

<特集「脳卒中診療の新たな変革」>

脳血栓症へのアプローチ

永 金 義 成*

京都第二赤十字病院脳神経内科

Approach to Thrombotic Stroke

Yoshinari Nagakane

Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital

抄 録

脳血栓症には、アテローム血栓性脳梗塞 (ATBI)、ラクナ梗塞, branch atheromatous disease (BAD) 型梗塞が含まれる。ATBIの75%は塞栓性機序で発症するが、その他は血栓性機序で発症し、急性期に進行性経過を辿ることが少なくない。このため、急性期治療の主目的は神経症状増悪阻止である。特に、急性期増悪リスクの高い、頭蓋内動脈狭窄に伴ったATBIやBAD型梗塞に対しては、抗凝固薬、抗血小板薬、フリーラジカルスカベンジャー、スタチンなどによる多面的治療を来院直後から開始することが重要である。脳梗塞のなかでもATBIは脳卒中再発率が高く、亜急性期までの再発予防には抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) が推奨されている。一方、DAPTによる出血リスクが累積してくる慢性期には、血管病リスクの管理が重要であり、特に厳格な血圧コントロールと積極的なLDLコレステロール低下が有効と考えられる。また、古典的リスク因子に加えてCKD管理の重要性も指摘されている。近年では、腸内フローラと動脈硬化との関連も明らかにされつつあり、腸内フローラへの介入が脳血栓症に対する新たなアプローチの一つになるかもしれない。

キーワード：アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞, branch atheromatous disease 型梗塞, 進行性運動麻痺, 抗血小板薬2剤併用療法。

Abstract

Thrombotic stroke, including atherothrombotic brain infarction (ATBI), lacunar infarction, and branch atheromatous disease (BAD), often occur progressively over a period of hours or even days. For this reason, the aim of acute treatment is to stop early neurological deterioration. Especially for patients with ATBI due to intracranial arterial stenosis or BAD, a combination of anticoagulant and antiplatelet therapy with free radical scavenger as well as statin should be administered in the emergency room. Since stroke recurrence is not rare in stroke survivors with ATBI, dual antiplatelet therapy (DAPT) is recommended for secondary prevention until subacute phase. Bleeding risks by DAPT, however, accumulate in the chronic phase. Thus, an adequate long-term control of vascular risk factors is crucial; in particular, blood pressure and LDL cho-

平成30年5月17日受付 平成30年5月17日受理

*連絡先 永金義成 〒602-8026 京都市上京区春帯町355-5
ynagakane@gmail.com

lesterol. In addition, CKD has been established as an independent risk of atherosclerosis. Recently, the association between gut microbiota and cardiovascular diseases has also been clarified, and gut microbiota or its metabolites may be a new target of treatment for thrombotic stroke.

Key Words: Atherothrombotic brain infarction, Lacunar infarction, Branch atheromatous disease (BAD), Early neurological deterioration, Dual antiplatelet therapy (DAPT).

はじめに

脳血栓症は、脳塞栓症と対になる概念であるが、急性期と慢性期では想定される病態が異なる。急性期には、塞栓源性心疾患（心房細動など）や頭蓋内・外動脈病変（内頸動脈狭窄など）からの塞栓性機序による脳塞栓症と、頭蓋内動脈の血栓性閉塞による脳血栓症に分類される。一方、慢性期には、脳塞栓症の代表例である心原性脳塞栓に対して、動脈硬化を基盤に発症するアテローム血栓性脳梗塞（ATBI）や、高血圧性の細小動脈病変によるラクナ梗塞が脳血栓症に位置付けられる。すなわち、塞栓性機序で発症するATBIは、急性期には脳塞栓症に、慢性期には脳血栓症に分類される。したがって、本稿では、急性期と慢性期に分けて脳血栓症へのアプローチを述べる。

