

<Hot Topics 1>

脳卒中治療ガイドライン 2009

—神経内科医に重要な改訂点を中心に—

篠原 幸人

(臨床神経 2010;50:808-811)

Key words : 脳卒中, ガイドライン, ガイドラインの第三者評価, 脳卒中急性期, 脳卒中再発予防

はじめに

本邦ではじめての脳卒中治療ガイドライン 2004¹⁾が発刊されて5年が経過した。しかしガイドライン (GL) は完成後も第三者評価とそれに基づく反省が必要である。また GL は生き物であり, 2004 年版印刷時にもすでに新しいエビデンスが続きと報告され, 早期の改訂が必要であったため, 2005 年からわれわれは改訂作業に取り掛かっていた。

本講演では, 2009 年版再発刊にいたるまでの過程, 2009 年版における主要変更・改訂点, なかでも神経内科医にとって重要な変更点, 2009 年版発刊後にもすでに報告された新しいエビデンスを中心に概説したい。

1. ガイドラインの作成過程

1999 年当時, 本邦にはまだ確立された脳卒中治療 GL は存在しなかった。欧米にはすでにすぐれた GL が存在するから, わざわざ日本で作り直すのはどうかという学会内部からの意見もあったが, 日本と欧米では認可されている薬もことなり, 薬の効果や至適使用量もことなる可能性があること, 欧米の GL には邦文で書かれた文献はまったく引用されていないこと, GL を作成することによりどの治療項目にエビデンスや本邦医療体制の不備があるかを明確にすることなどを理由に, 日本脳卒中学会, 日本神経学会, 日本脳神経外科学会, 日本神経治療学会, 日本リハビリテーション医学会が中心となって委員会が編成された。PubMed, Cochran Library, 医学中央雑誌を参考に, 各班員が必要と考えた文献を加えると, 1994 年~2003 年の間に 11 万部の文献がリストアップされた。これらの文献を各班員が批判的に吟味してエビデンスレベルを決定し, 更に頻回に小委員会を開催し, 内部レビューワーとの意見交換をくりかえして, 各治療項目の推奨 (Recommendation) 度を決定した。推奨には当時はまだ他に類をみなかった Table 1 の表現を採用した。その特徴はエビデンスが不十分であるグレード C を, 「行うことを考慮しても良いが, 十分な科学的根拠がないグレード: C1」, 「科学的根拠

がないので, 勧められない: C2」に分けた点である。2004 年 2 月に 2004 年版 GL¹⁾は完成した。

最大の目的は日本人により日本人のための, 日本のエビデンスを重視した脳卒中治療 GL の作成であった。

更に GL2004 公開後, 第三者評価として AGREE (Appraisal of Guidelines for Research Evaluation), Shaneyfelt の評価法²⁾, COGS (Conference on Guidelines Standardization) を用いて, GL 作成に関与しなかった脳卒中専門医 22 名, 非専門医 8 名, 脳卒中専門看護師 11 名の方々の協力をえて GL 公開後の第三者評価をおこなった。その結果³⁾, 本 GL は他の GL に比して遜色なく, むしろ評価が高いことが示された (Fig. 1) が, また作成グループの「利害の衝突」の記載および, 推奨の適用にともなう付加的費用が考慮されているのかなどの点で不十分との指摘もあった。

これらの点も踏まえて, GL リニューアルのための新委員会が 2005 年に発足した。

新しい 2009 年版 GL の目的と特徴は

- ①世界に発信できる本邦の新しい文献・データの取り込み。
 - ②特定の項目において欠如しているエビデンスの明確化。
 - ③2004 年版 GL の外部評価の結果をガイドライン作りに加味。とくに班員 121 名全員に利益相反申告書の提出を求め, 使い勝手の良いガイドラインの作成, 副作用や cost-effectiveness の十分な記載。
 - ④従来の 5 学会に加えて, 日本高血圧学会, 日本糖尿病学会, 日本循環器学会, 日本動脈硬化学会, 日本腎臓学会, 日本血栓止血学会の協力とアドバイスの取得。
 - ⑤全文の英文化。
- などであった。

121 名 (延べ 177 名) の班員の尽力により, 2009 年 11 月に 2009 年版 GL⁴⁾が出版された。

2. 脳卒中治療 GL2009 の大幅な改訂点

Table 2 に主要改訂点を列記する。この中でとくに神経内科医の日常臨床に役立つと思われる項目は次のものである

Table 1 脳卒中中の推奨グレードに関する分類.

