脳卒中治療ガイドライン2009解説

～2004年版からの変更点を中心に～

平成22年10月7日

総合高津中央病院
宮崎美子

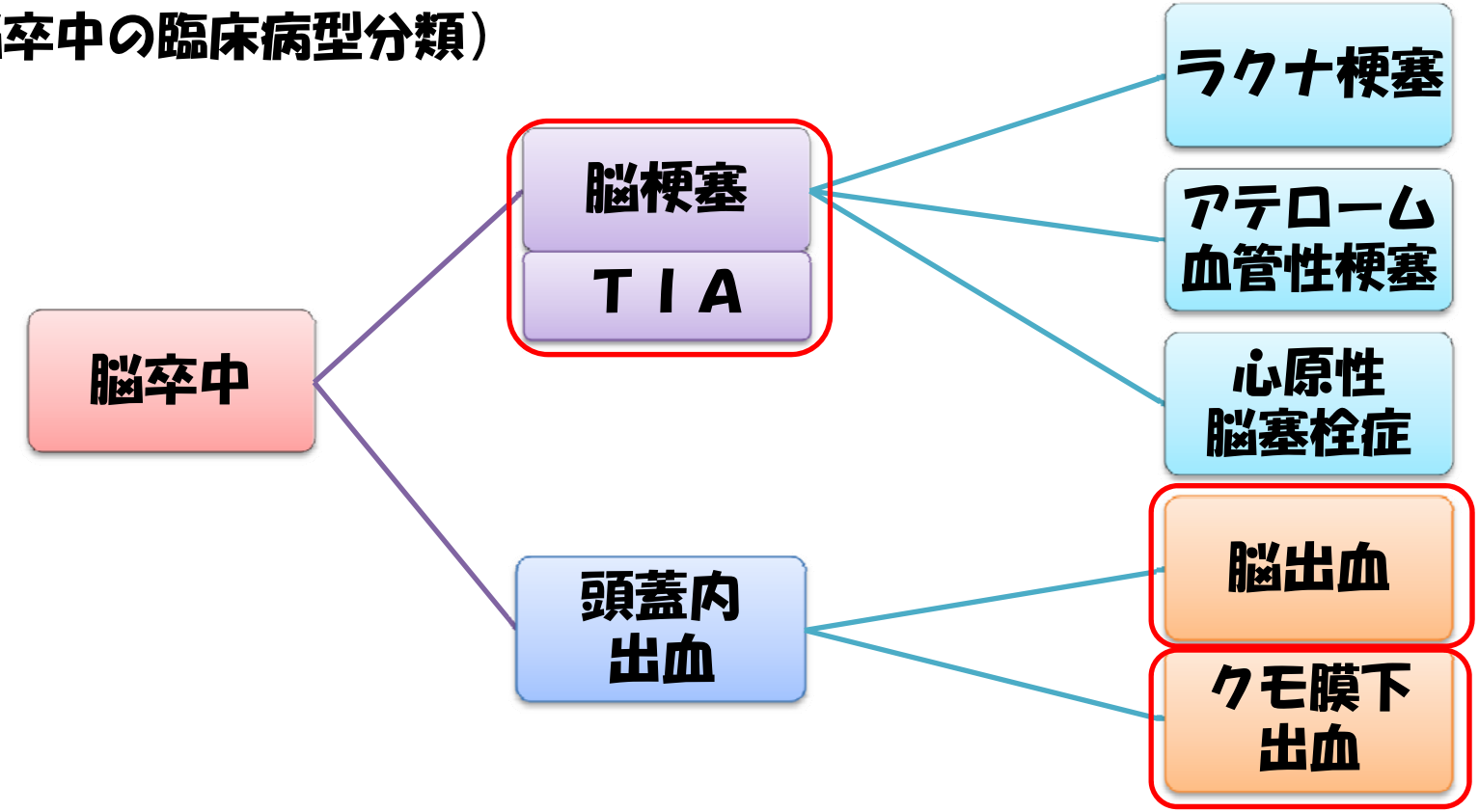
はじめに

- 日本の脳卒中治療ガイドラインは2004年に初めて作成され，その後5年余が経過し，新たなエビデンスを評価した「脳卒中治療ガイドライン2009」が2009 年11月に発行されました。
- 初版からの変更点の中で、重要と思われるポイントを根拠となったエビデンスを紹介しながら薬剤師の観点で解説します。
- 詳細は本ガイドラインを参照してください。

2004年版からの2009年版の主な変更点

1. 脳卒中の発症予防（危険因子の管理がより詳細に）
2. 脳梗塞急性期治療（t-PA静注療法の詳細）
3. TIA項目の記載の充実
4. 脳梗塞の再発予防（糖尿病と脂質異常症の項目の充実）
5. 内頸動脈狭窄に対するCEAとCASの新設
6. 脳動脈瘤の血管内治療推奨のグレードアップ
7. 無症候性脳血管障害、特殊な型の脳血管障害の追加
8. リハビリテーション療法における文献の大幅な増加

