

<原 著>

超急性期虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注療法：効果と限界

中島 隆宏 豊田 一則 古賀 政利 松岡 秀樹
長束 一行 成富 博章 峰松 一夫

(脳卒中 30:768—771, 2008)

1 目 的

発症 3 時間以内の超急性期虚血性脳卒中に対する rt-PA 静注療法 (IV-tPA) の治療成績、および効果と限界について評価し、IV-tPA の転帰寄与因子を検討する。

2 対象と方法

国立循環器病センター単一施設における前向き観察研究である。

対象は認可後の 2005 年 10 月 11 日から 2007 年 10 月 10 日までの発症 3 時間以内の超急性期虚血性脳卒中患者とした。

画像評価として、CT、MRI (DWI)、MRA を用いた。CT による早期虚血性変化は Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)、MRI (DWI) による早期虚血性変化は ASPECTS-DWI (ASIST Japan) を参考にして評価した。

アウトカムには、24 時間後の症状改善は NIHSS 4 点以上の改善、3 カ月後の転帰良好は発症 3 カ月後の mRS 0~1 を指標とした。症候性頭蓋内出血は CT 上で投与 36 時間以内に新たな頭蓋内出血の発現かつ NIHSS で 1 点以上の増悪とした。

検討項目は、患者背景因子 (年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動 (慢性、一過性)、喫煙、飲酒、脳卒中の既往、抗血栓療法、入院時血圧)、来院時血液検査 (白血球、ヘモグロビン、血小板、CRP、総蛋白、アルブミン、尿酸、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ビリルビン (総、直接)、血糖、コレステロ-

ル (総、LDL、HDL)、TG)、発症から治療開始までの時間 (Onset to needle, min)、早期虚血変化 (ASPECTS、ASPECTS-DWI)、閉塞血管、臨床病型、投与直前 NIHSS score とした。

閉塞血管は MRA で判別した。閉塞血管部位を 5 群に分け、①内頸動脈ないし中大脳動脈起始部閉塞 (ICA/MI 起始部)、②中大脳動脈水平部閉塞 (M1)、③中大脳動脈水平部以遠の閉塞 (M2)、④その他の主幹動脈閉塞 (others)、⑤ MRI 未施行とした。

検討方法は、それぞれの項目に関して単変量解析を実施し、p value 0.1 未満の項目について年齢、性別を補正した多変量解析を行い、p value 0.05 未満の項目を転帰寄与因子と判断した。

3 結 果

rt-PA 静注療法 (IV-tPA) が承認されてからの 2 年間に、発症 3 時間以内に当センターを緊急受診した超急性期虚血性脳血管障害患者は 284 例であった。その中で IV-tPA を行ったのは 80 例であり、3 時間以内に来院した脳梗塞患者の 28% であった。同期間に、発症 7 日以内の急性期脳梗塞は 820 例来院しており、その約 10% の患者に IV-tPA を施行したこととなる。

治療群の年齢は中央値 74 歳で、性別は圧倒的に男性が多く (76%)、危険因子として高血圧 76%、糖尿病 20% であった。来院時血圧は $160 \pm 35/85 \pm 19$ mmHg で、来院時血糖値は 133 ± 50 mg/dl、発症から治療開始までの時間 (Onset-to-needle) は 138 分、心原性塞栓が 61% であった。

NIHSS の推移をみると、全体の中央値は投与前 13 点、投与 1 時間後 9 点、24 時間後 8 点、3 週間後 3 点であった。閉塞血管別にみると、ICA/MI 起始部閉塞における治療成績は不良であった (図 1)。全体の改善率

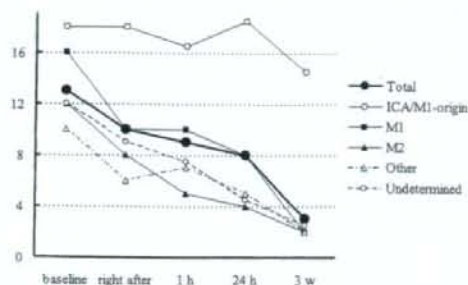


図1 rt-PA 静注療法施行例の NIHSS の推移
全体の成績と閉塞血管別の成績を示す。

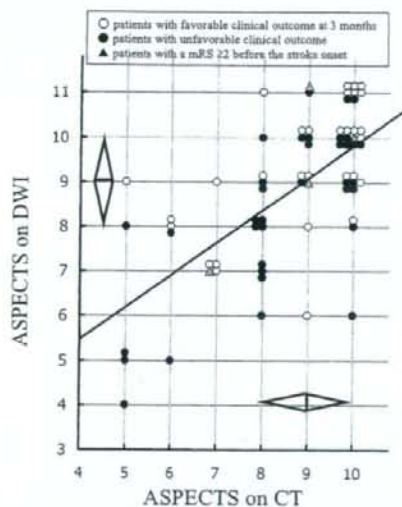


図2 rt-PA 静注療法施行前の ASPECTS と ASPECTS-DWI の比較

は 24 時間後の改善は 53%，3 カ月後の転帰良好は 47% であり，死亡率は 3%，症候性頭蓋内出血は 5% であった。

ASPECTS を用いた画像評価では，CT と DWI との間に正の相関が認められた。点数ごとに分けて検討した場合，24 時間後と 3 カ月後の症状改善の有無には差がみられなかったが，ASPECTS-DWI が 6 点以下の 7 例中 6 例が治療成績が不良であった（図 2）。

閉塞血管別に 3 カ月後の mRS をみると，ICA/M1 起始部閉塞の 19 例のうち，mRS が 0 になった症例は 2 例で，その他の 17 例は 4～6 と，治療成績が不良で

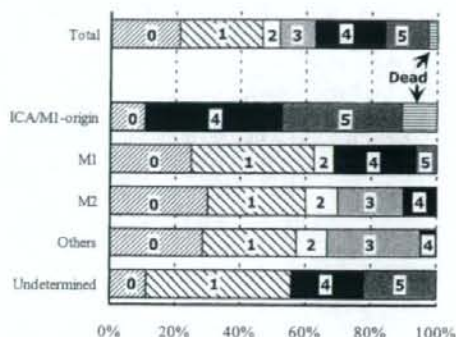


図3 rt-PA 静注療法施行例の 3 カ月後の治療成績 (mRS)
全体の成績と閉塞血管別の成績を示す。

あった，それ以外の血管閉塞については良好な成績が得られた（図 3）。

転帰寄与因子の検討において，単変量解析で p value が 0.1 未満の項目に年齢，性別を加えて多変量解析を行ったところ，24 時間後の症状改善なしに対する寄与因子として，糖尿病（オッズ比 7.45，95%CI 1.75～39.7）と ICA/M1 起始部閉塞（オッズ比 5.84，95%CI 1.52～26.4）が有意であった（表 1）。

次に，3 カ月後の転帰不良例に対する寄与因子を多変量解析で検討した。その結果，高血圧（オッズ比 4.39，95%CI 1.12～21.6），投与直前の NIHSS スコア（1 点毎のオッズ比 1.13，95%CI 1.01～1.29），ICA/M1 起始部閉塞（オッズ比 7.00，95%CI 1.48～52.0）が有意であり，なかでも ICA/M1 起始部閉塞のオッズ比は 7 と高値であった（表 2）。

4 考 察

今回の治療成績を，国内外の治験¹¹⁻¹³や市販後臨床試験¹⁴⁻¹⁶の成績と比べた。図 4 において Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) 試験¹⁴，Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES)¹⁵，Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)¹⁶は，各々米国，カナダ，EU 諸国での市販後調査成績で，とくに SITS-MOST は 6,483 例と多数の症例を登録している。国内外の成績をおおまかにまとめると，「rt-PA 静注療法後の症候性頭蓋内出血は 1 割未満で，3 カ月後に約 4 割の患者が完全自立している一方，1～2 割が死の転帰をとる」と言える。海外の臨床治験，市販後

表1 24時間後の転帰不良因子 Multivariate-adjusted odds ratios (OR)

