記の日本の 1 論文のみです。OKY-046 とはオザグレルのことです。

「大友英一他、脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性 プラセボを対照とした多施設二重盲検試験。臨床医薬 1991 ; 7 : 353-388」

この論文を読んで気になるのはオザグレル群 140 例、プラセボ群 143 例とサンプル数の少なさです。

一方、海外の脛骨骨折に対する 2008 年の髄内釘のトライアル、SPRINT 試験では 1226 症例、2010 年の創洗浄のトライアル、FLOW 試験では実に 2280 症例が集められています (A trial of wound irrigation in the initial management of open fracture wounds, NEJM, Dec.31, 2015)。

この位の十分な症例数がないと (well-powered でないと) 良い、悪いは言えないのではないのでしょうか。母数が少ないとランダム化の意味がなくなってしまいます。

FLOW 試験では当初、2009 年に 2280 例で始めたのですが、驚くのは、2013 年の段階で、フォロー患者の 10%がいなくなるとして type 1 error (第 1 種過誤: α エラー、真実を見落とすエラーのこと) を 0.05 に維持するため、更に 2,551 例まで症例を増やしているのです。小生なら「まっ、いいか」と続行してしまうところです。

昔、長女が 2 歳位の頃、家内が東京に出かけ、長女がしばらく玄関のドアのところで泣いていたのですが、そのうち小生の所へ泣きながらやってきて「まっ、いいか」と言われました。まあ、小生は second best というところなのでしょう。

また下記、EBM で御高名の南郷栄秀先生の HP を見ると、日本国内の ozagrel sodium (カタクロット、キサソボン) の RCT では、「オザグレル群の患者がより重症でありプラセボ群の方は軽症であるにも関わらずアウトカムに残存障害でなく障害の「改善度」を用いているため、オザグレル群が有利になるような重大なバイアスを含んでいる」とのことです。

http://spell.umin.jp/nangoroku/nangoroku_stroke.html

(南郷英秀先生の EBM の HP, The SPELL、「脳梗塞急性期治療にキサソボン、カタクロット、ノバスタン、スロンノン、ラジカットを使用しない理由」)

確かにオザグレルの RCT の論文で患者背景を調べてみると神経症候の程度は症状が中等以上はオザグレル群で 73 例、プラセボ群 58 例、症状が軽症以下はオザグレル群で 65 例、プラセボ群 81 例であり確かにプラセボ群で軽症が多く、割り付け (allocation) が不均等です。

一方、edaravone (ラジカット) は日本国内の脳卒中治療ガイドライン 2015 の脳保護療法の項目で「脳保護作用が期待されるエダラボン (ラジカット) は脳梗塞 (血栓症、塞栓症) 患者の治療法として勧められる (グレード B)」となっています。

この根拠となる論文は日本と中国からのものです。引用されている下記 2011 年日本からの論文は Edaravone (ラジカット) の ozagrel (キサソボン、カタクロット) との 401 例での非劣性試験 (劣っていないことの確認試験) です。中国からのものは 252 例の edaravone の RCT ですがこの本文は手にはありませんでした。

Edaravone (radical scavenger) versus sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial). Shinohara Y et al, Cerebrovascular disease syst rev, 2011;(12):CD007230

しかし edaravone (ラジカット)と同じ効能の薬 (フリーラジカル消去、NXY059) が米国の SAINT II 試験という 3,200 例 (日本や中国よりずっと多い) の RCT で行われ NEJM Aug.9,2007 に掲載されました。

この論文の結論は「NXY-059 は急性脳梗塞治療に安全ではあるが効果はない」で完全否定されてしまいました。

NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke
N Engl J Med 2007; August 9, 2007

日本国内の DPC (Diagnosis procedure combination, 包括医療費支払制度) では、脳梗塞で edaravone (ラジカット)を使った場合まるめの医療費が高くなります。Edaravone を使用すると入院 1 日から 9 日まで 3,185 点/日が算定できますが、当院のように使用しないと入院 1 日から 3 日まで 3,329 点、以後 4 日から 7 日までは 2,531 点です (点数は 2017 年 4 月現在)。