脳血栓症へのアプローチ：急性期

血栓性機序により発症する脳血栓症には、頭

蓋内主幹動脈閉塞によるATBI、頭蓋内主幹動脈から分岐する穿通枝自体がlipohyalinosisあるいはmicroatheromaにより閉塞して生じるラクナ梗塞、穿通枝起始部近傍のアテロームプラークにより閉塞して生じるbranch atheromatous disease (BAD)型梗塞¹⁾が含まれる。2014年4月から2016年3月までに当科に入院した急性期虚血性脳卒中患者連続738例の病型分類を図1に示すが、ATBI 139例中、血栓性機序によるものは35例（25%）であり、ラクナ梗塞とBAD型梗塞を含む穿通枝梗塞192例を合わせた227例（虚血性脳卒中全体の31%）が血栓性機序により発症した脳血栓症であった。

発症数時間以内の超急性期治療は、脳梗塞病型によらず、rt-PA静注療法とステント型血栓回収機器を用いた再開通療法がゴールド・スタンダードである。発症様式が突発完成型の脳塞栓症に比べると、脳血栓症は進行性・動揺性に発症することが多いため、超急性期治療の対象となる例は脳塞栓症より少ない。当科入院例の検

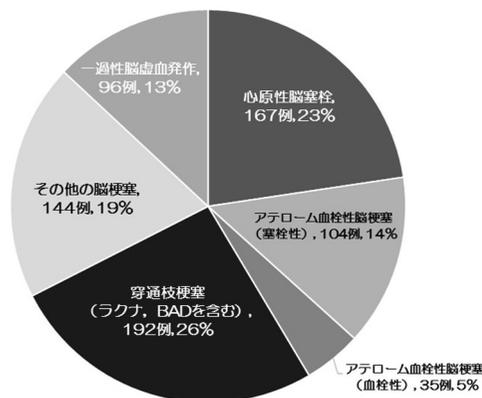


図1 2014年4月から2016年3月までに発症7日以内に入院した急性期虚血性脳卒中連続738例の病型分類

討では、rt-PA静注療法の適応可能時間（4.5時間以内）に来院した例は、脳塞栓症の3人に1人に対して、脳血栓症では5人に1人であった。ここ数年、デバイスの改良と相俟って血管内治療による閉塞動脈の再開通率は著しく向上してきている。血管内治療の詳細は本特集の別項を参照いただきたい。

進行性経過を示す脳血栓症の急性期治療では、いかに神経症状の増悪を阻止するかが課題である。特にBAD型梗塞は急性期に進行性運動麻痺を呈する頻度が高く¹⁾、本邦の多施設共同研究（J-BAD Registry）の報告では、外側レンズ核線条体動脈（LSA）領域梗塞の30.1%、傍正中橋動脈領域梗塞の47.6%に進行性運動麻痺を認めた²⁾。抗凝固薬あるいは抗血小板薬の単独投与では進行性運動麻痺を十分に抑制することができないため、フリーラジカルスカベンジャーを含めた複数の薬剤を組み合わせるカクテル療法が行われている³⁾。われわれは作用機序の異なる2剤の抗血小板薬（シロスタゾールとクロピドグレル）とアルガトロバン静注の組み合わせによる強化抗血栓療法を試み、特にLSA領域のBAD型梗塞で転帰が改善することを確認した³⁾。発症早期のスタチン投与も転帰を改善する可能性があるため⁴⁾、現在、当科では頭蓋内動脈狭窄に伴ったATBIやBAD型梗塞などの進行性運動麻痺のハイリスク例に対して、前述のアルガトロバン・シロスタゾール・クロピドグレルを改良したスタチン併用多剤抗血栓療法（Multiple Antithrombotic therapy Combined with Statin (MACS)）を初期治療方針としている。クロピドグレルの投与方法は、初回のみ300mgを用いるローディングドーズ法である。このような強化抗血栓療法では出血性合併症の増加が懸念されるが、初期治療として強化抗血栓療法を選択した当科入院341例の解析では症候性頭蓋内出血は認められず、重篤な出血性合併症は1例（0.3%）のみであった⁵⁾。但し、神経症状の進行や動揺が認められなくなれば、速やかに抗血栓薬を減量することが重要である。

脳血栓症へのアプローチ ：慢性期（再発予防）

脳卒中発症率が年間1%未満である健康成人に鑑みると、脳卒中患者ははるかに高い再発リスクを有している。脳卒中再発を調査した13試験のメタアナリシスによると、再発率は発症後1年で11.1%、5年で26.4%、10年で39.2%であった⁶⁾。より早期の再発について、国内54施設が参加した登録研究（Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS)）では、4.9%が30日以内に再発し、その6割は7日以内の再発であった⁷⁾。さらに、一過性脳虚血発作（TIA）では発症2日以内の再発リスクが最も高い⁸⁾。したがって、脳卒中再発予防は発症直後から行われなければならない。