病態の診断基準
（脳卒中の臨床病型分類）



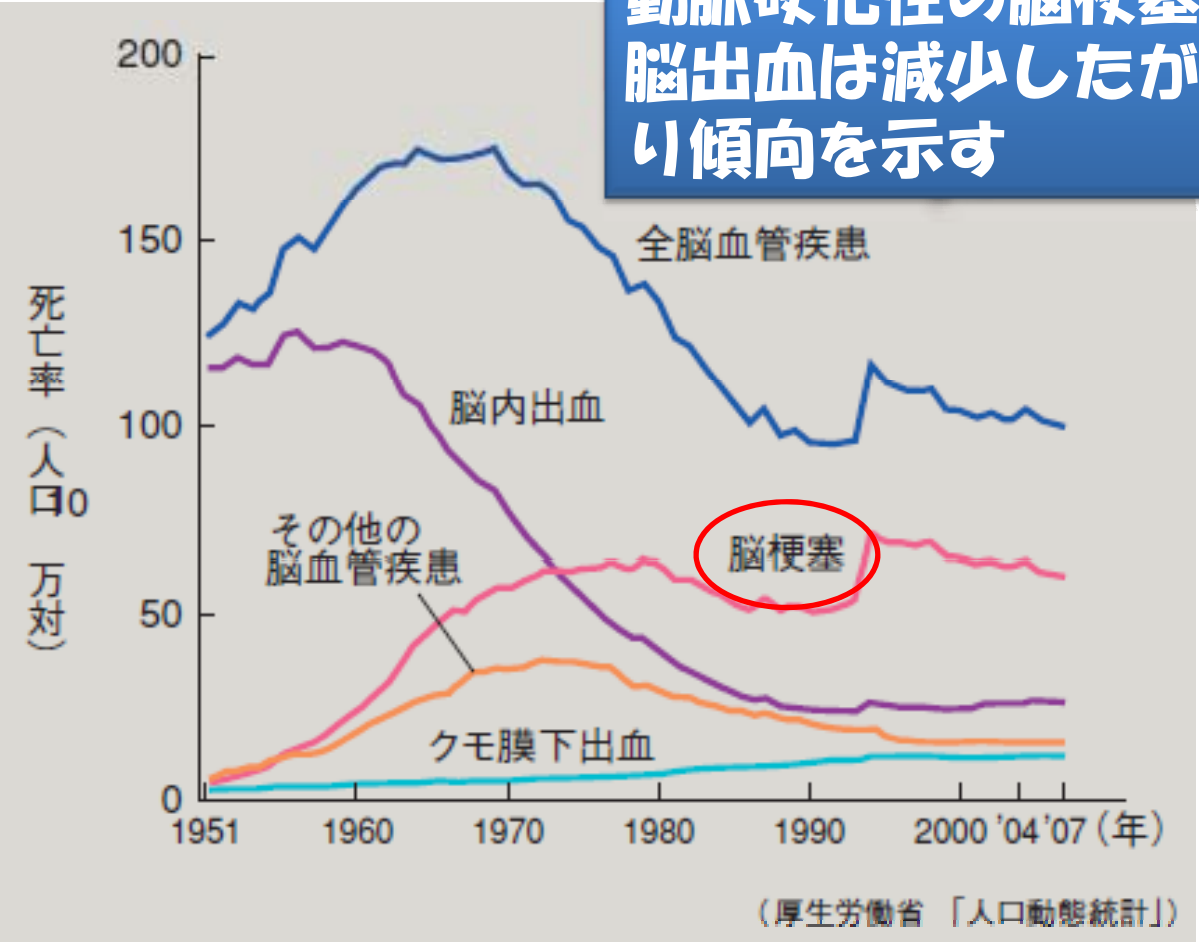
本ガイドラインでは脳卒中を主に、脳梗塞・TIA、脳出血、くも膜下出血に分類されます。
今回は「脳梗塞・TIA」の章に「TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止」の項が加わり，新たに「無症候性脳血管障害」「その他の脳血管障害」の2章が設けられました。

- 無症候性脳血管障害
- 特殊な型の脳血管障害
- リハビリテーション

脳卒中治療ガイドライン2009

脳血管疾患（人口10万対）死亡率の推移

動脈硬化性の脳梗塞が増加し、脳出血は減少したが、下げ止まり傾向を示す



脳卒中治療ガイドライン2009

ガイドライン2009に基づいた治療目的

一次予防、二次予防において、

危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム）を適切に管理し、

リハビリテーションも含めた包括的な治療を行う

脳卒中治療ガイドライン2009

表１　脳卒中のevidence levelに関する本委員会の分類

エビデンスのレベル Level of evidence	内　容 Type of evidence
Ia	RCTのメタアナリシス（RCTの結果がほぼ一様） Meta-analysis（with homogeneity）of randomized control trials（RCTs）
Ib	RCT At least one randomized control trial（RCT）
IIa	良くデザインされた比較研究（非ランダム化） At least one well designed, controlled study but without random　　ization
IIb	良くデザインされた準実験的研究 At least one well designed, quasi-experimental study
III	良くデザインされた非実験的記述研究（比較・相関・症例研究） At least one well designed, non-experimental descriptive study （ex. comparative studies, correlation studies, case studies）
IV	専門家の報告・意見・経験 Expert committee reports, opinions and/or experience of respected authorities

本分類は、英国Royal College of Physiciansが採用したNational Clinical Guidelines for Strokeの分類（1999）に準じ、Oxford Centre for Evidence-based Medicineの分類（2001）を一部取り入れたものである