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない
C2	科学的根拠がないので、 <u>勧められない</u>
D	<u>行わないよう勧められる</u>

(脳卒中合同ガイドライン (2004) 委員会)

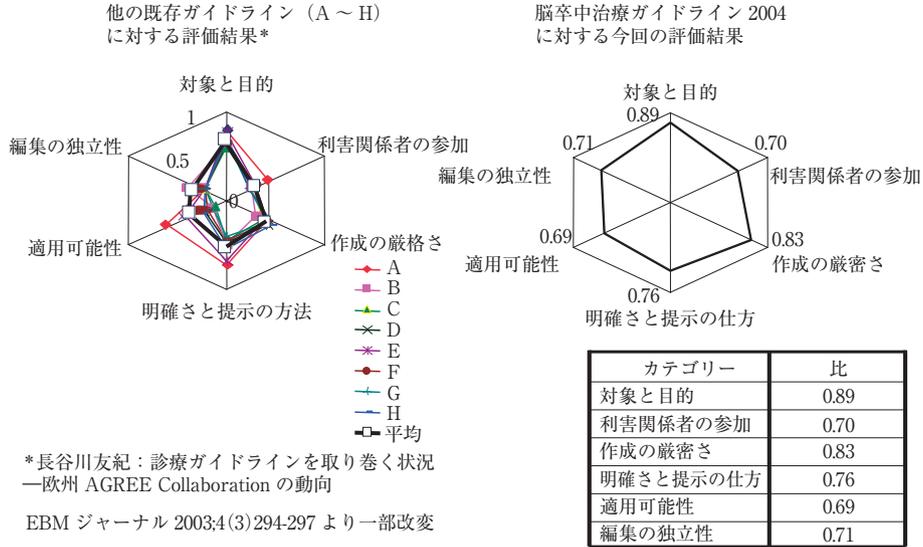


Fig. 1 既存ガイドラインと脳卒中治療ガイドライン 2004 に対する評価結果 (AGREE 評価による).

Table 2 脳卒中治療 GL2009 の大幅な改訂点.

1. 脳梗塞急性期治療, 特に本邦 t-PA 使用法の詳細
2. 脳卒中再発予防の危険因子管理と抗血小板薬
3. TIA 項目の記載の充実
4. 脳卒中発症予防における危険因子対応
5. 増加しつつある内頸動脈狭窄に対する, 特に CAS の推奨レベルのグレードアップ
6. 脳出血の血圧管理におけるカルシウム拮抗薬
7. 脳動脈瘤の血管内治療推奨レベルのグレードアップ
8. 時代のニーズを受けた無症候性脳血管障害への対応を新項目として追加
9. 特殊な型の脳血管障害として動脈解離などの記載の充実
10. リハビリテーション療法の項目の文献追加と充実
11. その他

(YS, 2010)

う.

①脳梗塞急性期治療

2004 年版 GL において, 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) は, 本邦未承認ながらグレード A で推奨された. その翌年には厚生労働省から承認されたことを受け, 欧米とは異なる使用量の t-PA 0.6mg/kg の効果が 2009 年版 GL に明記された. 更に胸・腹部大動脈解離症例が t-PA 禁忌の中に組み込まれるなど本邦でおこなわれた市販後調査⁵⁾からえ

られた新知見も記載されている. 一方で, 欧米の一部で承認されている発症 3~4.5 時間後の脳梗塞症例における t-PA の効果⁶⁾に関しては, 附記に記載されているものの, 本邦における十分なエビデンスがないこともあり推奨はされていない.

一方, 急性期抗血小板療法, 脳保護薬などに関しては 2004 年版 GL に比し, 記載に大きな変更はない.

②脳梗塞再発予防

高血圧・糖尿病・脂質異常症などの危険因子を合併する脳

Table 3 SAPHIRE 研究で規定された CEA 危険因子 (少なくとも 1つが該当).

心臓疾患 (うっ血性心不全, 冠動脈疾患, 開胸手術が必要, など)
重篤な呼吸器疾患
対側頸動脈閉塞
対側喉頭神経麻痺
頸部直達手術, または頸部放射線治療の既往
内頸動脈剝離術後の再狭窄例
80 歳以上

(Yadav JS, et al. N Engl J Med 2004 : 351 : 1493)

梗塞症例の管理に関しては欧米のデータを中心にかなりの改訂がみられた。

高血圧に関しては少なくとも降圧目標を 140/90mmHg 以下にすることが明記され, 糖尿病に対しては, インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンによる糖尿病の治療が脳梗塞の再発予防に有効であることが²⁾グレード B としてランクされた。

