

- 器科 59(1):39-44, 2006
- 2) 佐々木真理: CT, MRI 時代のピットフォール: 急性期脳血管障害。Clinician 52:1154-1160, 2005
- 3) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断再入門: time is brain を踏まえて。画像診断 25:1447, 2005
- 4) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断: CT を中心に。Medical Postgraduates 43(4):390-393, 2005
- 5) 佐々木真理、及川博文: CT 灌流画像と MR 灌流画像。Medicina 42:407-409, 2005
- 6) 佐々木真理: 64 列 MSCT 最先端臨床報告: 頭部、頸部への臨床応用。Innervision 10(6suppl):4-7, 2005
2. 学会発表
- 1) 佐々木真理: 急性期脳梗塞における画像診断の標準化-チーム医療における役割-。第 35 回日本神経放射線学会 東京 2/25/06
- 2) 佐々木真理: 神経放射線領域における画像診断の標準化の意義: 脳血管障害を中心に。第 25 回日本画像医学会 東京 2/11/2006
- 3) 佐々木真理: 急性期脳虚血の CT と MRI: update2006。第 29 回日本脳神経 CI 学会 東京 1/28/06
- 4) Sasaki M, et al: Low-dose high-contrast volume CT imaging using three-dimensional quantum denoising techniques: basic concepts and clinical applications. RSNA2005 Chicago 11/26/05
- 5) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断: 標準化に向けて。第 3 回 CT perfusion 研究会 東京 11/5/05
- 6) Sasaki M: CT perfusion for acute stroke. International Symposium for Functional and Molecular Imaging of Stroke and Dementia Kyoto 10/14/05
- 7) 佐々木真理: 脳梗塞急性期の画像診断。新潟県 Brain Attack 講演会 新潟 7/29/05
- 8) 佐々木真理: 急性期脳梗塞における CT, MRI 検査の課題と展望。第 151 回宮城県脳卒中治療研究会 仙台 7/21/05
- 9) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の CT, MRI の標準化の意義。第 30 回日本脳卒中学会盛岡 4/21/05
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
2. 実用新案登録
- なし
3. その他
- なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小笠原邦昭、小川彰	急性期中大脳動脈塞栓症	編集：吉田純、斎藤清	脳神経外科の治療戦略と成績 前方視的調査	医学書院	東京	2005	68-72
根本 繁	脳梗塞急性期	監修：池田康夫、編集：内山真一郎、後藤信哉、重松宏、半田誠	血栓症ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2005	236-237
粕谷潤二、峰松一夫	心原性脳塞栓症	監修：池田康夫、編集：内山真一郎、後藤信哉、重松宏、半田誠	血栓症ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2005	138-139
峰松一夫	線溶療法	一瀬白帝	図説 血栓・止血・血管学. 血栓症制圧のために	中外医学社	東京	2005	686-690

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山口武典、小川彰	脳梗塞急性期治療	週間朝日	110(39)	74-75	2005
高橋 明	〔脳梗塞の治療－急性期治療の進歩〕血栓溶解療法	日本医師会雑誌	133	637-642	2005
江面正幸、松本康史、高橋 明	脳血管内治療とt-PA治療の選択.	Mebio	23	58-63	2006
江面正幸、松本康史、高橋 明	t-PA静注療法か局所線溶療法か	Medicina	43	280-282	2006
Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC)	A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke.	Cerebrovascular Dis	19	225-228	2005
Minematsu K	EBM and current state in Japan of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke.	Inter Med	44	369-371	2005

Matsumoto S, Takada T, Kazui S, Arihiro S, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Minematsu K	3D Rotational angiographic demonstration of dissection of the anterior cerebral artery.	Cerebrovascular Dis	20	55-58	2005
粕谷潤二、高田達郎、峰松一夫	血栓溶解療法.	Vascular Lab	2	196-203	2005
高田達郎、山口武典	私の処方とそのねらいー血栓溶解薬の使い方	脳と循環	10	63-67	2005
峰松一夫	脳卒中急性期の治療. 脳梗塞患者に対する血栓溶解薬静注療法のエビデンス.	EBMジャーナル	6	532-537	2005
峰松一夫	t-PAが開く新たな脳梗塞急性期治療の地平: 日本と世界における急性期血栓溶解療法の現状.	Medio	23	16-25	2006
Uehara T, Tabuchi M, Mori E	Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese	Eur J Neurology	12	218-22	2005
森悦朗	J-ACTのデータからみた本邦におけるIV t-PA療法の展望	循環器科	59	73-77	2006
Iizuka O, Hosokai Y, Mori E	Trigeminal neuralgia due to pontine infarction	Neurology	66	48	2006
佐々木真理	急性期脳梗塞の画像診断: CTを中心に	Medical Postgraduates	43(4)	390-393	2005

急性期中大脳動脈塞栓症

小笠原邦昭* 小川 彰*

対象分野：脳梗塞

対象疾患：急性期中大脳動脈塞栓症

グループリーダー：小川 彰(岩手医科大学)

参加施設：広南病院，千葉県立循環器センター，京都大学，和歌山県立医科大学，国立循環器病センター，神戸市立中央市民病院，山口大学，国立病院九州医療センター，岩手医科大学

はじめに

脳梗塞は臨床的カテゴリーからアテローム血栓性，脳塞栓性，ラクナ性の3つに分けられる¹⁾。わが国では従来，これらの中でもラクナ梗塞が多く，半数以上を占めるとされてきた。しかし，近年の報告ではラクナ梗塞の減少とアテローム血栓性および脳塞栓性の増加が認められている^{2,3)}。北米の大規模研究にて脳塞栓に対する経静脈的全身線溶療法⁴⁾，さらには経動脈的局所線溶療法⁵⁾の有効性が証明されて以来，“Brain attack”という概念が導入され，本法でも急性期脳塞栓に対する線溶療法の有効性を証明しようと大規模研究が行われている。

今回，全国の9施設にて実施されている急性期脳塞栓に対する治療の現状とその転帰を検討した。この研究は多施設合同の症例登録に基づく分析的観察研究(AHCPRのエビデンスレベルⅡb)であり，将来のスタンダードとガイドライン作成のための基礎資料とすることが目的である。

対象および評価方法

上記9施設の協力を得て，指定期間の1年間に，「発症前に modified Rankin Scale(mRS)

*岩手医科大学脳神経外科

Table 1 : MELT-Japan の選択基準

<ul style="list-style-type: none"> ・血管撮影で急性中大脳動脈(あるいはその分枝, M1 あるいは M2)閉塞 ・発症時刻が特定可能で発症後 6 時間以内に本療法を投与開始できる患者 ・CT でまったく変化を認めないか, 病側に軽微な初期虚血変化のみを認めるもの. ただし CT 撮影後より 2 時間以内に局所線溶療法を開始できる患者とする. ・CT 撮影後より 2 時間以内に局所線溶療法を開始できる患者 ・年齢 20 歳以上, 75 歳以下 ・性別は問わない
--

Table 2 : 経動脈的局所線溶療法群における発症から治療までの時間

時間	例数
< 1	12
1 ~ 2	4
2 ~ 3	1
3 ~ 4	2

0-2 の状態で, 発症 12 時間内に来院した中大脳動脈塞栓症」を登録した. 登録適合症例について, 以下の項目について検討した.