表２　脳卒中のrecommendation gradeに関する本委員会の分類

推奨のグレード Grades of recommendations	内　容 Type of recommendations
A	行うよう強く勧められる （Iaまたは少なくとも1つ以上のレベルIbの結果※）
B	行うよう勧められる （少なくとも1つのレベルII以上の結果）
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

※レベルIbの結果が1つ以上あっても、そのRCTの症例数が十分でなかったり、論文が1つのみしか存在せず再検討がいずれ必要と委員会が判定した場合は、グレードをBとする。
なお、エビデンスのレベル、推奨グレードの決定にあたって人種差、民族差の存在は考慮していない。

治療計画と薬物療法の基本

薬物療法の注意点

脳卒中の薬物療法においては、個々の病態に適した、慎重な薬物選択が必要である。

Ⅰ．危険因子の管理
Ⅱ．脳卒中ハイリスク群の管理
Ⅲ．脳梗塞　急性期・慢性期の治療
Ⅳ．ＴＩＡの治療

以上について解説します

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅰ．危険因子の管理
（脳卒中一般：発症予防）

高血圧：

- 降圧療法が推奨される（グレードA）
- 降圧目標は少なくとも140／90mmHg未満（グレードA）
- 糖尿病，慢性腎臓病，発作性心房細動・心不全，左室肥大・左房拡大を伴う患者にはRAS抑制薬が推奨される（グレードB）

