

## 脳梗塞急性期の治療

### (2) 血栓溶解療法\*

棚橋 紀夫\*\*

古屋 大典\*\*

**Key Words :** cerebral infarction, thrombolysis, tissue plasminogen activator (t-PA), alteplase, cerebral hemorrhage

#### はじめに

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（t-PA）静注療法が本邦で2005年10月に使用開始されて以来2年以上経過した。2年間で1,000以上の施設で約8,300例に施行された。t-PA静注療法は脳梗塞急性期治療の最も期待される治療法であるが、その問題点も次第に明らかになりつつある。本稿では、t-PA静注療法の現状と今後の展望を論じる。

#### I. 大規模臨床試験および市販後調査成績

##### 1. NINDS t-PA study

1996年に米国FDAは、t-PAの静脈内投与をNINDS rt-PA試験結果<sup>1)</sup>に基づき認可した。この試験は発症後3時間以内の624例の脳梗塞患者をプラセボまたはt-PA（alteplase 0.9mg/kg、最大90mg）を点滴静注しその効果を検討した。約半数の患者が90分以内に治療された。患者は発症時間の明らかな症例のみとし、CTで脳出血の認められた症例、収縮期血圧が185mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上の症例、症状が急速に回復している症例や症状が軽微のものなどは除

外した。その結果、3ヵ月後の機能予後（Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, NIH stroke scale (NIHSS)) がt-PA群で有意に改善した。後遺症が軽度か全くない予後良好例（modified Rankin Score 0-1）がt-PA群ではプラセボより少なくとも30%多かった（Fig. 1）。この結果は、発症後1年でも同様であった。この治療法も最も重要なリスクは症候性脳出血であるが、t-PA群で6.4%、プラセボ群で0.6%であった。しかしながら、死亡率は両群間で3ヵ月後、1年後で有意差はみられなかった。ベースラインCTでの浮腫やmass effectの存在は症候性脳出血をきたすリスクとなるが、CT上の早期虚血所見の存在はその後の観察で悪影響を及ぼさなかった。軽症から中等症（NIHSS score<20）で75歳未満の患者では治療に反応する可能性が高い。NINDS rt-PA試験における脳梗塞の臨床病型別のt-PA効果の検討では、あらゆる臨床病型でt-PAの効果が認められている。

##### 2. J-ACT試験<sup>2)</sup>

本邦でもt-PA（alteplase 0.6mg/kg）を用いた発症3時間以内の脳梗塞患者103例に対する臨床試験<sup>2)</sup>が行われた。この試験は、米国のNINDS

\* Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke ; Current Status and Future Directions.

\*\* 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 Norio TANAHASHI, Daisuke FURUYA : Department of Neurology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

### Modified Rankin Scale at 90 days

	0-1	2-3	4-5	6	Number of cases	Age	Baseline NIHSS (median)
Post marketing (Japan)	33%	20%	29%	18%	4,062	71	15
J-ACT	37%	20%	33%	10%	103	71	15
NINDS t-PA	39%	21%	23%	17%	168	69	14
NINDS Placebo	26%	25%	27%	21%	165	66	15
SITS-MOST	39%	31%	19%	11%	6,136	68	12
STARS	35%	21%	31%	13%	389	69	13
CASES	32%	25%	21%	22%	1,135	73	14

Fig. 1 Comparison of outcomes among clinical trials and post marketing surveillance of thrombolysis by intravenous t-PA

試験に準拠した試験であるが、対照群は設定しないオープン試験で、投与量が米国の0.9mg/kgより低量の0.6mg/kgに設定された。3ヵ月後の転帰でmodified Rankin Scaleが0-1の症例が36.9%とNINDSの成績とほぼ同等であった。発症36時間以内の症候性頭蓋内出血の発症率は5.8%、死亡率は1.0%であり、NINDSの試験の発生率6.4%、2.9%より高い安全性が認められた。

#### 3. 市販後調査

##### a. SITS-MOST<sup>2)</sup>

全欧州の使用成績調査SITS-MOST(約6,483例)では、rt-PA静注療法の臨床的転帰は使用経験の有無に影響されず、一般病院においても安全かつ有効にrt-PAが使用できるとされ、脳卒中専門医療施設とはほぼ同等の臨床成績が得られている。

##### b. STARS<sup>4)</sup>

米国で1997~1998に行われた多施設調査(57施設、389例)によれば、平均年齢69歳、NIHSSスコア13(中央値)で30日後の結果は、mRS 0-1の良好な結果が35%、症候性脳出血が3.3%であった。ただし、プロトコル違反が32.6%にみられ、発症後3時間以上の症例が13.4

%、24時間以内の抗凝固薬使用例9.3%、収縮期血圧185mmHg以上の症例が6.7%に認められた。多変量解析により、予後良好に関与する因子としてNIHSSスコアの低いこと、ベースラインCTでMCA 1/3以上の領域に病変を認めるかhyperdense MCA sign、85歳以上、平均動脈血圧が低いことが示された。

##### c. CASES<sup>5)</sup>

カナダでの調査(60施設、1,135例)は、1999~2001年に行われ、90日後の成績はmRS 0-1が32%、症候性脳出血は4.6%、口唇舌の浮腫が1.3%であった。

##### d. 日本における市販後調査<sup>6)</sup>

本邦では、効能追加承認日から2年間の推定使用症例数は8,334例であった。そのうち、使用成績調査票収集症例は6,364例で、発症3ヵ月後のmRS調査例は4,062例であった。NIHSSスコアの中央値は15で、発症90日後のmRS 0-1、33%、mRS 2-3、20%、mRS 4-5、29%、mRS 6(死亡)、18%であった。頭蓋内出血発現例は17%、症候性頭蓋内出血発現例は4.6%であった。75歳以上の高齢者での症候性頭蓋内出血は4.7%と明らかな高齢化に伴う増加はなかった。投与前



重症例 (NIHSS 21以上) では, 90日後のmRS 0~1, 12.5%, 死亡34.3%, と予後不良であったが, 症候性頭蓋内出血は5.4%であり著しい増加はなかった。責任病巣の血管領域別では, 内頸動脈ではmRS 0~1, 13.8%, 死亡33.2%, 中大脳動脈mRS 0~1, 39%, 死亡10.1%であった。これらの成績は, NINDS t-PA study, および他国における市販後成績とほぼ同様であった。Fig. 1に国内外の臨床試験および市販後成績の比較を示す。

#### e. 自験例

自施設においては, CT所見のみでなくMRIの拡散強調画像, MRAの所見も参考にしてt-PA適応症例を慎重に選択していること, 地域的に発症早期受診例が少ないことなどの理由により施行症例数は現在まで33例と少なく, 脳梗塞入院例の4.6%であった。その成績は, 前述した報告例とほぼ同様であり, 発症90日後のmRS 0~1, 33%, mRS 2~3, 26%, mRS 4~5, 26%, mRS 6 (死亡), 10%であった。しかし症候性脳出血 (36時間以内) は15%と高率であった。Fig. 2にt-PA静注療法による実際の症例 (A: 中大脳動脈起始部 (M1) 閉塞再開通症例, B: 症候性脳出血症例) を示す。