	OR	95% CI	P-value
年齢, per 1-year increase	1.03	0.94 ~ 1.12	0.562
男性	1.45	0.32 ~ 7.13	0.633
糖尿病	7.45	1.75 ~ 39.65	0.010
Creatinine (+1μmol/L)	1.03	1.00 ~ 1.06	0.052
Alanine aminotransferase (+1U/L)	0.95	0.89 ~ 1.01	0.117
現在の喫煙歴	3.84	0.94 ~ 17.16	0.066
心原性脳塞栓症	0.62	0.18 ~ 2.11	0.440
ICA/M1-origin occlusion	5.84	1.52 ~ 26.41	0.014

表2 3カ月後の転帰不良因子 Multivariate-adjusted odds ratios (OR)

	OR	95% CI	P-value
年齢, per 1-year increase	1.02	0.94 ~ 1.11	0.702
男性	1.39	0.32 ~ 6.22	0.657
高血圧	4.39	1.12 ~ 21.61	0.045
来院時拡張期血圧, per 1-mmHg increase	1.02	0.97 ~ 1.05	0.300
ICA/M1-origin occlusion	7.00	1.48 ~ 52.00	0.025
Initial NIHSS score, per 1-point increase	1.13	1.01 ~ 1.29	0.044

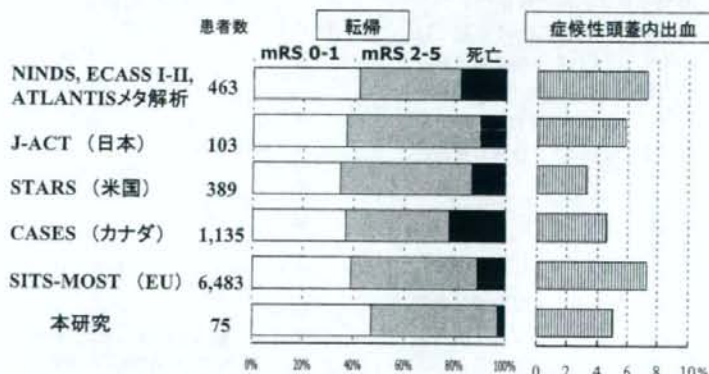


図4 国内外の治験・市販後臨床試験における転帰 (mRS) と症候性頭蓋内出血発症率
 STARSのみ発症1カ月後の治療成績を示す。
 CASESは発症前のmodified Rankin Scaleで成績を補正している。
 原則として発症24~36時間後の頭蓋内出血で、1点以上 (J-ACTは4点以上) のNIHSS scoreの増悪を伴うものを指す。
 SITS-MOSTでは、プロトコル違反例や80歳を超える高齢者などを、検討対象から外している。

調査と比較すると、当施設の3カ月後の治療成績は比較的良好で、死亡例も少なかった。症候性頭蓋内出血についてはほぼ同等か、もしくは若干良好な結果が得られた。当センターで比較的良好な治療成績を挙げて

いる一因に、プロトコル違反をせずに適応を決めていることが挙げられる。プロトコル違反が高いほど、症候性頭蓋内出血や致死率が高まることが報告されている⁹⁾。また、当センターが若手医師の研修機関であり、

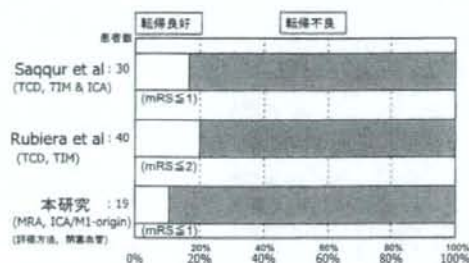


図5 海外のICA/MCA閉塞の治療成績と本研究の成績の比較

本研究ではMRAで閉塞血管を判定しているが、他の2研究は経頭蓋超音波(Transcranial Doppler, TCD)で評価している。これらの研究にはTandem ICA/MCA occlusionも含まれる。

マンパワーに恵まれていることも、制限時間内に適切に診療を進めることが出来る大きな要因となっている。

本研究のICA/M1起始部閉塞の治療成績のみならず、海外のデータでも転帰良好例(mRS 0-1もしくは0-2)は20%を切っており、いずれも治療成績は良好でなかった(図5)^{10,11)}。今後、他の治療法(局所動注血栓溶解療法、PTA/STENT、血栓吸引療法など)の有効性や、IV-tPAとの併用療法について、さらなる検討が必要である。

5 結 語

当施設におけるIV-tPAの成績は、海外での臨床試験、市販後調査と比較して、同等もしくは良好な効果と安全性を示す結果であった。ただし、ICA/M1起始部の閉塞例では良好な成績を示す頻度は低かった。

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) Hacke W, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute

hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274: 1017-1025, 1995

- 3) Hacke W, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352: 1245-1251, 1998
- 4) Clark WM, et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke*. *JAMA* 282: 2019-2026, 1999
- 5) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 37: 1810, 2006
- 6) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 283: 1145-1150, 2000
- 7) Hill MD, et al: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 172: 1307-1312, 2005
- 8) Wahlgren N, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369: 275-282, 2007
- 9) Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 34: 2847-2850, 2003
- 10) Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 37: 2301-2305, 2006
- 11) Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al: CLOTBUST Investigators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 38: 948-954, 2007

<Special Article>

超急性期脳梗塞治療の現場

— t-PA による血栓溶解療法の実際と問題点

中島隆宏 峰松一夫*

要 旨

- 発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞に対して、t-PA 静注療法が認可された。
- t-PA 静注療法を安全かつ迅速に実施するために、脳卒中診療体制の整備と t-PA 静注療法の適切な実施が必要である。
- 国立循環器病センターでは、stroke care unit (SCU) を中心とした診療体制、チェックリストを使用した適応決定により、国内外の臨床試験結果と同等以上に安全かつ有効に実施している。
- t-PA 静注療法をより効果的に実施するための研究や、他の血栓溶解薬、血栓溶解療法の研究なども進行中である。

はじめに

2005 年 10 月、超急性期脳梗塞患者に対して、遺伝子組換え組織型プラスミノゲン・アクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) である alteplase 静注療法が認可された。認可後 2 年間で alteplase の国内使用症例数は推定約 8,000 例にのぼっており、脳梗塞発症から 3 時間以内の受診率向上のための市民啓発や救急隊との連携、受診後の迅速な対応のための診療体制構築、脳卒中センターの整備など、脳卒中診療を取り巻く環境は大きく変化している。

本稿では、超急性期脳梗塞患者の受け入れ体制や治療の実際、これまでの臨床試験、市販後調査の治療成績を国立循環器病センターの現状と併せて述べる。

t-PA 静注療法に対応した脳卒中診療体制の整備

米国心臓協会の、心肺蘇生と救急心血管治療の

ための国際ガイドラインでは、発症から初期治療までの流れを「七つの D」で示し、患者来院後 10 分以内に病歴聴取と診察を終え、45 分以内に画像診断を含めて診療方針を決定し、60 分以内に治療をはじめようとしている¹⁾。したがって、発症後 2 時間以内に来院した患者に対して、来院後 1 時間以内に t-PA 静注療法を行うことができる診療体制を整備しなければならない。

日本脳卒中学会では、t-PA 静注療法実施のための施設要件として、① CT または MRI 検査が 24 時間実施可能であること、② 集中治療のため、十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験をもつ医師を中心とするストローク・チーム)、および設備 (SCU またはそれに準ずる設備) を有すること、③ 脳外科処置が迅速に行える体制が整備されていること、④ 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本業使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること、の 4 項目を満たすことを求めている²⁾。

* T. Nakajima, K. Minematsu (部長): 国立循環器病センター内
科脳血管部門 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)。