1. 治療法(使用薬剤)・術式: ウロキナーゼあるいは TPA の動注・静注による線溶療法, 脳塞栓後の massive infarction に対する内・外減圧術, その他の薬物療法の有無.
2. 神経学的所見: 治療開始前の Japan coma scale (JCS), 治療 24 時間後の改善・不変・悪化の有無, 発症 3 カ月後の mRS.
3. 治療・手術による血行再開の程度: ウロキナーゼ・TPA の動注・静注療法, その他の薬物療法による血行再開の程度の評価.
4. 治療・手術による合併症: 特に, 出血性梗塞出現の有無.
5. 保険請求: 入院期間, 入院費用総額.

治療戦略

超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験(MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial: MELT-Japan)の選択基準(Table 1)を満たしている症例はこれに登録し, 治療法はこれに従う. MELT-Japan の選択基準を満たしていない症例は, 保存的薬物療法を行う. massive infarction に対しては, 内あるいは外減圧術を行う.

結果

登録症例

1 年間(2003.6.1 - 2004.5.31)に 9 施設にて登録された「発症前に mRS 0-2 の状態で, 発症 12 時間内に来院した中大脳動脈塞栓症」症例は 106 例であった. 年齢は 41 ~ 96 歳(平均 73 ± 11 歳)で, 男女比は 74 対 32 であった. 左右比は 51 対 55 であった. 発症から来院までの時間は平均 2.8 時間で, 90%以上は 6 時間以内であった. 治療開始前意識レベルは JCS で 0 が 20 例, I 桁が 52 例, II 桁が 31 例, III 桁が 3 例であった. 塞栓源は, 心原性が 86 例, artery-to-artery 塞栓が 9 例, 不明 11 例と圧倒的に心原性が多かった.

治療内容

治療法は経動脈的局所線溶療法が 19 例, 経静脈的全身線溶療法が 6 例, 非線溶療法が

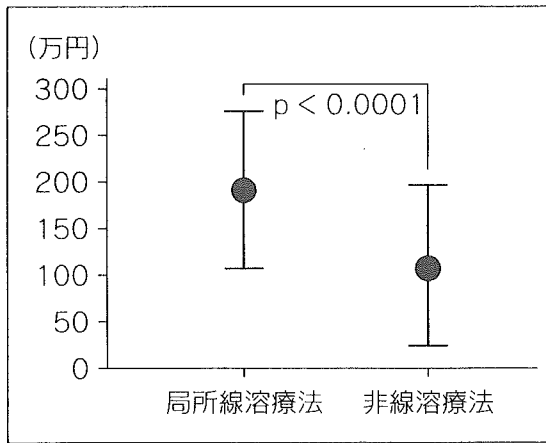


Fig 1 : 入院費用における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較

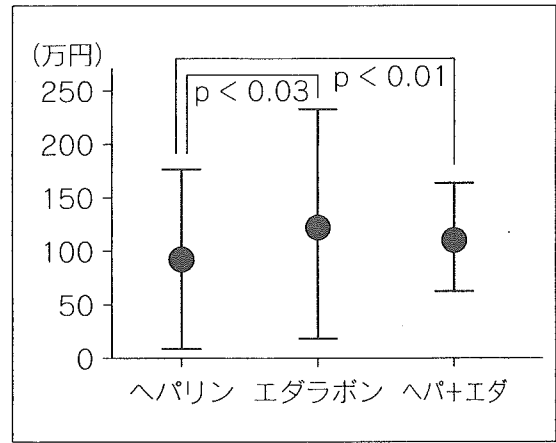


Fig 2 : 入院費用における非線溶療法群内の使用薬剤別比較

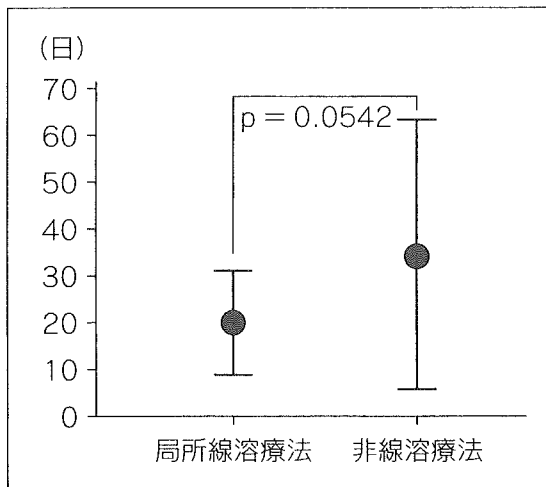


Fig 3 : 入院日数における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較

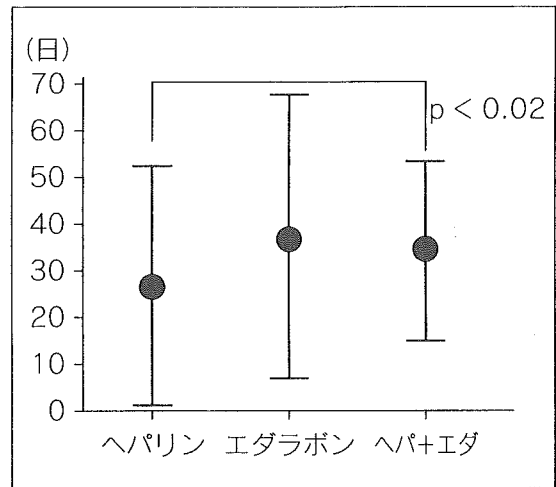


Fig 4 : 入院日数における非線溶療法群内の使用薬剤別比較

81例であった。経動脈的局所線溶療法群における発症から治療までの時間は Table 2 の通りであり、全例 6 時間以内であった。減圧術は非線溶療法群の 4 例に、発症 2~4 日の何れかに行われていた。非線溶療法群の高浸透圧利尿剤以外の使用薬剤はヘパリン単独 25 例 (31%)、エダラボン単独 39 例 (48%)、両者併用 17 例 (21%) であった。また、非線溶療法群の使用薬剤別の治療開始前意識レベルはヘパリン単独で JCS 0-I 桁が 20 例 (80%)、JCS II-III 桁が 5 例 (20%)、エダラボン単独で JCS 0-I 桁が 26 例 (67%)、JCS II-III 桁が 13 例 (33%)、両者併用で JCS 0-I 桁が 9 例 (53%)、JCS II-III 桁が 8 例 (47%) であった。

治療成績

経動脈的局所線溶療法群における血行再開の程度は完全再開通 4 例 (21%)、部分再開通 11 例 (58%)、非再開通 4 例 (21%) であった。出血性梗塞の頻度は経動脈的局所線溶療法群 32% (6/19)、非線溶療法群 5% (4/81) であった。治療開始 24 時間後の症状変化は経動脈的局所線溶療法群で改善 11 例 (58%)、不変 2 例 (11%)、悪化 6 例 (31%)、非線溶療法群で改善 34 例 (42%)、不変 34 例 (42%)、悪化 13 例 (16%) であった。治療 3 カ月の転帰は経動脈的局所線溶療法群で mRS 0-2 が 5 例 (26%)、mRS 3-5 が 14 例 (74%)、mRS

