

**Table I.** Background characteristics in 104 subjects.

Variable	Anticoagulation Group (n=25)	Nonanticoagulation Group (n=79)	p
Age, in years, mean $\pm$ sd	69.0 $\pm$ 7.8	71.2 $\pm$ 10.7	0.35
Sex, M/F	11/14	54/25	<0.05
Hypertension, n (%)	19 (76)	47 (59)	0.16
Diabetes mellitus, n (%)	9 (36)	27 (34)	>0.99
Hyperlipidemia, n (%)	9 (36)	20 (25)	0.32
Alcohol consumption, n (%)	10 (40)	38 (48)	0.50
Smoking, n (%)	7 (28)	32 (41)	0.34
History of brain infarction, n (%)	18 (72)	14 (18)	<0.0001
NIHSS	5 (0–27)	6 (0–29)	0.42

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score.

The prevalence of underlying heart diseases in the 2 groups is summarized in Table II. Underlying heart diseases included more NVAF but less rheumatic heart disease and prosthetic heart valve in the non-A/C group than in the A/C group ( $p < 0.0001$ ).

The infarct size in the A/C group (median 1.2 cm<sup>2</sup>, range 0 to 61.3 cm<sup>2</sup>) was smaller than that in the non-A/C group (5.4 cm<sup>2</sup>, 0 to 51.1 cm<sup>2</sup>) at a marginal level of significance ( $p = 0.081$ ) (Figure 1). There was no significant difference in the scores of modified Rankin scale between the A/C group (median 1, range 0 to 5) and the non-A/C group (2, 0 to 5) ( $p = 0.187$ ). The hemorrhagic transformation of petechial or diffuse hemorrhage on cortical surface was more frequently seen in the non-A/C group (petechial hemorrhage 21 and diffuse hemorrhage 3, 24/79, 30.4%) than in the A/C group (petechial hemorrhage 3, 3/25, 12.0%) at a marginal level of significance ( $p = 0.074$ ). There was no hematoma type of hemorrhagic transformation in either group.

Figure 2 shows the relationship between INR and infarct size in 19 patients who had been treated with warfarin and measurement of INR within 24 hours of stroke onset. Infarct size in patients with INR  $\geq 1.6$  (median 0.3 cm<sup>2</sup>, range 0 to

0.6 cm<sup>2</sup>) was significantly smaller than that in those with INR  $< 1.6$  (7.2 cm<sup>2</sup>, 0 to 61.3 cm<sup>2</sup>) ( $p < 0.05$ ). Large infarcts ( $\geq 10$  cm<sup>2</sup>) were present in 6 of the 13 patients with INR  $< 1.6$  but not in 6 patients with INR  $\geq 1.6$ .

Five of the 13 patients with INR  $< 1.6$  had a poor outcome (modified Rankin scale score  $\geq 3$ ), but none of those with INR  $\geq 1.6$  had a poor outcome. The modified Rankin scale score in patients with INR  $\geq 1.6$  (median 1, range 0–1) was better than that in those with INR  $< 1.6$  (2, 0–5) at a marginally significant level ( $p = 0.075$ ) (Figure 3).

In the comparison of underlying heart diseases, there were more NVAF patients among those with INR  $< 1.6$ , whereas there was a greater prevalence of prosthetic cardiac valve implants in the counterpart subjects ( $p < 0.05$ , Fisher's Exact Test) (Table III).

## Discussion

Patients with INR  $\geq 1.6$  at stroke onset had smaller infarcts and better outcome than those with

**Table II.** Underlying heart diseases in 104 subjects.

Variable	Anticoagulation Group (n=25)	Nonanticoagulation Group (n=79)	p
Underlying heart diseases			<0.0001
Nonvalvular atrial fibrillation, n (%)	14 (56)	63 (80)	
Rheumatic heart disease, n (%)	6 (24)	5 (6)	
Prosthetic cardiac valve, n (%)	5 (20)	1 (1)	
Others, n (%)	0 (0)	10 (13)	

**Table III.** Underlying heart diseases in the 19 patients who had been receiving anticoagulant and had measurement of INR within 24 hours of stroke onset.

Variable	INR <1.6 (n=13)	INR ≥1.6 (n=6)	p
Underlying heart diseases			<0.05*
Nonvalvular atrial fibrillation, n (%)	9 (69)	2 (33)	
Rheumatic heart disease, n (%)	4 (31)	1 (17)	
Prosthetic cardiac valve, n (%)	0 (0)	3 (50)	

\*Fisher's Exact Test.

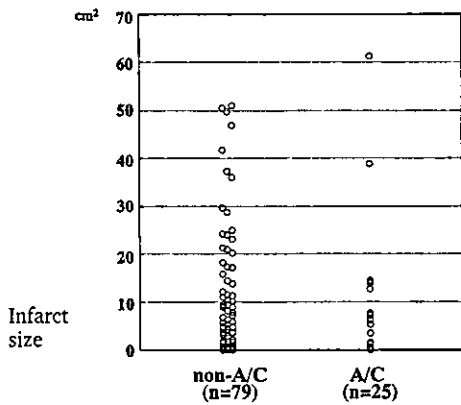
INR < 1.6. These results suggested that appropriate anticoagulation benefits patients with emboligenic cardiac diseases, even when they develop a subsequent ischemic stroke.

It has already been reported that the size of intracardiac thrombus was reduced by anticoagulation, which has been attributed to the relative predominance of plasma fibrinolytic activity over thrombin activity by anticoagulation.<sup>17-19</sup> Therefore, even when a thrombus is formed in patients with INR ≥ 1.6, it will probably be small, and even when they develop ischemic stroke, it may result in small infarct.

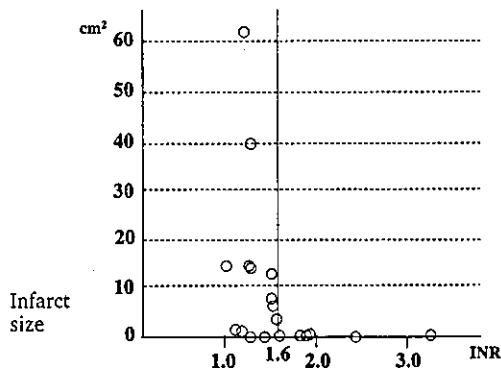
Although the diagnosis of cardioembolic stroke was carefully made according to the clinical criteria in this study, some of the patients

might have had other types of stroke, because many of them had risk factors for atherosclerosis, which cause lacunar infarction, artery-to-artery embolism, or aortogenic embolism. The size of the infarct is usually smaller<sup>20</sup> and anticoagulation may be less effective in such ischemic stroke based on atherosclerosis than in cardioembolic stroke.

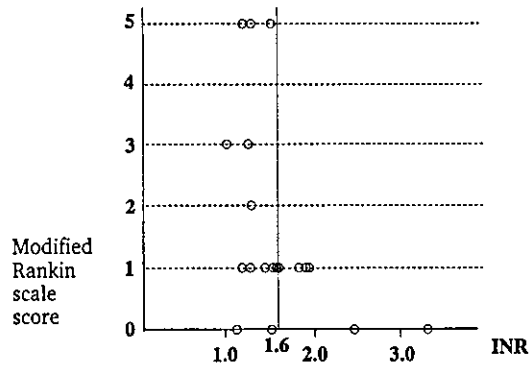
Two prospective randomized clinical trials of warfarin for primary prevention of ischemic stroke in NVAF patients suggested the efficacy of lower intensity of anticoagulation.<sup>2,5</sup> In the 2 studies, the patients had target INR of 1.5 to 2.7 and 1.4 to 2.8, respectively, and the studies demonstrated effectiveness of warfarin therapy. Our results presented here support the possibility



**Figure 1.** Infarct size in the A/C and the non-A/C groups.



**Figure 2.** Relationship between prothrombin time (INR) and infarct size in 19 patients receiving anticoagulation whose INR was measured within 24 hours of stroke onset.