## II. t-PA静注療法の問題点

諸外国, 本邦の成績から, 本邦で使用されるアルテプラゼ0.6mg/kgの投与量は, 欧米で投与される0.9mg/kgとほぼ同等の効果であることが示唆された。また治療成績は, ベースライン重症度, 責任血管と関連することが明らかとなり, 重症例 (特にICAあるいは, MCA起始部閉塞例) での治療成績が不満足なものとなっている。また, 症候性脳出血が少なからず遭遇する可能性が存在することに対する危惧が常に存在することから, 適応基準のうち, 慎重投与例にたいする対応が各治療医間で大きく異なるのが現状である。また, t-PA施行例が年間4,000~5,000例であり推定脳梗塞年間発症例20万人の2~3%と少ないことが議論され, その原因として, 早期病院受診の必要性が叫ばれ, 脳卒中に関する市民啓発運動, 救急隊員を対象とした脳卒中病院前救護などの講習が開始されている。また, t-PA治療に対する取り

**Table 1** Problems in thrombolysis by intravenous t-PA

- ・ Small numbers of cases (4,000 cases/year)
- ・ Ineffectiveness for severe cases
- ・ Symptomatic intracerebral hemorrhage
- ・ MRI-based patient's selection
- ・ Differential diagnosis of aortic dissection
- ・ Role of local intraarterial fibrinolysis
- ・ Legal problem

組みの地域間格差, 病院間格差も問題となっており今後の検討課題といえる。さらに, 胸部大動脈解離症例で, 脳虚血症状を呈しt-PA投与により死亡した症例が報告され, その鑑別, 対策が注目されている<sup>7)</sup>。胸痛または背部痛, 胸部X線で縦隔の拡大所見, 四肢の脈拍触知 (左右差), 血圧低下, 血圧の左右差, 大動脈弁逆流性雑音, 左片麻痺などに注意し, 疑われれば胸部造影CT, 頸部血管エコー検査を行うことが推奨される。また, t-PA静注療法が広く社会で認知されるようになり, 患者がt-PA治療を受ける権利も認識されるようになった。したがって, 法律的にも医療機関が患者のt-PA治療に関するloss of chanceを生じさせないようにする必要も議論されつつある<sup>8)</sup>。出血性合併症の可能性もあり, カルテ記載を詳細に行うこと, インホームドコンセントの取得, 迅速な患者移送が求められる。Table 1にt-PA静注療法の問題点をまとめた。

## III. 今後の展望

### 1. MRI診断に基づいた患者選択

アルテプラゼ静注療法適応患者の選択には, 頭部CTによるearly CT signの有無が重要なポイントとなっている。しかし, 多くの施設においては, 来院後の血液検査結果を待つ間にMRI施行可能な施設も多くなっている。MRIによって得られる拡散強調画像による病変の有無, 大きさ, MRAによる責任血管の同定は, 頭部CTよりも患者選択により有用である。

### 2. Diffusion-perfusion mismatch (DPM) の応用

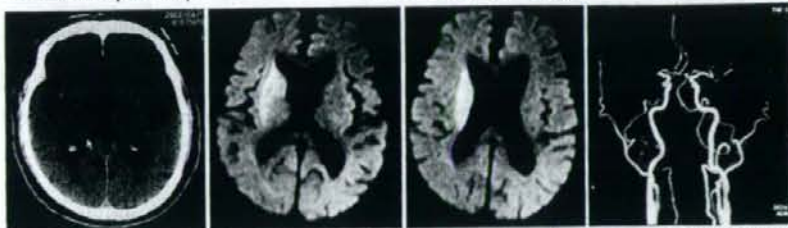
現在, MRI画像上でdiffusion/perfusion mismatch (DPM) を呈する発症3時間以降の症例に対

**A**

81 y/o, male, Cardioembolic stroke.  
atrial fibrillation(+) Lt-hemiplegia NIHSS score 17

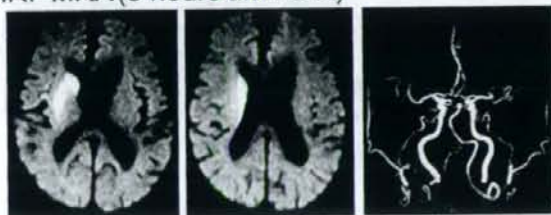
Brain CT (60min)

MRI•MRA (90 min)



Obscuration of the margin of rt-lentiform nucleus high intensity lesions at rt-caudate nucleus and centrum semiovale. Rt-MCA(M1) occlusion

MRI•MRA (6 hours after tPA)



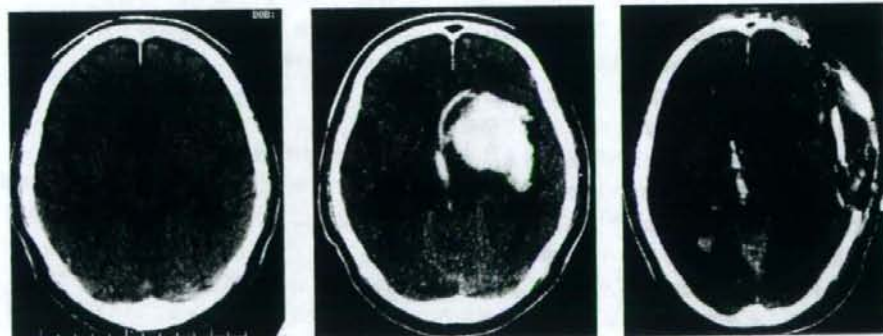
No change of high intensity lesion

recanalization of Rt-MCA

**B**

74 y/o, male, cardioembolic stroke (Lt-MCA occlusion)  
rt-PA 0.6mg / Kg (140min after onset)  
NIHSS: 19 (baseline)→24( 10 hours)

Brain CT



1.5 hours after onset

10 hours  
symptomatic ICH48 hours  
Post craniotomy

**Fig. 2** A. A case of recanalization of proximal portion of middle cerebral artery by thrombolysis by intravenous t-PA.

B. A case of symptomatic intracerebral hemorrhage by intravenous t-PA



するrt-PAの適応が注目されている。DEFUSE<sup>®</sup>では、DPM症例ではearly reperfusionが多いとの臨床成績が報告された。また、DPM症例では、発症3時間以降であっても症候性頭蓋内出血の発現頻度はかなり低いことが報告されている。

Schellingerらによる臨床試験(対象:1,210例)<sup>10)</sup>では、CT-basedで発症3時間以内に診断された群、MRI-basedで発症3時間以内に診断された群、発症3時間を超えてDPMを呈した群の3群に分けて比較したところ、症候性頭蓋内出血の割合は発症3時間を経過したDPM群においても4.4%にすぎず、発症3時間以内のMRI-based群では、その割合がさらに減少していた。Modified Rankin Scale (mRS) 0~1の割合も発症3時間を経過したDPM群では40%であり、DPMを指標としたTherapeutic Time Windowの延長が大いに期待を持たれている。

アルテプラザーは第1世代のt-PAであるが、半減期が長く、血栓親和性がより強い第2、第3世代のt-PAの臨床試験が行われた。DIAS-1<sup>11)</sup>では、発症3~9時間の脳梗塞急性期症例でMRIによるDPM例を対象としてdesmotopaseの効果を検討され、プラセボと比較し、高い再開通率、臨床症状の改善、低い症候性脳出血が認められた。

その後、同じくMRI-basedでDPMを呈した発症3~9時間、NIH Stroke Scale (NIHSS) 4~24の症例186例を対象としたDIAS-2が実施された。その結果、本試験薬(desmotopase) 90mg/kg投与群および125mg/kg投与群ともに臨床的改善は認められず、症候性頭蓋内出血の割合は増加していたことから、DIAS-2はネガティブな結果に終わった。この理由としては、DPMが放射線学的に標準化されていないこと、血管閉塞が認められない症例も含まれていたこと、プラセボ群に軽症例が多かったことが挙げられている。現在、本邦でもdesmotopaseを用いた臨床試験が計画されている。