6 が 0 例，非線溶療法群で mRS 0 - 2 が 36 例 (44%)，mRS 3 - 5 が 41 例 (51%)，mRS 6 が 4 例 (5%) であった。なお，mRS 0 - 1 を good recovery，それ以外を poor recovery とすると good recovery は経動脈的局所線溶療法群では 11% (2/19)，非線溶療法群では 28% (23/81) であった。

非線溶療法群の使用薬剤別の治療 3 カ月の転帰はヘパリン単独では mRS 0 - 2 が 16 例 (64%)，mRS 3 - 5 が 9 例 (36%)，mRS 6 が 0 例，エダラボン単独では mRS 0 - 2 が 15 例 (38%)，mRS 3 - 5 が 20 例 (52%)，mRS 6 が 4 例 (10%)，両者併用では mRS 0 - 2 が 5 例 (29%)，mRS 3 - 5 が 12 例 (71%)，mRS 6 が 0 例であった。

減圧術を行った 4 例はいずれも救命されているが，3 カ月の転帰は mRS で 4 が 1 例，5 が 3 例であった。

入院日数・入院費用

入院費用における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較および非線溶療法群内の使用薬剤別比較を Fig 1, 2 に示す。経動脈的局所線溶療法群は非線溶療法群に比し，有意に入院費用が高かった。使用薬剤別比較ではエダラボン単独あるいはエダラボン併用がヘパリン単独に比し有意に入院費用が高かった。

入院日数における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較および非線溶療法群内の使用薬剤別比較を Fig 3, 4 に示す。経動脈的局所線溶療法群は非線溶療法群に比し入院日数が短い傾向にあったが，有意差はなかった。一方，エダラボン併用はヘパリン単独に比し有意に入院日数が長かった。

考 察

脳塞栓症に対する根本的な治療は脳組織が虚血による不可逆的損傷を受ける前に血流を再開することである。この概念に基づいた治療法が急性期線溶療法である。1999 年に発表された北米の PROACT-II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism-II) 臨床試験は，発症 6 時間以内の中大脳動脈脳塞栓閉塞に対する prourokinase を用いた経動脈的局所線溶療法をヘパリン投与のみの対照群と比較している⁹⁾。経動脈的局所線溶療法としては，唯一のランダム化対照比較試験である。その結果，経動脈的局所線溶療法で再開通率 (経動脈的局所線溶療法群 66% 対対照群 18%) が有意に高く，機能評価尺度の日常生活自立 (mRS 0 - 2) の頻度 (経動脈的局所線溶療法群 40% 対対照群 25%) も経動脈的局所線溶療法群で有意に高かった。症候性頭蓋内血腫の頻度 (経動脈的局所線溶療法群 10% 対対照群 2%) は有意差がなかった。結論として，経動脈的局所線溶療法は有効であるとしている。一方，本邦でも 2001 年より MELT (MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial)-Japan が開始されている。選択基準は PROACT-II に準じているが，それに CT 所見 (CT 上全く変化を認めないか病側に軽微な初期虚血変化のみを認めるもの) を加えている。中間解析¹⁰⁾ では，65 例が登録され 32 例が経動脈的局所線溶療法群に 33 例が対照群に割り付けられている。死亡 (経動脈的局所線溶療法群 4% 対対照群 8%)，症候性頭蓋内出血の頻度 (経動脈的局所線溶療法群 12% 対対照群 4%) は両群間で有意ではなかった。Primary end point である日常生活自立 (mRS 0 - 2) は経動脈的局所線溶療法群 46% 対対照群 31% で前者に多い傾向を示したが，有意ではなかった。Secondary end point である障害なし (mRS

0-1) は経動脈的局所線溶療法群 39% 対対照群 21% で前者に有意に ($p = 0.03$) 多かった。本邦における経動脈的局所線溶療法の有効性の有無に関しては MELT-Japan の最終結果を待ちたい。

一方、本研究で示されたように線溶療法の対象となる脳塞栓症例は、発症 6 時間以内に来院した症例に限っても全体の 1/4 程度しかない。多くの脳塞栓症例は根本的な治療ができず、非線溶薬物療法となる。意識障害あるいは神経症候が軽度の症例においては再発予防が治療の目的となり、ヘパリンが以前より用いられている⁷⁾。本研究においても JCS 0-I 桁の症例の約 80% でヘパリンが単独で用いられていた。これに対し JCS II-III 桁の重症例においては高浸透圧利尿剤以外にエダラボンが使用されていた。エダラボンは free radical scavenger で強い抗浮腫作用があり、mass effect を伴う脳塞栓による重症脳梗塞の生命予後を改善する効果がある⁸⁾。虚血性脳浮腫による mass effect に対する薬物療法が無効な症例に対しての減圧術は生命予後は改善するが機能予後は改善しないとの報告がある⁹⁾。本研究においてもいずれも 3 カ月後の転帰は mRS で 4 あるいは 5 と不良であった。

以上のことより現段階では以下のように結論する。

中大脳動脈塞栓症において、

- 1) 経動脈的局所線溶療法の有効性の有無に関しては MELT-Japan の最終結果を待ちたい。
- 2) 経動脈的局所線溶療法の適応以外の症例では、軽症例は再発予防のためのヘパリンの投与、重症例では生命予後改善のためのエダラボンの投与を行う。

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Stroke **21** : 637 - 676, 1990
- 2) 篠原幸人：脳血管障害の病型分類。東儀英夫編；医学のあゆみ別冊脳血管障害。2001, pp3 - 6
- 3) 藤島正敏：脳血管障害の疫学。東儀英夫編；医学のあゆみ別冊脳血管障害。2001, pp7 - 11
- 4) 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
- 5) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. JAMA **282** : 2003 - 2011, 1999
- 6) 小川 彰：超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究。超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験。厚生労働科学研究費補助金報告, 2004
- 7) 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。篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信編。2004
- 8) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group : Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis **15** : 222 - 229, 2003
- 9) Foerch C, Lang JM, Krause J, et al : Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. J Neurosurg **101** : 248 - 254, 2004

心原性脳塞栓症

粕谷潤二/峰松一夫

Cardioembolism

心原性脳塞栓症は虚血性脳血管障害全体の21~27%を占める。再発率が高く、転帰不良例も多い。人口高齢化に伴いNVAFによる本症の増加が懸念される。今後超急性期治療や一次・二次予防戦略の発展が期待される。

概念

心原性脳塞栓症は米国 NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 脳卒中分類第Ⅲ版の脳梗塞臨床カテゴリーのひとつであり、心臓内(左心系、とくに左房、左心耳)に形成された血栓などによる脳塞栓症と定義される。これには奇異性脳塞栓症も含まれる。わが国の全国多施設共同前向き登録調査 J-MUSIC (Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration)¹⁾では、虚血性脳血管障害全体の21.8%、また JSSRS (Japan Standard Stroke Registry Study)²⁾では26.6%を占めた。高齢者層ほどその割合が高く、75歳以上では全体の33.9%を占めた。

発症メカニズム・病態

心原性脳塞栓症の原因となりうる疾患、すなわち塞栓源となる心疾患で頻度が高いのは、非弁膜症性心房細動(NVAF)、弁膜症(僧帽弁または大動脈弁)、急性心筋梗塞、人工弁などである。NVAFは最も高頻度であり、JSSRSでは56%を占めた²⁾。心原性脳塞栓症のうちNVAFを原因とする頻度は、図に示すように加齢とともに急上昇した。上記の心疾患により心臓内で血流がうっ滞し、さらに脱水、心内膜損傷、心不全、感染症などが加わり、凝固系が活性化することでフィブリン主体の血栓が形成される。それが栓子となり頭蓋内へ流入し、脳塞栓症を生じる。静脈・右心系からの血栓がシャント性心疾患(卵円孔開存や心房中隔欠損症など)を介し脳塞栓症を生じることもある(奇異性脳塞栓症)。