糖尿病：

- 血糖管理（グレードC1）に加え，血圧の厳格な管理，スタチンによる脂質管理が推奨される（グレードA）

脂質異常症：

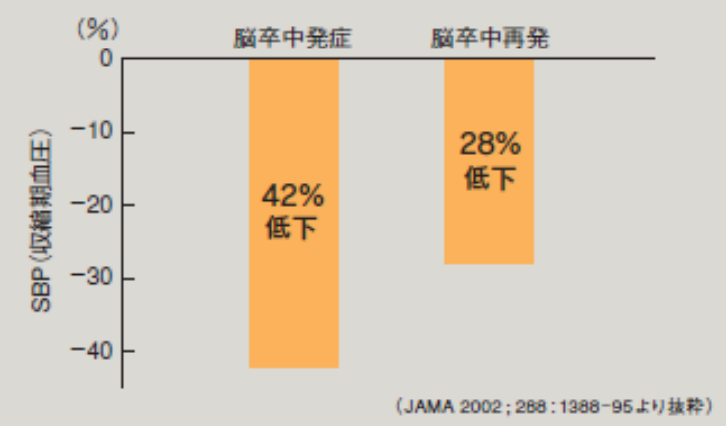
- LDL－Cを標的としたスタチンの投与が推奨される（グレードA）

- 脳梗塞再発予防に脂質管理が推奨され，高用量のスタチンは有効。
- 低用量スタチンとEPAの併用は脳卒中再発予防に有効。

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅰ．危険因子の管理：高血圧

高血圧が脳出血と脳梗塞に共通した最大の危険因子

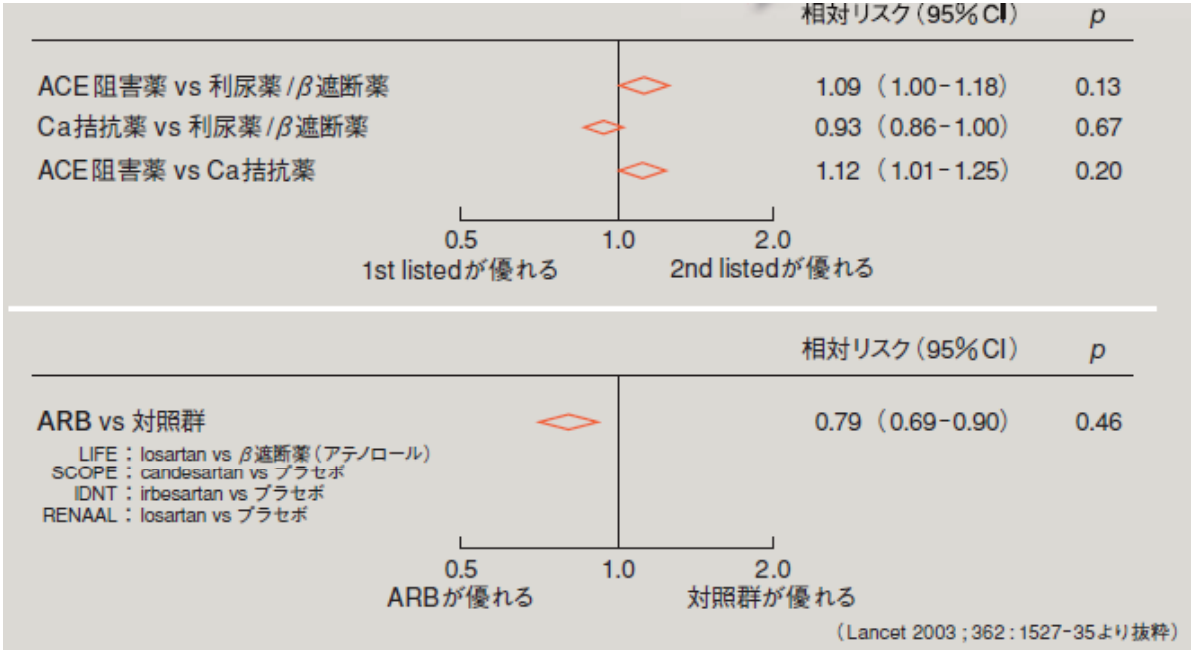


収縮期血圧を5～6mmHg低下させることにより，3 年間で脳卒中発症リスクが42％低下する。

脳卒中の一次予防に優れる降圧薬（第一選択薬5種類の検討）

脳卒中一次予防に関して，Ca拮抗薬とARBの有用性が示唆された。

各種降圧薬と脳卒中一次予防の関連
（大規模臨床試験とメタ解析）



Ⅰ．危険因子の管理：高血圧

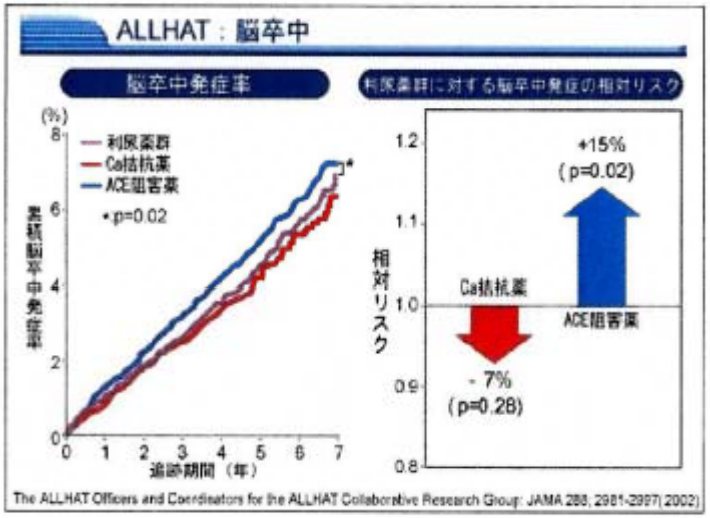
前スライドの解説

- 高血圧が脳出血と脳梗塞に共通した最大の危険因子であると明記されました。
- 血圧の値と脳卒中の発症率との間には、直線的な相関関係があり、血圧が高いと発症率が高くなるとし、「血圧治療は脳卒中の予防に極めて有効である」と結論付けられました。
- 脳卒中では厳格な降圧がなされると薬剤間の差は現れにくいことから，どの降圧薬が脳卒中に有用かが議論されました。国際共同研究グループBPLTTCのメタ解析では，5種類の第一選択薬の中で脳卒中の一次予防に優れる薬剤は，従来の利尿薬，β遮断薬との比較ではCa拮抗薬，またIDNT，RENAAL，SCOPE（vs プラセボ群），LIFE（vs β遮断薬群）ではARBでした。