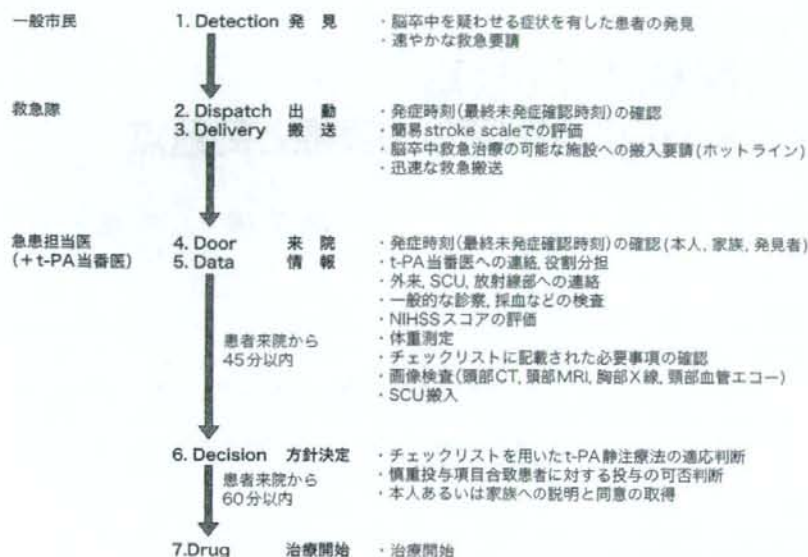


Fig. 1. 国立循環器病センターにおける t-PA 静注療法の診療の流れ

国立循環器病センターにおける診療体制○

国立循環器病センターでは夜間, 休日を問わず, 救急隊からの搬入要請を受ける医療用携帯電話(ホットライン)を携帯した脳血管内科医師(主急患担当医)が24時間常駐し, 発症3時間以内の神経症状を有する患者の連絡があった場合には, t-PA 当番医(副急患担当医)2人の呼び出しを行い, 常時3人以上の医師で対応している。Fig. 1に, 当センターにおける診療の流れを示す。

急患担当医は外来, SCU, 放射線部にあらかじめ t-PA 対応であることを連絡しておき, 患者搬入後, 3人の医師は役割を分担し速やかに対応する。一般的な診察, 採血などの検査を行った後, 脳血管障害が疑われる場合には, 画像検査へと進む。t-PA 静注療法決定時に必要な体重は緊急外来においてストレッチャーに事前にセットされた懸架式体重計を用いて測定する。頭部CT, 胸部X線を撮影後, 脳梗塞が疑われる場合で, 発症2.5時間以内であれば頭部

MRI 撮像を追加することとしている。その後 SCU に移動し, 画像その他の検査で t-PA 静注療法の適応ありと判断された場合に, 本人あるいは家族に説明し, 同意取得後に治療を開始する。

患者受け入れ時の問題点と当センターでの対応○

1. 発症時刻の確認

救急患者の第一報の際, 脳血管障害が疑われる病歴であるかどうか(発症様式, 局所神経症状の有無など)の確認と, 発症時刻(発見時間ではない, 発症時刻が不明な場合は, 最終未発症確認時刻)の特定を行うことが必須である。

2. 治療決定の迅速かつ適切な判断

t-PA 静注療法適応判断は, 迅速かつ適切に行わなければならない。当センターでは, t-PA 静注療法の適応の判断は必ずチェックリストに基づいて行う。チェックリストは急患担当医が患者搬入時から必ず携帯し, 診察, 検査結果をその都度チェックする。神経所見の評価は National Insti-

tutes of Health stroke scale (NIHSS) スコアを用いている。NIHSS スコアが記載できる表は、救急外来および SCU に常備されている。CT および MRI の画像は必ず複数名で評価し、適応とならない広汎な早期虚血変化の有無を確認している。血液検査室には t-PA 対応であることを連絡し、迅速な対応をしてもらっている。t-PA 対応の際は、時間を要する PT-INR などの検査も 15 分程度で結果が出るように迅速な対応がなされているため、血液検査による投与時間の遅延はほとんどみられない。

alteplase 添付文書には慎重投与とされる項目があるが、当センターにおける治療実施患者の半数以上が 1 項目以上の慎重投与項目に合致する。慎重投与合併例への投与は対応チームで十分に検討し、投与の際には本人または家族に十分な説明をし、同意を得たうえで治療を行っている。

2007 年 7 月には、「胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者への投与は、適応を十分に検討するように」との警告が添付文書に追記された。これは事前に診断できなかった大動脈解離を合併した脳梗塞患者に t-PA を投与した結果、死亡にいたった症例が 2007 年 7 月 6 日までに 10 例集積されたことによるものである。当センターにおいては、①投与前の胸背部痛、②上肢血圧左右差、③胸部 X 線での大動脈拡大、④頸部血管エコーにおける解離腔の有無の確認を必ず行い、大動脈解離が疑われる場合は胸部 CT で確認し、適応の可否を判断することになっている。

3. 治療中、治療後の管理

t-PA 静注療法は必ず SCU で行い、血圧を含めたバイタルサイン、神経所見を評価し、きめ細かく管理している。国立循環器病センターは、現在 23 床の SCU を有している。

国立循環器病センターでの治療成績、国内外の治療成績との比較○

1. t-PA 静注療法実施患者の割合

t-PA 静注療法が承認されてから 1 年間に、発症 3 時間以内に当センターを緊急受診した超急

性期脳梗塞患者は 132 例であった。その中で t-PA 静注による治療を行ったのは 40 例であり、これは 3 時間以内に来院した脳梗塞患者全体の 30% に相当した。同期間に、発症 7 日以内の急性期脳梗塞は 410 例来院しており、その約 10% の患者に t-PA 静注療法を施行したことになる。以後も、ほぼ同じペースで実施症例が蓄積されている。

2. t-PA 静注療法実施患者の背景

2005 年 10 月から 2007 年 4 月までに、当センターでは 56 例の超急性期虚血性脳血管障害患者に対して t-PA 静注療法を施行した。治療群の年齢は中央値 74 歳で、54 歳から 94 歳まで幅広く分布しているが、70 歳代がもっとも多く、ガイドラインが示す慎重投与群である 75 歳以上は 27 例 48% と約半数を占めた。性別は圧倒的に男性が多く (82%)、危険因子として高血圧 77%、糖尿病 27%、高脂血症 30%、喫煙 34%、飲酒 51%、心房細動 (一過性、慢性とも含む) 43% であった。

緊急頭部 CT 上、早期虚血変化は 55% にみられた。梗塞部位は内頸動脈系が 95%、椎骨脳底動脈系が 5% であった。退院時までに診断された病型は心原性脳塞栓症がもっとも多く、34 例 61% を占めた。治療前 NIHSS スコアは中央値 12 点で、2 例が 23 点以上と重症であった。

ガイドラインが示す慎重投与に 1 項目でも該当する症例は、約 75% であった。このうち脳梗塞の既往は 18%、治療前抗血栓療法は 27% であった。また入院時血圧高値例 (185/110 mmHg 以上) は 7 例で、いずれも降圧療法を実施して規定内の血圧にコントロールした後、治療を開始した。

3. t-PA 静注療法実施患者の治療成績

t-PA 静注療法実施患者の NIHSS スコア中央値は、治療直前 12 点、24 時間後 8 点、3 週間後 3 点と推移した。また 26 例 (46%) が、24 時間後までに NIHSS スコアで 4 点以上の改善を示した。23 例 (42%) が、3 週間後に完全自立 (modified Rankin Scale (mRS) で 0 または 1) し、3 ヶ月後の完全自立例は 27 例 (49%) に達した (発症前 mRS が 4 であ

た1例を除く)。3ヵ月以内の死亡例はなかった。また治療後に出血性梗塞を起こし、NIHSSスコアが1点以上わるくなった例が2例(4%)あった。

3ヵ月後に完全自立(mRS 1以下)にまで回復した27例と、転帰が不良(mRS 2以上)であった28例の2群に分け、転帰との関連因子を検討した。年齢、性別や危険因子、脳梗塞の性状などの諸因子のうち、完全自立群では心原性脳塞栓症が多く、頸動脈～中大脳動脈起始部の閉塞が少なく、治療直前NIHSSスコアが低かった。多変量解析では、頸動脈～中大脳動脈起始部の閉塞と治療直前NIHSSスコア高値が、転帰不良群に独立して寄与した。

