

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (3) 脂質異常症

推奨

1. 脳梗塞の再発予防に脂質異常症のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. 高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効である(グレードB)。
3. 低用量スタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である(グレードB)。

●エビデンス

欧米の一部の研究では、脂質異常症は脳梗塞発症の危険因子であり、総コレステロール値240mg/dL以上で脳卒中の死亡、および総コレステロール値310mg/dL以上で脳梗塞の発症リスクが高くなることが報告されている¹⁻³⁾(Ib)。高脂血症治療薬であるスタチンが脳卒中の発症予防に重要であることは確立している^{4, 5)}(Ia)が、再発予防についての研究成績は比較的少ない。

Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL)研究は、冠動脈疾患のない発症後6か月以内の脳卒中またはTIA患者の中で、LDL-C 100~190 mg/dLの患者4,731症例を対象としたスタチン(アトルバスタチン80mg/日投与)治療のRCTで、5年間の観察期間で非致死的小および致死的小脳卒中はスタチン投与群で有意な低下(約16%)を認め、更に脳卒中およびTIAや心血管事故の有意な低下を認めた^{6, 7)}(Ib)。ただし、本研究のアトルバスタチン投与量は、国内承認上限20mg/日を大幅に上回っている点は注意が必要である。また、スタチンを用いた脳卒中の二次予防試験のメタアナリシスでは、スタチン投与群で脳出血発症のリスクが高くなることが指摘されている⁸⁾(Ib)。

スタチン投与中に発症した脳梗塞の予後が良好であること⁹⁾や、スタチンの中断による脳梗塞発症リスクの増加¹⁰⁾を示唆する報告も集積されつつある。

Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)のサブ解析¹¹⁾では、脳卒中再発予防におけるスタチン製剤単独投与群とスタチン製剤+EPA (Eicosapentaenoic acid)投与群を、約5年間比較した。観察期間中の脳卒中発症は、両群で差はなかったが、脳卒中既往歴のある者の再発率は、スタチン単独投与群で457例中48例(10.5%)、スタチン+EPA投与群で485例中33例(6.8%)であり、スタチン+EPA群において脳卒中再発が20%抑制され(ハザード比0.80、95%CI 0.64~0.997)、低用量スタチン製剤治療を受けている日本人の脂質異常症患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発リスクを低下させることを示された(Ib)。

(附記)

日本動脈硬化学会による『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版』では、脳梗塞既往者はハイリスク群(カテゴリーⅢ)に相当すると考えられ、その脂質管理目標値としてLDL-C 120mg/dL未満、HDL-C 40mg/dL以上、中性脂肪(TG)150mg/dL未満が推奨されている。

引用文献

- 1) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 904-910
- 2) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988 ; 19 : 1345-1353
- 3) Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease : the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994 ; 309 : 11-15
- 4) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158
- 5) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004 ; 363 : 757-767
- 6) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 549-559
- 7) Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack : the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007 ; 38 : 3198-3204
- 8) Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008 ; 39 : 497-502
- 9) Marti-Fabregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004 ; 35 : 1117-1121
- 10) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007 ; 38 : 2652-2657
- 11) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients : subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008 ; 39 : 2052-2058