

心原性脳梗塞

施設名 明石医療センター
作成者：八木 佑加子
監修：石丸 直人

分野：神経
テーマ：治療

症例 89歳女性

【主訴】意識障害

【現病歴】

最近になって動悸(詳細不明)を自覚していた。

近隣住民に自宅で倒れているところを発見され、当院に救急搬送となった。

【既往歴】

甲状腺機能低下症, 高血圧, 骨粗鬆症

【内服薬】

乾燥甲状腺, ニフェジピン, ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアシド, アルファカルシドール, アスピリン・ダイアルミネート配合, マーズレンS, アルジオキサ, シメチジン, センナ, コハク酸ソリフェナシン, ترامadol塩酸塩, リセドロン酸ナトリウム水和物

【来院時現症】

意識 JCS II -10

BP 157/95mmHg HR 89bpm RR 18/min BT 35.8℃ SpO₂ 97%(室内気)

脳神経：対光反射あり

運動：離握手可能, 両下肢の運動はスムーズ

橈骨, 上腕二頭筋, 三頭筋, 膝蓋腱反射 +/+

ECG：HR 78bpm 洞調律

【救急外来経過】

救急外来にて補液を行ったところ, 意識レベルはJCS I -3に改善傾向であった.

血液検査では意識障害の原因となるような異常所見は認めなかった.

経過観察目的に入院となった.

【入院後経過】

入院翌日になり、意識レベルがJCS II -20であった。

頭部CTを施行したところ、右尾状核から内包にかけての低吸収域を認めた。

MRI拡散強調画像では同部位に高信号域を認め、急性期の脳梗塞と診断した。発症日時が不明でありt-PAの適応はないと考えられた。

入院後のモニター心電図では発作性心房細動を認めた。

MRAでは頸動脈に狭窄は認めず、発作性心房細動による心原性脳梗塞と診断した。

Clinical Question

心原性脳梗塞の急性期の管理はどうすればよいか？

- ①脳梗塞急性期における抗凝固療法は有用か
- ②抗凝固薬を開始するタイミングはいつが望ましいか
- ③どの抗凝固薬が望ましいか

①脳梗塞急性期における抗凝固療法は有用か

- ✓急性期抗凝固療法は死亡率や後遺症を減らさない。再梗塞は減少させられると思われるが、頭蓋内出血を増加させるからである。

(Stroke 2007 Feb;38(2):423)

- ✓大梗塞または中等度以上の高血圧（180/100mmHg以上）合併例は、大出血を生じる可能性があるので早期抗凝固療法は避けるべきであり発症後少なくとも7日間経過後に開始すべきである。

(Stroke 1983;14:668-676)

(Arch Neurol 1986;43:71-84)

- ✓発症4日から14日以内に抗凝固療法を開始することは安全であり、効果的である。

(Stroke 2015;46:2175-2182.)

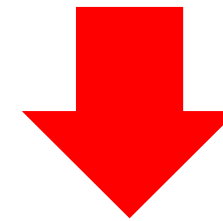
TABLE 3. Functional Outcome: Results of Trials With Anticoagulants in Patients With Acute Cardioembolic Stroke

Trial	Recurrent Ischemic Stroke (<7–14 days)	Symptomatic Cerebral Hemorrhage	Death or Disability After 3–6 Months of Follow Up
CESG			
Heparin (n=24)	0% (n=0)	0% (n=0)	NR
No heparin (n=21)	10% (n=2)	10% (n=2)	NR
IST*			
Heparin (n=1557)	2.8% (n=44)	2.1% (n=32)	78.4% (n=1221)
Aspirin (n=837)	2.3% (n=19)	0.6% (n=5)	77.2% (n=647)
Placebo (n=775)	2.5% (n=19)	0.3% (n=2)	80% (n=620)
TOAST			
Dalteparin (n=143)	0% (n=0)	NR	33.2% (n=46)
Placebo (n=123)	1.6% (n=2)	NR	30.1% (n=38)
FISS-bis			
Nadroparin (n=86)	NR	NR	77.0% (n=67)
Placebo (n=62)	NR	NR	74.2% (n=46)
TAIST†			
Tinzaparin (n=256)	1.6% (n=4)	2.7% (n=7)	77.7% (n=192)
Aspirin (n=112)	1.8% (n=2)	0% (n=0)	70.9% (n=78)
HAEST			
Dalteparin (n=224)	8.5% (n=19)	2.7% (n=6)	66.1% (n=148)
Aspirin (225)	7.5% (n=17)	1.8% (n=4)	64.8% (n=146)
Camerlingo et al‡			
Heparin (n=94)	NR	10.6% (n=10)	58.5% (n=55)
Placebo (n=85)	NR	2.4% (n=2)	74.1% (n=63)

* Unpublished data, courtesy of P. Sandercock and S. Lewis; † Unpublished data, courtesy of P. Bath; ‡ Unpublished data, courtesy of M. Camerlingo.
NR indicates not reported.

発症後48時間以内に抗凝固療法を開始した群 (未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, ヘパリン類似物質 VS 対照群 (アスピリンまたはプラセボ)

- 7-14日内の脳梗塞の再発 には両群間で大きな差を認めなかった.
(3% vs. 4.9% ($p = 0.09$))
- 出血性梗塞は抗凝固療法群で増加した.
(2.5% vs. 0.7% ($p = 0.02$, NNH 55))



**3-6ヶ月後の死亡率や後遺症に関しては両群間で有意差を認めなかった.
(73.5% vs. 73.8% (not significant))**

Stroke. 2007;38:423-430.