4. 国内外の治療、市販後臨床試験との比較

今回の治療成績を、国内外の治療(NINDS study, ECASS, ECASS II, ATLANTIS, J-ACT)や市販後調査の成績と比べた³⁻¹⁰⁾。Fig. 2, 3において、Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke(STARS)試験⁸⁾、Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study(CASES)⁹⁾、Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study(SITS-MOST)¹⁰⁾は、それぞれ米国、カナダ、EU諸国での市販後調査の成績である。また国内調査は承認後1年を経た時点での中間集計である。国内外の成績は、「t-PA静注療法後の症候性頭蓋内出血の頻度は1割未満で、3ヵ月後に約4割の患者が完全自立し、1~2割が死の転帰をとる」とまとめられる。当センターでは従来の報告より症候性頭蓋内出血が少なく、完全自立患者が1割程度も多く、死亡例は認めなかった。これらの結果からは、現時点で安全かつ有効にこの治療を行っているといえる。

当センターで比較的良好な治療成績をあげている一因に、プロトコル違反をせずに適応を決めていることがあげられる。プロトコル違反率が高いほど、症候性頭蓋内出血や致死率も高まることが報告されている¹¹⁾。治療開始後のSCUにおけるきめ細かい評価、全身管理が行われていることも良好な治療成績に結びついていると思われる。

また、当センターが若手医師の脳卒中専門医養成機関であり、マンパワーに恵まれていることも大きな要因であろう。

今回の筆者らの検討で有意となった転帰関連因子は、治療前NIHSSスコアと頸動脈～中大脳動脈起始部閉塞であったが、過去の研究では転帰良好因子としてNIHSSスコアが10未満であること、来院時の頭部CT上で大きな異常がないこと、年齢が85歳以下であること、来院時の平均血圧が低いことなどが指摘されている⁸⁾。

t-PA静注療法の問題点とこれからの展望

1. 治療時間の延長

t-PA静注療法は、脳梗塞発症から3時間以内に投与しなければならない。一般市民への啓発、救急隊との連携、診療体制の整備などの対応が重要であるが、実際に治療の恩恵を受けることができる患者はわずかである。海外での治療のメタ解析では、t-PA静注療法が、発症4.5時間まで延長できる可能性も示唆されたが、さらなる検討が必要である¹²⁾。また、治療時間の延長を期待されたdesmoteplaseを用いた発症9時間以内の脳梗塞に対する国際第Ⅲ相試験の成績が学会発表されたが、有効性は証明できなかったという。国内多施設前向き介入試験であるMiddle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial(MELT)Japanは、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者に対して、カテーテル操作による血栓溶解薬urokinase局所動注法の有効性を示した¹³⁾。発症3時間以内の脳梗塞患者に対しては、現時点でt-PA静注療法が優先されるが、t-PA静注療法が時間的に投与不可能で、かつ発症6時間以内に治療開始可能な中大脳動脈閉塞患者に対して、urokinase局所動注法は検討すべき治療法である。

2. MRIによる画像評価

t-PA静注療法の適応を決定する画像評価は、CTが推奨されている。これは海外での治療や、日本での第Ⅲ相試験であるJ-ACTがCTにより適応を決定しているからである⁷⁾。MRIが治療適

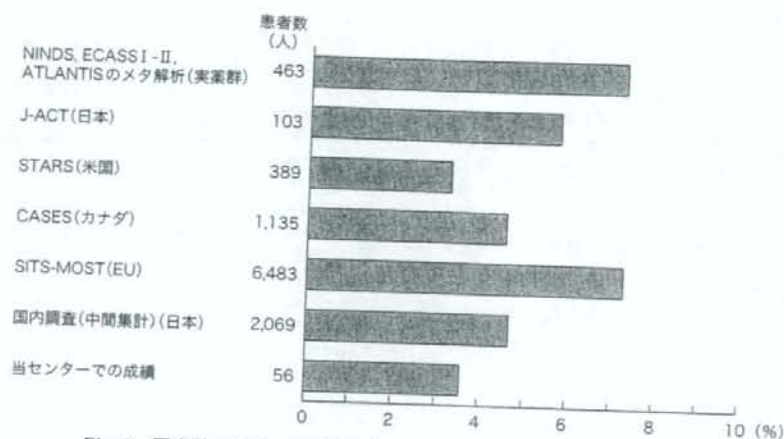


Fig. 2. 国内外の治験・市販後臨床試験における症候性頭蓋内出血発症率

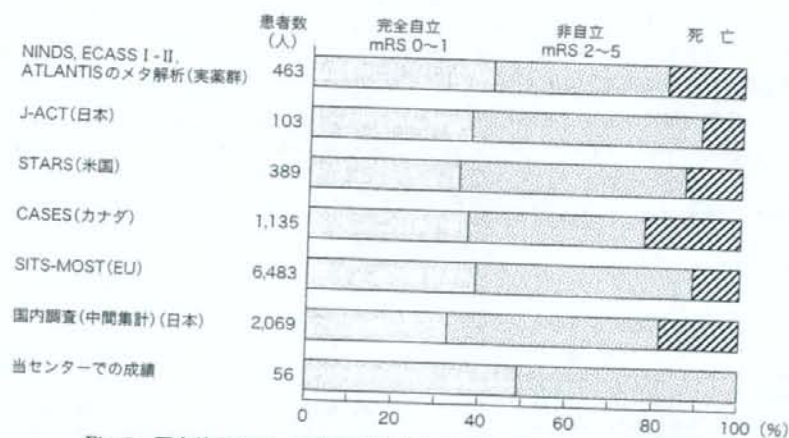


Fig. 3. 国内外の治験・市販後臨床試験における発症3ヵ月後の治療成績

応決定に有用であるとする報告は海外で多数認められるが、いずれもCTとの比較が不十分であり、治療適応決定手段としてのMRIは十分なエビデンスを有していないといえる。国内市販後臨床試験であるJ-ACT IIは、中大脳動脈閉塞を伴う患者への治療効果にMR診断法を加えて評価しており、MRIによる治療適応の決定、治療効果のモニタリングが本格化すると期待される。

3. t-PA 静注療法と抗血栓薬の併用療法

現在わが国では、t-PA 静注療法と他の抗血栓薬との併用は禁止されている。海外では、超急性期の抗トロンビン薬 argatroban との併用が、閉塞動脈の再開通率を高めることが報告された¹⁴⁾。他の薬物併用療法として、血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 阻害薬との併用を試みた臨床試験が米国で進行中である (CLEAR Stroke 試験, ROSIE-2 試験)。

4. 他の血栓溶解療法

静注・局所動注のいずれも良好な治療成績を期待しにくい内頸動脈閉塞例に対し、カテーテル操作による血行再開療法として、MERCİ retrieverと呼ばれる螺旋状の先端をもつ特殊なワイヤーを用いて急性内頸動脈閉塞を高率に再開通させることが報告された¹⁵⁾。また近年、体表面からの超音波照射による血栓溶解の有効性が報告されており¹⁶⁾、わが国でも実用化にむけて研究中である。また、マイクロカテーテルの先端から超音波を照射できるEKOSカテーテルを用いた血管内腔からの照射療法も、試みられている¹⁷⁾。

おわりに○

t-PA静注療法により日本の脳卒中診療は新たなステージを迎え、脳卒中診療体制は激変しつつある。t-PA静注療法が今後も普及し、多くの脳卒中患者がその恩恵を受けるためには、今後も一般市民への啓発、救急隊との密な連携、それぞれの地域での脳卒中診療体制の整備が必須である。それに加え、t-PA静注療法の使用を適切かつ安全に使用するために、プロトコルを遵守しつつ、治療適応や診療体制、併用療法などのさらなる検討が必要であろう。