EPITHET<sup>12)</sup>では、発症3~6時間におけるDPM症例を対象として検討された。梗塞巣拡大の低減に有意差はないが、reperfusionについては有意に増大することが認められた。Reperfusionによって臨床的転帰も改善するであろうが、この点についてはまだpartially effectiveである

と解釈されている。EPITHETにおいても、発症3~6時間のDPMを如何に標準化していくか、今後の問題であると考えられている。

### 3. 局所線溶療法

PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II)<sup>13)</sup>では、発症6時間以内の脳血管造影で確認された中大脳動脈閉塞患者を対象に、動脈内にrecombinant prourokinase (r-proUK)を投与しヘパリンを併用した群と、ヘパリンのみ使用した群で無作為化比較open-label試験が行われた。その結果、r-proUKの6時間以内の動脈内投与は症候性脳出血を増加(r-proUK群10%、コントロール群2%)させるが、90日目の臨床結果が有意に改善(90日目のmodified Rankin Score 0~2がr-proUK群40%、コントロール群25%)することが示された。その後、本邦で発症6時間以内の塞栓性中大脳動脈閉塞患者を対象としたurokinaseによる局所線溶療法の有効性を確認する無作為化比較試験(MELT Japan)<sup>14)</sup>が報告された。一次エンドポイント(90日後のmRS 0~2)は有意差を認めなかったが、二次エンドポイントである90日後のmRS 0~1では、局所線溶療法がコントロール群に比較し有意に多かった。しかし、問題点として適応となる症例が少ないとする問題点がある。今後、局所線溶療法が発症6時間以内のみならず、3時間以内の症例に対してもアルテプラザー静注療法に代わって施行されるかどうか注目される。また、hyperdense MCA signが認められる症例を対象として、rt-PAの動注と静注を比較した最近の検討<sup>15)</sup>では、転帰良好(mRS 0~1)例の割合が動注群で高い結果が得られている。対象症例にはM1やICAの閉塞例が含まれている可能性もあるが、主幹動脈閉塞例に対する臨床効果では動注が静注よりも優れることが示唆されている。

### 4. t-PA静注療法と局所線溶療法の併用

アルテプラザー静注療法(0.6mg/kgを30分で投与)を施行後、血管造影を施行し、再開通していなければマイクロカテーテルで2時間かけて総計22mgまで投与する方法によりNINDS rt-PA療法の成績よりも優れた成績が得られたため、現在、従来のアルテプラザー静注療法と併用療法の無作為化比較試験が進行中である<sup>16)</sup>。またアルテ

ブラーゼ静注療法を full dose で行ったあとでも局所線溶療法が安全に行えるとされている<sup>17)</sup>。さらに、中大脳動脈閉塞患者で経頭蓋 color-Coded Duplex Sonography を用いたモニターにより静脈内投与と動脈内投与の併用療法の有用性を示す報告がみられる<sup>18)</sup>。

#### 5. 機械的血栓除去術の導入

機械的血栓除去術は、血栓溶解薬を使用しないため、出血性合併症の頻度が低い利点を有する。Merci Retrieval System を用いた血栓除去術の安全性、有用性を示す報告<sup>19)</sup> がなされ、内頸動脈閉塞症例でも再開通率が高いことが示された<sup>20)</sup>。IV-t-PA で再開通が得られなかった症例においても安全に施行できるとする報告<sup>21)</sup> もみられる。脳底動脈閉塞例に対する機械的血栓除去術の有用性も検討されている<sup>22)</sup>。今後の臨床応用が期待される。

#### 6. 脳保護薬との併用による therapeutic time window の延長

欧米では発症6時間以内の脳梗塞患者を対象にフリーラジカル捕捉薬 NXY-059 の臨床第 III 相試験 (SAINT-1)<sup>23)</sup> が行われ3ヵ月後の modified Rankin Scale がプラセボ群に比較し僅かながらであるが有意に有効であったこと、さらに t-PA 併用症例では NXY-059 投与群で有意にプラセボ群に比し出血性合併症が抑制されていたことで注目された。しかし、症例数を増やしたその後の試験 (SAINT-2) で NXY-059 の効果は全く認められなかった。本邦では、edaravone が脳保護薬として承認されており広く使用されている。edaravone が t-PA との併用により therapeutic time window を延長させるかどうかは明らかにされていない。

#### おわりに

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 (t-PA) 静注療法の現状と将来展望について解説した。今後、この治療法の効用と限界を認識しつつ適切に使用されることが重要であり、今後の新しい展開に期待したい。

#### 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 (J-ACT). *Stroke* 37: 1810-1815, 2006
- 3) Wahjgren N, Ahmed N, Davalos A et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369: 275-282, 2007
- 4) 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: 1151-1189, 2000
- 5) Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. *CMAJ* 172: 1307-1312, 2005
- 6) 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—。2008年3月 田辺三菱製薬株式会社・協和発酵株式会社
- 7) 棚橋紀夫: 虚血性脳卒中症状を呈した大動脈解離症例の報告について。 *脳卒中* 30 (3): 450-451, 2008
- 8) Weintraub MI: Thrombolysis (tissue plasminogen activator) in stroke. A medicolegal quagmire. *Stroke* 37: 1917-1922, 2006
- 9) Albers GW, Thijs VN, Wechsler L et al: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 60: 508-517, 2006
- 10) Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J et al: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows. An analysis of 1210 patients. *Stroke* 38: 2640-2645, 2007
- 11) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al: The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 36: 66-73, 2005
- 12) Davis SM, Donnagan GA, Parsons MW et al: Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomized tri-



- al. *Lancet Neurol* 7 (4) : 299-309, 2008
- 13) Furlan A, Higashida R, Ringelstein EB : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled Trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
  - 14) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al for The MELT Japan Study Group : 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 : 2633-2639, 2007
  - 15) Mattie HP, Arnold M, Georgiadis D et al : Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 39 : 379-383, 2008
  - 16) The IMS II trial investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke* 38 : 2127-2135, 2007
  - 17) Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR et al : Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 38 : 80-84, 2007
  - 18) Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H et al : Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke. A transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke* 37 : 1805-1809, 2006
  - 19) Smith WS, Sung G, Starkman S et al : Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. *Stroke* 36 : 1432-1440, 2005
  - 20) Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF et al : Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion. *Stroke* 38 : 1274-1280, 2007
  - 21) Smith WS for the Multi MERCI investigators : Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part 1. *Am J Neuroradiol* 27 : 1177-1182, 2006
  - 22) Bergui M, Stura G, Daniele D et al : Mechanical thrombolysis in ischemic stroke attributable to basilar artery occlusion as first-line treatment. *Stroke* 37 : 145-150, 2006
  - 23) Lees KR, Zivin JA, Ashwood T et al : NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 354 : 588-600, 2006

## Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke ; Current Status and Future Directions

Norio TANAHASHI, Daisuke FURUYA

Department of Neurology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

Thrombolysis caused by tissue plasminogen activator (t-PA) within 3 h of stroke onset was shown by NINDS. There is a 30% increase in excellent outcomes and number needed to treat to obtain a clinical benefit is as few as three patients. However, symptomatic intracerebral hemorrhage develops in 6.4% of all patients treated with t-PA. Since its use was approved in Japan in 2005, 8,300 patients have been treated with t-PA. However, only 2~3% (4,000 per annum) of all patients with cerebral infarction is actually treated with t-PA. Post marketing surveillance of 4,062 patients at 90 days after treatment in Japan has revealed results that are similar to those of the NINDS t-PA study (38%, mRS 0~1; 10% dead). The rates of favorable outcomes after t-PA therapy are low in patients with severe conditions such as ICA or MCA (proximal portion) occlusion. Alteplase when ad-

ministered beyond 3 h after onset is considered to be associated with increased reperfusion in patients who have mismatches in perfusion-(PWI) and diffusion-(DWI) weighted MRI. Whether or not t-PA combined with a neuroprotective agent such as edaravone can expand the therapeutic time window or inhibit hemorrhagic transformation is of considerable interest.