本症の臨床像は、ほかのタイプの脳梗塞と比べ梗塞巣が広汎で、高度脳浮腫や出血性脳梗塞を伴いやすく、再発率が高く、転帰不良例も多い³⁾。

診断・治療との関連

本症は、突発完成型発症(例外あり)、塞栓源となりうる心疾患の存在、ほかの脳卒中の原因病変の欠除、多血管領域にまたがる脳梗塞または他臓器塞栓の既往・併発などが特徴としてあげられる。これらの臨床的特徴にCT、MRI所見、脳血管造影やMRA所見を加味して診断される。

治療は、早期から抗脳浮腫薬を使用し、70歳未満で梗塞巣が広汎でなければ早期からヘパリン持続静注(1.0~2.0万単位/日)を行う。慢性期には、原則としてワルファリンによる経口抗凝固療法へ切り替える。至適用量はPT-INR 2.0~3.0であるが、わが国の70歳以上の高齢者NVAF症例ではPT-INR 2.0前後(1.6~2.6)が望ましい。

現在のトピックス

(1)脳梗塞超急性期治療として血栓溶解療法がある。1995年NINDS rt-PA Stroke Studyにおいて、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対する組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)静注

用語解説——奇異性脳塞栓症

静脈・右心系からの血栓が右左シャント(卵円孔開存や肺動静脈瘻など)を介し動脈系に流入し、脳塞栓症をきたすもの。

用語解説——出血性脳梗塞

脳梗塞内に発生する二次性出血のこと。一定時間後の栓子の自然溶解・再開通は梗塞巣内への出血をきたし、症状の悪化を伴うこともある。

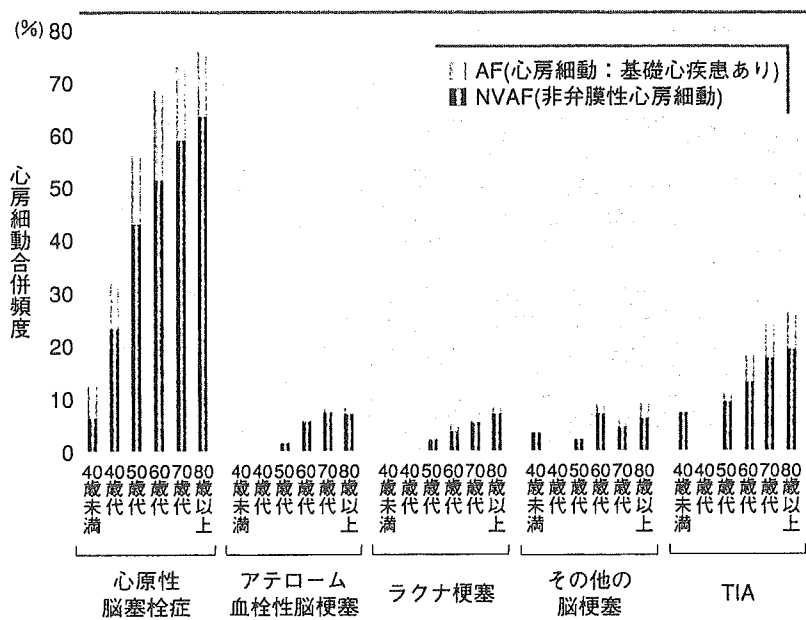


図 病型別、年齢層別の心房細動合併頻度
一過性脳虚血発作の高年齢層を除けば、ほかの病型のNVAFA合併頻度は10%を超えない。NVAFAと心原性脳塞栓症との密接な関係が明らかである。(文献2より引用)

療法の有効性が示された⁴⁾。1996年米国で承認され、現在では世界40カ国で承認されている。本治療法はわが国では未承認であるが、現在承認申請中である。心原性脳塞栓症はその好適疾患と考えられている。

(2)米国を除く国際共同研究(日本も参加)SPORTIF III、米国で二重盲検試験として実施されたSPORTIF Vにおいて、経口内服薬キシメラガトラン(ximelagatran)がワルファリン代替薬となることが示唆された。詳細は別項(「SPORTIF III」)参照。

今後の展望

1. 予防対策の徹底

いまだわが国では、心原性脳塞栓症予防を目的とした抗血栓療法、とくに抗凝固療法の実施率は低い。多くの施設、開業医の取り組みが必要とされる。

2. 超急性期の迅速診断、診断基準

t-PAが承認された場合、本治療をより安全に行うには、今まで以上に迅速かつ正確な虚血性脳血管障害超急性期診断が求められる。これを可能にする技術と、精度の高い臨床診断基準を確立する必要がある。

3. 超急性期治療法の開発

t-PA静注療法はこれまでのところ発症3時間以内が適応であることから、現在さらに発症3~6時間経過した症例での治療法が課題となっている。局所動注血栓溶解療法は、proUKを用いたPROACT-II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism-II)で有効性が示唆され、UKを用いたMELT-Japan(MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan)が進行中である。一方、血管内治療による閉塞血管からの血栓除去術MERC1-1(a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)⁵⁾の成績が報告され、今後の発展が注目されている。

4. 症候性頭蓋内出血の予知と回避

本症の急性期は症候性頭蓋内出血が高頻度である。そのリスク評価とこれを回避、予防、軽減させる方法の開発は、きわめて重要である(とくにt-PA静注療法時)。

5. 急性期再発防止対策

本症の急性期再発防止として抗凝固療法(おもにヘパリン)が実施されているが、エビデンスに乏しく、否定的見解も多い。急性期再発防止の至適抗血栓療法の追求が必要である。

References

- 1) Kimura K et al : *Cerebrovasc Dis* 18 : 47-56, 2004
- 2) 小林祥泰(編) : 脳卒中データバンク, 2003, p16-17
- 3) 峰松一夫ほか : 心原性脳塞栓症, 2003, p78-85
- 4) NINDS rt-PA Stroke Study Group : *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
- 5) Gobin YP et al : *Stroke* 35 : 2848-2854, 2004

関連事項

ヘパリン▶▶	222 頁
ワルファリン▶▶	226 頁
t-PA/ウロキナーゼ/その他の線溶系薬▶▶	230 頁
心房細動▶▶	244 頁
SPORTIF III▶▶	278 頁

7 線溶療法

A. 線溶療法の原理

1. 血栓による動脈閉塞と線溶(血栓溶解)療法

動脈硬化性病変などに生じた病的血栓により、局所での動脈閉塞が生じる。また、静脈や心腔内に形成された病的血栓が流血中に流出し、末梢動脈に流入してこれを閉塞することもある(塞栓症)。閉塞部より末梢の組織は虚血状態に陥る。一定レベル以上の虚血が一定時間以上続けば、組織は壊死(梗塞)に陥り、重篤な機能障害や死の原因となる。