当科に入院した脳梗塞患者の実態を調査するため、前述の急性期虚血性脳卒中患者連続738例（男性431例、平均75歳）を1年間追跡したところ、71例（9.6%）に脳卒中再発を認めた（追跡率98.8%）。このうち39例（5.3%）は発症後30日以内、20例（2.7%）は発症後7日以内に再発した。再発病型は、脳内出血2例とクモ膜下出血1例を除く68例が脳梗塞であった。入院時病型別の臨床的特徴と再発率を表1に、退院時の抗血栓療法を表2に示す。ATBIと穿通枝梗塞の95%に抗血小板薬が投与され、頭・頸部動脈の閉塞性病変に対する外科的治療は、ATBIの16例（頸動脈ステント留置術12例、EC-ICバイパス術2例、頸動脈内膜剥離術1例、経皮的脳血管拡張術1例）に施行された。病型別の1年後再発率は、ATBIが最も高く（18%）、穿通枝梗塞を合わせた脳血栓症全体では12%であった。ATBIでは、3ヶ月以内に再発した17例がいずれもATBIで再発したのに対して、3ヶ月以降に再発した8例では、2例のみがATBI（疑い例を含む）で再発し、4例が異なる脳梗塞病型、1例が脳内出血での再発であった（表3）。

脳血栓症の早期再発予防には、アスピリンで代表される抗血小板薬が有効であるが、単独療法による再発抑制効果は十分ではない⁹⁾。このため、さまざまな抗血小板薬の組み合わせによる

表1 虚血性脳卒中病型別の臨床的特徴

	心原性脳塞栓 n=167	アテローム 血栓性脳梗塞 n=139	穿通枝梗塞 n=192	その他の 脳梗塞 n=144	一過性脳虚血 発作 n=96
年齢 (歳)	82 (45-102)	76 (38-100)	74 (47-94)	73 (22-95)	72 (42-91)
性別 (男性)	70 (42%)	97 (70%)	123 (64%)	79 (55%)	62 (65%)
高血圧症	129 (77%)	126 (91%)	177 (92%)	105 (73%)	71 (74%)
糖尿病	36 (22%)	55 (40%)	60 (31%)	35 (24%)	19 (20%)
脂質異常症	68 (41%)	80 (58%)	109 (57%)	69 (48%)	56 (58%)
喫煙	40 (24%)	73 (53%)	93 (48%)	67 (47%)	35 (37%)
脳卒中既往	38 (23%)	15 (11%)	24 (13%)	16 (11%)	12 (13%)
入院時 NIHSS	10 (0-37)	3 (0-34)	2 (0-16)	3 (0-37)	0 (0-22)
入院期間 (日)	29 (3-168)	27 (9-131)	16 (5-365)	21 (1-223)	12 (1-42)
脳卒中再発 (発症後1年)	12 (7%)	25 (18%)	14 (7%)	10 (7%)	10 (10%)

年齢, 入院時 NIHSS, 入院期間は, 中央値 (範囲) を示す.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

表2 退院時の抗血栓療法

	心原性脳塞栓 n=157*	アテローム 血栓性脳梗塞 n=136*	穿通枝梗塞 n=189*	その他の 脳梗塞 n=138*	一過性脳虚血 発作 n=96
抗血小板薬	2 (1%)	113 (83%)	172 (91%)	87 (60%)	73 (76%)
2 剤併用	0 (0%)	75 (55%)	35 (19%)	35 (25%)	34** (35%)
抗凝固薬	142 (90%)	7 (5%)	8 (4%)	36 (26%)	19 (20%)
ワルファリン	57 (36%)	7 (5%)	1 (1%)	23 (17%)	6 (9%)
DOAC	83 (53%)	0 (0%)	7 (4%)	11 (8%)	13 (14%)
抗血小板薬 + 抗凝固薬	10 (6%)	16 (12%)	8 (4%)	7 (5%)	3 (3%)
抗血栓薬なし	3 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	4 (3%)	1 (1%)