The MELT-Japan study has shown that local intraarterial fibrinolysis is effective in patients with embolic MCA occlusion within 6 h of onset. Various new approaches to reperfusion also require assessment in large-scale trials of new thrombolytic drugs, intravenous and intraarterial thrombolytic drug combinations, thrombolytics combined with new antiplatelet agents and augmentation of thrombolysis either using mechanical devices or transcranial ultrasound.



## 《急性期脳血管障害の治療》 急性期外科治療

鈴木明文\*

### 要旨

- 脳血管障害の急性期外科治療の目的は、頭蓋内圧の改善と再出血防止である。
- 神経症状の改善を目的に行う血行再建術などの急性期外科治療もあるが、その有効性については十分な科学的根拠がない。
- 脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血では急性期外科治療の適応や方法がほぼ確立しているが、脳出血、脳梗塞では科学的根拠が乏しいため強く推奨される急性期外科治療がない。
- 頭蓋内圧亢進により脳幹の機能障害が進行し昏睡など重度の意識障害に陥れば、緊急の外科治療により救命とともに意識レベルの回復を図るが、重度の神経脱落症状を後遺しリハビリテーションの適応なく寝たきりとなる可能性もある。

### はじめに

脳血管障害の治療成績向上には、画像診断の進歩、有効な薬剤の開発および外科治療の進歩が大きく寄与してきた。脳血管障害急性期の外科治療は一部で神経症状の改善を目的に行われることもあるが、主には再発防止と頭蓋内圧の改善を目的に行われる。以下に「脳卒中治療ガイドライン2004」<sup>1)</sup>を参考に、急性期外科治療について解説する。

### クモ膜下出血

#### 1. 急性期外科治療の目的

非外傷性のクモ膜下出血の70~80%が脳動脈瘤破裂により生じる。その他、脳動脈静脈奇形や脳腫瘍などからの出血、出血傾向をもたらす血液疾患などが原因となる。自然経過で短時間のうちに止血されなければ、重症となり死亡する可能性もある。このうち脳動脈瘤はいったん止血しても、

血圧の変動などで再破裂を生じやすい。再破裂は、機能予後や生命予後に大きく影響する予後悪化因子である。脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血において、急性期治療の最大の目標は再破裂防止である。クモ膜下出血と診断されれば、鎮痛、鎮静、降圧を行い脳神経外科医へ委ねるのが原則である。

クモ膜下出血は、髄液循環を障害して水頭症を生じることがある。出血の程度や出血源の部位により脳内血腫を伴うこともある。これらの病態は頭蓋内圧を亢進させ意識障害の原因になる。髄液ドレナージや血腫除去術が、頭蓋内圧の改善を目的に行われる。

#### 2. 急性期外科治療の適応と時期

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血について、急性期外科治療の適応を判定するため臨床的重症度分類が行われる。その方法として、Hunt and Hessの分類<sup>2)</sup>、Hunt and Kosnikの分類(Table 1)<sup>3)</sup>、Glasgow Coma Scale (GCS)を用いた世界脳神経外科連合(WFNS)の分類<sup>4)</sup>が用いられる。いずれの分

\* A. Suzuki (副病院長)：秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部(☎010-0874 秋田県秋田市千秋久保田町 6-10)。

Table 1. Hunt and Kosnik の重症度分類

Grade 0	未破裂脳動脈瘤
Grade I	無症状、または軽度の頭痛と項部硬直
Grade Ia	急性の髄膜刺激症状や脳症状は認めないが、固定した神経脱落症状を認める
Grade II	中等度から重度の頭痛、項部硬直を認めるが、脳神経麻痺以外の神経脱落症状を認めない
Grade III	傾眠、錯乱または軽度の神経脱落症状を認める
Grade IV	昏迷、中等度から重度の片麻痺、除脳硬直の初期、自律神経障害を認める
Grade V	深昏迷、除脳硬直、瀕死の状態

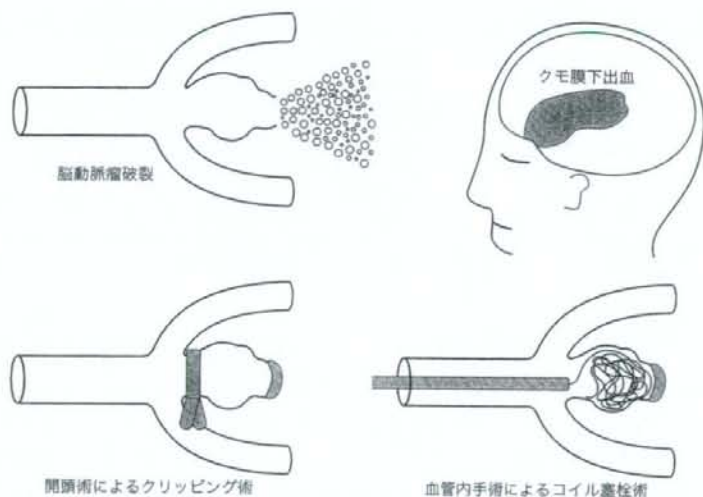


Fig. 1. 破裂脳動脈瘤の急性期外科治療

類においても Grade V は脳幹の機能障害が進行し回復困難な状態を意味し、急性期外科治療の適応となることは少ない。Grade I～IV は急性期外科治療の適応であるが、Grade が高くなるにつれ予後不良の可能性がある。

急性期外科治療の時期については、開頭術の場合は発症 72 時間以内である。それ以降に行うと遅発性脳血管攣縮の発生時期となり、その病態を悪化させるためである。血管内治療は遅発性脳血管攣縮へ影響しないが、再破裂防止という観点から早期に行う。

### 3. 急性期外科治療の方法

破裂脳動脈瘤の再破裂防止を目的に、開頭術による脳動脈瘤頸部クリッピング術または血管内手術による脳動脈瘤コイル塞栓術が行われる (Fig. 1)。開頭術では、親動脈を脳動脈瘤の近位部と遠位部あるいは左右の 2カ所で閉塞するトラッピング術や、動脈瘤を外部から補強する被包術を行うこともある。被包術はクリッピングやトラッピングによる親動脈の血流障害を回避するため行われるが、再破裂の可能性が残る。巨大動脈瘤や解離性動脈瘤では、開頭術や血管内手術により親動脈を閉塞させることがある。脳血流障害を回避する

Table 2. 「脳卒中治療ガイドライン 2004」の脳出血手術適応(グレード C1: 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない)

・被殻出血: 神経学的所見が中等度で、31 ml 以上の血腫により圧迫所見が高度な症例
・視床出血: 脳室穿破で脳室拡大が強い症例の脳室ドレナージ
・皮質下出血: 60 歳以下、50 ml 以上の血腫で頻眠～昏迷の症例
・小脳出血: 最大径 3 cm 以上で症状が増悪した症例、脳幹を圧迫し水頭症を生じた症例
・脳室内出血: 頭蓋内圧亢進の徴候を認めた新生児の髄液ドレナージ、急性水頭症が疑われた成人の脳室ドレナージ