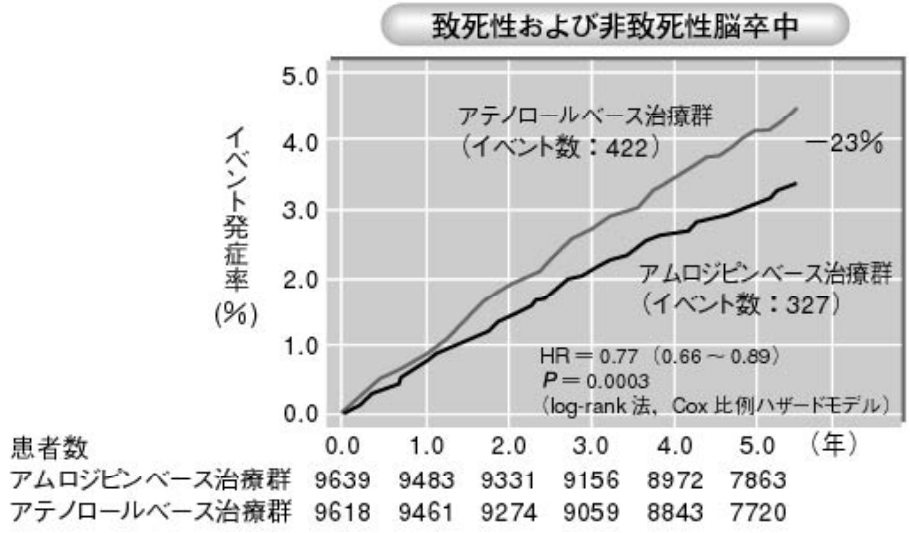
脳卒中治療ガイドライン2009

降圧薬に関する推奨の根拠となったエビデンス

ALLHAT

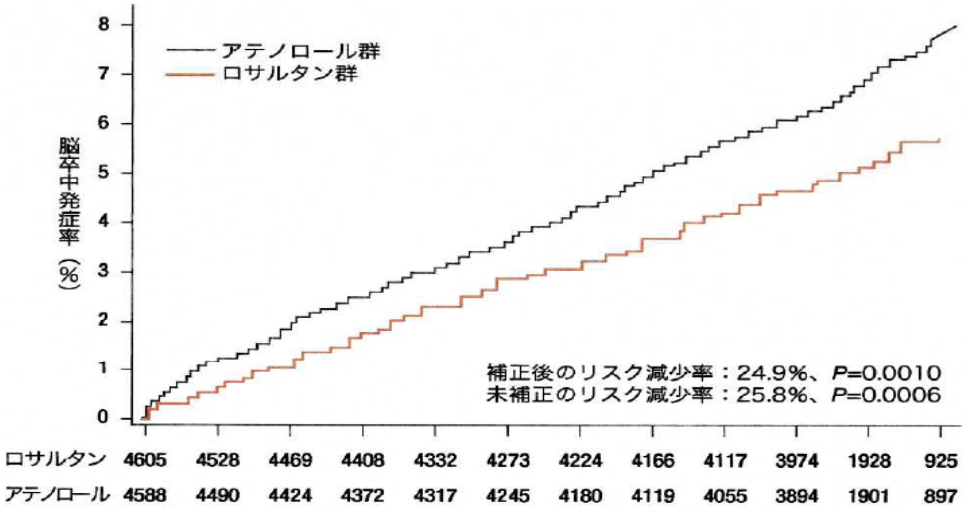


ASCOT－BPLA



LIFE

図1●ロサルタンとアテノロールの比較試験LIFE（Lancet 2002；359：995-1003）



降圧薬に関しては、ALLHAT、LIFE、ASCOT，BPLAなどの臨床試験が採用されています。

脳卒中治療ガイドライン2009

降圧薬に関する推奨の根拠となったエビデンス

臨床試験	ALLHAT	LIFE	ASCOT－BPLA
比較した薬剤	利尿薬（クロルタリドン）	β遮断薬（アテノロール）	β遮断薬（アテノロール）+サイアザイド系利尿薬
	Ca括抗薬（アムロジピン）	ARB（ロサルタン）	Ca括抗薬（アムロジピン）+ACE阻害薬（ペリンドプリル）
	ACE阻害薬（リシノプリル）		
エンドポイント	心血管系イベントの抑制効果を比較		
結果	有意差はなかったものの、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べて7%低く、リシノプリル群はクロルタリドン群に比べて15%有意に高かった	ロサルタン群（n＝4605）はアテノロール群（n＝4588）に比べて、降圧が同程度だったにもかかわらず、主要評価項目（心イベントなどの複合エンドポイント）が有意に低かった。 特に、脳卒中発症率は、ロサルタン群の方が25%有意に低かった	Ca括抗薬とACE阻害薬の併用群で脳卒中発症が23%有意に少なかった
備考	利尿薬の代謝性副作用（脂質・糖代謝を悪化）が降圧による脳梗塞発症予防効果を減弱させた可能性あり	左室肥大を有する高血圧患者においてロサルタンと低用量利尿薬の併用はこれまでのβ遮断薬＋利尿薬併用による降圧と比較すると、脳卒中リスクを減少させる	アムロジピン+ペリンドプリル群で心血管イベントの抑制効果がより優れていた理由としては、アムロジピン±ペリンドプリル群では単なる降圧効果だけではなく、中心大動脈圧の低下効果が優れていたことが結果に影響した可能性や、アテノロール±サイアザイド系利尿薬群で脳血流低下などの副作用が生じた可能性、アムロジピン±ペリンドプリル群におけるスタチンとの良好な薬物相互作用が影響した可能性あり

対象：中～高リスクの高血圧患者

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅰ．危険因子の管理：糖尿病

- 糖尿病患者は高血圧や脂質異常症など種々の合併症があり、血糖管理だけでは効果が上がりにくい
- 血圧・脂質管理の効果が早期に現れるのに対し，大規模臨床試験（ ADVANCE，VADT，ACCORD等）でも血糖管理が脳心血管疾患リスクを有意に抑制するというデータが見あたらない