DOAC: direct oral anticoagulant

* 入院中死亡を除く

** うち 2 例は抗血小板薬 3 剤併用

表3 アテローム血栓性脳梗塞患者の脳卒中再発

年齢	性別	責任血管病変	再発病型	再発部位	再発時期	再発時の治療薬
67	男	左 VA 起始部狭窄	アテローム血栓性	BA 閉塞	2 日目	ARG, CPG, CLZ
67	男	左頸部 ICA 狭窄	アテローム血栓性	左 MCA	3 日目	ARG, CPG
81	男	右 VA 起始部閉塞	アテローム血栓性	両側小脳	5 日目	HEP
68	男	左 MCA 閉塞	アテローム血栓性	左 MCA	7 日目	ARG, CPG, CLZ
82	男	右頭蓋内 VA 狭窄	アテローム血栓性	両側小脳	9 日目	HEP, CPG
87	女	左頭蓋内 ICA 狭窄	アテローム血栓性	左 MCA	11 日目	ARG, CPG
79	男	左頸部 ICA 狭窄	アテローム血栓性	右 MCA	16 日目	ASA, CPG
72	男	左 MCA 閉塞	アテローム血栓性	左 MCA	18 日目	CPG, CLZ
74	男	両 ICA 閉塞	アテローム血栓性	両 MCA	18 日目	なし
76	男	左頸部 ICA 狭窄	アテローム血栓性	左 MCA	20 日目	ASA, CPG
76	女	BA 閉塞	アテローム血栓性	VB 系多発	22 日目	ASA, CPG
71	男	右 MCA 閉塞	アテローム血栓性	右 MCA	23 日目	CPG, CLZ
86	男	右頸部 ICA 狭窄	アテローム血栓性	右 MCA	25 日目	HEP
90	男	左 MCA 狭窄	アテローム血栓性	左 MCA	27 日目	なし
85	F	右頭蓋内 ICA 狭窄	アテローム血栓性	右 MCA	2 ヶ月目	CPG
86	男	右頸部 ICA 狭窄	アテローム血栓性	右 MCA	2 ヶ月目	CPG, CLZ
67	男	左頸部 ICA 狭窄	アテローム血栓性	左 MCA	3 ヶ月目	ASA, CPG
65	男	右 PCA 閉塞	アテローム血栓性	右 MCA	4 ヶ月目	ASA, CPG
68	男	右 MCA 閉塞	脳内出血	右被殻	4 ヶ月目	ASA, CPG
89	男	右 ICA 閉塞	脳梗塞	不明	5 ヶ月目	なし
79	男	右 CCA 狭窄	心原性または アテローム血栓性	右 MCA	5 ヶ月目	ASA, CPG
79	男	右頸部 ICA 狭窄	ラクナ	左放線冠	5 ヶ月目	ASA, CPG
81	男	左頸部 ICA 狭窄	大動脈原性	両 MCA	7 ヶ月目	CPG
56	女	右頸部 ICA 狭窄	ラクナ	左内包	12 ヶ月目	WF, CPG
90	女	右 ICA 閉塞	心原性	左 ICA	12 ヶ月目	WF, CPG

VA: 椎骨動脈, BA: 脳底動脈, ARG: アルガトロバン, CPG: クロピドグレル, CLZ: シロスタゾール, ICA: 内頸動脈, MCA: 中大脳動脈, HEP: ヘパリン, ASA: アスピリン, VB: 椎骨脳底動脈, PCA: 後大脳動脈, CCA: 総頸動脈, WF: ワルファリン