ため開頭術ではバイパス術を行ってから閉塞させることが多いが、血管内手術でも閉塞試験において虚血症状や各種モニターの悪化を認めればバイパス術を行ってから閉塞させる。

脳室内血腫による閉塞性水頭症では、側脳室を脳表から穿刺しチューブを留置する脳室ドレナージを行う。髄液が脳底槽まで通じているが、脳表クモ膜下腔の血腫のため髄液循環が障害された水頭症では、脳槽ドレナージや腰部髄腔ドレナージを行う。後者は開頭することなく行うことができる。

## 脳 出 血

### 1. 急性期外科治療の目的

高血圧性脳出血が多いが、脳動脈奇形、脳腫瘍、出血傾向をもたらす血液疾患なども原因となる。脳出血の急性期外科治療の目的は、頭蓋内圧の改善により血腫周辺脳を保護することである。血腫で破壊された脳組織は回復不能である。血腫で圧迫される周辺脳も圧迫虚血などで機能障害に陥り、その程度や期間により不可逆的となる。高張脱水製剤で頭蓋内圧を改善し周辺脳への圧迫を軽減するが、血腫が大きいと急性期外科治療による血腫除去の適応となる。急性期外科治療は頭蓋内圧亢進による脳幹への圧迫を軽減し、意識レベルを回復させることが目的である。血腫の脳室穿破や脳室内出血により閉塞性水頭症が生じると、頭蓋内圧が亢進し意識障害が進行する。脳室ドレナージにより頭蓋内圧を改善し、意識レベルの回復を図る。

### 2. 急性期外科治療の適応と時期

高血圧性脳出血の手術適応に関する科学的根拠は乏しいのが現状である。「脳卒中治療ガイドライン 2004」<sup>1)</sup>では、グレード C1(行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない)として手術適応を示している(Table 2)。このうち被殻出血に関しては、金谷の全国調査<sup>5)</sup>の結果に基づいた適応基準である。2007年に発表されたAHA/ASAのガイドライン<sup>6)</sup>では、3 cmを超える小脳出血において神経学的に悪化傾向を示す場合または脳幹の圧排や水頭症を示す場合は、可及的早期の血腫除去術を推奨している。しかし、その他の急性期外科治療については、脳表から1 cm以内のテント上皮質下出血は開頭術を考慮してもよいが根拠は少なく推奨レベルが低い、72時間以内の定位脳手術による血腫腔へのウロキナーゼ注入は再出血を生じることがまれではなく、機能予後改善の効果もないため有用性は不明、内視鏡などを用いる低侵襲の血腫除去術の有用性も現時点では不明、96時間以内のテント上脳出血に対する開頭術は推奨できないとしている。

手術時期については血腫の増大傾向と意識レベルの進行性悪化を認めれば、緊急に行わなければならない。定位脳手術で血腫の吸引を行う場合は止血の操作ができないため、自然経過で止血が完成する6~12時間以降に行う。開頭術や内視鏡手術の場合は止血操作が可能のため、6時間以内の手術も可能である。

### 3. 急性期外科治療の方法

開頭術による血腫除去、定位脳手術による血腫吸引、内視鏡手術による血腫吸引、水頭症に対す



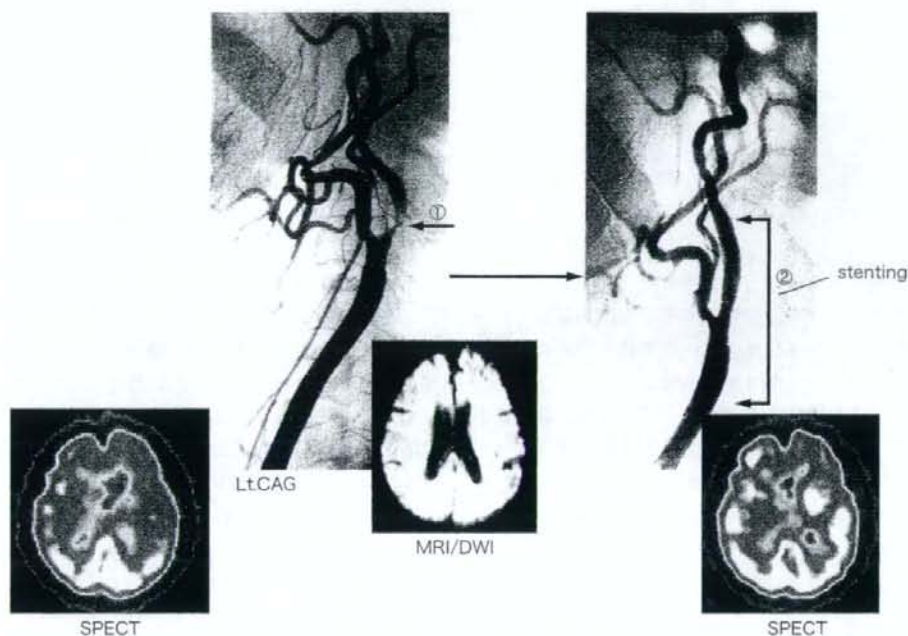


Fig. 2

77歳，女性。左頸部内頸動脈の高度狭窄(矢印①)により，失語症と右片麻痺が進行性に悪化した。悪化開始2日目に全失語，右完全片麻痺となり血管内手術でステント留置(CAS)を行った(矢印②)。症状は徐々に回復した。術前のMRI拡散強調画像(DWI)では左大脳深部白質の梗塞巣を認めたが広汎ではなく，SPECTによる脳血流も軽度の減少であった。術後過灌流の所見であったが，出血や梗塞巣の拡大はきたさなかった。

[文献7)より引用]

る脳室ドレナージがある。開頭術は全身麻酔が必要であるが，術中に血腫の全摘と出血血管の止血が可能である。定位脳手術は局所麻酔でも行えるが，術中の血腫全摘はむずかしく出血血管の止血も行えない。チューブを留置してウロキナーゼで血腫溶解を図りながら，1～2日間ドレナージを行う。内視鏡手術も局所麻酔で行うことができ，血腫の全摘と出血血管の止血も可能である。

## 脳 梗 塞○

### 1. 急性期外科治療の目的

急性期の頸動脈内膜剥離術(CEA)，血管内手術による血管形成術(PTA)，ステント留置術(CAS)の有効性について十分な科学的根拠はなく<sup>1)</sup>，バ

イパス術に関しても同様である。われわれは，梗塞巣が小さく残存脳血流が比較的保たれている症例において，神経症状改善を目的に急性期CASを試みている(Fig. 2)<sup>7)</sup>。

小脳梗塞で第4脳室の圧排のため水頭症になり意識障害が進行すると，脳室ドレナージで髄液を排除し頭蓋内圧を改善させることがある。この場合テント上下で圧較差が生じ，脳ヘルニアをきたして悪化することがあり注意を要する。

広汎な脳梗塞による脳浮腫や出血性梗塞で頭蓋内圧が亢進し意識障害が進行すると，減圧療法としての急性期外科治療が行われることがある。ただし，期待できるのは意識レベルの回復のみであり，広汎な脳梗塞による重度の神経脱落症状が後