文 献○

- 1) The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute stroke. *Circulation* **102** [Suppl 1]: 204, 2000
- 2) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針部会: rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針. 脳卒中 **27**: 327, 2005
- 3) 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, 1995
- 4) Hacke W et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* **274**: 1017, 1995
- 5) Hacke W et al: Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Lancet* **352**: 1245, 1998
- 6) Clark WM et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomised controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA* **282**: 2019, 1999
- 7) Yamaguchi T et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* **37**: 1810, 2006
- 8) Albers GW et al: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* **283**: 1145, 2000
- 9) Hill MD et al: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* **172**: 1307, 2005
- 10) Wahlgren N et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* **369**: 275, 2007
- 11) Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* **34**: 2847, 2003
- 12) Hacke W et al: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* **363**: 768, 2004
- 13) Ogawa A et al: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* **38**: 2633, 2007
- 14) Sugg RM et al: Argatroban tPA stroke study: study design and results in the first treated cohort. *Arch Neurol* **63**: 1057, 2006
- 15) Flint AC et al: Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCİ and Multi MERCİ Part I trials. *Stroke* **38**: 1274, 2007
- 16) Alexandrov AV et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **351**: 2170, 2004
- 17) Mahon BR et al: North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* **24**: 534, 2003

脳卒中救急医療における救急隊の役割

Prehospital care for acute stroke



特集

 中島 隆宏 峰松 一夫*
 NAKAJIMA Takahiro MINEMATSU Kazuo

脳卒中—予防・治療の最前線

 Key words t-PA 静注療法 脳卒中診療体制 救急隊 病院前脳卒中スケール
 医療連携

2005年10月、超急性期脳梗塞患者に対して、遺伝子組み換え組織型プラスミノーゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) であるアルテプラゼ静注療法が認可された。発症3時間以内の本療法により、障害を残さない転帰良好例が1.5倍増加することが示されており、その認可はわが国の急性期脳梗塞診療現場に大きなインパクトをもたらした¹²⁾。ちなみに、認可後2年間でアルテプラゼの国内使用症例数は8,000例以上にのぼっている。

脳梗塞発症より3時間以内の受診率向上のための市民啓発や救急隊との連携、受診後の迅速な対応のための診療体制構築、脳卒中センターの整備など、脳卒中診療を取り巻く環境は大きく変化しつつある。脳卒中が疑われる患者は、発症後可及的速やかに脳卒中専門病院へ搬送される必要があり、これを担当する救急隊の役割は大変に重要となっている。

t-PA 静注療法に対応した 脳卒中診療体制の整備

米国心臓協会(AHA)の、心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドラインでは、発症から初期治療までの流れを「7つのD」で示し、その重要性を説いている。すなわち、①Detection(発見、通報)、②Dispatch(出動)、③Delivery(搬送)、④Door(来院)、⑤Data(情報)、⑥Decision(方針決定)、⑦Drugs(治療開始)の7項目である。

そのなかで病院前の項目、すなわちプレホスピタルケアは①Detection、②Dispatch、③Deliveryの3項目である。AHAは、病院搬入後について、患者来院後10分以内に病歴聴取と診察を終え、45分以内にCTないしMRIの画像診断を含めて診療方針を決定し、60分以内に治療を始めるように勧めている²⁾。

したがって、脳卒中専門医療機関は、急性期脳梗塞発症後2時間以内に来院した患者に対して、来院後1時間以内にt-PA静注療法を行うことができる診療体制を整備しなければならない。救急隊にとっては、発症後2時間以内に専門病院に搬送することが重要となり、DetectionからDeliv-

国立循環器病センター(吹田市)内科脳血管部門 *リハビリテーション部長

表1 The Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)

顔面下垂 (患者に笑ったり、歯を見せたりしてもらう)
<input type="checkbox"/> 正常: 左右の動きが対称
<input type="checkbox"/> 異常: 片側の動きが反対側(正常側)に比べて悪い
上肢の挙上 (患者に閉眼してもらい、10秒間両上肢をまっすぐ前に出し保持する)
<input type="checkbox"/> 正常: 両側とも同様に挙上できる、あるいはまったく動かない
<input type="checkbox"/> 異常: 片側の腕が動かないか、対側の腕より挙上しない
言語障害 (患者に「今日はいいお天気です」や、「瑠璃も針も照らせば光る」などを話してもらう)
<input type="checkbox"/> 正常: 不明瞭な言葉はなく、正確に話せる
<input type="checkbox"/> 異常: 発語が不明瞭であったり、間違った言葉を使ったり、話すことができない

CPSSの所見が1つある場合は、脳卒中である可能性は72%である。3つある場合は脳卒中である可能性は85%を超える。(文献3より)

ery までの時間を短縮する努力が必要である。しかも、単に医療機関に迅速に搬送すればよいわけではなく、t-PA 治療等を適切に実施可能な医療機関への迅速な搬送が求められている。海外では、t-PA 静注療法を実施された患者は急性期脳梗塞全体の3.0-8.5%との報告もあるが²⁾、わが国ではわずか2%程度とされる³⁾。より多くの急性期脳梗塞患者にt-PA 静注療法が実施されるためには、救急隊、医療機関の双方が連携し、迅速かつ適切な対応が可能となる体制を構築していかなければならない。

患者の発見・通報、救急隊の出動

一般市民は脳卒中が疑われる患者を発見した場合、速やかに救急要請をする必要がある。そのためには、「どのような症状であれば脳卒中を疑うべきか」という点についての知識が必要である。それらを可能とするためには、市民への積極的な教育・啓発活動が必要である。現状では、日本脳卒中協会等を中心に一般市民への教育・啓発活動はなされているが、必ずしも満足のいくレベルには達していない。こうした啓発活動には、地域の救急隊や医療機関なども積極的に加わるべきである。テレビ、インターネットなどのメディアを利用した幅広い啓発運動が実現すれば、その効果は大きいであろう。

救急要請を受けた救急隊は出動、評価、搬送の

遅れを最小限にとどめる必要がある。そのための教育と訓練とが必要である。脳卒中の可能性が高い患者に対しては、心肺機能を補助しつつ、脳卒中であるか否かを迅速に評価しなくてはならない。同時に発症時刻あるいは未発症確認時刻(最後に正常であった時刻)を確認することが望ましい。これらの情報をもとに、急性期脳卒中診療が可能な施設(t-PA 静注療法施行が可能な施設)への搬送を速やかに実施すべきである。

脳卒中の病院前評価

脳卒中が疑われる患者の評価には、病院前脳卒中スケールが有用である。海外において開発された有名なスケールには、シンシナティ病院前脳卒中スケール(Cincinnati Prehospital Stroke Scale, CPSS:表1)や、ロサンゼルス病院前脳卒中スケール(Los Angeles Prehospital Stroke Scale, LAPSS:表2)などがある。これらのスケールを用いることにより、脳卒中患者とそれ以外の患者とを高い感度と特異度で見分けることができる。CPSSは顔面の下垂、上肢の脱力、言語障害の3項目をチェックする。3項目のうち1項目でも異常がある場合、脳卒中である可能性は72%と報告されている⁴⁾。LAPSSは痙攣やてんかんの既往、低血糖や高血糖などの他の意識障害となる原因を除外したうえで、顔面、握力、上肢の筋力の左右非対称を確認する。この場合、LAPSSの

表2 Los Angeles Prehospital Stroke Scale (LAPSS)

基準	はい	不明	いいえ
1. 年齢>45歳	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. けいれんやてんかんの既往がない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 症状の持続<24時間	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 発症前、車椅子生活や、寝たきりではない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 血糖値 60-400mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 以下の項目のうち、いずれかに明らかな左右差がある(片側のみ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	左右差なし	右が弱い	左が弱い
顔面：笑う/しかめっ面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 下垂	<input type="checkbox"/> 下垂
握力	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 弱い	<input type="checkbox"/> 弱い
		<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> なし
上肢の筋力	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 下垂	<input type="checkbox"/> 下垂
		<input type="checkbox"/> 急速低下	<input type="checkbox"/> 急速低下

急性発症の、昏睡していない、非外傷性の神経学的な訴えに対する評価：1-6までの項目がすべて“はい”または“不明”であれば、受け入れ病院に対して到着前に脳卒中の可能性のあることを伝える。いずれかの項目が“いいえ”の場合、適切な治療プロトコルに従う。

判定：脳卒中患者の93%はLAPSS陽性であり(感度93%)、LAPSS陽性患者の97%が脳卒中患者である(特異度97%)。LAPSS基準を満たしていても脳卒中の場合があることに注意する。(文献4より)