脂質異常症に対しても, SPARCL 研究の結果から高用量のスタチン系薬剤 (アトルバスタチン 60mg/日) 投与が発症後 1~6 カ月の脳梗塞・TIA 症例の再発予防有効との結果⁸⁾が示され, また JELIS 研究のサブ解析の結果⁹⁾から少量のスタチンと Eicosapentaenoic acid の併用が同じく脳卒中の再発予防に効果があることが示された。しかし, いずれも未だ一つの無作為対照試験の結果が示されたのみであり, SPARCL 試験のスタチン投与量は本邦の常用量をはるかに超えたものなので, 今後の再検討の結果が待たれる。

③アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞に対する抗血小板療法

非心原性脳梗塞の再発予防に抗血小板薬投与がグレード A で推奨されている点は 2004 年版 GL と変わりはない。しかし, 未承認だったクロピドグレルがグレード A で推奨されたのに対し, 多少副作用が多いということからチクロピジンが B にランクダウンした点が主な変更点といえよう。更に今回の GL では推奨の下に記載されている附記の項目に, 外部評価の結果³⁾を踏まえて, 各抗血小板薬の副作用の記載や, 抜歯・内視鏡検査・開腹手術などに際しての抗血小板薬の中止期間についての記載が詳しくなされていることが特徴といえよう。

本年 2 月にアスピリンとシロスタゾールを比較した Cilostazol Stroke Prevention Study II の結果を発表されたが, その時すでに 2009 年版 GL は出版されていたため, その記載はなされていない。

④頸動脈狭窄例への対応

近年, 本邦でも増加がみられる内頸動脈狭窄症に対する内膜剝離術 (CEA) およびステント留置術 (CAS) に関して, とくに 2009 年版 GL では CAS の有効性がかなり強調され始めた感がある。

とくに SAPHIRE 研究¹⁰⁾で規定された CEA の危険因子 (Table 3) が一つでもあるばあいは今後 CAS が主な治療となっていく可能性がある (グレード B)。60% 以上の無症候性

頸動脈狭窄に対しても抗血小板療法をふくむ最良の内科的治療に加えて, 手術および周術期管理に熟達した術者・施設において CEA をおこなうことが推奨されている (B)。

まとめ

1. 2004 年版 GL は公開前に内部評価者のレビューは受けたが, 更に脳卒中関係の GL としてははじめて, post-publication external review をおこない, その結果を発表した。
2. それをふまえて著者全員の利益相反申告書の提出, 副作用の十分な記載, より厳格な評価などを考慮した新 GL2009 が発刊された。
3. 各項目の中で, 2004 年版 GL に比し, 大幅な変更がなされた項目, 中でも神経内科医にとくに関係深い急性期治療および再発予防に関する事項を中心に概説した。
4. しかし, 新しい 2009 年版 GL 発刊後も, t-PA の使用法, エダラボンの有効性, 抗血小板薬の効果などに関して新しい報告がつづき, 更に新しい抗血小板薬・抗凝固薬の開発も始まっている。また血管内治療などの面でも大きな進歩が期待され, GL の再々リニューアルの必要性はすでに始まっているといえよう。

文献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男ら, 編. 東京: 協和企画; 2004. p. 1-234.
- 2) Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. JAMA 1999;281:1900-1905.
- 3) Shinohara Y, Nagayama M, Origasa H. Postpublication external review of the Japanese guidelines for the management of stroke 2004. Stroke 2009;40:1439-1443.
- 4) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら, 編. 東京: 協和企画; 2009. p. 1-358.
- 5) 篠原幸人, 峰松一夫. アルテプラゼ適性使用のための注意事項. 胸部大動脈解離について. 脳卒中 2008;30:443-444.
- 6) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008;359:1317-1329.
- 7) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-1289.
- 8) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.

- 9) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39:2052-2058.
- 10) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1439-1501.

Abstract

Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2009 —Important revised points necessary for the neurologist—

Yukito Shinohara, M.D.

Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Tachikawa Hospital

The first post-publication external review of the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 had been published in “Stroke” in 2009. Considering to these results, new stroke guidelines 2009 has been published in Japan on November 2009.

Main renewed and revised points in guidelines 2009, particularly important for the neurologist were introduced, focusing on acute stroke treatment such as administration of t-PA, management of patients with life-style related diseases as well as new antiplatelet therapy for the secondary stroke prevention.

(*Clin Neurol* 2010;50:808-811)

Key words: Stroke, Guidelines, External review of the guidelines, Stroke therapy in acute stage, Secondary stroke prevention