遺する。植物状態、失外套症候群、無動無言症などで寝たきりとなり、リハビリテーションの適応にもならない可能性も考慮しなければならない。

### 2. 急性期外科治療の適応と時期

小脳梗塞においては、水頭症で昏迷など中等度の意識障害がある場合の脳室ドレナージ、脳幹部圧迫により昏睡など重度の意識障害がある場合の減圧開頭術が推奨されているが、十分な科学的根拠はない<sup>1)</sup>。

70歳未満の側大脳半球梗塞で意識障害が進行しCTで明らかな脳幹への圧迫所見があれば、24時間以内の硬膜形成を伴う外減圧術が推奨されている<sup>1)</sup>。

### 3. 急性期外科治療の方法

減圧術には外減圧と内減圧があるが、内外減圧術として併用して行うことが多い。外減圧は骨弁除去、硬膜形成で脳を頭蓋外へ張り出させて減圧を図る。内減圧は梗塞に陥り回復不可能になった脳を切除し、頭蓋内に余裕をもたせる方法である。テント切痕ヘルニアでは梗塞に陥った側頭葉を切除し、テント切痕を確認しながら陥頓した脳組織を除去することがある。

### おわりに○

「脳卒中治療ガイドライン 2004」<sup>1)</sup>で推奨される急性期外科治療は、破裂脳動脈瘤における再破裂

防止目的の発症 72 時間以内の開頭術あるいは血管内手術と、側大脳半球梗塞で意識障害が進行した症例における救命目的の発症 24 時間以内の外減圧術のみである。その他多くの急性期外科治療は有効性を示す十分な科学的根拠がないまま行われているが、有効性の検証が今後の臨床研究に委ねられている。

### 文 献○

- 1) 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，篠原幸人ほか(編)，協和企画，東京，2004
- 2) Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14, 1968
- 3) Hunt WE, Kosnik EJ: Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg* 21: 79, 1974
- 4) Drake CG: Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 68: 985, 1983
- 5) 金谷春之: 高血圧性脳出血の治療の現況: 全国調査の成績より. *脳卒中* 12: 509, 1990
- 6) Broderick J et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 38: 2001, 2007
- 7) 鈴木明文: 脳梗塞急性期の手術療法. 脳卒中治療マニュアル, 鈴木明文(編), 南江堂, 東京, p48-50, 2006

開けばわかる  
心エコー  
ポケットアトラス



## 開けばわかる心エコーポケットアトラス

監訳◆増山 理

B6変型判・236頁 2007.8. ISBN978-4-524-24771-4 定価3,990円(本体3,800円+税5%)

解剖学的位置関係と心エコー画像の見え方が理解できる好評書「Pocket Atlas of Echocardiography」の翻訳。研修医、検査技師に有用な一冊。

nkp

# 札幌市における脳卒中診療ネットワーク

中川原 譲二

中村記念病院脳神経外科 部長

## SUMMARY

札幌市における脳卒中診療ネットワークの構築は、アルテプラゼ (t-PA) 静注療法の導入を契機に、救急医療としての脳卒中診療ネットワークの形成に向けた取り組みとして開始された。札幌市脳卒中救急医療協議会の設立は、救急医療としての脳卒中診療を協議する常設機関として意義がある。加えて今後は、脳卒中地域連携バスの導入などにより地域完結的な医療としての脳卒中診療ネットワークの形成に向けた取り組みが必要と考えられる。

## はじめに

札幌市における脳卒中の救急医療については、これまで札幌市医師会内の診療科別組織である札幌市脳神経外科医会が、担当する脳神経外科系二次救急医療の一環として取り組んできた経緯がある。札幌市の脳神経外科系二次救急医療は、夜間(平日17時～翌日9時まで)および土・日・祝祭日の二次救急医療についても常時対応可能とするために、市内の13～15の施設(病院)が参加する輪番制(毎日4施設を告示)により担われてきた。しかしながら、平成17年10月に、発症3時間以内の脳梗塞に対するアルテプラゼ (t-PA) 静注療法<sup>1)</sup>の国内使用が承認されたことを契機として、「脳卒中救急医療をあらためて重点的な地域医療とし

て位置づけ、脳卒中により特化した取り組みが必要である」との認識が深まり、札幌市脳神経外科医会としても組織的に対応することが迫られた。そこで、平成18年11月に脳卒中救急医療の主たる担い手である札幌市脳神経外科医会が中心となって、札幌市医師会、行政機関、大学などの医療機関の各担当者と連携協力し、組織的な取り組みを強化する母体として「札幌市脳卒中救急医療協議会」が設立された。本稿では、「札幌市脳卒中救急医療協議会」の取り組みの現状と課題、今後の「札幌市における脳卒中診療ネットワーク」の形成に向けた取り組みなどを紹介する。

## I 輪番制による脳卒中救急医療

札幌市における脳神経外科系二次救急医療の特徴である輪番制は約20年前に発足し、平成19年10月現在、大学病院以外の13施設が参加している(図1)。このうちの4施設は、担当回数が毎週平日夜間のみ1回(2施設)、2回(2施設)と少なく、残りの比較的収容能力の大きな9施設が、平日(土曜

日を含む)と日曜・祝祭日とを別立てにした輪番を組み、毎日常に4施設が札幌市の二次救急医療当番施設として告示されている。この輪番制の実施の結果、特定の医療施設への患者の集中が回避されるとともに、当番医療施設が患者を収容できない場合には、告示外の医療施設が患者の収容を





図1 札幌市内の脳神経外科系二次救急医療施設

常に支援することも行われ、脳神経外科系の二次救急医療が市内およびその近郊地域を含む一円で迅速に提供できる体制が整えられている(表1)。札幌市ではこうした医療提供体制のインフラのうえに脳卒中により特化した救急医療を整備しようとしているが、国内のほかの大都市部における脳卒中救急医療を整備する際の一つのモデルケースとして参考になるとと思われる。

札幌市における脳卒中救急医療は、これまで脳神経外科系二次救急医療の一環として整備されるとともに、多くの施設が超急性期治療から回復期のリハビリテーションまでを含む病院完結的な脳卒中医療を提供してきた。このため、札幌市民(北海道民)には、内科系の疾患である脳卒中医療が脳神経外科系の医療施設によって担当されていることについて、脳卒中診療の緊急性からも違和感なく受け止められている。このような地域特性は、地域における脳卒中救急医療を進展させる原動力になってきたと考えられるが、脳卒中の一次予防・二次予防(維持期医療)の担い手であるかかりつけ医との連携や、回復期リハビリテーションに特化・専門化した医師や医療施設の充足が国内

表1 脳卒中救急医療(札幌方式)

- 札幌市医師会脳神経外科協会が脳神経外科系二次救急医療の一環として夜間・休日の脳卒中救急医療を担当
  - 13医療施設(病院)が輪番制を組織し、毎日4医療施設を札幌市の二次救急当番表に告示
  - 収容能力の大きな9医療施設は、毎月10~11回当番病院となり、特定の医療施設への患者の集中を回避
  - 告示医療施設が患者を収容出来ない場合には、告示外の医療施設が患者収容を支援
  - 各医療施設が急性期治療から亜急性期のリハビリりまでを含む病院完結型医療を提供
- 脳卒中救急医療により特化した体制を整備するため、札幌市脳卒中救急医療協議会を設立(平成18年11月)

のほかの地域に比較して不十分であることが問題点として上げられる。脳卒中医療については、今後、急性期医療、回復期医療、維持期(在宅)医療の機能分化と、これを円滑に継ぐ脳卒中地域連携バスを用いた診療情報の共有が重要とされるため、脳卒中の救急医療については、急性期施設間の連携をより強化するとともに、回復期~維持期医療については、病院完結的な医療から地域完結的な医療へと見直すことが必要と考えられる。