このような 点数上の incentive (動機)もラジカットが広く使われている原因になっているのかもしれない。

2. 脳卒中治療

この The Lancet 総説によりますと過去 10 年の脳卒中治療の最も大きなブレイクスルー (breakthrough) は次の 3 つです。

- ① 虚血性脳梗塞で tPA に加えて endovascular thrombectomy (脳血管内血栓除去術) により 5 人に 1 人の患者が社会復帰するようになったこと。
- ② 初期アスピリン投与で過去 10 年、脳梗塞再発が大きく減少したこと。
- ③ 頸動脈狭窄患者に対し carotid の revascularization (内膜切除やステント) 後、降圧、コレステロール低下で同側の脳卒中再発が 1 %未満になったこと。
これは 25 年前の内科治療よりもずっと低いのです。

脳卒中の予後ですが、脳卒中全体の 1 カ月後死亡率は 15%、1 年後死亡率 25%、5 年後死亡率 50% (Oxford vascular study) とのことです。

しかし何となく感じていたことですが、脳出血の方が予後は悪く、脳出血後 1 年後死亡率 55%、5 年後死亡率 70%とのことです。

やっぱり脳梗塞より脳出血のほうが死亡率は高いんだなあと思いました。

「脳卒中の 1 年後死亡率 25%、脳出血は 50%」と覚えておきましょう！

脳梗塞、TIA で治療しなかった場合、再発率は1週で10%、1カ月で15%、3ヶ月で18%なのですが、即座の適切な評価と治療（特にアスピリン投与と acute specialty unit での治療）で再発は何と80%減少するというのです。

先進国で ASU（acute specialty unit、または stroke unit で ICU みたいなもの）を使用して治療すると90日後の脳卒中再発率は治療群2%、コントロール群10%で risk ratio 0.20（95%CI 0.08-0.49）、ARR12%です。

なお risk ratio（リスク比：relative risk、相対危険と同じ）とは治療群と対照群の発症率の比のことです。RR0.20とは80%発症率が減ったという意味です。

ARR12%とは absolute risk reduction で相対的指標でなく絶対数の減少で、治療群とコントロール群との引き算です。95%CI 0.08-0.49とは、このような study を何回くりかえしても、リスク比の結果は0.08-0.49の間に納まるという意味です。

しかし ASU (acute specialty unit、または stroke-unit)の何が良いのかがよくわからないのです。stroke-unit care を使うと脳卒中再発が80%減り自宅退院が増え死亡率が減少するってのは先進国での話であって、後中進国で stroke-unit を使っても同じ効果が出るのかはわからないというのです。病室におまじないに ASU と書けば良いというものではありません。後中進国は LMIC（low or middle income countries）と言うのだそうです。

3. 画像診断

脳卒中の画像診断では、単純 CT は出血にはほぼ完璧な感度ですが、急性脳梗塞、小梗塞、後頭蓋窩の診断精度は劣ります。

「へー」と思ったのは、Gradient echo T2-weighted susceptibility MRI っていうのがあって、急性出血には CT と同等の感度だそうです。

この susceptibility weighted imaging (SWI)は T2*に似た画像で微小脳出血 (microbleeds) がよく分かるようです。

次々と色々な modality（手段）が出てくるものだなあと感心しました。

<http://www.neurology.org/content/71/5/382/F2.large.jpg>

(SWI : susceptibility weighted imaging)

一方、脳梗塞の場合は、DWI-MRI で24時間内の梗塞の90%、TIAの1/3は検出できます。

またこの総説には左中大脳動脈脳梗塞の CT 灌流画像 (perfusion CT) が載っています。

当院の CT ではこんなことはできないので、世の中の進歩につくづく感心しました。

灌流画像は次のような美しいカラー画像です。

<http://radiologymri.blogspot.jp/2011/09/mca-territory.html>

(Radiology MRI, MCA territory, この中のカラー画像が MTT、CBF、CBV)

上記 URL のカラー画像で左から順に Mean transit time (MTT)、Cerebral blood flow (BF)、Cerebral blood volume (CBV)です。青色が濃いほど血流が悪いということです(blue is bad!)