↓

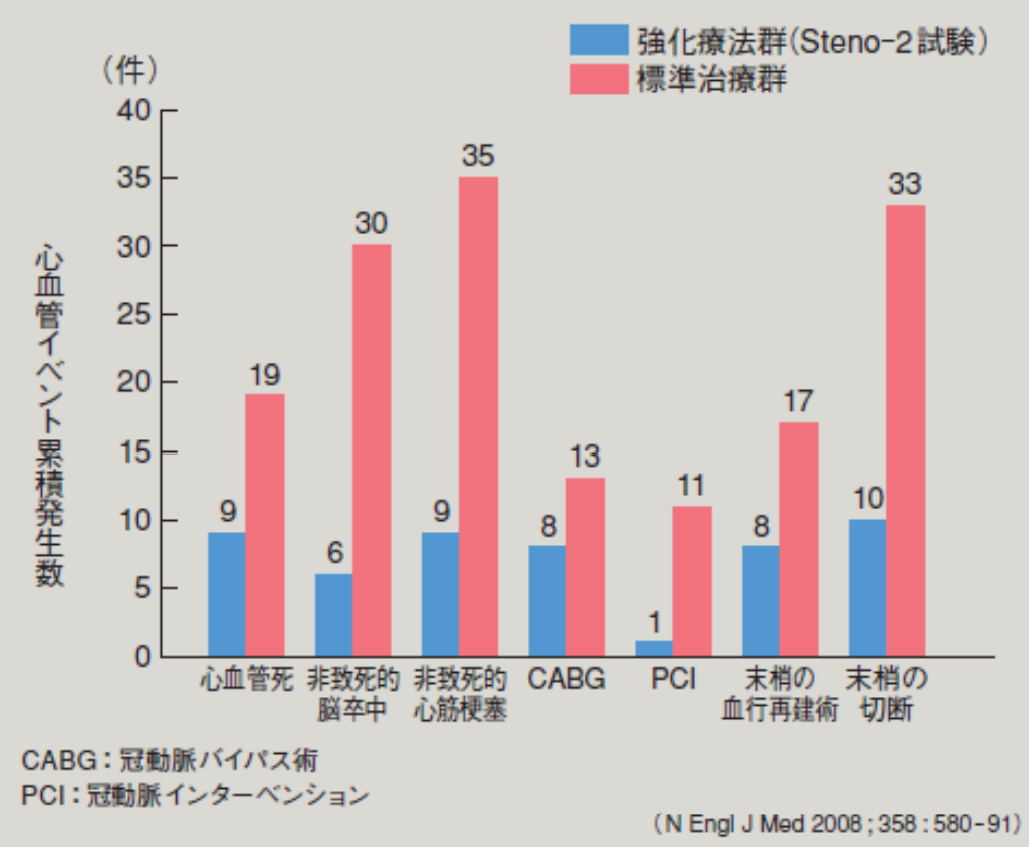
血糖管理がグレードＣの理由

血圧の厳格な管理，スタチンによる脂質管理が推奨される（グレードＡ）

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅰ．危険因子の管理：糖尿病

Steno－2 追跡調査終了時（13.3年間）の心血管イベント累積発生数



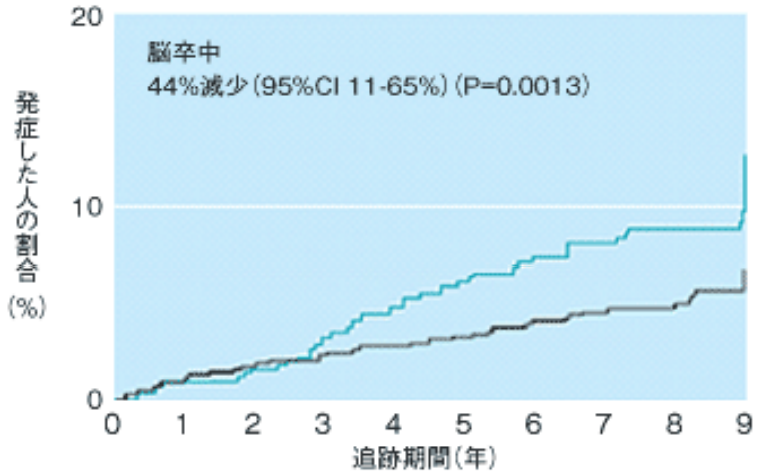
Steno－2試験：
微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者160人を対象に，標準療法群と強化療法群（血圧，脂質，血糖を強力に管理）に無作為に割り付け，平均7.8年追跡。
本試験終了後，両群に強化療法を推奨してさらに5.5年間追跡観察。

本試験終了時の心血管イベントの有意な差が，その後さらに開き続けた。
糖尿病では血糖，血圧，脂質，肥満などを含む危険因子の管理を厳格かつ早期に開始することが重要

脳卒中治療ガイドライン2009

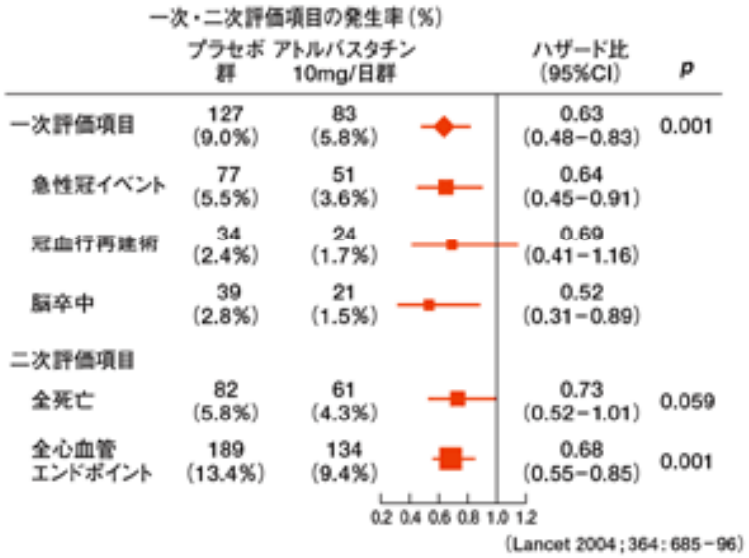
糖尿病管理に関する推奨の根拠となったエビデンス

United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS） BMJ 1998:317:703-713.