虚血発生から不可逆的な組織壊死発生までには一定時間を要する。その間に動脈閉塞を解除できれば、虚血組織は不可逆的障害を免れうる(再灌流療法)。血液線溶系の機能を応用して、動脈閉塞の原因となった病的血栓を迅速に溶解し、治療効果を得るの

が、本稿で論ずる線溶(血栓溶解)療法である。

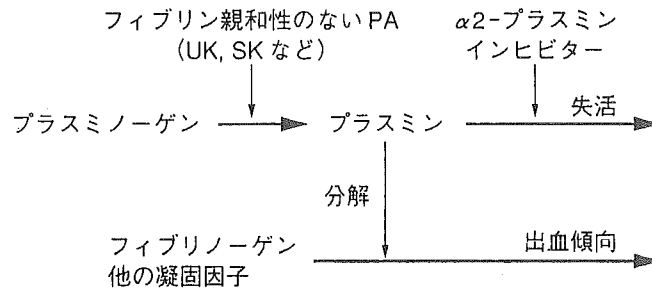
2. 線溶系の発現機序

線溶反応の本態は、プラスミンによるフィブリン(血栓の主要構成成分)分解である。プラスミノゲン(血栓の主要構成成分)は、プラスミノゲンアクチベーター(plasminogen activator; PA)は、プラスミノゲンをプラスミンに変換させる。線溶薬はPA活性を有する薬剤の総称であるが、フィブリン親和性の有無から2通りに(図6-13)、また開発年代順に3通りに分類される(表6-17)。

a) フィブリン親和性をもたないPA

第1世代線溶薬であるウロキナーゼ(urokinase; UK)、ストレプトキナーゼ(streptokinase; SK)はフィブリン親和性がなく、投与後直ちに流血中のプラスミンを活性化させる。プラスミンの大半は、 α_2 プラスミンインヒビター(α_2 plasmin-inhibitor; α_2 -

A. 流血中



B. 血栓

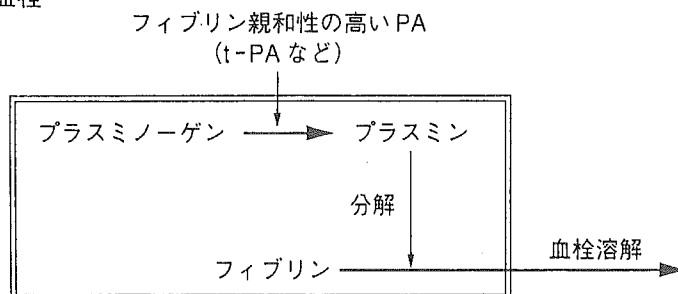


図 6-13 線溶薬の種類による作用機序の差異

- A. 流血中で酵素活性を発揮する第1世代線溶薬の場合。
- B. 血栓上で酵素活性を発揮する第2・3世代線溶薬の場合。

表 6-17 第 1~3 世代の代表的線溶薬

分類	一般名	フィブリン親和性
第 1 世代	ウロキナーゼ	×
	ストレプトキナーゼ	×
第 2 世代	pro-UK	○
	t-PA	○
	ナテプラゼ	○
	チソキナーゼ	○
第 3 世代	改変型 t-PA	○
	パミテプラゼ	○

PI)により失活する。残存プラスミンは流血中の凝固因子を分解し、出血傾向の原因となる。血栓溶解効率は低い。

b) フィブリン親和性を有する PA

1980 年代に開発された第 2 世代線溶薬はフィブリン親和性が高く、血栓上でプラスミンを活性化する。線溶効率は高く、出血傾向を生じにくい。組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue PA; t-PA)、プロウロキナーゼ (prourokinase; pro-UK) がこれに相当する。最近では、t-PA 分子の一部を改変し、フィブリン親和性の強化、血中半減期の延長、血栓溶解力の強化を実現した改変型 t-PA (第 3 世代線溶薬) が臨床応用されている。

B. 急性心筋梗塞

■ 1. 急性心筋梗塞の原因

急性心筋梗塞の原因については、過去に激しい論争がなされた。1990 年代初頭、大半は冠動脈粥腫の破裂とこれに引き続く血栓形成が原因であることが認識されるようになった。不安定狭心症、心臓突然死の大半も同じ機序で発生することから、これらを一括した急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) という病態概念が提唱され、臨床現場に定着している^{1,2)}。

■ 2. 再灌流療法と線溶療法

急性心筋梗塞に対する線溶療法は 1970 年代後半より試みられてきた。1986 年以後、その有効性が多

くのランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) により証明され、発症早期の治療法として確立した³⁻⁵⁾。すなわち、速やかな線溶療法 (6 時間以内、おそらく 12 時間以上でも) が急性心筋梗塞例の死亡率を有意に減少させること、しかしながら脳卒中、頭蓋内出血、重大な出血も生じやすくなることが示された。迅速な治療開始が本質的に重要であり、線溶薬の種類 (例: SK 対 t-PA) による治療効果の差異は明確でない。

線溶薬投与方法には、冠動脈内投与方法と静注法がある。初期には前者が主流であったが、種々の理由により最近では静注法が一般的である。表 6-18 にわが国の線溶療法のガイドライン・禁忌事項を、表 6-19 に具体的処方を示す⁶⁾。

一方、カテーテルを用いた経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) の有効性を示す RCT も相次いだ。PCI は、線溶療法を事前に行わない primary PCI と、これを先行させる sequential PCI とに分けられる。表 6-20 に、線溶療法 (静注) と primary PCI との差異を整理した。両者の優劣については結論が出ていないが^{7,8)}、治療開始までの時間、国土の広さ、発症率の高さなどから、米国では「再灌流療法の第一選択は線溶療法」とされている。一方わが国では、primary PCI を第一選択としている施設が多い。Sequential PCI は、当初の検討で無効もしくは有害とされてきたが、最近見直されつつある。

表 6-18 急性心筋梗塞に対する線溶療法の適応と禁忌(文献 6)

1. 適 応
Class I (広く認められる適応)
ST 上昇(連続する 2 つ以上の誘導における 0.1 mV 以上の上昇)を有し, 発症 12 時間以内の 75 歳未満の患者(胸痛を有する脚ブロック例も含む)
Class II a(認められる適応)
ST 上昇を有する発症 12 時間以内の 75 歳以上の患者
Class II b(効果は明らかでないが有用で, たぶん有害ではないもの)
1) ST 上昇を有する発症 12~24 時間の患者
2) 収縮期血圧 180 mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 110 mmHg 以上を有するハイリスク患者
Class III(適応外)
1) 症状の消失した発症 24 時間以上経過した ST 上昇患者
2) ST 低下例
2. 絶対的禁忌
1) 出血性脳梗塞の既往(時期を問わず), 1 年以内の脳卒中または脳血管イベント
2) 既知の頭蓋内新生物
3) 活動性内出血
4) 大動脈解離の疑診例
3. 相対的禁忌
1) 到着時におけるコントロール不良の重症高血圧(180/110 mmHg 以上)
2) 禁忌に属さない脳血管障害の既往
3) 出血性素因・抗凝固療法
4) 頭部外傷, 長時間(10 分以上)の心肺蘇生法, または大手術(3 週未満)などの最近の外傷既往(2~4 週以内)
5) 圧迫困難な血管穿刺
6) 最近(2~4 週以内)の内出血
7) 線溶薬に対する過敏反応
8) 妊娠
9) 活動性消化性潰瘍
10) 重症高血圧の既往