**Figure 3.** Relationship between prothrombin time (INR) and modified Rankin scale score in the same patients as in Figure 2.

that low-intensity anticoagulation with  $INR \geq 1.6$  is effective against major ischemic stroke. Particularly in the treatment of elderly NVAF patients, who have a high risk of hemorrhagic complication during anticoagulation,<sup>11</sup> we may have an alternative lower limit of anticoagulation,  $INR 1.6$  instead of  $2.0$ . Since patients with NVAF as well as rheumatic heart disease patients developed large infarcts when  $INR$  controlled below  $1.6$ , primary physicians need to maintain  $INR$  at  $1.6$  or more in NVAF patients.

A significantly higher proportion of women was observed in the A/C group compared to those in the non-A/C group. This is probably due to higher incidence of rheumatic mitral valve disease in women than in men, and the A/C group includes this disease, which is prone to having stroke more frequently.<sup>20,21</sup>

### Conclusion

The results of the present retrospective study suggest that anticoagulation with  $INR \geq 1.6$  can effectively prevent large infarcts and poor outcome in patients with emboligenic heart disease. Prospective studies are necessary to confirm this suggestion.

### REFERENCES

1. Hirsh J, Fuster V: Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 89:1469-1480, 1994.
2. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al: Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 327:1406-1412, 1992.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. *Circulation* 84:527-539, 1991.
4. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al: Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 18:349-355, 1991.
5. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 323:1505-1511, 1990.
6. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al: Placebo-controlled, randomized trials of warfarin and aspirin

- for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 8631:175-179, 1989.
7. Alberts GW: Atrial fibrillation and stroke: Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 154:1443-1448, 1994.
  8. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51:674-681, 1998.
  9. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154:1449-1457, 1994.
  10. Laupacis A, Alberts G, Dunn M, et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 102(suppl):426S-433S, 1992.
  11. Yamaguchi T, Minematsu K, Choki J, et al: Clinical and neuroradiological analysis of thrombotic and embolic cerebral infarction. *Jpn Circ J* 48:50-58, 1984.
  12. Minematsu K: Cardioembolic stroke. In: *Clinical Atlas of Cerebrovascular Disorders*, ed. by Fisher M. Boston: Wolfe, 1994, pp 1-22.
  13. Brott T, Adams H, Olinger C: Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 20:864-870, 1989.
  14. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604-607, 1988.
  15. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group: International normalized ratio for the monitoring of warfarin therapy: Need for standardization of the international sensitivity index. *Jpn J Stroke* 18:124-129, 1996.
  16. Hirsh J: Oral anticoagulation therapy: Urgent need for standardization. *Circulation* 86:1332-1335, 1992.
  17. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al: Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: A two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol* 5:1276-1280, 1985.
  18. Keating EC, Gross SA, Schlamowitz RA, et al: Mural thrombi in myocardial infarctions: Prospective evaluation by two-dimensional echocardiography. *Am J Med* 74:989-995, 1983.
  19. Yasaka M, Yamaguchi T, Miyashita T, et al: Regression of intracardiac thrombus after embolic stroke. *Stroke* 21:1540-1544, 1990.
  20. Yamaguchi T, Minematsu K, Choki J, et al: Clinical and neuroradiological analysis of thrombotic and embolic cerebral infarction. *Jpn Circ J* 48:50-58, 1984.
  21. Daley R, Mattingly TW, Holt CL: Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *Am Heart J* 42:566-581, 1951.

平成13年度

## II. 神経

## 2. 脳血管疾患の救急診療

峰松 一夫

**Key words** : 拡散強調画像, 血栓溶解療法, 抗血小板療法, 脳卒中専門病棟, 脳卒中集中治療室

はじめに

脳血管疾患（脳卒中）は、脳血管閉塞による虚血、脳血管破綻による出血のために脳障害を生ずる疾患である。国内の脳卒中死亡数は年間13.8万人（第3位，1998年），患者数は173万人（1996年）であり，要介護原因疾患の約30%（第1位，1998年）を占め，医療費は年間1.9兆円（第2位，1997年）に達する。急速な人口高齢化により，死亡・患者数とも20年後にはほぼ倍増すると試算され，事態はますます深刻化しつつある。

本疾患の初期治療は，①救命処置（心肺蘇生），②安静臥床（頭部挙上の禁止），③気道確保と酸素供給（必要に応じ気管内挿管），④循環管理（不用意な降圧療法の禁止），⑤静脈ルート確保，⑥脳浮腫・頭蓋内圧亢進対策（抗脳浮腫薬投与など）が基本である。診断確定後には，脳外科手術などの特殊治療や合併症対策が実施される。しかし，これまで脳損傷そのものに対する根本的治療はなく，診療体制も未整備であった。

最近，本疾患の急性期治療について世界的な関心の高まりが見られる。これは，①超急性期血栓溶解療法<sup>1)</sup>，②新しい脳・脳血管病変の画像診断法<sup>2)</sup>，③脳卒中専門病棟（stroke unit, SU）などの有効性が相次いで報告されたことによ

る<sup>3)</sup>。今や脳卒中は，治療可能な内科緊急症，いわゆるブレインアタック（brain attack）と呼ばれ，診療体制の大変革が求められている<sup>4)</sup>。

## 1. 超急性期治療

## 1) 超急性期血栓溶解療法

1995年末に発表された大規模臨床試験成績により，虚血性脳卒中に対する超急性期（発症3時間以内）の組織プラスミノゲンアクチベータ（tissue plasminogen activator, t-PA）静注療法の転帰改善効果が明かとなった<sup>1)</sup>。翌96年の米国を皮切りに，カナダ，ドイツなどで，本薬は「初の脳卒中治療薬」として承認された（わが国では未承認）。専門医学会等も急性期治療ガイドラインを相次いで改訂し，欧米の脳卒中診療現場では本療法が定着しつつある。1999年末には，中大脳動脈閉塞発症6時間以内のprourokinase (proUK)局所動注の有効性も報告された<sup>5)</sup>。なお血栓溶解薬は症候性頭蓋内出血を有意に増加させるため，症例選択や投与時間に関するガイドラインの遵守が求められる。

## 2) その他の超急性期治療

各種抗血栓薬による超急性期治療の試みも盛んで，脱フィブリノゲン薬ancrod投与（発症3時間以内に開始）による3カ月目の転帰の有意な改善が報告された<sup>6)</sup>。脳保護効果を有する薬物の臨床試験も数多く実施されている。有効性が確実に証明されたものはまだないが，有望な成

みねまつ かずお：国立循環器病センター脳血管内科

績も散見され始めている<sup>7)</sup>。

### 3) 急性期アスピリン療法の効果

虚血性脳卒中急性期には、血小板系の関与する病態悪化、再発が生じうる。発症48時間以内のアスピリン療法の効果が2つの超大規模臨床試験(計約4万例)で検討され、マイルドながら確実な死亡率低下、転帰改善効果が明らかにされた<sup>8,9)</sup>。わが国では、急性期脳血栓症にトロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬オザグレールが頻用されている。

### 4) 急性期抗凝固療法の効果への疑問

これまで欧米で頻用されてきた高用量(25,000単位/日)ヘパリン療法については、有効性が確認されなかった<sup>8)</sup>。低用量ヘパリン療法や心原性脳塞栓症の急性期再発予防を目的としたヘパリン投与、アテローム血栓性梗塞に対する低分子ヘパリン、ヘパリノイド療法についてはさらに検討が必要である。わが国では、ラクナを除く脳血栓症の急性期治療に選択的抗トロンビン薬アルガトロバンが認可されている。

## 2. 超急性期画像診断

### 1) CTによる超急性期診断とその限界

脳卒中急性期におけるCT検査の主たる意義は出血性及び虚血性脳卒中の鑑別にある。発症後数時間以内の虚血性脳卒中ではCT上の変化はほとんどない。ただし一部の症例で、超急性期診断に有用な以下の所見が得られることもある。

a) Hyperdense MCA sign: 中大脳動脈(middle cerebral artery, MCA)水平部に一致した線状の高吸収所見で、MCAの急性閉塞を示唆する。

b) Early CT sign: 脳梗塞発生後数時間以内に、①レンズ核の不鮮明化、②島皮質の不明瞭化、③脳実質のわずかな低吸収域化(early hypodensity)、④脳溝の消失などがみられることがあり、early CT signと呼ばれている<sup>10)</sup>。広汎な半球性梗塞例にこれらの所見が高頻度で、その後の出血性梗塞の発生や転帰不良などとも強く関連する。