感度は93%、特異度は97%ときわめて高いとされるが、チェックすべき項目が多いことが難点である。また、LAPSSの基準を満たさなくても脳卒中である場合があり、注意を要する⁵⁾。その他にもいくつかの病院前脳卒中スケールが提唱され、応用されている。

わが国においても、t-PA静注療法認可後、倉敷病院前脳卒中スケールやマリア病院前脳卒中スケールなどいくつかの病院前脳卒中スケールが提唱され、実際の医療現場で使用され始めている。今後、わが国における救急現場に適したスケールの選定と、その標準化の作業とが必要と考えられる。

脳卒中患者の搬送とケア

急性期脳卒中患者は、誤嚥、上気道閉塞、低換気、肺水腫などの呼吸障害のリスクを有する。低酸素血症は脳卒中の予後を悪化させることから、酸素投与は考慮する必要がある。搬送時の体位は、誤嚥の予防や、脳血流の保持のために頭位を30度程度挙上するのが望ましい。脳梗塞の場合、過度な頭位挙上は脳血流低下、ひいては梗塞巣を増大

させる可能性がある。搬送中にはバイタルサイン、神経徴候の変動をモニターする。病院到着時には、患者のバイタルサイン、発症時刻または未発症確認時刻を含めた病歴、病院前脳卒中スケールについて速やかに救急対応医師に報告すべきである。

救急隊と医療機関の連携

脳卒中が疑われる患者を収容した際、救急隊は速やかに脳卒中診療可能(t-PA静注療法可能)な医療機関に搬送する必要がある。そのため、救急隊は担当する二次医療圏内に存在する急性期脳卒中診療が可能な医療機関を把握しておく必要がある。逆に、医療機関は脳卒中診療可能である旨や、その診療状況や治療成績を、日常的に救急隊に情報提供しておくべきである。また、医療機関は、救急隊に対する脳卒中病院前スケールの普及、教育にも協力する必要がある。

なお日本脳卒中学会では、t-PA静注療法実施のための施設要件として、①CTまたはMRI検査が24時間実施可能であること、②集中治療のため、十分な人員(日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師

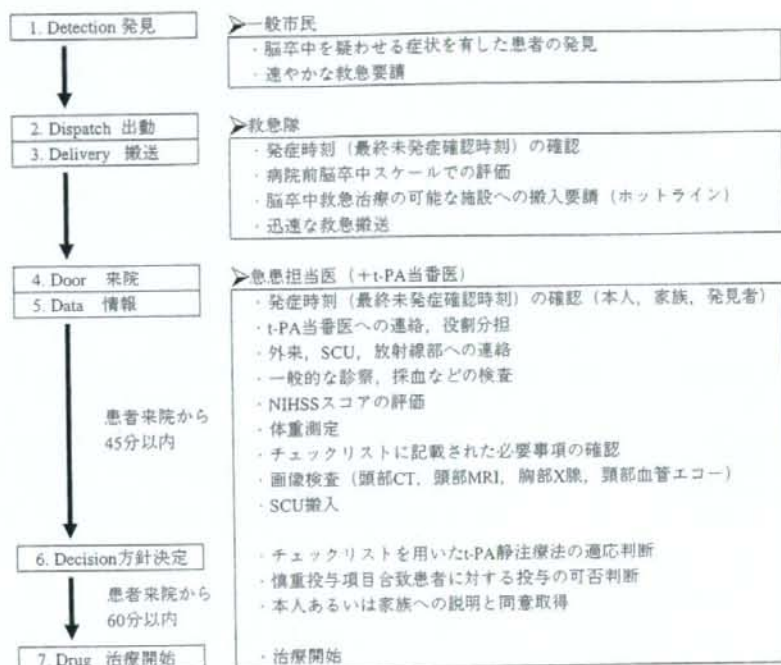


図1 国立循環器病センターにおけるt-PA静注療法の診療の流れ

を中心とするストローク・チーム）および設備（SCU またはそれに準ずる設備）を有すること、③脳外科処置が迅速に行える体制が整備されていること、④実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること、の4項目を満たすことを求めている⁹⁾。

国立循環器病センターにおける診療体制

国立循環器病センターでは、救急隊からの搬入要請を受けるための医療用携帯電話（ホットライン）を携帯した脳血管内科医師（主急患担当医）が夜間、休日を問わず24時間体制で常駐している。発症3時間以内の神経症状を有する患者の搬送連絡があった場合には、t-PA 当番医（副急患担当医）2人の呼び出しを行い、常時3人以上の医師で対

応している。図1に当センターにおける診療の流れを示す。急患担当医は外来、SCU（Stroke care unit）、放射線部にあらかじめt-PA 対応であることを連絡しておき、3人の医師はあらかじめ役割を分担し、患者搬入後は速やかな対応に心がけている。一般的な診察、採血などの検査を行った後、脳血管障害が疑われる場合には、画像検査へと進む。頭部CT、胸部X線を撮影後、脳梗塞が疑われる場合で、かつ発症2.5時間以内であれば頭部MRI撮像を追加する。その後SCUに移動し、画像その他の検査でt-PA 静注療法の適応ありと判断された場合に、本人あるいは家族に説明し、同意取得後に治療を開始する。

おわりに

急性期脳卒中患者、とくにt-PA 静注療法の適応となりうる超急性期脳梗塞患者への対応は、患

者発見から治療開始まで迅速かつ適切に行う必要がある。そのためには脳卒中専門医を中心とした脳卒中診療体制の構築に加え、救急隊との連携、救急救命士の教育、一般市民への広い啓発が必要である。なお、救急搬送体制や脳卒中専門医療機

関の有無については、地域ごとの格差がかなり大きい。今後は、居住地域にかかわらず、一般市民が脳卒中急性期治療の進歩の恩恵を等しく受けられる脳卒中救急医療システムの構築がなされることを期待したい。

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) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 37: 1810, 2006.
- 3) 峰松一夫: パネルディスカッション総合討論. *脳卒中* 30: 789-792, 2008.
- 4) The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute stroke. *Circulation* 102 Suppl 1204-1216, 2000.
- 5) Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, et al: Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke* 36: 1232-1240, 2005.
- 6) Kothari RU, Pancioli A, Liu T, et al: Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 33: 373-378, 1999.
- 7) Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, et al: Identifying stroke in the field: prospective validation of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke* 31: 71-76, 2000.
- 8) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針部会: rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針: *脳卒中* 27: 327-354, 2005.

脳梗塞の病態と治療戦略

Pathophysiology and treatment strategies of acute ischemic stroke

棚橋紀夫

● はじめに

最近の疫学調査¹⁾によれば、日本の脳卒中患者は273万人、見守りを要する程度以上の要介護患者が160万人存在し、毎年27万人の脳卒中患者が発生しているとしている。この27万人のうち脳梗塞は20万人を占める。さらに今後、日本の高齢者人口の増加とともに、脳卒中患者数は2025年までは増加することが予測されている。このような状況下で、脳梗塞の病態の解明と治療戦略は重要な意味を持つ。

● 脳梗塞の病態

1. 虚血性細胞障害のメカニズム

脳血管閉塞により、脳血流が低下し、酸素、ブドウ糖の供給が減少すると種々の神経細胞障害を生じる。神経細胞障害の程度は、脳虚血の程度とその持続時間により

規定される。虚血中心部では、血流が著明に低下するため、早期に神経細胞は壊死に陥り不可逆的な変化をきたす。しかし、その周辺部には側副血行により血流低下は認めるが神経細胞は生存しており、血流回復や脳保護療法により神経機能が回復し梗塞に陥らない領域がある。この領域をペナンプラと呼び、脳梗塞急性期治療のターゲットとなっている。虚血性神経細胞障害の病態については、興奮性アミノ酸(グルタミン酸)、虚血性脱分極、細胞内カルシウム増加、酸化的障害、2次的微小循環障害、炎症反応、アポトーシスという一連の反応が、カスケード的に進行する(図1)²⁾。