表 6-19 冠動脈線溶療法(文献 6)

1. 冠動脈内注入用
1) UK(ウロキナーゼ) 24 万単位ずつ 10 分間で注入, 最高計 96 万単位まで
2) t-PA(チソキナーゼ) 160 万単位ずつ 10 分間で注入, 最高計 640 万単位まで
3) Pro-UK(ナサルプラーゼ) 1500 単位ずつ 10 分間で注入, 最高計 6000 単位まで
2. 全身的静脈内投与
1) UK(ウロキナーゼ) 96 万単位を 30~60 分で点滴
2) t-PA(アルテプラナーゼ) 29~43.5 万単位/kg 10%を 1~2 分で静注, 残りを 60 分間で点滴
3) 改変型 t-PA(モンテプラナーゼ) 2.75 万単位/kg を 2~3 分で静注 (リソナーゼ) 6.5 万単位/kg を 2~3 分で静注

C. 虚血性脳血管障害

1. 超急性期治療の理論的根拠

脳血管障害の領域においても, 虚血早期には脳機能障害の生じる血流値と不可逆的脳損傷を生じる血流値との間に乖離があり, 早期血行再開によりこの領域の機能は回復しうることが示されてきた。この

可逆的虚血領域を虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) とよぶ(図 6-14)⁹⁾。臨床例でも, 早期血行再開により重篤な症候が劇的に改善することが経験される¹⁰⁾。

2. 静注線溶療法

第 1 世代線溶薬の開発された 1960~70 年代に, SK, UK を用いた臨床試験が実施されたが, 症候改

表 6-20 線溶療法(静注法)と primary PCI との比較

	線溶療法(静注法)	primary PCI
難易度	低い	高い(一定の施設・術者基準を満たす必要あり)
治療開始までの時間	短い	長い
年齢制限	一般に 75 歳未満*	75 歳以上でも可能
禁忌事項	多い**	少ない
再灌流成功率	50~60%	95%前後
狭窄残存	あり	少ない
出血合併症	多い	少ない
他の重篤合併症	心破裂	冠動脈解離, 遠位塞栓

*75 歳以上でも可能であるが, 有効性のエビデンスに乏しい(表 6-18 参照)

**表 6-18 参照

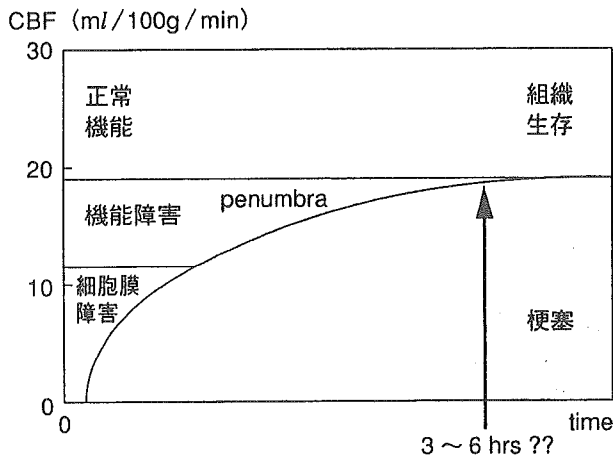


図 6-14 虚血性ペナンプラの概念

脳機能障害の生じる血流値(20 ml/100 g/min 前後)と実際に梗塞巣を生じる血流値との間には, 一定時間のギャップが存在する. このペナンプラ領域は, 早期の血流回復により不可逆的な損傷より免れうる.

表 6-21 血栓溶解療法に関する主な大規模臨床試験の概要

試験	症例数	投与開始	用量	結果	頭蓋内出血
1. t-PA 静注法*					
JTSG(日本)	98	<6 時間	20 MU	有効?	不変
NINDS(米国)	624	<3 時間	0.9 mg/kg	有効	増加
ECASS- I (欧州)	620	<6 時間	1.1 mg/kg	無効**	増加
ECASS- II (欧州)	800	<6 時間	0.9 mg/kg	無効***	増加
ATLANTIS(米国)	579	3~5 時間	0.9 mg/kg	無効	?
2. SK 静注法					
ASK(Australia)	340	<4 時間	150 万 U	有害	増加
MAST-I(Italy)	622	<6 時間	150 万 U	有害	増加
MAST-E(欧州)	270	<6 時間	150 万 U	有害	増加
3. pro-UK 局所動注法					
PROACT- II (米国)	180	<6 時間	9 mg	有効	増加

*JTSG(日本)では duteplase, 他は alteplase を使用

**選択基準違反(109 例)を除くと有効性あり

***転帰の一部項目で有効性あり

表 6-22 虚血性脳血管障害に対する t-PA 静注法の AHA ガイドラインの概要(文献 12 より)

1. 対象症例: 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害
2. 投与方法: rt-PA 0.9 mg/kg(最大 90 mg), 全体の 10%を急速静注, 残りを 60 分で点滴静注
3. 投与前の CT: 出血や早期広汎梗塞を疑わせる所見*がないことを確認する
4. 除外項目
 - 1) 経口抗凝固療法中で, INR が 1.7 以上
 - 2) 過去 48 時間以内にヘパリンを使用し, APTT が延長しているもの
 - 3) 血小板数 < 10 万/mm³
 - 4) 過去 3 カ月以内の脳卒中または重症頭部外傷
 - 5) 過去 14 日以内の手術
 - 6) 治療前血圧が収縮期 > 185 mmHg, 拡張期 > 110 mmHg
 - 7) 神経症候の急速な改善
 - 8) 単独かつ軽度の神経症候(失調, 感覚障害, 構音障害, わずかな脱力)
 - 9) 頭蓋内出血の既往
 - 10) 過度の低血糖(< 50 mg/dl), 高血糖(> 400 mg/kg)
 - 11) 発症時のけいれん発作
 - 12) 過去 21 日以内の消化管または尿路系出血
 - 13) 最近の心筋梗塞
5. 集中管理, 治療の行える施設内で実施する
6. NIH Stroke Scale が 23 点以上の重症例は注意が必要である
7. 治療開始前に, 予想される効果と危険性を本人, 家族に充分伝え, 相談すること
8. 治療後 24 時間の集中管理
 - 1) 高血圧時(収縮期 > 180 mmHg, 拡張期 > 105 mmHg)には, 降圧薬の静脈投与
 - 2) 中心静脈ルートの確保や動脈穿刺の制限
 - 3) t-PA 投与中および投与後 30 分間は膀胱カテーテル留置を行わない
 - 4) 治療後 24 時間以内は胃カテーテル挿入もできるだけ避ける
 - 5) 治療後 24 時間以内は抗血小板薬, 抗凝固薬などの投与を行わない
9. その他
 - 1) 治療後の神経学的悪化時には, CT により頭蓋内出血の有無を診断する
 - 2) 出血性合併症発生時は, t-PA 投与中止, 血液凝固系検査, 輸血, 外科的処置などを行う