### 2) 新しいMRI診断

従来の超急性期診断技術の限界を打ち破る新しいMR撮像法が開発され、臨床現場に普及しつつある。

a) 拡散MRI(diffusion MRI): 生体組織中の水分子拡散運動を画像化する撮像法である。拡散強調画像(diffusion-weighted image, DWI)では、拡散運動量が低いほど高信号に、高いほど低信号になる。虚血直後より、細胞膜ポンプ機能障害→細胞外液の細胞内流入→細胞内浮腫が進行し、その結果、組織水分子拡散運動量は低下し、DWIは高信号化する。従来のMRI撮像法で虚血病巣が明瞭化するのは発症6時間目前後からであるが、DWIは発症数十分後の超急性期虚血病巣をも描出可能である。新鮮梗塞巣のみが高信号化するため、陈旧性梗塞巣との区別も容易である。

b) 灌流MRI(perfusion MRI): MR造影剤(Gd-DTPAなど)には磁場攪乱効果があり、急速静注後の見かけ上のT<sub>2</sub>(T<sub>2</sub><sup>\*</sup>)変化を超高速撮像法(echo planar法など)でモニターすれば、局所循環時間や局所血液量などを画像化できる。脳血管閉塞急性期のperfusion MRI上の灌流障害領域はDWI上の高信号領域よりも広汎なことが多く、不一致領域はpenumbra、すなわち治療に反応しうる可逆的領域を表すと考えられている。

c) MRA: 非侵襲的な血管撮影法で、動脈血流による信号増強効果を利用したtime-of-flight(TOF)法が一般的である。診断精度に一定の限界はあるが、動脈瘤や脳血管奇形の診断、脳主幹動脈レベルの閉塞・狭窄性病変の評価に頻用されている。

### 3) 脳神経超音波検査

頸部血管エコーと経頭蓋ドプラ(transcranial Doppler, TCD)がある。前者は、頸部血管病変の観察、血流速測定などが可能で、動脈硬化スクリーニングや内頸・椎骨動脈の閉塞・狭窄病変の診断に用いられる。TCDは、頭皮上から頭蓋内脳主幹動脈の血流ドプラ信号を検出するも

表1. 国立循環器病センター SCUにおける急性期診断治療の基本的流れ

1. 患者搬入
2. 診察, CT
  - ①出血性脳卒中→一部, 外科治療 (くも膜下出血なら脳血管撮影)
  - ②虚血性脳卒中→3へ
3. 脳神経超音波検査, Diffusion MRI
  - ①主幹脳動脈閉塞性病変なし, ラクナ梗塞→一般的治療へ
  - ②主幹脳動脈閉塞性病変が否定できない→4へ
  - ③主幹脳動脈閉塞性病変が疑われ, かつ超選択的血栓溶解療法などの特殊治療の適応の可能性あり→5~6へ
4. MRA: 主幹脳動脈閉塞・狭窄の診断→一般的治療へ, 一部は5, 6を経て特殊治療へ
5. Perfusion MRI: 灌流状態の評価, ペナンプラ領域の推定 (Diffusion MRIとの対比)
6. 脳血管撮影: 主幹脳動脈閉塞・狭窄の確定診断→適応あれば超選択的血栓溶解療法
7. その他: 必要に応じて, SPECTなどの評価

ので, 閉塞・狭窄性病変の診断, 脳血管攣縮のモニタリング, 微小栓子の検出などに威力を発揮する。最近ではドプラ信号をカラー表示する器機も普及している。本検査は, ベッドサイドで, 繰り返し実施することが可能という優れた利点もある。

#### 4) 迅速な脳卒中画像診断システム

Brain attack時代の脳卒中診断では, 適切な急性期治療の迅速な実施を可能とする迅速かつ正確な組織障害・血管病変評価が必須である。表1に, 国立循環器病センターの急性期診断の流れを示した。基本的には, ①CTによる出血性及び虚血性脳卒中の鑑別, ②脳神経超音波検査による脳主幹動脈病変の迅速評価, ③Diffusion, perfusion MRIによる治療適応判定, ④血栓溶解などの特殊療法という流れである。病態により, MRAやsingle photon emission CT (SPECT) が実施されることもある。

### 3. 脳卒中救急診療体制

#### 1) 脳卒中専門病棟と脳卒中集中治療室

脳卒中急性期診療体制として, 大きく以下の3つの類型が提案されている。

a) 脳卒中専門病棟 (stroke unit, SU): これまで混合病棟でバラバラに診療されていた患者を単一病棟に集約し, 専門的チーム診療を行うシステムである。SUの優れた転帰改善効果はほ

ぼ確実である<sup>3)</sup>。すなわち, 生命予後の改善, 入院期間の短縮, 自宅退院患者の増加, 5年に及ぶ生命予後・QOL改善をもたらす。

b) 脳卒中集中治療室 (stroke care unit, SCU; intensive care SU): ICU, CCUなどをモデルとした脳卒中患者専用の集中治療室である。急性期集中的モニタリングは必須条件で, 脳外科治療も含む特殊療法も可能でなくてはならない。高度かつ先進的な急性期医療を実現できるが, 多くの人的, 物的資源も必要である。

c) 脳卒中診療チーム (stroke team): 混合病棟での診療は従来通りであるが, 医師, 看護婦, その他関連職種がチームを作って専門的診療を行う。小規模施設でも応用可能であるが, 効果はSUやSCUに劣り, かつチームの力量に大きく左右される。

#### 2) わが国の脳卒中診療の現状

「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」班 (主任研究者山口武典) の平成10年度全国アンケート調査に有効回答を寄せた医療機関の急性期 (発症7日以内) 脳梗塞の年間入院総数は10.5万例で, これは国内の年間推定発症数14.4万例の73%に相当した<sup>11)</sup>。本調査によると, 発症6時間以内の受診は28%に過ぎず, 診療担当科は多様で, 一診療科当たりの医師数は平均3~4名と少なかった。SCU保有施設は全体の3% (国内全病院の0.6%), ICU兼用は24% (同5%) で,

表2. 急性期脳卒中センターの基本的条件

1. 24時間体制での患者受け入れ
2. 24時間稼働の検査体制 (CT など)
3. 迅速な脳血管評価 (脳神経超音波検査, MRA, 脳血管撮影)
4. SCU または SU での急性期治療
5. 脳外科的治療の選択も容易
6. 脳卒中診療経験の豊かな医師によるリーダーシップ
7. 看護, リハビリ職種などとのチーム医療
8. リハビリ病床や在宅介護システムとの連携

大半の患者は一般病棟で治療を受けていた。死亡率は, SCU 4.4%, ICU兼用 8.5%, 一般病棟 9.8%とSCUでの死亡率が有意に低かった。

### 3) ホットライン体制

これまで国立循環器病センターでは, SCU (15床) 入院は年間 350 例前後, 発症 3 時間以内入院率は 19% であった。平成 10 年度より救命救急士からの搬入要請を脳血管内科日直, 当直が受けるホットライン体制に移行した。導入後のSCU入院は年間 600 例前後に急増し, 3 時間以内入院率は 29% と 10 ポイントも増加した。

### 4) 求められる診療体制

以上のようなデータを基に, 今後のわが国に求められる急性期脳卒中センターのあり方を表2にまとめた。脳卒中診療の充実のためには, 急性期脳卒中センターの全国的な整備に加え, ①一般市民や医療従事者を対象にした脳卒中教育, 啓発活動, ②救急搬送システムの改善, ③急性期の病診・病病連繫(ネットワーク化), ④慢性期のリハビリ・在宅介護システムとの連携なども必要である。

## 文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995.
- 2) Baird AE, Warach S: Magnetic resonance imaging of

acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:583-609, 1998.