4. 脳梗塞治療：tPA、stent retriever、頸動脈内膜切除、頸動脈 stent

a. 脳梗塞に tPA は有効 (回復 OR1.37)

脳梗塞後 4.5 時間内の tPA0.9 mg/kg 静注は 3-6 カ月後の障害無しの odds を 1/3 高めますが脳出血 odds が増加します。tPA0.6 mg/kg では標準量に比し 90 日後の機能は改善しないとのことですが、日本国内での脳梗塞使用量は alteplase (アクチバシン、グルトパ)は 0.6mg/kg (34.8 万 IU/kg 静注、上限は 60 mg (3480 万 IU) となっていました。

発症 4.5 時間以内で回復良好 (modified Rankin Scale 0-1 : 全く症状がないか、症状があっても障害がない) だったのは Alteplase 投与群で 34%、コントロール群 28%で Odds ratio 1.37 (95%CI 1.20-1.56)、Absolute difference 7%でした。

Odds ratio (OR) とは起こりやすさの比で OR 1 なら両者同じです。1 より大きくなるほど頻度が高くなります。

OR1.37 とは、alteplase 投与群で回復良好が多いということです。

b. 大きなブレイクスルー、血栓に stent retriever、回復オッズ比 2.49

この 10 年での大きなブレイクスルーが stent retriever による血管内血栓除去 (endovascular thrombectomy) です。下記のビデオを見るとまずガイドワイヤで血栓を貫いてその近位まで進め、そしてチューブをワイヤに沿って進めて血栓を貫きます。このチューブの中に Retriever を進め、血栓の中でメッシュを開き血栓を引っ張り出すのです。

<https://www.youtube.com/watch?v=7gn96se6j00>

(ユーチューブ、Treatment of acute ischemic stroke with clot retrieval device、1 分 34 秒)

脳卒中患者の 10%はこの endovascular thrombectomy が可能であり、心筋梗塞のように病院到着 90 分以内の血栓除去が望ましいとのことです。

脳梗塞発症後 6 時間以内に alteplase (アクチバシン、グルトパ)に加えて stent retriever を使用すると回復良好のオッズ比は 2.49 だったのです。

alteplase 使用せずに stent retriever 使用した場合の予後はわかりません。

特に第2世代の device 使用で、脳梗塞治療回復良好例 (modified Rankin scale で 0-1 : 症状なしか症状があっても障害なし) は治療群で 27%、コントロール群 13%、Odds ratio 2.49 (1.84-3.35), ARR14%でした。

症状があっても自立レベル (modified Rankin scale で 0-2 : 症状がないかあっても自立レベル) 以上になったのは、治療群 46%、コントロール群 26%、Odds ratio 2.35 (95% CI 1.85-2.98) ARR20% で大変予後良好なのです。脳出血リスクや死亡率が高くなることもなかったのです。

リトリーバーと言えば夏に家内と散歩中、美しい川の土手を歩いていたら、おばあさんが息せき切って上がってきました。飼い犬のラブラドル・リトリーバーが川で泳いだ後、突然倒れたと言うのです。川原に降りてみるとリトリーバーが倒れており瞳孔散大、CPA でした。

家内と CPR を開始したのですが、つくづく 2015BLS が「息吹き込みなしの Hands-only CPR」になって良かったと思いました。10分程 CPR したのですが効果がなく「残念ながらご臨終です」と死亡宣告しました。お婆さんは「院長先生に看取って頂いて悔いはありません。だけど主人が亡くなった時もこんなには泣かなかったのに」とさめざめ泣いていました。独居の老人にとっては犬といえども肉親と変わらないのだなあと思いました。