*脳溝の不鮮明化, 圧迫所見, 浮腫など

善は得られず, 頭蓋内出血発生は著しく高率であった。この結果より, 脳血管障害に対する線溶療法は禁忌とされるに至った。1980 年代後半に急性心筋梗塞に対する線溶療法の有効性が確認されたことから, 虚血性脳血管障害への臨床応用も再び模索され始めた。表 6-21 に, 虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法の主な RCT の概要を示す。急性心筋梗塞には有効であった SK や, 発症 3 時間以降の症例も対象とした t-PA の RCT では治療効果は証明されなかった。いずれの RCT でも, 線溶薬は症候性頭蓋内出血を 2~10 倍増加させた。唯一, NINDS rt-PA Stroke Study(以下, NINDS Study)において, 発症 3 時間以内の rt-PA 静注が発症 3 カ月目の転帰を有意に改善させた¹¹⁾。

本薬は, 「唯一の急性期脳卒中治療薬」として, 米国, カナダ, EU 諸国で承認され, 関連専門医学会も, NINDS Study プロトコルに準拠した治療ガイドラインを公表している(表 6-22)¹²⁾。なお米国での市販後臨床調査では, プロトコル遵守違反が転帰の悪化要因となることが示されている¹³⁾。

■ 3. 局所動注法

マイクロカテーテルを用いた頭蓋内動脈局所での線溶薬投与により, 血栓溶解効率の向上, 出血性合併症の減少が期待され, 血管撮影による血栓溶解効果モニタリングも可能である。最近, 発症 6 時間以内の急性中大脳動脈閉塞症に対する pro-UK 動注の有効性が示された(表 6-21)¹⁴⁾。一方で, 実施可能施設が

限られ、治療開始までに時間を要することなど、心筋梗塞に対する primary PCI に類似した問題がある。

図 4. わが国の現状と今後の展望

世界に先駆けた t-PA 療法に関する RCT は、わが国で実施された (JTSG, 表 6-21 参照). 試験薬 alteplase はしかし、特許権を巡る米国企業との争いに敗れ、承認申請は断念された. t-PA は、わが国では急性心筋梗塞にのみ保険承認されているため、虚血性脳血管障害への t-PA 静注は少ない.むしろ局所動注法、特に UK を用いたものが主流である(わが国の急性期脳梗塞の診療実態に関する全国調査約 17,000 登録例中の 1.6% に UK 局所動注が施行されていた)¹⁵⁾. 最近公表されたわが国の脳卒中治療ガイドラインでは、発症 3 時間以内の t-PA 療法がグレード A (行うよう強く勧められる) に、線溶薬局所動注法はグレード B (行うよう勧められる) に位置づけられた¹⁶⁾. ガイドラインと保険承認との矛盾は、大きな問題であろう.

最近、承認申請を目的とした t-PA (アルテプラゼ) の国内試験が終了した. 本試験では、投与量が少ない (0.6 mg/kg) など、若干の相違があるものの、有効性、安全性に関するデータは NINDS Study のそれとほぼ同等であった. 発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する UK 局所動注法の RCT も現在進行中である (MELT Japan, 主任研究者: 小川彰). こうした趨勢から、わが国の急性期脳血管障害の診療現場で線溶療法が本格化するのも、そう遠い将来のことではないと期待される.

●文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992; 326: 242-50.
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992; 326: 310-8.
- 3) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinainell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986; 1: 397-402.
- 4) ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among

- 17187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2: 349-60.
- 5) Gersh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage: Results of clinical trials and the animal paradigm-paradoxical or predictable? *Circulation.* 1993; 88: 296-306.
- 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1998-1999 年度合同研究班報告). 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Jpn Circ J.* 2000; 64 (Suppl. IV): 1081-127.
- 7) Danchin N, Vaur L, Ferriers J, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the real world: one-year results from a nationwide French survey. *Circulation.* 1999; 99: 2639-44.
- 8) Keeky EC, Boura JA, Grinnes CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003; 361: 13-20.
- 9) Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981; 12: 723-5.
- 10) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. 'Spectacular shrinking deficit': A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology.* 1992; 42: 157-62.
- 11) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581-7.
- 12) Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for management of patients with acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1996; 27: 1711-8.
- 13) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. *JAMA.* 2000; 283: 1151-8.
- 14) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA.* 1999; 282: 2003-11.
- 15) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004; 13: 1-11.
- 16) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他編. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 東京: 協和企画; 2004.

〈峰松一夫〉

ずせつ けっせん しけつ けっかんがく
函説 血栓・止血・血管学 ©
けっせんしやうせいあつ
血栓症制圧のために

発行 2005年9月1日 初版1刷

編著者 いちのせ あき ただ
一瀬 白帝

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電話 03-3268-2701 (代)

振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三報社印刷(株) <KO・SH>

Printed in Japan

ICIS <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

進化する 脳梗塞急性期治療 特集

〈特別インタビュー〉 国立循環器病センター 山口 武典 名誉総長 / 岩手医科大学脳神経外科 小川 彰 教授

脳梗塞(のうこうそく)の年間死亡者数は8万497人(平成14年)。日本人の死亡原因第3位を占める脳卒中の一つで、血管が詰まって起こる怖い病気だ。現在、より高度な治療法の研究・開発と診療体制づくりが急ピッチで進められている。

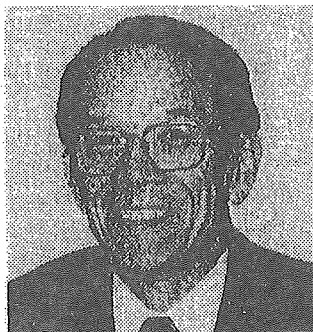
脳梗塞とは――

脳梗塞の危険因子には高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙などの生活習慣や加齢、性別、家族歴などがある。脳は虚血状態に弱く、脳の血流が止まる脳梗塞は秒・分単位で症状が進行するため、一刻も早い対応が必要となる。発症から間もない急性期の治療にあたっては、血管を詰まらせている血栓を溶かして血流を元通りにする「血栓溶解療法」が広く用いられている。治療方法には静脈に溶解剤を投与する静注法と、股動脈(こどうみやく)からカテーテルを入れて、脳動脈

の詰まった部分に薬剤を投与する局所線溶解法(動注法)の二つがあるが、現在血栓溶解療法は大きな過渡期にあるといえる。そこで脳梗塞急性期治療の重要性と、現在国内での承認が期待されている血栓溶解剤tPA(組織プラスミノーゲンアクチベーター)について、国立循環器病センターの山口武典名誉総長(大阪府吹田市)に、また、中大脳動脈閉塞―脳塞栓症に対する局所線溶解法の研究を行っているMELT Japan研究班で主任を務める岩手医科大学脳神経外科の小川彰教授に、同研究班の活動について聞いた。

進化する脳梗塞急性期治療

山口名誉総長インタビュー



国立循環器病センター 名誉総長 山口 武典 (やまぐち たけのり)

PROFILE

昭和40年九州大学大学院医学研究科修了。同43年7月～45年10月米国ミネソタ州のメイヨ・クリニックにて研究に従事。帰国後九州大学医学部講師を経て同52年国立循環器病センター内科・脳血管部門主任医長に就任。その後同センター内科・脳血管部門部長、副院長、病院長、総長を経て平成13年から現職。日本脳神経超音波学会、日本脳卒中協会理事長をはじめ、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、日本脳ドック学会などの医学会で理事を務める他、国際学会でも要職に就き世界的に活躍している。平成6年度「公益信託美原脳血管障害研究振興基金」美原賞受賞。