抗血小板薬2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy (DAPT)) が試みられてきた¹⁰。2013年に報告された Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events (CHANCE) 試験は、塞栓源性心疾患のない発症24時間以内の軽症脳梗塞またはTIA患者を対象にアスピリン単独療法とアスピリンとクロピドグレルによるDAPTの再発抑制効果を比較した試験であるが、DAPT群 (21日間のみ併用、その後はクロピドグレル単独) は、アスピリン単独群と比較して90日以内の脳卒中再発を有意に抑制し (8.2% vs 11.7%; ハザード比0.68)、出血性脳卒中は増加しなかった¹¹。この試験を含むメタアナリシスによると、90日以内のDAPTは、アスピリン単独療法と比較して頭蓋内出血を増加させずに脳梗塞再発を41%抑制した¹²。さらに強力な抗血小板作用を期待して3剤併用療法 (アスピリン、ジピリダモール、クロピドグレル) の有効性を評価する試験 (Triple antiplatelets for reducing dependency in ischemic stroke (TARDIS) 試験) が行われたが、脳卒中再発は減少せず、重篤な出血性合併症が増加したため中断された¹³。現在用いられている本邦の脳卒中治療ガイドライン2015では、非心原性脳梗塞の亜急性期までの再発予防を目的にDAPTが推奨されている¹⁴。

一方、DAPTを亜急性期以降いつまで継続し、いつから単独療法に切り替えるべきか、については結論がでていない。本邦のガイドラインでは、1年間以上のDAPTは「行わないよう勧められ」ている¹⁵。これは、1年以上のDAPTでは脳梗塞再発抑制効果が12%に減弱するとともに、頭蓋内出血が増加するためであるが¹²、最近発表されたPlatelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) 試験によると、90日間のDAPTはアスピリン単独療法より虚血イベントを抑制したものの出血イベントは増加したため、少なくとも90日以内に切り替える必要があるであろう¹⁶。現在、より出血リスクの少ない抗血小板薬として血小板粘着抑制を

ターゲットにした薬剤 (GPVI拮抗薬, von Willebrand 因子阻害薬, GPIIb/IIIa阻害薬) の開発が進んでいる¹⁰。

脳血栓症の原因は、血管病リスクを基盤とした動脈硬化や脳小血管病変であることから、長期的には血管病リスクの管理がより重要となる。最大のリスク因子は高血圧であり、降圧療法により脳卒中再発は27%減少するとされ¹⁷、現行のガイドラインでは外来血圧140/90mmHg未満が推奨されている¹⁸。現在、より厳格な降圧 (120/80mmHg未満) が再発予防に有効か否かを検証する試験 (Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) Study) のデータ解析が進行中であり、結果によってはガイドラインが書き換えられるであろう。また、脳血栓症患者の約6割が脂質異常症を合併しており (表1)、LDLコレステロールの低下を目的としたスタチン投与により脳卒中再発は12%減少し¹⁹、とりわけ頸動脈狭窄例では33%減少する²⁰。さらに最近では、PCSK9阻害薬による強力なLDLコレステロール管理により脳卒中発症を抑制したとする報告がある²¹。一方では、低LDLコレステロールでも動脈硬化が進展する場合 (“Resistant Atherosclerosis”) があり²²、古典的リスク因子に加えてCKD管理の重要性が指摘されている²³。近年、さまざまな領域で注目を集めている腸内フローラは、心・血管イベントとの関連も指摘されており²⁴、将来、腸内フローラの管理が脳血栓症の再発予防戦略の一つになるかもしれない。