- 3) Stroke Unit Trialsists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 314: 1151-1159, 1997.
- 4) Alberts MJ, et al: Recommendations for the establishment of primary stroke center. *JAMA* 283: 3102-3109, 2000.
- 5) Furlan A, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 282: 2003-2011, 1999.
- 6) Sherman DG, et al: Intravenous anicrod for treatment of acute ischemic stroke. The STAT Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 283: 2395-2403, 2000.
- 7) Yamaguchi T, et al: Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke* 29: 12-17, 1998.
- 8) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581, 1997.
- 9) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997.
- 10) Tomura N, et al: Early CT finding in cerebral infarction: Obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 168: 463-467, 1988.
- 11) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成 10 年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書, 国立循環器病センター, 1999.



## ＜合同シンポジウムI＞

### 1. わが国の急性期脳卒中診療の実態と脳卒中データバンク

峰松 一夫 木村 和美 山口 武典

国立循環器病センター内科脳血管部門

**Key words:** ガイドライン, EBM, ランダム化比較試験, 脳卒中データバンク, 脳卒中集中治療室

(脳卒中 24:248—252, 2002)

#### はじめに—EBMと脳卒中診療—

ここ数年、「根拠 (エビデンス) に基づく医療 (evidence-based medicine, EBM)」が強調されている。EBMとは、「入手可能な最も信頼できるエビデンスを把握した上で、個々の患者に特有の臨床状況と患者の価値観を考慮した医療を行うための一連の行動指針」である。具体的には、(1) 問題の定式化(患者の問題を明確にすること, 患者からの情報収集), (2) 論文やデータベースなどの患者以外からの情報の収集, (3) 得られた情報の批判的吟味(情報の質の評価, 患者への適応の妥当性検討), (4) 情報の患者への適用(説明や治療方針の決定), (5) 上記4過程の見直しという5つのステップが基本となる。

わが国を含む先進諸国において、脳卒中は国民死因の2~3位を、要介護性疾患の首位を占めている。頻度も高く、極めて重篤な疾患であるにもかかわらず、脳卒中診療のあり方に対する関心はこれまで薄く、治療方針も経験的に決定されることが多かった。その主な原因として、これまで本疾患に対する根本的治療法がなかったことがあげられよう。

組み換え型組織プラスミノゲンアクチベータ (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) による発症3時間以内の超急性期血栓溶解療法の優れた治療効果が1995年に報告され<sup>1)</sup>、従来の「治療的虚無主義」は打破されつつある。各種抗血栓薬や脳保護薬による急性期治療の試みも本格化している。また、脳卒中専門病棟 (stroke unit, SU) での治療が脳卒中死亡率を低下させ、家庭復帰率を向上させ、入院期間を短縮させることも明らかにされた<sup>2)</sup>。本シンポジウムのテーマである脳卒中データバンク、大規模な脳卒中登録調査もまた、昨今の脳卒中分野におけるEBM発展

の原動力の一つとなっている(後述)。

一方、わが国の脳卒中診療実態には不明な点が多く、レベルの高いランダム化比較臨床試験 (randomized controlled trial, RCT) もほとんどなく、EBM実践に際しては欧米のエビデンスを流用せざるを得ない状況が続いている。疾病構造、診療体制、医療保険、承認薬剤などが欧米とは著しく異なるわが国において、これは大変不幸な状況である。脳卒中データバンクをはじめとしたEBMのための基盤整備を進めることは、緊急の課題といえる。

#### 1. 欧米における脳卒中登録調査

欧米での脳卒中登録調査の報告は1935年前後から散見される。しかしながら、近代的な意味での調査としては1972年に開始されたHarvard Cooperative Stroke Registry (Massachusetts総合病院とBeth Israel病院の入院例が対象)が最初のものであろう<sup>3)</sup>。本調査における694例の脳卒中のタイプ別頻度は、脳血栓症53% (主幹動脈血栓症34%, ラクナ梗塞19%), 脳塞栓症31%, 脳出血10%, くも膜下出血6%と報告されている。本調査は、その後NINDS Stroke Data BankさらにNorthern Manhattan Stroke Studyへと引き継がれ、欧州でもLausanne Stroke Registry, German Stroke Data Bankなどが、脳卒中の疾病構造や病態の解明、危険因子の解析、診断・治療技術の進歩などに多大な貢献してきた。なお、これらの欧米での登録調査の症例規模は、1,000~5,000例程度である。

#### 2. わが国における脳卒中登録調査

わが国でも、秋田県脳卒中登録などの地域レベルの脳卒中登録調査は行われてきた。しかしながら、急性期脳卒中診療に焦点を当てた全国レベルの調査は皆無

に近く、わずかに1981～82年の虚血性脳血管障害共同調査（主任研究者：鈴木二郎）があるだけであった。全国17施設に入院した急性期虚血性脳血管障害1,000例が登録された本調査では、脳血管撮影所見、CT所見、発症からの経過、治療内容、転帰などが詳しく検討され、当時の脳卒中診療に関する貴重な資料となった<sup>4)</sup>。ただし、参加施設が限られていたこと、また発症24時間以内の入院例のみを対象としていたことから、わが国の急性期虚血性脳血管障害の診療実態の全体像を把握することは不可能であった。

わが国における総合的な脳卒中对策の構築を目的として、厚生省「脳卒中对策に関する検討会（座長：山口武典）」が平成10年に開催された。検討会中間報告書は平成11年9月に発表された。その中で、「脳卒中医療においては、新しい診断・治療技術の開発が進んでいる。これらの新しい技術を臨床において有効活用するためには、脳卒中の治療と病態生理との関連性を検討することが重要である。そのためには、脳卒中の臨床疫学情報（発生状況、受診状況、治療内容、予後等）に関するデータベースの構築が重要であり、このデータベースに集積したデータを解析・検討することにより、医療技術の有効性等の評価を行うべきである。」と脳卒中データベース構築が提言されている<sup>5)</sup>。

こうした状況下、厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究班（主任研究者：山口武典）は、脳卒中急性期診療（特に虚血性脳血管障害）の実態に関する3年間に及ぶ全国調査を実施した。

### 3. わが国の急性期脳卒中診療の実態

「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」班は、平成10年度に全国の大規模医療機関計4,953施設を対象とするアンケート調査を実施した<sup>6)</sup>。有効回答施設（36%）への年間入院脳梗塞患者総数は10.5万例で、これは国内の年間推定発症数14.4万例の73%に相当した。全脳卒中のうち脳梗塞は62.9%を占めた。脳梗塞患者のうち、発症6時間以内受診は28%に過ぎなかった。一診療科あたりの医師数は平均3～4名と少なく、診療担当科別には脳神経外科の受療患者が最も多く、次いで神経内科、内科の順であった。一方、治療内容の99%は内科的のものであり、急性期外科治療の実施率はきわめて低かった。脳卒中集中治療室（Stroke Care Unit, SCU）を有する施設は全体の3.2%に過ぎず、大半の脳卒中患者は一般病棟で急性期診療を受けていた。脳卒中患者用病床数は $22.3 \pm 29.3$ 床であった。

表1 わが国の急性期脳梗塞診療の実態（文献6より）

1. 発症・発見から6時間以内の受診：28%
2. 担当診療科：脳外科38%，神経内科28%，内科23%
3. 入院病棟：一般病棟73%，SCU以外の集中治療室25%，SCU3%
4. 診療科当たりの医師数：3～4名
5. 急性期治療：内科的治療が99%（血栓溶解療法6.1%）
6. 在院日数：平均41日
7. 院内死亡率：一般病棟9.8%，SCU以外の集中治療室8.5%，SCU4.2%\*

\* $p < 0.05$  (vs. SCU以外)