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、致死的・非致死的脳卒中が44％減少した

血圧の厳格な管理，スタチンによる脂質管理が推奨される（グレードA）



Collaborative Atorvastatin Diabetes Study（CARDS）
Lancet 2004:364:685-696

コレステロール値の高くない2型糖尿病患者における心血管疾患（CHDと脳卒中）の一次予防について，アトルバスタチン10mg/日の有用性と安全性を検討

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅰ．危険因子の管理：脂質異常症

LDL－Cを標的としたスタチンの投与が推奨される（グレードA）

LDL-Cの38mg/dLの低下で脳卒中リスクが17%低下することが示された

スタチン系薬剤に関する14のランダム化試験（RCT）のメタアナリシス（Lancet. 2005; 366: 1267-78.）
78試験 *26万6,973例。
2009年4月までに発表された脂質低下治療と脳卒中に関するRCT。

（1）脂質低下薬の脳卒中に対する効果はスタチン限定なのか，それともその他の薬剤，非薬物療法でも認められるか
（2）脂質低下治療の致死的/非致死的脳卒中に対する有効性に違いはあるか，
（3）脳卒中リスクの低下が認められた場合，それは血中脂質値（総コレステロール［TC］，HDL-C，LDL-C）低下の程度に比例するか。

脳卒中治療ガイドライン2009

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)

脳卒中治療ガイドライン2009

II．脳卒中ハイリスク群の管理

2009年版で初めて取り上げられた

- **睡眠時無呼吸症候群（SAS） グレードC1**

  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

- **メタボリックシンドローム（Met S） グレードB**

  Met Sは、脳卒中の独立した危険因子である（オッズ比2.16、95％CI 1.48～3.16）（米国第3次国民栄養調査 1988年～1994年 NHANES Ⅲ）

- **慢性腎臓病（CKD） グレードA**

  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

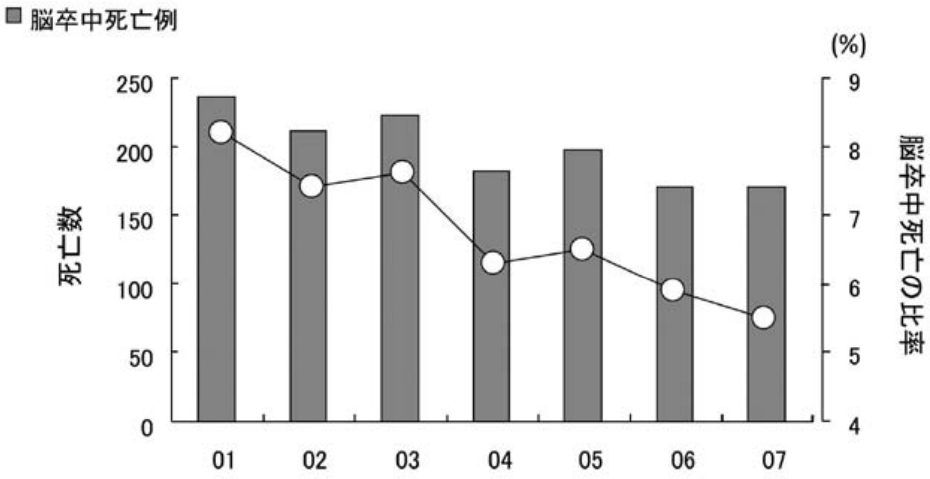
  （日本腎臓学会．エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009）

II. 脳卒中ハイリスク群の管理：CKD

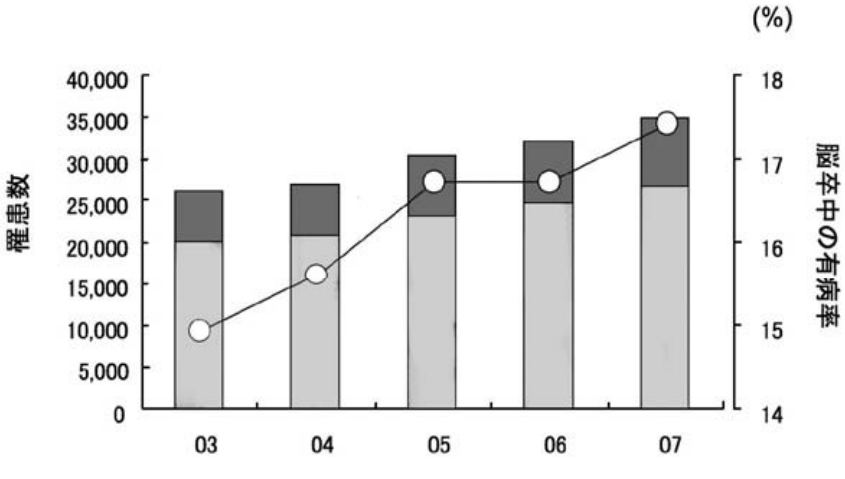
慢性腎臓病(chronic kidney disease：CKD)の定義：

①腎機能低下(GFR ＜ 60mL/min/1.73m²)

②持続的腎障害(蛋白尿，血尿，腎の形態異常)の少なくとも一方が3 カ月以上続く状態である



わが国の新規透析導入患者における脳卒中死亡数



わが国の透析患者における脳卒中罹患患者数と有病率

新規透析導入患者においては，脳卒中による死亡数・死亡比率とも漸減している
その一方，脳卒中(脳梗塞ないし脳出血)の罹患患者数・有病率はともに増加している

脳卒中31：570-574，2009

脳卒中治療ガイドライン2009

II．脳卒中ハイリスク群の管理：CKD

CKDの予防ならびに腎機能障害の進行の阻止

①生活習慣の改善（禁煙、減塩、肥満の改善、節酒）

グレードA

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ACE、あるいはARBを用い緩徐に降圧

グレードB

③糖尿病腎症を発症している場合は、HbA1c 6.5％未満に管理、また厳格な血糖管理により糖尿病腎症の発症を抑制

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未満に管理する。

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅲ．脳梗塞　急性期・慢性期の治療

ｔ－PA静注療法の詳細：血栓溶解療法（静脈内投与）

1. 遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター（rt-PA、アルテプラーゼ）の静脈内投与は発症から3時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して強く推奨される（グレードA）。