おわりに

脳血栓症へのアプローチを急性期と慢性期に分けて述べた。急性期の神経症状増悪阻止には多剤抗血栓療法が有用であり、長期的な脳卒中再発抑制には責任血管病変に応じた外科的治療やさまざまな血管病リスク因子の管理を含めた集学的治療が重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 山本康正. Branch atheromatous disease の概念・病態・治療. 臨神経 2014; 54: 289-297.
- 2) 星野晴彦, 高木誠, 山本康正, 石橋靖宏, 寺山靖夫, 武田英孝, 棚橋紀夫, 足立智英, 田口芳治, 高嶋修太郎, 田中耕太郎, 安井敬三, 鈴木則宏. Branch atheromatous disease における進行性脳梗塞の頻度と急性期転帰. 脳卒中 2011; 33: 37-44.
- 3) Yamamoto Y, Nagakane Y, Makino M, Ohara T, Koizumi T, Makita N, Akiguchi I. Aggressive antiplatelet treatment for acute branch atheromatous disease type infarcts: a 12-year prospective study. Int J Stroke 2014; 9: E8.
- 4) Hong KS, Lee JS. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. J Stroke 2015; 17: 282-301.
- 5) 永金義成, 田中瑛次郎, 芦田真士, 小島雄太, 小椋史織, 前園恵子, 山本康正. 急性期脳梗塞患者に対するアルゴトロバン併用抗血小板薬2剤併用療法の安全性. Brain Nerve 2018; 70: 557-562.
- 6) Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2011; 42: 1489-1494.
- 7) Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S. Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan standard stroke registry study. Cerebrovasc Dis 2007; 24: 289-295.
- 8) Valls J, Peiro-Chamarro M, Cambray S, Molina-Seguín J, Benabdelhak I, Purroy F. A Current Estimation of the Early Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Intervention Studies. Cerebrovasc Dis 2017; 43: 90-98.
- 9) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849-1860.
- 10) 永金義成. 脳梗塞の抗血小板療法. 日血栓止血会誌 2017; 28: 326-334.
- 11) Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013; 369: 11-19.
- 12) Ge F, Lin H, Liu Y, Li M, Guo R, Ruan Z, Chang T. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack - how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol 2016; 23: 1051-1057.
- 13) Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, Duley L, England TJ, Flaherty K, Havard D, Heptinstall S, James M, Krishnan K, Markus HS, Montgomery AA, Pocock SJ, Randall M, Ranta A, Robinson TG, Scutt P, Venables GS, Sprigg N; TARDIS Investigators. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. Lancet 2018; 391: 850-859.
- 14) 急性期抗血小板療法. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 (編): 脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2017対応]. 東京:協和企画, 2017; 64-65.
- 15) 再発予防のための抗血小板療法 (1) 非心原性脳梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞など). 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 (編): 脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2017対応]. 東京:協和企画, 2017; 101-112.
- 16) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
- 17) Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsigvoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. Hypertension 2017; 69: 171-179.
- 18) 脳梗塞再発予防ほか (抗血小板療法, 無症候性脳梗塞は除く) (1) 高血圧症. 日本脳卒中学会 脳卒中

- ガイドライン委員会 (編) : 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補2017対応]. 東京:協和企画, 2017; 88-90.
- 19) Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453-463.
- 20) Sillesen H, Amarencu P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39: 3297-3302.
- 21) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
- 22) Spence JD, Solo K. Resistant Atherosclerosis: The Need for Monitoring of Plaque Burden. *Stroke* 2017; 48: 1624-1629.
- 23) Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014; 13: 823-833.
- 24) Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004947.

著者プロフィール



永金 義成 Yoshinari Nagakane

所属・職 京都第二赤十字病院脳神経内科・部長

略 歴 1995年 3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1995年 4月 京都府立医科大学神経内科

1996年 4月 京都第二赤十字病院神経内科

2000年 5月 国立循環器病センター内科脳血管部門

2002年 5月 公立南丹病院神経内科

2004年 4月 京都府立医科大学大学院神経病態制御学

2008年 4月 オーストラリア National Stroke Research Institute

2010年 4月 京都第二赤十字病院脳神経内科

2014年 4月～現職

専門分野：臨床神経、脳卒中

- 主な業績：1. Nagakane Y, Christensen S, Ogata T, Churilov L, Ma H, Parsons MW, Desmond PM, Levi CR, Butcher KS, Davis SM, Donnan GA; EPITHET Investigators. Moving beyond a single perfusion threshold to define penumbra: a novel probabilistic mismatch definition. *Stroke*, **43**: 1548-1555, 2012.
2. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, Ma H, Churilov L, Parsons MW, Levi CR, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin CF, De Silva DA, Fink J, Kimber TE, Schultz DW, Muir KW, Tress BM, Desmond PM, Davis SM, Donnan GA; EPITHET Investigators. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke*, **42**: 59-64, 2011.
3. Nagakane Y, Yamada K, Ohara T, Yoshikawa K, Kuriyama N, Takayasu N, Kasai T, Yuki N, Nishimura T, Mizuno T, Nakagawa M. Preferred involvement of the basal ganglia after lenticulostriate infarction as a possible indicator of different gray and white matter vulnerability. *Stroke*, **39**: 494-496, 2008.
4. Nagakane Y, Naritomi H, Oe H, Nagatsuka K, Yamawaki T. Neurological and MRI findings as predictors of progressive-type lacunar infarction. *Eur Neurol*, **60**: 137-141, 2008.