SCU保有施設の入院中死亡率4.2%は、共用ICUおよび一般病棟の8.5%、9.8%に比べ有意に低かった（表1）。

この平成10年度調査における脳梗塞年間入院数50例以上の医療機関の中から156施設に協力を求め、発症1週間以内入院の虚血性脳血管障害連続例の前向き登録調査が行われた（Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration, J-MUSIC<sup>6)7)</sup>。1年間の調査期間中に16,922例が登録、解析された。その結果の概要は、平成13年第26回日本脳卒中学会総会会長講演の中で紹介された<sup>7)</sup>。主な結果を再掲すると、(1) 平均年齢は70.6歳、女性が男性に比べ有意に高齢で（68.7歳 vs. 73.6歳）、(2) 発症・発見から3時間以内の受診率は36.8%、6時間以内は49.5%であった。(3) 発症場所は78.7%が自宅であった。(4) 発症時症候は、運動麻痺70.6%、言語障害45.8%、歩行障害36.7%、意識障害25.3%の順で（重複あり）、(5) 入院時のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアは平均8.0（中央値5）、(6) 臨床病型は、ラクナ梗塞36.3%、アテローム血栓性脳梗塞31.1%、心原性脳塞栓症20.4%、その他の脳梗塞5.7%、TIA6.4%であった。(7) 入院病棟は、集中治療室18.8%、一般病棟85.1%（脳卒中患者主体の病棟58.2%、混合病棟26.9%）であった。(8) 退院時のmodified Rankin Scale (mRS) は、自立60.6%、介助歩行可8.3%、日常生活要介助14.4%、ベッド上生活9.5%、死亡7.0%であった。(9) 63.9%が自宅に退院し、(10) 平均在院日数は35.0日であった。

なお、危険因子や臨床病型のプロフィールには地域差があり、関東および関西地区では高脂血症の頻度が他地域の倍近く、両地域ではアテローム血栓性梗塞の頻度が最も高かった（他地域はラクナ梗塞が最多）。ま

表2 超急性期 UK 局所動注療法の効果に関する case-control study  
(主任研究者の許可を得て J-MUSIC データを分析)

	対照群 (n=182)	治療群 (n=91)	p
男性 (%)	74	74	n.s.
平均年齢 (歳)	64.8	64.5	n.s.
入院時 NIHSS スコア	14.5	14.5	n.s.
発症～治療 (時間)	—	3.4±1.3	
UK 使用量 (万単位)	—	39±20	
入院期間 (日)	42±42	46±41	n.s.
退院時 mRS≤2 (%)	34.1	50.5	<0.05
入院中死亡 (%)	15	11	n.s.

mRS: modified Rankin Scale, n.s.: not significant

た、主たる担当診療科、受診から CT, MRI 撮像までの時間、急性期治療薬の使用頻度には、地域によって大きな差があった。診療体制や治療方針は、地域ごと、施設ごとに大きく異なることがわかった。

#### 4. Stroke Data Bank の役割と今後の展開

国内で承認された急性期治療薬は多いが、欧米水準の RCT で効果が実証されたものは皆無といえる。逆に、欧米で一般診療に使用されている rt-PA は国内ではなお未承認である。とはいえ、有効性がある程度明らかにされている超急性期血栓溶解療法を何らかの形で実施している施設は少なくない。前述の J-MUSIC のデータによると、約 17,000 の登録例の 1.6% に対し UK 局所動注が実施されていた<sup>6)</sup>。rt-PA 投与 (静注および動注) 例とあわせると 2.5% となり、これは欧米での rt-PA 使用率に比べ、決して低い数字ではない。

しかしながら UK 局所動注の効果は、これまでの RCT では全く検討されていない。効果も副作用も未確認の治療法が漫然と続けられている国内の現状は、ゆゆしきものであると言わざるを得ない。この問題を解決するために、中大脳動脈塞栓症に対する発症 6 時間以内の UK 局所動注法の RCT が平成 13 年度厚生科学研究費補助金による研究班 (MELT Japan, 主任研究者: 小川彰) によって開始されることとなった。しかしながら、試験デザイン策定のためには必須である信頼できる予備的データすらも存在しなかった。そこで、我々は J-MUSIC で収集されたデータから MELT Japan の症例選択基準案を満たす UK 局所動注実施例、および基本的背景 (性, 年齢, 入院時期, 入院時 NIHSS スコア) をマッチさせた非実施対照例を選び出し、両

表3 Japan Stroke Data Bank 構築のための基本条件

1. 独立性, 公共性の保証された公益団体・機構による管理運営
2. 法令, 指針の遵守
  - 1) 科学性, 倫理性の確保
  - 2) 対象患者の尊厳, 選択権の尊重
  - 3) 倫理審査委員会による審査と承認 (各医療機関)
  - 4) インフォームド・コンセント
  - 5) 個人情報の保護
3. 大規模, 迅速, 継続的なデータ収集と解析: 電子データ登録システムの確立
4. 研究者・施設の積極的参加, 学会や患者団体等の支援
5. 社会への基本データの公開

者の転帰の比較を行った。その結果, mRS スコア 2 以下の転帰良好例は, 治療群で有意に高率であった (表 2)。この成績をもとに, MELT Japan の必要症例数が算出された。このように, 脳卒中データベースの役割の一つとして, RCT 前の予備的検討, さらに RCT の合理的なデザイン策定に寄与することがあげられよう。

J-MUSIC によってもたらされた全国的脳卒中登録の気運をさらに継続, 発展させることを目的として, 平成 10~13 年度厚生科学研究費補助金による脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究 (Japan Standard Stroke Registration Study, JSSRS, 主任研究者: 小林祥泰) が実施された<sup>8)</sup>。本研究班は, パソコンによるデータ入力, 収集, 解析が可能な急性期脳卒中患者専用のデータベース・ソフトを開発し, 全

国 47 施設約 8,000 例をデータベース登録した。その概要は、本シンポジウムの中で紹介される。

今後は、より本格的かつ継続的なデータベース、すなわち Japan Stroke Data Bank の構築とその利用が望まれる。表 3 に、そのために達成されるべき基本条件を示す。最近になって、JSSRS のデータベース・システムを利用し、急性期治療に関する臨床試験の立案やガイドラインの検証などへの利用を目的とした Stroke Data Bank の整備が、日本脳卒中協会データバンク部門で開始された。これにより、前記の基本条件の一部は満足されることになる。一方、患者の尊厳や選択権の尊重、各施設の倫理審査委員会での審査、インフォームド・コンセント、個人情報保護、最終的な社会への情報公開など、これから解決さるべき問題も少なくない。

なお、JSSRS データベース・ソフト英語版も作成され、これは中国、韓国、台湾などの東アジア地域の医療機関の一部でも採用され始めている。将来的には、Asian Acute Stroke Data Bank としての大規模、国際的な情報発信も期待されている。

謝辞：J-MUSIC の分担研究者、研究協力者の皆様に深謝します。

## 文 献

- 1) NINDS rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1581—1587, 1995
- 2) Stroke Unit Trials Collaboration : Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatients (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 314 : 1151—1159, 1997
- 3) Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al : The Harvard Cooperative Stroke Registry : A prospective registry. *Neurology* 28 : 754—762, 1978
- 4) 吉本高志, 小川 彰, 小暮哲夫ら : 虚血性脳血管障害に関する共同調査. *脳卒中* 6 : 115—132, 1984
- 5) 厚生省保健医療局生活習慣病対策室 : 脳卒中対策に関する検討会中間報告書. 厚生省, 東京, 1999 年
- 6) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成 10~12 年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 国立循環器病センター, 2001
- 7) 山口武典 : わが国の脳卒中診療の現状と 21 世紀の展望. *脳卒中* 23 : 261—268, 2001
- 8) 小林祥泰 : 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 21 世紀型医療開拓推進事業研究報告書, 2002

**Abstract****Current status of stroke management and stroke data bank in Japan**

Kazuo Minematsu, M.D., Kazumi Kimura, M.D. and Takenori Yamaguchi, M.D.  
for Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC)

Cerebrovascular Division, National Cardiovascular Center

Evidence-based medicine (EBM) has been emphasized in Japan for these years. In management of acute stroke, prospective stroke registries and randomized controlled trials have provided evidence that helps us examine and treat patients with acute stroke. Unfortunately evidence in stroke management has almost always been imported into Japan from the Western countries.

In order to obtain reliable large-scale data on stroke management, the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC) conducted a multicenter study. A total of 16,922 patients with acute ischemic stroke admitted to 156 hospitals within 7 days after stroke onset were prospectively registered during the study period of one year. The study clearly demonstrated age, sex, onset to arrival time, neurological deficits, stroke subtypes, length of hospital stay, and clinical outcome of the patients and the current status of acute ischemic management. The study provided results supporting potential efficacy of hyperacute local thrombolytic therapy with urokinase.