ラブラドル・リトリーバーの足には水かきがあり、カナダのニューファンドランド島ラブラドル州で、漁網にかかったニシンやタラの回収 (retrieval) に使われたため、リトリーバーと言うのだそうです。ベトナム戦争ではシェパードと共に軍用犬としても使われたとのこと。

c. 頸動脈内膜切除術 (RR0.53-0.77) 、ステントは発症 3 日から 7 日目にやれ。

頸動脈の狭窄では、carotid endarterectomy (頸動脈内膜切除術)が行われます。一体、どのようにやるんだらうとチューブを調べたところ、頸動脈のプラークの部分より遠位の頸動脈をクランプしてプラークが飛ばないようにしてから頸動脈を切開し近位と遠位にチューブを入れて血流をバイパスさせてプラークを除去します。その後、そのまま血管を閉じると狭窄するので切開部にダクロンや静脈壁をパッチとして充てて縫い付けて終了です。この頸動脈内膜切除術の効果は次の通りでかなりの有効率です。

- ・頸動脈の 70-99%狭窄で 5 年後脳卒中再発、死亡率 : 治療群 15%、コントロール群 29%、Risk ratio 0.53 (95% CI 0.42-0.67) 、ARR13.9%

- ・頸動脈の 50-69%狭窄で 5 年後脳卒中再発、死亡率
治療群 17%、コントロール群 23%、Risk ratio 0.77 (95%CI 0.63-0.94) ,ARR5.6%

一方、頸動脈狭窄に対する Carotid stenting は endarterectomy に比し安全で周術期の心筋梗塞、脳神経麻痺、死亡、局所血腫は少ないのですが、70 歳以上では周術期の脳卒中、死亡が多いとのこと。

しかし stent 群と endarterectomy 群の脳卒中再発率または死亡率を比べると下記のように stent 群の方が endarterectomy 群より高くなります。つまり stent の方が再発、死亡率は多いようです。

- ・ステントと内膜切除術の脳卒中再発率、死亡率比較
Stent 群 25%、endarterectomy 群 21%、Risk ratio 1.41 (1.07-1.84), ARR4.3%

つまり「頸動脈内膜切除術よりステントの方が合併症は少ないけど再発率、死亡率は多い」という訳です。

このような頸動脈の revascularisation（ステントや内膜切除術）を行う場合、脳卒中または TIA 発症後 1 週以内に行うべきですが、ただし 48 時間以内に行うと周術期リスクは高いので 3 日目から 7 日目に行うべきとのこと。

なお、ステントは頸動脈には行ないませんが、頭蓋内の動脈狭窄、あるいは頭蓋外の椎骨動脈狭窄でステントを行うと内科治療に比し許容できぬぐらいの周術期リスクがありやるべきではありません。

また内頸動脈閉塞に対する頭蓋外から頭蓋内へのバイパス手術は周術期死亡率が高く勧めません。

- d. 中大脳動脈梗塞に頭蓋骨半切除は死亡率改善するが遺残障害は強い。

中大脳脈梗塞に対する初期 hemicraniectomy（頭蓋骨半切除）による除圧は 12 カ月後死亡を改善しますがただし遺残障害は強いです。

予防的な craniectomy はやるなら脳の正中偏位が起こる前に行うべきとのこと。

- e. 脳梗塞、TIA 後即座にアスピリン 160-300 mg 投与で再発 50% 低下！

「脳梗塞、TIA 後即座のアスピリンにより 3 ヶ月内 stroke 再発は実に 50% 低下」します。ですから脳梗塞でアスピリンは必ず投与しなければなりません。「must」なのです。当、西伊豆健育会病院では脳梗塞急性期はアスピリンしか使用しておりません。

アスピリンは即座に 160-300 mg/日開始で次の 12 週の間再発は 50%低下します。
12w の再発率は治療群 2%、コントロール群 4%、RR 0.49 (95%CI 0.40-0.60), ARR1.8%です。