   わが国ではアルテプラーゼ0.6mg/kgの静注療法が保険適応されており、治療決定のための除外項目、慎重投与項目が定められている。また、日本脳卒中学会によりrt-PA静注療法実施施設要件が提案、推奨されている。

2. 現時点において、アルテプラーゼ以外のt-PA、desmoteplase（本邦未承認）の静脈内投与は十分な科学的根拠がなく、推奨されない（グレードC2）。

3. 低用量（60,000単位/日）ウロキナーゼの点滴静脈内投与は、急性期（5日以内）の脳血栓患者の治療法として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない（グレードC1）。

＊注としてｔ－ＰＡ静注療法の適正使用と本療法の施設基準を記載している

Ⅲ．脳梗塞　急性期・慢性期の治療

各臨床病型分類における治療法と推奨グレード

		アテローム血栓性脳梗塞			ラクナ梗塞			心原性脳塞栓症		
		急性期		慢性期	急性期		慢性期	急性期		慢性期
		≦3h	3h<		≦3h	3h<		≦3h	3h<	
血液溶解療法（rt-PA）		A			A			A		
低用量ウロキナーゼ静注		C1	C1		C1	C1				
局所線溶療法（ウロキナーゼ）		B	B[*1]					B	B[*1]	
抗凝固薬	ヘパリン	C1	C1[*2]		C1	C1[*2]		C1	C1[*2]	
	アルガトロバン	B	B[*2]							
	ワルファリン									A
抗血小板療法	オザグレル	B	B[*3]		B	B[*3]				
	アスピリン	A	A[*2]	A	A	A[*2]	A	A	A[*2]	B
	クロピドグレル			A			A			
	チクロピジン			B			B			
	シロスタゾール			B			B			
脳浮腫治療薬	グリセロール	B	B					B	B	
	マンニトール	C1	C1					C1	C1	
脳保護薬	エダラボン	B	B[*4]		B	B[*4]		B	B[*4]	

注：ここでは各治療法を発症後の時間に応じたグレードとともにすべて列挙した．具体的な治療法の組み合わせは，個々に患者の病態や結果によって異なる．　*1：3-6h　*2：≦48h　*3：≦5days　*4：≦24h

脳卒中治療ガイドライン2009

Ⅳ．TIAの治療
TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

1. 一過性脳虚血発作（TIA）を疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない（グレードA）。
2. TIAの急性期（発症48時間以内）の再発防止には、アスピリン160～300mg/日の投与が推奨される（グレードA）。
3. 非心原性TIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、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。必要に応じて降圧薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬など）、スタチンの投与も推奨される（グレードA）。
4. 非弁膜症性心房細動(NVAF)を中心とする心原性TIAの再発防止には、第一選択薬はワルファリンによる抗凝固療法（目標INR：70歳未満では2.0～3.0、70歳以上では1.6～2.6）である（前者グレードA、後者グレードB）。
5. 狭窄率70％以上の頸動脈病変によるTIAに対しては、頸動脈内膜剥離術（CEA）が推奨される（グレードA）。狭窄率50～69％の場合は年齢、性、症候などを勘案しCEAを考慮する（グレードB）。狭窄率50％未満の場合は、積極的にCEAを勧める科学的根拠に乏しい（グレードC1）。CEA適応症例ではあるが、心臓疾患合併、高齢などCEAハイリスクの場合は、適切な術者による頸動脈ステント留置術（CAS）を行っても良い（グレードB）。
6. TIAおよび脳卒中発症予防に、禁煙（グレードA）、適切な体重維持と運動の励行が推奨される（グレードC1）。飲酒は適量であれば良い（グレードC1）。

Ⅳ．TIAの治療

TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

2．TIAの急性期（発症48時間以内）の再発防止には、アスピリン160～300mg/日の投与が推奨される（グレードA）。

↓

発症後48時間以内ならアスピリンを300mg/日まで使えるが、
それを過ぎたらすぐに150mg/日以下に減量？

↓

**未だにエビデンスがないため、
今後の検討が必要**

脳卒中治療ガイドライン2009

脳卒中と服薬指導

Archives of Neurology（神経学）オンライン版　2010．8．9

■脳卒中患者の25％が、脳卒中を起こしてから3カ月以内に1種類以上の予防的薬剤の服用を中止していることが判明。

■研究では、脳卒中または一過性脳虚血発作で米国の106カ所の病院を受診した患者2,598人のデータを収集。

■75.5％は処方薬をすべて継続していたが、脳卒中から3カ月後の時点で、患者の20％は薬剤の少なくとも半分しか服用しておらず、3.5％は全く服用していないことがわかった。

■服用を継続していた患者の理由としては、ほかにも重篤な疾患がある、適切な保険に加入している、薬剤の数が少ない、服用理由を理解しているなど、さまざまであった。

■医療従事者は患者や介護者の服薬指導にもっと時間をかけることと、患者の教育や脳卒中患者向けの追跡プログラムの必要がある。

米ウェイク・フォレストWake Forest大学（ノースカロライナ州）
准教授Cheryl D. Bushnell博士

脳卒中治療ガイドライン2009