## II 札幌市脳卒中救急医療協議会の設立

平成18年11月に設立された「札幌市脳卒中救急医療協議会」のメンバー構成は、札幌市脳神経外科医会(会長, 副会長), 脳神経外科系二次救急参加病院代表, 脳神経外科系二次救急事務局代表, 大学病院(三次救急 重症脳卒中), 札幌市医師会救急医療担当理事, 札幌市消防局担当者からなる(表2)。第一回の協議会では、発症3時間以内の脳梗塞症例に対するアルテプラゼ(t-PA)静注療法について検討され、脳神経外科系二次救急参加施設では、院内態勢を整備し二次救急当番日にはできるだけ対応できるように努力することが確認された。また、市民への啓発を目的とした講演会にも積極的に取り組むことが確認され、平成19年7月には、札幌市医師会主催・札幌市共催の第199回家庭医学講座が「札幌市における脳卒中救急医療～t-PA療法の現状～」をテーマとして開催された。脳卒中医療を重点的な地域医療として位置づけ、

表2 札幌市脳卒中救急医療協議会

<ul style="list-style-type: none"> <li>●メンバー構成 札幌市脳神経外科医会 会長, 副会長 脳神経外科系二次救急参加病院代表 脳神経外科系二次救急事務局代表 大学病院(三次救急 重症脳卒中) 札幌市医師会救急担当理事 札幌市消防局担当者</li> <li>●代表 中川原雄二(中村記念病院 脳卒中センター長)</li> <li>●t-PAの使用について 脳神経外科系二次救急参加施設では、本年11月以降二次救急当番日には出来るだけ対応できるように努力する。</li> <li>●会 則 次回札幌市脳神経外科医会総会までに原案を作成する。 平成18年11月29日 第1回協議会</li> </ul>
--

脳卒中により特化した取り組みが必要であるという観点から組織された「札幌市脳卒中救急医療協議会」は、今後北海道が地域医療計画のなかで重点的事業の一つとして策定する脳卒中医療に関する計画に対しても、助言や提言を行う地域の協議機関として活動することが期待されている。

## III 札幌市におけるアルテプラゼ静注療法の実態

平成17年10月11日から保険適応となった発症3時間以内の脳梗塞症例に対するアルテプラゼ静注療法は、その有効性が明らかであるにもかかわらず、プレホスピタル(病前救護)での対応の遅れや各医療機関におけるSCUなどの脳卒中治療専用病床の24時間対応などが十分に機能していないために、治療適応がある場合でも治療が適切に実施されていない可能性がある。札幌市脳卒中救急医療協議会による平成19年7月(国内使用承認後20ヵ月間)の調査でも、各施設におけるアルテプラゼ静注療法の累積症例数には大きな開きが見られた(表3)。各施設に収容される発症3時間以内の脳梗塞症例数には、平日の日中(9時～17時)の症例も含まれるために、収容症例が各施設

表3 札幌市におけるt-PA使用状況 204例(平成19年7月10日現在)

●A病院 53例	●F病院 12例	●K病院 4例
●B病院 50例	●G病院 11例	●L病院 4例
●C病院 20例	●H病院 7例	●M病院 3例
●D病院 13例	●I病院 6例	●N病院 1例
●E病院 13例	●J病院 5例	

に平均的に分布している訳ではないが、アルテプラゼ静注療法が適応となる症例が累積症例数の上位の数施設に集中したとはいえない。したがって、上位数施設での治療症例数に比較して、下位の施設においては急性期の脳梗塞症例数に見合うだけの治療が行われていたとはいえない。当番施設において診療態勢が整わない場合には、当番施設から他施設への患者トリアージを実行しなければならず、その方法を早期に確立する必要がある。

## Ⅳ 今後の札幌市における脳卒中診療ネットワークの展望

都市部における脳卒中診療ネットワークについては、アルテプララーゼ静注療法や緊急開頭手術などを実施する救急医療としての脳卒中への対応と、急性期医療、回復期医療、維持期（在宅）医療を円滑に継ぐ地域完結的な医療としての脳卒中への対応とが、重層的に機能することが必要となる。

救急医療としての脳卒中診療ネットワークについては、急性期医療を担当する施設が輪番制を継続するなかで、各施設の機能をより明確にする必要がある。とくにアルテプララーゼ静注療法や緊急開頭手術については、当番施設であっても実施できない場合には、札幌市消防局救急指令への事前連絡を行うなり、到着した救急車内での診察と他施設への転院を決断するなり、当番施設の迅速な対応が必要となる。しかし、将来的には各施設の機能を米国における一次脳卒中センター（primary stroke center）<sup>2)</sup>と総合脳卒中センター（comprehensive stroke center）<sup>3)</sup>の推奨条件などに照らして評価し、機能分化を図ることが重要と考えられる。

一方、地域完結的な医療としての脳卒中診療ネットワークについては、脳卒中地域連携バスの

導入が必要不可欠である。現在、運用検討中の札幌市脳卒中地域連携バスは、①従来型の在院日数や治療法を規定したバスではなく、転院時の診療情報提供（医師、MSW、看護師、リハビリ技師、薬剤師がそれぞれ情報を一元的に提供）を主体としたバスとする、②急性期病院や回復期病院において入院中に使用される独自のバスには左右されず、多数の施設で使用できる、③従来型の脳卒中病型に応じたバスとは違い、機能障害のレベルに主眼を置くためすべての脳卒中病型で使用できる、④エクセルのマクロを使用したソフトとし、患者ファイルそのものだけでどこでも使用できる、といった基本的構想の下に作成されている。したがって、多くの病院や施設で共通の患者ファイルを同時に使用でき、最終的には、グループホーム・老健施設・在宅医療までの連携を目指したバスとなっている。現在、平成20年4月の運用開始に向け、急性期施設群と回復期施設群での検討会が行われている。平成20年4月の運用開始後には、地域連携のための職種別の委員会や北海道全域での運用を展開するための委員会などが活動することになる。

## Ⅴ 地域医療計画と脳卒中診療ネットワーク

平成20年4月から都道府県単位で地域医療計画が策定される。これは、地域の保険医療供給体制の適正化を地域ごとに推進することを目標とする新たな医療制度に基づくものである。地域の保険医療供給体制の適正化の目標は、地域における医療供給体制を明確にすることによって医療機関の機能分化・連携を推進し、診療ネットワークの形成によって急性期から亜急性期・回復期を経て在宅に至るまで、切れ目のない医療提供を可能にすることである。地域医療計画では、同時に医療費

の適正化計画も推進される。地域医療計画の重点的事業として、4疾病（がん、急性心筋梗塞、脳卒中、糖尿病）と5事業（小児救急医療、周産期医療、救急医療、災害医療、へき地医療）が取り上げられ、予防による発症数の抑制も数値目標として掲げられている<sup>4)</sup>。新たな医療制度のもとで、地域における脳卒中診療ネットワークの形成は、地域医療計画の達成度を評価する指標として最も相応しい事業といえることができる。

北海道の各地域における脳卒中診療ネットワー



クについて考えると、救急医療としての脳卒中診療ネットワークの形成については、郡部の広域医療圏における拠点病院の整備を前提とする広域連携として推進されることが望ましく、地域完結的な医療としての脳卒中診療ネットワークの形成については、都市部における地域保険医療供給体制

の適正化に向けた連携として推進されることが望ましい。地域医療計画では、いずれにしても医療費の適正化の観点が盛り込まれるが、国が策定する一律の医療計画とは異なり、地域の特性を十分に考慮したよりきめ細かな対応が求められる。