Ticagrelor (ブリリント)は急性 TIA、軽症脳梗塞にアスピリンと同様安全ですが 90 日後の脳卒中、心筋梗塞、死亡減少に優れているわけではありません。
なお日本でよく使われているセロクラール、サーミオン、ヒデルギンなどの世界的 RCT study はありませんのでご注意ください。

TIA、軽症脳梗塞で最も有効なのは aspirin + clopidogrel だそうで
90 日間再発率は治療群 6%、コントロール群 9%で、RR0.69 (95%CI0.60-0.80), ARR2.8%
で、より有効のようです。

ただ小生、悩むのは、老人は大腿骨近位部骨折を起こすことが多く、極力 24 時間以内の手術が勧められています。手術が 2 日以上遅れると 2 年後の死亡率が 2 倍になると言われます。

アスピリンやクロピドグレルを内服している場合、抜歯などでは続行しますが
小手術ではアスピリンは 3 日前、クロピドグレルは 5 日前から中止、大手術では
アスピリンは 7 日前、クロピドグレルは 14 日前に中止せよということになっています。
アスピリンならまあいいけど、クロピドグレルを内服されていると人工骨頭などの
早期手術が怖くて小生色々悩むことが多いです。

脳梗塞再発リスクは ABCD3-I score (I は画像診断) が高いと大きくなります。
ABCD2 は不正確だとのことですが診療所レベルでは ABCD2 を使わざるを得ません。
ABCD3-I と ABCD2 の詳細は、後述します。

f. 心房細動でワーファリンは脳梗塞再発を 2/3 減らす！

心房細動では warfalin で INR2.0-3.0 に維持することにより脳卒中再発は実に 2/3 減ります。その効果は驚くほど大きいのです！！

・2 年後の脳卒中再発率： warfalin 群 9%、コントロール群 23%、
Odds ratio 0.36 (95%CI 0.22-0.58), ARR14%

NVAf (非弁膜性心房細動) でトロンビン拮抗剤の dabigatran(プラザキサ)、Xa 拮抗剤の rivaroxaban(イグザレルト)、apixaban (エリキュース)、edoxaban (リクシアナ)は
ワーファリンに比し脳卒中再発、全身塞栓を大出血の危険なく 1/6 減じます。
つまりワーファリンより効果は優れますがいかんせん高価です。

抗凝固療法の開始時期はトライアル進行中ではっきりしませんが発症後 4-14 日位のことです。CHA2DS2-VASc score や出血リスクを考慮して開始します。

前述したように dabigatran (プラザキサ)の出血傾向の拮抗薬として idarucizumab (プリズバインド：国内ではベーリンガーから 2016 年 11 月薬価収載) があります。

Xa 阻害剤 (イグザレルト、エリキュース、リクシアナ) の出血傾向の拮抗薬としては Andexanet alfa、aripazine などが開発中ですがまだ市販されていません。