脳梗塞急性期治療について

――脳梗塞は一刻も早

い治療が必要ですが、そのために大切なのはどんなことでしょうか。山口 まずは何と

いっても患者さんに早く病院まで来てもらうことですね。脳梗塞は

あつという間に進行しますから、発症後すぐに治療を開始しないと後遺症の残る可能性が高くなり、命にも関わ

ります。

――そうすると、一般の人々にも脳梗塞の正しい知識が必要になりますね。山口 その通りです。実は以前、日本脳卒中協会(山口名誉総長が理事長)で、脳梗塞を

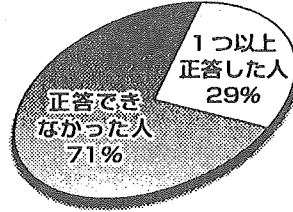
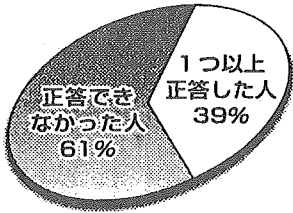
含めた脳卒中についてどれだけ知られているか一般の方々を対象に調査をしたことがあり

ます。その中で脳卒中の危険因子(前ページ参照)を答えてもらったところが、一つ答えられた方が約4割いました。ところが、二つ以上答えられた方は1割ほどしかないことが分かったのです。更に症状になると一つ答えられた方でも3割程度しかいませんでした(表参照)。

――本当ですか。驚きました。認知度はまだまだ低いのですね。山口 そうですね。

一般市民の脳卒中に関する知識

(日本脳卒中協会調べ)



危険因子

(以下のうち1つ以上正答)

飲酒、喫煙、食事、高血圧、肥満、運動不足、脂質代謝、糖尿病、心疾患、TIA(一過性脳虚血発作)

症状

(以下のうち1つ以上正答)

頭痛、言語障害、運動・感覚麻痺、視覚障害、めまい・転倒、意識障害

今後の啓発活動が大きな課題です。

——脳梗塞は突然起こるといわれますが、前触れはないのでしょうか。

山口 すべての方にみられるわけではありませんが、麻痺(まひ)やしびれ、言語障害など、脳梗塞と同じような症状が一時的に起こることがあります。24時間以内に症状が治まるものを一過性虚血発

作と呼んでいます。発作後一カ月以内に脳梗塞を発症する患者さ

んも多いので、異常を感じたら決して放置しないでください。最も重要なのは脳梗塞にならないよう日頃から気を付けることですが、発症してしまったら必ず脳卒中に詳しい専門医やスタッフのいる専門病院で受診しましょう。発症から2時間以

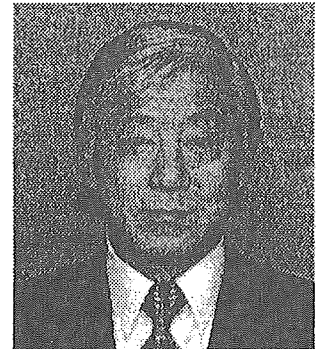
内に病院に到着できれば理想的です。

——急性期の主な治療法として、血栓溶解療法が用いられています。

山口 静脈に血栓溶解剤を投与する静注法が一般的です。対して動脈に薬剤を投与する局所線溶解法は、細い血管にカテーテルを通して行うため、医師の技量が必要になります。ですが治療効果は高いといわれており、現在

確かなエビデンス(医学的根拠)を確立するため、小川彰教授率いるMELT Japan研究班が臨床試験を行っています。また、新しい血栓溶解剤t-P Aの承認も間もなく実現すると思われれます。脳梗塞治療が大きな進化を遂げようとしている今、病院患者・自治体が一体となって、十分な体制づくりを進めていかなくてはなりません。

小川彰教授インタビュー



岩手医科大学 脳神経外科

教授 小川 彰

(おがわ あきら)

PROFILE

昭和49年岩手医科大学医学部卒業。国立仙台病院脳神経外科医長・臨床研究部脳神経研究室長や東北大学医学部助教授を経て平成3年から米国アリゾナ大学バロー神経研究所へ留学。帰国後岩手医科大学脳神経外科学講座教授を務め、同15年4月から医学部長を併任。日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、日本脳ドック学会などの医学会で理事を務める他、現在MELT Japan主任研究員として脳梗塞治療向上のため大規模な臨床試験に取り組んでいる。

世界が目にする MELT Japan 研究班

——MELT Japan 発足の経緯は。

小川 実は日本の脳梗塞治療は非常に進歩しているのです。脳の血管が閉塞し麻痺などが出現したとき、脳がダメージを受ける前に閉塞した血管を再開させれば脳梗塞を免れる可能性があるので、このとき動脈からマイクログラフェットを入れる局所で血栓を溶かす動

注法が静注法に比べ有効である可能性が高いといわれていながら十分なエビデンスがありませんでした。しかし現在、脳梗塞を含め脳卒中で亡くなる人は年間13万2577人(平成14年)と、がん、心臓病に次いで多く、更に入院率ではがんを抜いて第1位を占めています。また、治療によって完全に社会復

帰される患者さんも非常に多いということから、少しでも早く、局所線溶解法のエビデンス確立と、最も有効な治療手順の標準化を図らなくてはと、研究が開始されたのです。——現在大規模なランダム化比較臨床試験が行われていますね。小川 日本でこれだけ大きな規模の臨床試験が行われるのはめったにないことです。非常に手間がかかりますし、医療スタッフだけでなく患者さんとその

ご家族まで、全員が協力しなくてはとでもできません。

——世界中から関心が寄せられているようですが。

小川 MELT Japanの研究については、イギリスの権威あるコ克蘭・ライブラリーでも紹介されています。

——具体的な研究の内容をお聞かせください。

小川 脳梗塞急性期患者さんの対応に十分な体制をとることができると判断された100の医療機関を抽出し、その医療機関に搬送された患者さんを対象に、MELT Japan本部が定めたプロトコル（計画）に従って治療を進めていくものです。搬送から6時間の間に患者さんご家族に連絡し、十分な説明を行いご家族の同意をいただいた上で、局所線溶

療法を行う患者さんと

それ以外の治療法を行う患者さんとに分けていきます。そして術後経過を見ながら、双方の治療の効果を比較するので。

——6時間以内という限られた時間の中で、そんなに多くのことを行うのはとても大変だと思いますが…。

小川 そうなんです。いつ運ばれてくるかわからない患者さんを救うため、対象医療機関のスタッフは24時間体制でスタンバイしています。

——時間と戦いながら、真摯（しんし）に研究が行われているんですね。

小川 その通りです。より正確な結果を得るために日夜取り組んでいますので、プロトコル違反は厳しく対処しています。決められた方法以外の方法で出された結果は意味があり

ませんからね。

——とても大変な研究だと改めて感じます。

小川 患者さんに少しでも有効な治療を提

供するためです。——そんな有効な治療法の一つとして、血栓溶解剤t.P.A（組織プラスミノゲンアクチベータ）の承認も期待されています。

小川 ええ。t.P.Aは今年中には承認が得られるのではないかと思います。発症後3時間内の投与でその有効性が認められている反面、出血性合併症のリスクもありますので、使用法のガイドライン作成や市民の皆さんへの啓発活動など、承認後の受け入れ準備を今のうちにおく必要があると思います。承認されたらt.P.Aを用いた治療についての臨床試験も始めたいと思っています。