2. 脳虚血時の血管内イベント

脳梗塞急性期の虚血部位の血管では、内皮細胞の抗血栓性が損なわれ、血小板活性化、凝固機転の亢進、フィブリンの産生、白血球活性化が起こり2次血栓を増大させ、

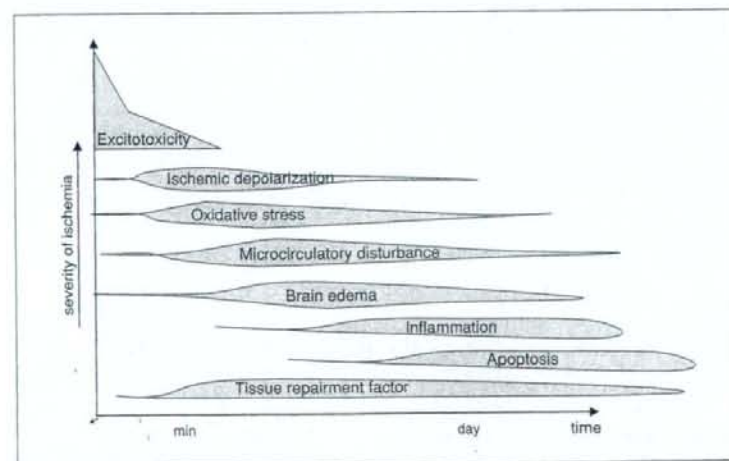
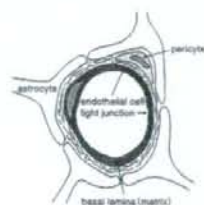


図1 虚血性脳組織障害の経時的变化
縦軸は虚血の程度、横軸は虚血発症後の時間

埼玉医科大学国際医療センター神経内科
Department of Neurology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

Norio Tanahashi

● Key words ; 脳梗塞, 血栓溶解療法, 抗凝固療法, 抗血小板療法, 脳保護薬



- Intravascular
platelets, thrombin, leukocytes, erythrocytes
- Vascular wall (endothelium, smooth muscle)
physiological factors
shear stress
chemical factors
endothelin, platelet activating factor, free radicals
leukotriens, norepinephrin, neuropeptide Y,
nitric oxide, prostacyclin, thrombin,
adhesion molecule (P-selectin, ICAM-1 etc)
- Extravascular
astrocytic swelling, brain edema
lactic acidosis, arachidonic acid, glutamate, K⁺

図2 脳虚血後の微小循環障害に関する因子

表 脳卒中治療ガイドライン2004

		Atherothrombotic			Lacunar			Cardioembolic		
		Time after onset			Time after onset			Time after onset		
		<3h	3~6h	>6h	<3h	3~6h	>6h	<3h	3~6h	>6h
IV t-PA		A			A			A		
IV low dose Urokinase		C1	C1	C1	C1	C1	C1			
Local THrombolysis		B	B					B	B	
Anticoagulants	Heparin	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
	Argatroban	B	B	B						
Antiplatelets	Ozagrel	B	B	B	B	B	B			
	Aspirin	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Antiedema	Glycerol	B	B	B				B	B	B
	Mannitol	C1	C1	C1				C1	C1	C1
Neuroprotection	Edaravone	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Hemodilution	LMWD	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
Hypervaric oxygen		C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1
Hypothermia		C1	C1	C1				C1	C1	C1
Decompression surgery	Cerebellar	C1	C1	C1				C1	C1	C1
	Hemispheric	B	B	B				B	B	B

脳梗塞急性期治療の種類と推奨グレード

脳微小循環障害を悪化させ脳機能障害を進展させる。脳虚血時の血小板の活性化は、血中の β -thromboglobulin, platelet factor 4, thromboxane A₂, 可溶性p-selectinの増加などで証明されている。これらの血小板の活性化は、血小板活性化因子、トロンビン、ADP, thromboxane A₂などが引き金になる。血小板の活性化は、トロンビンの産生を促し凝固機転を亢進させる。トロンビンは多様な作用を有しており、単にフィブリン産生のみでなく、血

小板や単球の活性化、白血球の内皮細胞への粘着、血管平滑筋増殖作用などを有する。図2に脳虚血時に脳微小循環障害をきたす要因を、血管内、血管内皮、血管外の3つの要因に分けて示した³⁾。

● 脳梗塞急性期治療戦略

表に“脳卒中治療ガイドライン2004”⁴⁾で示されている各治療法の推奨度を、脳梗塞臨床病型、発症後時間別に

示す。血栓溶解療法、抗血小板薬、抗凝固薬、脳浮腫改善薬、脳保護薬などが、組み合わせて使用される。

1. 血栓溶解療法

脳梗塞超急性期(発症3時間以内)症例に対するアルテプラゼによる組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator; t-PA)静注療法が本邦で2005年10月に使用開始されて以来、3年以上経過した。1年間で4,000~5,000例に施行された。しかし、この数は脳梗塞発症患者の2~3%と推測される。使用頻度には地域差があり、多い施設では10%程度に施行されている。この頻度は諸外国と同程度である。現在、一般市民への脳卒中の啓蒙活動、救急隊員との連携などを通じて、病院への到着時間の短縮を目指した活動が盛んに行われつつある。この治療法は、脳梗塞急性期の治療としては、その効果が最も期待されている。米国での大規模臨床試験⁵⁾、日本でのパイロット試験成績⁶⁾を参考に本邦で認可されたが、ヨーロッパでの市販後調査⁷⁾、本邦での市販後調査⁸⁾で多数例の治療成績が発表されたが、極めて良好な結果(modified rankin scale 0-1)が30~40%、死亡が10~20%、症候性脳出血が数%に見られた。この治療成績は、過去の臨床試験の成績とほぼ一致する成績であった。特に投与前の重症度がNIHSS 20より大きい重症例では予後不良例が多いことが示された。さらにプロトコル違反例(高血圧185/110mmHg以上など)も認められており、プロトコルを遵守することが強く求められる。

t-PA静注療法の適応判定のため、通常はCTで広範な早期虚血性変化が参考とされるが、MRI診断の有用性が議論されるようになった。まず、MRA拡散強調画像、MRA所見は梗塞範囲、責任血管の同定に有用である。またperfusion/diffusion mismatch所見の有無により発症3時間を超す症例にもt-PA静注療法が有用である可能性が追求されている。第2世代のt-PAでは長時間作用型で、血栓親和性が高く、MRIのperfusion/diffusion mismatch所見を参考に発症後3~9時間の症例にも投与が検討されている⁶⁾。また脳保護薬との併用によりtime windowの延長、出血性合併症の減少が期待されている。さらにt-PA静注療法認可により、発症6時間以内の中大脳動脈血栓性閉塞症例を対象とした局所線溶療法の有効性を検討したMELT-Japanにより、その有効性が示された。局所線溶療法を今後どのように位置付けするかが議論されよう。t-PA静注療法無効例に対する機

械的血栓除去術を組み合わせた併用療法が検討されている。また、経頭蓋超音波とt-PA静注療法との組み合わせにより血管再開通率の増加が報告されており注目されている。

2. 抗血小板療法

2007年の米国脳卒中協会からのガイドライン⁹⁾では、アスピリン(初期投与量は325mg)は、脳梗塞発症24~48時間以内に投与すべきであるとしているが、t-PAなどの急性期治療薬の代用薬ではないとしている。アスピリンの急性期での使用は血栓溶解薬や抗凝固薬に比較すると重大な出血性合併症はより少ない。しかし、血栓溶解療法に補助的治療としてアスピリンを使用すると出血性合併症の増加する可能性がある。したがって、血栓溶解療法施行24時間以内のアスピリンの使用は禁忌である。本邦の“脳卒中治療ガイドライン2004”⁴⁾では、発症早期(24~48時間以内)の症例に対して、アスピリン160~300mg/日の経口投与が推奨されている(グレードA)。また、オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として推奨される(グレードB)。発症5日以内の脳血栓症にオザグレルナトリウム160mg/日を点滴静注したのが国の臨床試験では、14日後と28日後に運動麻痺を中心とした機能予後に有意な改善が認められた。