驚いたのは心房細動に対する抗凝固療法が禁忌の場合、左心耳閉鎖は warfalin に匹敵する効果があるとのこと。

g. 脳梗塞後数日以後は血圧下げよ。LDL も下げよ。

脳梗塞後最初の数日の降圧は予後を改善しませんが、数日以後は、血圧を 5.1/2.5mmHg 下げると 3 年後の脳梗塞再発は 1/5 低下します。

- ・ 3 年後脳卒中再発率 治療群 9%、コントロール群 10%、odds ratio 0.78 (95%CI 0.68-0.90), ARR2.7%

LDL を 38.7 mg/dl (1mmol/L) 低下させると脳卒中再発は 12%低下します。

LDL は下げるほど再発は減ります。現在、LDL100 mg/dl と 70 mg/dl とでトライアルが進行中です。

- ・ 5 年後脳卒中再発率：治療群 11%、コントロール群 12%、RR0.88 (95%CI 0.78-0.99) ARR1.4%

閉経後 HTR は脳卒中発生を 1/4 増加させるのでやめたほうがよいそうです。

h. ABCD2 か ABCD3I スコアで TIA の予後を占おう。

TIA や軽症脳梗塞の予後を占うスコアとして ABCD2 と ABCD3I スコアがあります。

ABCD2 は診療所レベルで使用できます。

ABCD3I の I は imaging で「同側内頸動脈 50%以上狭窄」「MRI の DWI で高信号」の二つが入っていますので病院でしか使用できません。

【ABCD2 スコア】

- ・ Age: 年齢 60 歳以上 1 点
- ・ BP: 血圧 140/90 以上 1 点
- ・ Clinical features : 臨床症状
- 麻痺なしで構音障害 1 点
- 片麻痺 2 点

- ・ Duration : 持続
 - 10-59 分 1 点
 - 60 分以上 2 点
- ・ DM あり 1 点

合計 0-7 点で

低リスク : 0-3 点、7 日以内脳梗塞発症 0.6%

中リスク : 4-5 点、7 日以内脳梗塞発症 2.5%

高リスク : 6-7 点、7 日以内脳梗塞発症 4.3%

【ABCD3I スコア】

- ・ Age: 60 歳以上 1 点
- ・ BP: 140/90 以上 1 点
- ・ Clinical features: 症状
 - 麻痺なしで構音障害 1 点
 - 片麻痺 2 点
- ・ Duration : 持続
 - 10-59 分 1 点
 - 60 分以上 2 点
- ・ DM あり 1 点
- ・ Dual TIA (7 日前にも TIA) 2 点
- ・ Imaging
 - 同側内頸動脈 50%以上狭窄 2 点
 - MRI で DWI 高信号 2 点

合計 0-13 点、

低リスク : 0-3 点、7 日以内脳梗塞発症率 0%

中リスク : 4-7 点、7 日以内脳梗塞発症率 0.8%

高リスク : 8-13 点、7 日以内脳梗塞発症率 4.1%

5. 脳出血治療

脳出血後 3-6 時間で血圧 <140 とするのは血圧 <180 と比較して驚くことに死亡率、障害減少に有意差がありませんでした。

凝固止血因子の Recombinant activated factor VII(rFVIIa)使用や、血小板輸血は脳出血予防効果はありません。

a. 抗凝固剤による脳出血

ワーファリンのような VK 拮抗剤による脳出血に対しては INR を 1.3 以下に下げ、4 時間以内に収縮期血圧を 160 以下にすることにより血腫拡大を減らせたとのこと。

トロンビン阻害剤 (dabigatran: プラザキサ) や Xa 阻害剤 (edoxaban: リクシアナ、Fondaparinux: アリクストラ、rivaroxaban: イグザレルト、apixaban: エリキュース) などで起こる脳出血に対しては、直ちにこれらの投薬を止めます。

トロンビン阻害剤の Dabigatran (プラザキサ) に対しては拮抗剤の idarucizumab (プリズパインド、2016 年 11 月発売) が日本でも販売されています。

しかし Xa 阻害剤 (イグザレルト、エリキュース、リクシアナ) の出血傾向の拮抗薬としては andexanet alfa、aripazine などが開発中ですがまだ市販されていません。