In order to succeed to the fruits of the J-MUSIC study, the Japanese Standard Stroke Registration Study (JSSRS) was organized and completed a computer software for electronically collected database of acute stroke patients. The JSSRS database will be used for the nation-wide stroke registry, so-called Japan Acute Stroke Data Bank, and will help establish EBM for acute stroke in Japan.

(Jpn J Stroke 24: 248—252, 2002)

**Key words:** guideline, evidence-based medicine, randomized controlled trial, stroke data bank, stroke care unit



## 脳梗塞急性期治療のグローバルストラテジー —臨床最前線に求められるもの

### V. 脳梗塞急性期の診療体制と今後の展望

## 1. ブレインアタックキャンペーンと 脳卒中センター

Kimura Kazumi  
木村 和美

Minematsu Kazuo  
峰松 一夫\*

\*国立循環器病センター内科脳血管部門

#### はじめに

本邦における脳卒中患者は、死亡率がピークであった昭和60年代に比較して半減したとはいえ、2000年には脳卒中死亡総数は13万2千人で総死亡数の13.8%、総患者数147万4千人、脳卒中による身体障害者数は35万9千人であり、要介護原因の第1位(29.3%)である。また、医療費も総医療費24兆円のうち2兆円を占め第2位であり、さらに、65歳以上の高齢者が占める総医療費12.1兆円のうち脳卒中によるものが、1.6兆円とトップである。今後、超高齢化社会を迎え、脳卒中による要介護者のさらなる増加と医療費の高騰が見込まれ、脳卒中への対応が急務となっている。

米国では、脳梗塞急性期の治療薬として遺伝子組換え組織プラスミノゲン(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)がFDAによって認可された後、ブレインアタックの名のもとに、「脳卒中は救急医療である」との国民への啓発に力が注がれている。しかしながら、わが国ではrt-PAの保険適応は認可されておらず、一般市民のみならず医療従事者においても急性期診療の重要性についての認識に乏しく、都市部と非都市部との間での、脳卒中の医療水準の格差も大きい。本稿では、欧米と本邦での脳卒中医療への取り組みの現状と脳卒中センターの意義について述べる。

#### ブレインアタックキャンペーン

##### 1. 米国での脳卒中医療の取り組み

脳卒中も心筋梗塞(ハートアタック)と同様に発症後

速やかな治療が必要であるといったコンセプトに基づき、ブレインアタックという言葉をはじめて使用したのはHachinskiである<sup>1)</sup>。欧米では、1980年後半より、rt-PAやカルシウムチャンネル阻害薬などの虚血性脳血管障害に対する新たな薬が開発され、超急性期脳血管障害患者への臨床試験が始まった。しかしながら、当時は、市民はいうまでもなく医療サイドにおいても「脳卒中は救急疾患である」という認識が薄く、発症から来院までの時間はかなり遅かったようである。ニューヨークでは、1988年12月から1年間、テレビ、ラジオや新聞などマスコミを使った市民への脳卒中キャンペーン、救急医療スタッフや数千の内科医への講義や手紙による教育、神経内科医への24時間 on call 体制確立やヘリコプターを使った救急医療体制の構築が試みられた。その結果、発症24時間以内に来院する患者は、キャンペーン前には34%であったが、キャンペーン後は86%へと急増した<sup>2)</sup>。1995年には、米国において脳梗塞超急性期に対するrt-PAの有用性が証明され、1996年にはFDAによって発症3時間以内の脳梗塞への適応が認可された<sup>3)</sup>。この時期より、超急性期虚血性脳血管障害医療の重要性を強調したブレインアタック・キャンペーンが盛んとなり、新たな医療システムの構築や治療法の開発も進められている。

##### 2. オーストラリアの市民向けパンフレット

筆者(木村)は、2000年から1年半、オーストラリア・メルボルンにあるNational Stroke Research Institute (NSRI) (Geoffrey Donnan教授)で臨床フェローとして働いた。NSRIは、オーストラリアの脳卒中医療の中核的施設であり、多くの臨床研究、疫学的調査がなされ

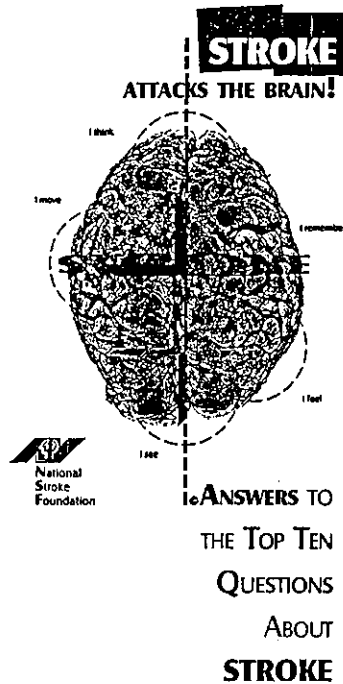


図1

ている。この施設よりオーストラリア市民向けのパンフレットが配布されている。オーストラリアは多国籍国家のため、英語をはじめフランス語、イタリア語、中国語などの多くの言語によるパンフレットが用意されている。内容は、脳卒中に関する10の質問に答える形式でわかりやすく解説されている。パンフレットの表紙(図1)と質問内容を表1に示す。

### 3. これまでのわが国の脳卒中医療

1951年から1981年までの間、脳卒中は国民死亡率の第1位を占めていたにもかかわらず、脳卒中患者の治療に関しての研究者や臨床家の間でも、何となく避けて通るという意識があったことは否定できない。当時、わが国では、安静の重要性が強調されるあまり、自宅にて往診治療を受ける患者が多かった。ましてや、発症後、数時間以内に入院してくる患者は皆無に等しく、また脳卒中患者を夜間でも救急対応してくれる施設もほとんどない状況であった。

その理由として、当時は脳出血なのか脳梗塞かの鑑別もなかなか困難な時代であり、また、これといった積極的な治療法もなく、臨床医は手をこまねいて患者を診るしかなかったことが挙げられる。1970年代に入りCT検査が実用され、わが国にも急速に普及し、脳出血と脳梗塞の鑑別がほぼ100%可能になった。また、脳血管造影法の進歩(Seldinger法)、SPECT、PET、MRI、

表1 脳卒中に対するトップテンの質問

1. 脳卒中とは？
2. 脳卒中は、偶然に起こるものか？
3. 脳卒中の頻度は？
4. あなたが脳卒中になる機会は？
5. 自分でコントロールできる危険因子は？
6. 脳卒中の警告サインは？
7. 脳卒中後何が起こるか？
8. 脳卒中は予防できるか？
9. 脳卒中は治療できるか？
10. 脳卒中の研究をしている施設は？

(National Stroke Foundation, Australiaより引用)

MRA、脳神経超音波などの神経放射線学的検査法の進歩に伴い、脳卒中の病態生理の解明、診断に関して飛躍的な進歩がみられた。1996年にアメリカでrt-PAがFDAより認可され、脳卒中が救急疾患であるという認識が医療サイドより広がりつつあるのが、わが国の現状である。

### 4. わが国の脳卒中への取り組み

#### 1) 日本脳卒中協会の設立

脳卒中の正しい予防、治療法を普及・徹底させるためには、医療サイドの活動のみでは不十分で、患者、家族および行政が一緒になって努力する必要がある。そこで、1997年3月に日本脳卒中協会(現会長、山口武典国立循環器病センター名誉総長)が設立された(表2)。脳卒中に関する正しい知識の普及および社会的啓発、ならびに脳卒中患者の自立と社会参加を促進することにより、新たな脳卒中発症の減少に寄与し、いったん脳卒中を起こした場合には、速やかな情報提供、不安の軽減、自立のための支援、患者および家族の生活の質の改善、ハンディキャップの軽減などを促進し、その成果を通じて国民の保健、福祉の向上に寄与することを目的として挙げている。これまでに、定期的な市民講座、電話相談、会誌発行などが行われ、一般市民の教育キャンペーン、医療の向上と患者・家族の支援に努めている。