オザグレルナトリウムは抗血小板作用以外に血流増加作用もある。特に虚血周辺部での脳血流増加が期待される。また、GPIIb/IIIaモノクローナル抗体(abciximab)も注目されたが、その有効性は証明されなかった。チエノピリジン系の抗血小板薬であるクロピドグレルの脳梗塞急性期への効果を検討したFASTER試験¹⁰⁾では、クロピドグレルの有効性は証明されなかった。またシロスタゾールについても脳梗塞急性期症例に対する効果が期待されているが、有効性を証明するエビデンスが現在までのところ得られていない。

3. 抗凝固療法

本邦では選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンが発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に認可されている。ヘパリンは、実際には進行性脳梗塞などにしばしば使用されるが、その有効性については、十分なエビデンスがない。心原性脳塞栓症患者を対象とした7試験、4,624例のメタ解析では、早期抗凝固療法は虚血性脳卒中の再発、死亡、重症患者を有意には減少させず、頭蓋内出

血を有意に増加させるとする結果であった¹¹⁾。発症3時間以内の非ラクナ性半球梗塞に通常のヘパリンを投与(APTT 2~2.5倍に調整)した結果、自立できる患者が有位に増加したが、症候性脳出血が増加したとする報告がなされた¹²⁾。

4. 脳保護薬

虚血性神経細胞障害の病態の解明につれて、グルタミン酸受容体拮抗薬、Naチャンネル阻害薬、Caチャンネル阻害薬、No阻害薬、活性酸素消去薬、白血球接着分子阻害薬などの脳保護薬が、開発され臨床試験が行われてきた。しかし、臨床試験で有効性が証明されなかったり、副作用のため開発が断念された。しかし、脳保護薬として、抗酸化薬であるエダラボンが本邦で認可された¹³⁾。エダラボンは、ハイドロキシラジカルを消去する抗酸化薬であり、脳浮腫を抑制することが示されており、発症24時間以内のあらゆる脳梗塞に使用されている。エダラボンは特に、t-PAとの併用により脳出血を抑制する作用が期待されている。エダラボン以外の脳保護薬として、Rho-kinase阻害薬である塩酸ファスジルなどの臨床試験が進行中である。塩酸ファスジンは脳血管拡張作用以外に、活性酸素産生抑制作用、血管内皮細胞機能障害抑制作用、好中球・単球遊走抑制作用などの多様な作用を有しており、その効果が期待されている。

5. 脳浮腫治療薬

高張グリセロール(10%)静脈内投与は、脳浮腫を改善し、脳血流量を増加させ、脳代謝を改善させる。グリセロールは頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞での救命に有効である。心原性脳塞栓症、アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期に推奨される。

6. 再生医療

神経幹細胞は自己修復能、神経系を構成するすべての細胞に分化し得る多分化能、組織修復能を持つ。近年、細胞分子生物学の急速な発展により培養・同定が可能となった。神経幹細胞の虚血性脳障害への応用は、内在性の神経幹細胞を神経栄養因子で賦活するか、他個体の脳から得られた神経幹細胞や胚性幹細胞を培養増殖さらには分化誘導させ、障害部位に移植する方法である⁸⁾。動物実験、およびヒトでの臨床応用も開始されている。今後の発展が期待される。

●おわりに

脳梗塞急性期の病態は、多様でありその治療には多面的なアプローチが必要である。発症早期におけるt-PA静注療法が最も期待される治療法であるが、その光と影も明らかになりつつある。脳梗塞治療に携わる医師にとって病態の理解と、病態に応じた治療戦略を行うことが必須となる。

文 献

- 1) 鈴木一夫:「インターベンション時代の脳卒中 超急性期から再発予防まで」脳血管障害総論;疫学動向;世界および我が国の脳卒中発症率、死亡率の変遷と将来予測。日本臨牀 2006; 64(増刊号7): 32-37
- 2) 田中耕太郎:「脳血管障害の全て」脳梗塞;急性期の病態;虚血性脳組織損傷のメカニズム。神経内科 2003; 58(Supple 3): 116-131
- 3) 棚橋紀夫:「脳血管障害の臨床 最近のトピックス」微小循環障害の細胞学的機序。神経進歩 2001; 45: 364-373
- 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 2004。東京:協和企画;2004
- 5) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587
- 6) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815
- 7) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282
- 8) アルテプラゼ注(虚血性脳血管障害急性期)使用成績調査の中間集計-第3回-。大阪:田辺三菱製薬・東京:協和発酵キリン;2008
- 9) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711
- 10) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-969

- 11) Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423-430
- 12) Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, et al: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005; 36: 2415-2420
- 13) Edaravone Acute 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* 2003; 15: 222-229

● 討 論

座 長: 長尾毅彦

(東京都保健医療公社荏原病院神経内科)

後藤(東海大学) 来る前は夢の薬というイメージがあったのですが、実際に心筋梗塞に使ってみると、米国の1/3でも頭蓋内出血がかなり起こる。むしろカテーテルで局所投与するか、インターベンションにいったほうが良いとなっていきました。脳梗塞での投与量はいかがでしょうか?

棚橋(埼玉医科大学) 海外は0.9mg/kgで、日本では0.6mg/kgです。効果は外国の成績と同じなので、少量でも効くと逆に見直されているところもあるようです。

後藤 投与量を落とすとおそらく出血がもう少し減るので、用量設定を再度前向きにやろうという動きはありますか?

棚橋 今のところはありません。むしろ次世代の長時間作用型で、フィブリン親和性が高いものが出血は少ないのではないかと発想が中心です。

後藤 そのような試みは、心臓ではことごとく失敗しました。脳の先生方も私たちのように「夜中に行ってもインターベンション」みたいになって、申し訳ないという感じです。

棚橋 脳血管内治療のグループは6時間まで治療可能といいますが、実際にはかなり出血します。血管内治療開始までには時間もかかるので、それなら先に静注してしまうという意見も根強いのです。これからどうなっていくのか、私も注目しています。

長尾 長時間作用型の治験の際に、低用量では効果がありませんでした。脳梗塞の場合、出血は用量に無関係にある程度は出るのです。出血の抑制はおそらく頭打ちになってしまうと思います。

木村(自治医科大学) 中大脳動脈領域が一番よい適応で内頸動脈はほとんど再開通しないというお話でした。それは血管の走行など解剖学的な特徴によるものなのか、それとも血栓自体の反応性によるものなのでしょうか?

棚橋 私も実験でいろいろな血栓をつくっていますが、血栓が長くなると溶けにくいですね。内頸動脈は詰まると血栓がどんどん伸びていきますので、そういう血栓は溶けにくいだろうと思います。

長尾 太い血管が詰まると血流が広範囲に強く低下しますので、早く脳が死んでしまい、再開通が間に合わないという要素もあると思います。

一瀬(山形大学) 線溶の分野では、t-PAにしろウロキナーゼにしろ、最終的にはプラスミンをつくって血栓溶解を期待しているわけで、思い切ってプラスミンを入れてやろうという考えがあります。ただa2プラスミンインヒビターがあるから、静注ではなくカテーテルによる局所投与が絶対に必要で、それが嫌だと循環器の先生はいいます。脳領域で局所血栓溶解療法が見直されているとおっしゃったので、いかがでしょうか。

棚橋 静注で3~4割、局注では6割以上再開通しますので、その差ははっきりしています。当然再開通したほうが結果はいいわけです。しかし、どれだけの施設で局注が可能かという問題もありますし、心臓よりtime windowが短いという問題もあります。

坂田(自治医科大学) 脳出血の問題ですが、これは脳の血管が線溶に弱いからでしょうか。それとも梗塞で壊死に陥っているから、線溶に対して弱いのでしょうか。あるいは臨床症状が出やすいから発見されやすいのでしょうか?

棚橋 約2割は自然経過でも小さな出血はしています。症状を悪化させるような出血は5~6%です。閉塞した後再開通して、灌流圧が加わった場合、そこからしみ出るようなかたちだろうと理解しています。脳は出血すると症状が出やすい。心臓も小さな出血はあるけれども機能には影響しないと聞きますので、それも関係があると思っています。

松尾(近畿大学) t-PAの開発に携わって、これ以上の血