出血のことまで考えると Xa 阻害剤よりもトロンビン阻害剤 (プラザキサ) の方が使いやすいかなあと思いました。

b. 脳出血に対する手術

テント上の脳血腫では GCS9-12 の患者で発症 8 時間内手術は有効かもしれないとのこと。

GCS 9-12 と但し書きのあることに注意です。GCS8 以下では手術はするなというのです。

一方、テント下の脳血腫では GCS14 未満で血腫径 30-40mm 以下、容積 7 cm³ 以下、

または第 4 脳室で閉塞していれば普通手術血腫除去します。

水頭症を合併していれば脳室ドレーンを挿入します。

つまり「テント下脳血腫は手術適応あるけど、テント上脳血腫は GCS9-12 の時だけだよ」という訳です。

6. 脳卒中のリハビリ

小生、今まで脳卒中後は超急性期からのリハが大事と思い込んでいました。

ところが脳卒中後、超初期の積極的リハは通常リハに比し 3 カ月後のアウトカムはなんと不良だということです。

ですから発症 24 時間以内のリハは注意が必要で、各 10 分以内で一日数回にとどめた方がよいとのこと。

リハの一つの方法に「constraint-induced movement therapy」と言って

健側にミット、三角巾などして患側使用を促す方法があります。

これは上肢機能改善に有効のエビデンスはそこそこ (only moderate) あるそうです。

最近出始めたガンダムみたいなロボットを使用した robot-assisted task-oriented arm training devices は上肢機能改善するかもしれませんがまだそのエビデンスは低いそうです。

ハーネス（天井からの手綱）をつけてトレッドミル歩行させるのは歩行速度、歩行耐性を高めるかもしれませんが robotic assisted gait training も有効かもしれませんがまだエビデンスが出揃っていません。

stroke 後 3 ヶ月までなら痙性跛行に対し botulinum toxin type A は安全で局所 muscle tone を減ずるそうです。

脳卒中後 4-7 日間の予防的抗菌薬で肺炎は予防できません。そんなことをする医師もいるのかと驚きました。

寝たきり患者で 30 日間、両下肢に大腿までの間欠的加圧は DVT 予防に効果はありますが機能的予後はかわらないそうです。

またストッキング装着に効果はありません。

低分子ヘパリン皮下注による DVT 予防は出血性合併症と相殺されます。

それでは最重要点 24 点の怒涛の反復です。

- ・オザグレル、エダラボンは海外では脳梗塞に使用されていない。
- ・脳梗塞、TIA は治療しないと 3 ヶ月再発率 18%。
- ・脳卒中の 1 年後死亡率 25%、脳出血は 50%。
- ・先進国で SCU (stroke care unit) で治療すると脳卒中再発率は 8 割減少。
- ・MRI で SWI(susceptibility weighted imaging)で脳出血は CT と同等の感度。

- ・脳梗塞発症 4.5 時間以内の tPA による回復良好の OR1.37 で有効。
- ・脳梗塞で tPA+stent retriever で回復良好の OR2.49 で有効！
- ・頸動脈内膜切除術は RR0.53-0.77 で有効。
- ・carotid stenting は内膜切除に比し合併症少ないが再発、死亡率多い。
- ・頭蓋内動脈や椎骨動脈の stent はやるな！

- ・MCA 梗塞に頭蓋骨半切除で死亡率改善するが遺残障害は強い。
- ・脳梗塞、TIA 後即座にアスピリン 160-300 mg 投与で再発 50% 低下！
- ・TIA、軽症脳梗塞で最も有効なのはアスピリン+clopidogrel
- ・セロクラール、サーミオン、ヒデルギンの study はない！
- ・心房細動でワーファリンは脳梗塞再発を 2/3 減らす！発症 4-14 日で開始！

- ・プラザキサ、イグザレルト、エリキュース、リクシアナも可だが高価
 - ・プラザキサ（トロンビン拮抗剤）はプリズバインド（idarucizumab）で拮抗可。
 - ・イグザレルト、エリキュース、リクシアナ（Xa 阻害）に拮抗薬なし。
 - ・脳梗塞後最初の数日は血圧下げるな、数日以後は下げよ、LDL も下げよ。
 - ・ワーファリンによる脳出血は INR1.3 以下に、4 時間以内に sBP<160 に。
-
- ・テント上脳出血は GCS9-12 の時のみ発症 8 時間以内手術は有効かも。
 - ・テント下脳出血は GCS<14、径 \leq 30-40mm 以下、容積 \leq 7cm³、第 4 脳室閉塞で手術
 - ・水頭症は脳室ドレーン留置。
 - ・ロボット支援リハのエビデンスはまだはっきりしない。