本邦におけるブレインアタックに対する認識はどのくらいのものであろうか？ 日本脳卒中協会が大阪の高校生と大学生および高齢者を対象として行った脳卒中の認識度調査によると、「発症したときに緊急対応をする必要があることをどの程度認識しているか」についての問いには、9割以上の方が「すぐ救急車を呼ぶ」、「近くの病院に連絡する」という答えであったが、脳卒中の症状を1つでも知っている人は3割しかない

表2 脳卒中協会の事業

1. 脳卒中の予防ならびに発症時の対応に関する知識の普及と啓発
2. 脳卒中患者の自立を支援する事業
3. パンフレット・広報誌の発行
4. 脳卒中に関する調査研究
5. その他、目的を達成するために必要な事業を行うこと

(日本脳卒中協会概要より)

表3 脳梗塞の発症時の症状(16,922例)

運動麻痺	70.6%
言語障害	45.8%
歩行障害	36.7%
意識障害	25.3%
感覚障害	15.3%
めまい	8.6%
嘔気・嘔吐	6.9%
視野障害	4.4%
頭痛	3.5%
痙攣	0.7%

(文献5より引用)

表4 脳卒中センターの必要条件

患者診療
acute stroke team
治療プロトコール
救急内科診療部
救急診療部
Stroke Unit
脳神経外科
支援サービス
医療組織(Stroke centerの指導者)の支援
神経放射線部
検査部
転帰と質の向上をめざす
医療教育の継続

(文献7より引用)

いということであった。すなわち、脳卒中は救急対応しないといけないという認識はあるが、どのような症状がブレインアタックであるかという正しい知識のある人が少ないことがわかる。わが国の脳梗塞の主症状の頻度を表3に示す<sup>5)</sup>。これらの症状を市民に正しく教育していくことが重要である。

市民への啓発の方法はどうあるべきか？ 欧米では、強力にマスコミを使ったキャンペーンが行われている。大規模なキャンペーンにはかなりの資金が必要で、欧米ではマスコミがボランティア活動を行っているわけではない。いろいろな団体がスポットの時間を買ってこうした情報を流しているわけである。日本も一般市民や企業から寄付を集めて、正しい知識の普及に努力しないといけないであろう。

## 脳卒中センター

### 1. 脳卒中センター設立の推奨

脳卒中センターの設立には、外傷センター設立の経験が参考になるであろう。米国では、重症な外傷患者を治療できる医療システムの不足のため多くの命が失われていることが問題となり、外傷センターが設立された経緯がある。外傷センターの設立後、重症外傷者の生存率が向上したのである<sup>6)</sup>。

脳卒中の場合は、発症数時間以内に脳障害の運命が約8割決定される。近年、虚血性脳血管障害は超急性期より拡散強調MRIや脳神経超音波により正確な診断ができるようになった。さらに、血栓溶解療法や急性期抗血栓療法などの超急性期からの治療法のevidenceが示された。ゆえに、外傷センターが設立されたように、脳卒中も発症直後から迅速な診断に基づく治療が行うことができる脳卒中センターの設立が切望される<sup>7,8)</sup>。

### 2. 日本における脳卒中センター

脳卒中センターとして機能するには、24時間の診療体制、スタッフの数、十分な医療機器が整っていることが必須であろう。表4に、脳卒中センターに求められる必要条件を示す<sup>7)</sup>。

日本には、人口のどれくらいの割合で、いくつの脳卒中センターが必要であろうか？ 厚生省循環器病研究委託費3指-1「地域ベースの長期フォローシステムの研究」班によれば、人口10万当たり大阪で83人、長崎で142人の脳卒中発症がみられたという。50万都市には年約400~700人の患者が発症することとなり、年に400症例程度を受け入れ可能な脳卒中センターであれば、50万都市に1~2施設必要な計算になる。平成10



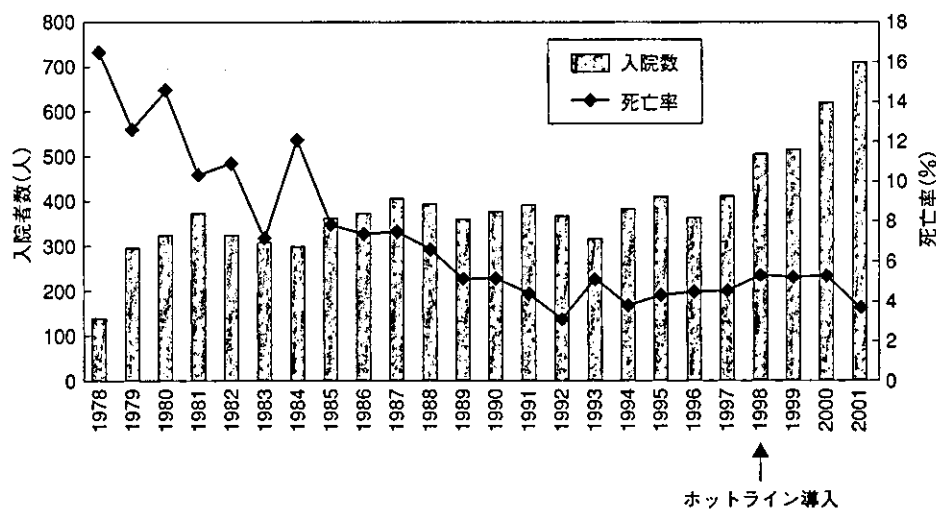


図2 国立循環器病センターにおける入院者数と死亡率の推移

年度に厚生省健康科学総合研究事業「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」班では、全国の大規模病院4,953施設を対象としてアンケート調査を実施した<sup>9)</sup>。有効回答の得られた2,048施設のうち、年に200例以上の脳卒中患者を収容している施設は、189施設であった。これらの施設が、現在のわが国における脳卒中医療の地域での中核的役割を果たしていると思われる。しかしながら、多くの施設では、慢性的な人員不足状態で、医療スタッフの献身的努力により体制を維持しているのが現状である。最近の厳しい医療情勢では、医療機関独自のスタッフと医療機器の充実が困難であり、政策としての脳卒中中の医療対策が必要と思われる。

### 3. 国立循環器病センターにおける脳卒中急性期医療の現状

筆者の勤務する国立循環器病センター(大阪府吹田市)は、循環器疾患の制圧を目標として1977年に開設された。病院の総病床数は約640床で、脳血管疾患の病床として、内科脳血管部門に約110床、脳外科に55床ある。急性期脳卒中患者は、脳卒中集中治療室(stroke care unit: SCU, 19床)と脳外科集中治療室(neurosurgical care unit: NCU, 15床)で治療を受けている。世界でも有数の脳卒中センターとして機能している。

脳卒中専門病棟(SU)での治療が脳卒中死亡率を低下させ、家庭復帰率を改善し、入院期間を短縮できることが明らかにされている<sup>10-12)</sup>。当センターでは、SCUと一般病棟を合わせた全体で1つのSUを形成している形となっている。SCUを含む脳血管内科では勤務医は、部長、医長を含む常勤医が12名、専門修練医

が2~4名、レジデント12名、研修生2~4名の計30~36名体制で行っている。当直は、平日1名、土日は2名体制で、緊急入院と外来、急患に対応している。SCUの看護体制は、日勤が8~9人、準・深夜勤は4人体制で行っている。入院後ただちに、CT、MRI(diffusion/perfusion)などの画像診断、神経超音波検査による脳血管評価が実施され、必要に応じて、脳血管造影、SPECT、心エコー図検査が行われる。

1998年5月まで、当センターでは、通院中の患者、もしくは医師(主に開業医)からの紹介があった患者のみ緊急入院を受け入れていた。SCUへの入院は年間350例前後で、発症から3時間以内の入院率は19%であった。1998年6月より、救命救急士からの搬入要請を脳血管内科担当医が直接受け入れるホットライン体制を導入した。その後のSCUへの入院は急増し、2001年には700例を超え、3時間以内の入院も42%と大幅に増加した。3時間以内入院の脳卒中病型は、脳出血に次いで心原性脳塞栓症が多く、血線溶解療法の適応となる症例も増加した。一方、1980年初めには約15%であった在院中死亡率も、2001年には4%を下回っている(図2)。