②抗凝固薬を開始するタイミング はいつが望ましいか

- ✓ Warfarin, NOACの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. しかし大梗塞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.

(Lancet 1993;342:1255-1262)
(J Neurol Sci 2013;331:90-93.)

- ✓ 発症4日から14日以内に抗凝固療法を開始することは安全であり, 効果的である.

(Stroke 2015;46:2175-2182.)

ガイドラインでは・・・

AHA/ASA guidelines

- ✓経口抗凝固療法は発症後14日以内に行うことが推奨される。しかし出血のリスクが高ければ（広範囲の梗塞, 初期の画像評価での出血性変化のある例, コントロールできない高血圧, 出血傾向）出血性梗塞を起こす可能性があるため14日以降に開始することが好ましい。

ACCP guidelines

- ✓経口抗凝固療法は一般的に発症から1-2週間以内に行われるべきである。しかしそのタイミングは出血のリスクによって変わってくる。

各ガイドライン間での抗凝固療法の位置づけ

ACCP guidelines	2012	発症後1-2週間以内に開始する.
AHA/ASA guidelines	2013	発症後2週間以内に開始する.
AHA/ASA guidelines update	2015	発症4日から14日以内に行うことは安全である.
脳卒中治療ガイドライン 2015	2015	• Warfarinの治療開始の時期に関するエビデンスはない. • NOACに関しては後方視的研究があるのみ. →明記されていない.
Cochrane review	2015	抗凝固療法は再梗塞や深部静脈血栓症, 肺動脈血栓塞栓症を減少させるが, 出血のリスクを増加させる. 現在では急性期脳梗塞に抗凝固療法をルーチンで行うことは推奨されていない.

③どの抗凝固薬が望ましいか

- ✓非弁膜症性心房細動（NVAF）のある脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）患者の再発予防にはダビガトロバン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンないしワルファリンによる抗凝固療法が勧められる。
- ✓頭蓋内出血を含め重篤な合併症はワルファリンに比較してNOACの方が明らかに少ないのでこれらの薬剤の選択をまず考慮するよう勧められる。

Circ J2012;76:2104-2111.

N Engl J Med 2011;365:883-891.

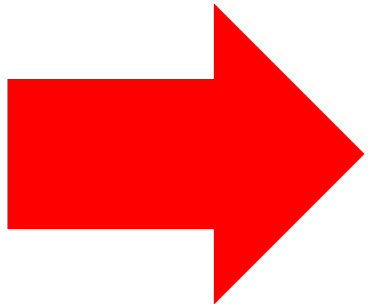
N Engl J Med 2009;361:1139-1151.

N Engl J Med 2011;365:981-992.

N Engl J Med 2013;369:2093-2104.

warfarin vs NOAC

		脳卒中及び全身性塞栓症		頭蓋内出血	
		warfarin	NOAC	warfarin	NOAC
ダビガトラン	RE-LY110試験	2.78%/年	2.32%/年		
	RE-LY150試験	2.78%/年	2.07%/年		
リバーロキサバン	ROCKET AF試験	2.96%/年	2.79%/年	0.80%/年	0.59%/年
アピキサバン	ARISTOLE試験	3.24%/年	2.46%/年	1.49%/年	0.55%/年
エドキサバン	ENGAGE AF-TIMI48試験	1.50%/年	1.18%/年	0.85%/年	0.39%/年



**Warfarinに比較してNOACは脳卒中及び全身性塞栓症,
頭蓋内出血, 大出血を減少させる.**

(Stroke. 2012;43:3298-3304.)

どのNOACが良いのか

Table 2. Numbers Needed to Treat in Comparison With Warfarin Sodium for the Prevention of Intracranial Hemorrhage

Drug	NNT vs Warfarin Sodium		
	Median	2.5% CrI	97.5% CrI
Dabigatran etexilate mesylate, 110 mg	29.32	6.56	130.20
Dabigatran etexilate mesylate, 150 mg	34.53	7.57	156.80
Rivaroxaban	59.11	10.98	348.10
Apixaban	35.07	7.85	157.20
Aspirin	39.60	-188.60	376.30

Abbreviations: CrI, credible interval; NNT, number needed to treat.



**NOACの頭蓋内出血抑制効果は
ダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバンの各薬剤の間で差は認めなかった。**

(JAMA Neurol. 2013;70(12):1486-1490.)

その後の経過

第3病日に頭部CTを施行したが、出血性梗塞は認めなかった。

この患者のCHADs2 scoreは4点, CHA2DS2-VASc scoreは6点であった。

また血圧もコントロールされており、梗塞範囲も広範囲ではなく、出血傾向も認めなかった。

推定脳梗塞発症の約10日後より、リバーロキサバン10mg内服を開始とした。

その後、意識レベルはほぼ清明にまで回復し、現在リハビリを行っている。

明らかな脳梗塞の再発や重大な出血事象は起こらずに経過している。

Take home message

- ✓心原性脳梗塞発症48時間以内の抗凝固療法は行わなくてもよい.
- ✓心原性脳梗塞の抗凝固療法は出血が起こるリスクを評価しながら発症4日から2週間以内に行う.
- ✓開始するタイミングは今後更なる検討が必要と思われる.
- ✓Warfarinに比較してNOACは心原性脳梗塞に対して用いた場合, 出血性合併が少なく, 有用である.