## おわりに

札幌市における脳卒中診療ネットワークの構築は、アルテプラゼ (t-PA) 静注療法の導入を契機として、救急医療としての脳卒中診療ネットワークの形成に向けた取り組みとして開始された。札幌市脳卒中救急医療協議会の設立は、救急医療としての脳卒中診療の実態を明らかにし、問題点を組織的に協議する常設機関としての意義があると考えられる。現在、①t-PA療法実施可能施設の公示(札幌市医師会ホームページへの掲載と日本脳卒中協会との情報共有)、②救急隊員向けの PLS (Prehospital Stroke Life Support) 講習会

の開催(日本脳卒中協会支部 主催、日本臨床救急医学会 後援)、③当番病院から他施設への患者トリアージ(札幌市消防局救急指令への事前連絡、一次搬入先救急車内での診察と転院など)、などが課題として検討されている。札幌市では、今後、救急医療としての脳卒中診療ネットワークの形成のに向けた取り組みに加えて、脳卒中地域連携パスの導入により、地域完結的な医療としての脳卒中診療ネットワークの形成に向けた取り組みが進むものと考えられる。



## 参考文献

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al : for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group : Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke, 37 : 1810-1815, 2006.
- 2) Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, et al : for the Brain Attack Coalition. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. JAMA, 238 : 3102-3109, 2000.
- 3) Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, et al : for the Brain Attack Coalition : Recommendations for Comprehensive Stroke Centers : A Consensus Statement From the Brain Attack Coalition. Stroke, 36 : 1597-1616, 2005.
- 4) 4 疾病 5 事業 こと の 医療 体制 について、日本医師会 (<http://www.med.or.jp/doctor/iryohou/renkei.html>)

# 逆紹介／返送

の実際

## 脳卒中（脳梗塞）罹患後の管理

札幌市・中村記念病院脳神経外科診療本部長

脳卒中センター長

中川原譲二

### ◇脳梗塞再発予防と危険因子の管理

最近の脳梗塞の急性期治療においては、TPA静注療法に代表される超早期治療法やstroke care units (SCU)の整備による早期離床・早期リハビリテーション（以下、リハビリと略）の開始などが積極的に取り入れられている。こうした治療環境の改善によって、脳梗塞自体が軽症化するとともに急性肺炎などの合併症が減少し、在宅復帰率も70～80%と向上している。

また、新たな地域医療計画のもとで、地域の医療施設の機能分化が進みつつあり、脳梗塞を罹患した患者のかかりつけ医への逆紹介や返送が、今後ますます増加するものと考えられる。

脳梗塞罹患後の管理では、再発予防が最重要目標となるため、再発予防については診療情報・診療計画の共有に基づく病診連携の促進が必要となる。また、必要に応じて通所リハビリ等を利用してADL（日常生活動作）やQOLを維持することも、長期的には再発

予防に役立つ。

脳梗塞の再発予防では、生活習慣の改善と薬物治療による危険因子の管理に加えて、抗血小板療法や抗凝固療法の継続が中心的役割を果たすが、特に危険因子については、より厳格な管理が求められる。

日本人の脳梗塞に関する最近の観察研究（J-MUSIC）によると、病型別にみた代表的危険因子の頻度は、ラクナ梗塞では高血圧・68%、2型糖尿病・26%、高脂血症・19%、心房細動・4%、アテローム血栓性脳梗塞では高血圧・66%、2型糖尿病・30%、高脂血症・19%、心房細動・7%、心原性脳塞栓症では高血圧・45%、2型糖尿病・16%、高脂血症・9%、心房細動・76%と報告されており、これらの危険因子の厳格な管理を前提として、抗血小板療法や抗凝固療法を継続することがきわめて重要である。

高血圧の管理が不十分な状態での抗血小板療法や抗凝固療法は、脳出血を助長しかねない。最近の脳出血例の15%前後の症例において、抗血小板療法や抗凝固療法の



継続が確認されており、高血圧などの危険因子の管理については十分な注意を払う必要がある。

#### ▽長期管理の目標とポイント

- 脳梗塞の再発を防ぐこと
- 生活習慣の改善と薬物治療により、危険因子を厳格に管理すること
- 抗血小板療法や抗凝固療法を継続すること
- 必要に応じて通所リハビリ等を利用してADLやQOLを維持すること

- 脳出血の発症を予防すること

これらの管理目標を達成するためには、各治療方法に関して治療ガイドラインなどに記載されたエビデンスレベル、推奨レベルとともに最新のエビデンスを参照し、個々の症例に応じた再発予防のための診療計画を立て、定期的な再評価することが重要である。

#### ◇実際の管理の方法

##### (1) 高血圧の管理

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、脳梗塞の再発予防

では、降圧療法が推奨される(グレードA)とされている。また、「日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2004」では、脳血管障害を合併する高血圧の慢性期(発症1カ月以降)の降圧については、降圧薬としてCa拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、利尿薬などが推奨され、降圧の一次目標(治療開始2〜3カ月)は150/95mmHg未満、最終目標(治療開始数カ月以降)は140/90mmHg未満とされ、緩徐な降圧が重要であり、臨床病型や脳循環不全症状に留意するとされている。

最近の降圧薬に関する大規模臨床試験において、Ca拮抗薬とARBの再発予防効果が比較検討されているが、ARBがより優れているとする研究結果がいくつか報告され、急性期からARBと少量の利尿薬を併用する症例が増加している。

また、降圧の達成目標については、朝食前の家庭血圧の値が重視され、脳梗塞であっても主幹動脈に閉塞性病変がなければ、原則として130/80mmHgを目指すことが推奨される。

##### (2) 2型糖尿病の管理

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、再発予防に糖尿病のコントロールが推奨される(グレードC1)。しかしそれにより脳卒中再発が予防可能か否かは十分な科学的根拠がないとされている。

しかし、その後、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンを用いたPROactive試験の結果が報告され、脳梗塞を含む心血管疾患合併のハイリスク2型糖尿病症例における本剤の脳梗塞発症抑制効果(相対リスクを47%減少)が明らかとなった。

脳梗塞発症の2型糖尿病症例の内服治療では、食後過血糖改善薬やSU剤に先行してピオグリタゾン15〜30mgが投薬される症例が増えている。2型糖尿病のコントロール指標としてはHbA<sub>1c</sub>値が用いられ、最終目標として6.0%以下を目指すことが推奨される。

##### (3) 高脂血症の管理

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、脳卒中中の再発予防に高脂血症のコントロールが推奨されるが、脳卒中予防に有効か否かは未だ十分な科学的根拠はない(グレードC1)とされている。

一方、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007」では、疾患の一次予防、二次予防に関して、リスク別脂質管理目標値が設定され、脳梗塞の合併は一次予防のカテゴリIIIとされ、脂質管理目標値は、LDLコレステロール120mg/dl以下、HDLコレステロール40mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl以下とされている。

しかし、その後、HMG-CoA還元酵素阻害薬(アトルバスタチン)を用いたSPARCL試験の成績が報告され、スタチンによる脳梗塞の二次予防効果が明らかとなり、高脂血症を合併する脳梗塞患者に対して、ストロングスタチンが積極的に投薬されるようになっていく。

高脂血症のコントロール指標としてはLDLコレステロール値が重視され、120mg/dl以上ではピバスタチン10mg、アトルバスタチン10mg、ロスバスタチン2.5mgなどが投薬される。