SCUの在室日数は、当初10年間平均14日であったが、最近10日前後と短い。急性期を脱した患者は脳卒中専門の一般病棟に移り、本格的なリハビリテーションや再発防止対策が講じられる。

### 4. 今後の脳卒中センター

今後のわが国の脳卒中診療体制の再構築には、次のシナリオが考えられる。平成10年度に厚生省健康科学総合研究事業「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」

斑によると、全脳梗塞患者のうち発症6時間以内の受診は28%にすぎず、診療担当科は、神経内科28%、内科23%、脳神経外科38%、その他11%と多くの診療科に分散し、1診療科当たりの医師数は平均3~4名で、SCUを備える施設は少なく、全体の3%のみ(全病院の0.6%)であった<sup>5)</sup>。以上より、わが国の平均的な脳卒中診療体制は零細であるといえる。平均在院日数は41日であり、他の救急疾患の約1.5~2倍である。今後の医療制度改革は、従来の有床医療施設を急性期専門病院と療養型病床群とに分ける方向に進んでいる。SCU設置は、急性期専門病院を目指す地域中核医療機関にとっては重荷になると予想される。

理想的なシナリオとしては、人口50万当たり1~2カ所の脳卒中拠点病院を選出し、その施設にスタッフと医療機器を集約し、SCUを設置する。さらに、早期リハビリテーションの実施および退院日数の短縮のためにリハビリ専門病院の充実を図り、限られたベッド数を十分に活用させる医療システムの構築が望まれる。

#### まとめ

脳卒中診療の水準を向上させるためには、SCUを備えた脳卒中センターの中核病院の全国的整備が必要である。さらに、脳卒中が救急疾患であるという認識を国民と医療サイドに啓発、定着させることが重要であると考えられる。

#### 文献

- 1) Petit, C. : Victims of strokes much more likely to live through it. The San Francisco Chronicle. February 22 : P A22, 1991
- 2) Camarata, P. J., Heros, R. C. and Latchaw, R. E. : Brain attack : The rationale for treating stroke as a medical emergency. Neurosurgery 34 : 144-158, 1994
- 3) Alberts, M. J., Perry, A., Dawson, D. V. et al. : Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. Stroke 23 : 352-356, 1992
- 4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 333 : 1581-1587, 1995
- 5) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. pp.30-66, 国立循環器病センター, 大阪, 2001
- 6) Mullins, R. J. and Mann, N. C. : Population-based research assessing the effectiveness of trauma system. J. Trauma. 47 : s59-66, 1999
- 7) Alberts, M. J., Hedemenos, G., Latchaw, R. E. et al. for the brain attack coalition : Recommendations for the establishment of primary stroke centers. JAMA 283 : 3102-3109, 2000
- 8) Furlan, A., Murdock, M. and Spilker, J. : NSA stroke center network stroke center recommendation. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 6 : 299-302, 1997
- 9) 山口武典, 木村和美, 端 和夫ほか : 脳梗塞急性期医療の実態. 「厚生省健康科学総合研究事業 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」. 脳卒中 22 : 628-633, 2000
- 10) Indredavik, B., Bakke, F., Slordahl, S.A. et al. : Stroke unit treatment improve long-term quality of life. A randomized controlled trial. Stroke 29 : 895-899, 1998
- 11) Ronning, O. M. and Guldvog, B. : Stroke unit versus general ward, I : Twelve- and eighteen-month survival. A randomized controlled trial. Stroke 29 : 58-62, 1998
- 12) Ronning, O. M. and Guldvog, B. : Stroke unit versus general ward, II : Neurological deficits and activities of daily living. A Quasi-randomized controlled trial. Stroke 29 : 586-590, 1998

*Brain Attack Campaign and Stroke Center*

Kazumi Kimura and Kazuo Minematsu\*

\*Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

Stroke is the third leading cause of death in Japan. Recently, most studies indicated that acute intervention to reperfuse ischemic tissue must take place within the first several hours. However, most stroke patients fail to present to medical attention within this short therapeutic window.

This situation is explained by the fact that the public's knowledge about stroke is woefully inadequate. In USA, the term brain attack is used to denote the similarity of a stroke to a myocardial infarction (heart attack) in respect to the need to seek immediate medical attention. Brain Attack Campaign increases recognition of stroke symptoms and reduces the delay in presentation and referral of stroke patients. Therefore, we have conducted Brain Attack Campaign to make public education about stroke signs on onset and an importance of early stroke treatment.

Stroke center is composed of acute stroke teams, stroke units, and integrated emergency response system, and would improve patient care and outcome. We strongly desire the establishment of stroke centers in Japan.

# Plasma Homocyst(e)ine Concentrations and the Risk of Subtypes of Cerebral Infarction

## The Hisayama Study

Haruki Shimizu<sup>a</sup> Yutaka Kiyohara<sup>a</sup> Isao Kato<sup>a</sup> Yumihiro Tanizaki<sup>a</sup>  
Hirofumi Ueno<sup>b</sup> Yasuhiro Kimura<sup>b</sup> Hiromitsu Iwamoto<sup>a</sup> Michiaki Kubo<sup>a</sup>  
Hisatomi Arima<sup>a</sup> Setsuro Ibayashi<sup>a</sup> Masatoshi Fujishima<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, and

<sup>b</sup>Saga Research Institute of Ohtsuka Pharmaceutical, Higashi-ku, Fukuoka City, Japan

### Key Words

Homocyst(e)ine · Cerebral infarction · Lacunar infarction · Cardioembolic stroke · Thrombosis

### Abstract

Moderately elevated plasma total homocyst(e)ine (tHcy) levels have been linked with cardiovascular disease. However, the findings of previous studies regarding the relationship between tHcy levels and subtypes of cerebral infarction (CI) have been conflicting. The aim of the present study was to examine this issue in a community-based case-control study performed in Hisayama Town in Japan. Fasting tHcy levels were compared among 75 CI cases, of which 43 were lacunar (LI), 24 atherothrombotic (ATI) and 8 cardioembolic infarctions (CEI), and 248 age- and sex-matched healthy controls. The mean tHcy concentrations were higher in CI than in controls (13.0 vs. 11.8  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0.018$ ). LI and CEI also had significantly higher tHcy levels than did the corresponding controls (12.3 vs. 11.3  $\mu\text{mol/l}$  for LI;  $p = 0.037$  and 16.3 vs. 12.7  $\mu\text{mol/l}$  for CEI;  $p = 0.036$ ). The same tendency was also observed for ATI, but the difference was only marginally

significant probably due to the small number of the cases (13.4 vs. 11.9  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0.087$ ). After adjustment for age, sex, hypertension, serum creatinine, total protein, folate and vitamin B<sub>12</sub> levels, the risk of LI was not significant in the second tertile of the tHcy distribution, but significantly increased in the third compared with the first tertile (adjusted odds ratio, AOR, 3.4; 95% confidence limits, CL, 1.3–8.9;  $p = 0.015$ ), while the risk of ATI was significant even in the second tertile (AOR, 5.0; 95% CL, 1.0–23.7;  $p = 0.042$ ) and higher in the third tertile (AOR, 7.5; 95% CL, 1.5–38.3;  $p = 0.015$ ). However, the odds ratios for CEI could not be estimated, as there was no case of CEI in the first tertile. These findings suggest that elevated tHcy is an independent risk factor for all subtypes of CI, but that its impact is higher in ATI and probably in CEI than in LI.

Copyright © 2002 S. Karger AG, Basel

Homocyst(e)ine is a sulfur-containing amino acid, an intermediate product, produced by the demethylation of methionine [1, 2]. Elevated concentrations of blood total homocyst(e)ine (tHcy) are observed in subjects with meta-

### KARGER

Fax + 41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2002 S. Karger AG, Basel  
1015-9770/02/0131-0009\$18.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/journals/ced

Haruki Shimizu, MD  
Department of Medicine and Clinical Science  
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka City, 812-8582 (Japan)  
Tel. +81 92 642 5256, Fax +81 92 642 5271, E-Mail haruki@intmed2.med.kyushu-u.ac.jp