

Table 2 非心原性脳梗塞・TIA に対する抗血小板剤療法¹⁾

非心原性脳梗塞, TIA 患者に再発リスク, 他の血管イベントを減少させるために抗凝固療法よりも抗血小板療法が推奨される (Class I, エビデンスレベル A)
アスピリン (50 ~ 325 mg/day) 単剤, アスピリンと徐放性ジピリダモールもしくはクロピドグレル単剤が初期治療として考えられる (Class I, エビデンスレベル A)
アスピリンと徐放性ジピリダモール併用療法はアスピリン単剤より推奨される (Class I, エビデンスレベル B)
アスピリンとクロピドグレル併用療法はアスピリン単独より有用である可能性がある (Class II b, エビデンスレベル B)
脳梗塞, TIA 患者でクロピドグレルにアスピリンを追加することは出血のリスクが増加するため, ルーチンには推奨できない (Class III, エビデンスレベル A)
アスピリンアレルギーの患者にはクロピドグレルが有効である (Class II a, エビデンスレベル B)

1) 非心原性の TIA

非心原性の軽症脳梗塞もしくは TIA 患者に対しては, 抗血小板薬の投与が勧められる (class I, エビデンスレベル A)。2008 年に発表された ASA のガイドラインアップデート版では, Table 2 のごとく, その内容, 投与量について記載されている¹⁾。注意すべき点としては, 2006 年に発表された ASA ガイドラインでは, アスピリン+クロピドグレル併用療法は安全であると記載されていたが, CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) Trial でアスピリン+クロピドグレル併用群がアスピリン単独群と比較し, 中等度の出血合併症リスクが高かった³⁾。この結果を反映して, 2008 年のアップデート版では安全性についての記載は削除されている¹⁾。未承認の薬剤があることや, 投与量が多いことなどから, 本邦のガイドラインでは「現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上, 最も有効な抗血小板療法 (本邦で使用可能なもの) はアスピリン 75 ~ 150 mg/日, チクロピジン 200 mg/日 (以上グレード A) およびシロスタゾール 200 mg/日, 2 分服 (グレード B) である」と記載されている。

なお, 2006 年の ASA ガイドラインでは「アスピリン内服にもかかわらず脳梗塞を発症した患者にアスピリンを増量することでさらなる効果が得られるか」, または「アスピリン内服中にイベントを発症した患者の単剤, 多剤併用療法」などに

関する研究はないとされている。最近では, アスピリンと徐放性ジピリダモールもしくはクロピドグレルとの併用療法が, 軽症脳梗塞や TIA 患者の脳卒中リスクを減少させる可能性も報告されている^{17,45)}。しかしながら, 本邦での BAT (Bleeding with Antithrombotic Therapy) Study で単剤投与群と比較した場合, 抗血小板薬多剤投与群のほうが出血イベントと頭蓋内血管イベントを有意に上昇させる結果となった⁴⁰⁾。以上の結果より, アスピリン+クロピドグレル併用療法に関しては, 脳卒中発症リスクを軽減させる可能性はあるが, 出血のリスクも十分考慮すべきである。

2) 頸動脈, 椎骨動脈病変への対応

病側頸動脈に高度狭窄 (70 ~ 99%) を有する発症 6 カ月以内の脳梗塞, TIA 患者に対しては, 術者の周術期合併症が 6% 未満であれば頸動脈内膜剥離術が推奨されている (class I, エビデンスレベル A)。また, 病側頸動脈に中等度狭窄 (50 ~ 69%) を有する場合は, 年齢や性別, 合併症, 症状の重症度といった患者特有の背景に応じて, 頸動脈内膜剥離術が推奨される (class I, エビデンスレベル A)。なお AHA のガイドラインでは, 脳梗塞, TIA 患者で頸動脈内膜剥離術の適応と判断された場合, 2 週間以内に施行することが勧められている (class II b, エビデンスレベル B) が, わが国のガイドラインでは, 「脳梗塞急性期に頸動脈内膜剥離術を行うことは, 十分な科学的根拠はない (グレード C1)」と記載されている。

なお、外科治療が困難な症例などについては、ステント留置術も考慮される。本邦でも2008年4月より経皮的頸動脈ステント留置術が正式に保険収載された。本邦のガイドライン2004では「内頸動脈狭窄に対し経皮的血管形成術/ステント留置術を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)」と記載されている。

頸動脈内膜剝離術と頸動脈ステント留置術の比較試験が報告されている。SUPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) Trialでは、頸動脈内膜剝離術ハイリスク群(心疾患合併、重症呼吸器疾患合併、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、放射線治療歴、頸動脈内膜剝離術後の再狭窄、81歳以上の患者)に対し内膜剝離術とステント留置術の比較を行ったところ、30日後の死亡、脳卒中、心筋梗塞の発症率と1年後の病側脳卒中の発症率に有意差は認めず、3年後のイベント発症率でも有意差は認めなかった^{11,46)}。また、症候性頸動脈病変に対する頸動脈内膜剝離術と頸動脈ステント留置術の30日間の脳梗塞、死亡率を比較したSPACE (Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy) Studyでは、頸動脈ステント留置術が頸動脈内膜剝離術に劣るということはないとされた³⁶⁾。最近のメタアナリシスによると、症候性頸動脈病変に対する頸動脈内膜剝離術と頸動脈ステント留置術には、明らかな有意差はなかった¹⁰⁾。しかし、その後の追跡調査やサブ解析の結果、SPACE studyでは68歳以上の症例では頸動脈ステント留置術の合併症が高く(2.7% versus 10.8%)、2年後の追跡調査では、血管評価方法が超音波であった影響も考えられるが、治療血管の再狭窄率が内膜剝離術群と比較し有意に高いと報告されている^{8,38)}。

頭蓋外椎骨動脈病変と頭蓋内血管病変に対しては、AHAのガイドラインによると、内科的治療(抗血栓療法、スタチン製剤、その他のリスクファクターに対する治療)にもかかわらず症状を有する場合における血管内治療についても記載されているが、現在のところ有効性を示す十分なエビデンスはない。

3) 心原性のTIA

心疾患が原因の軽症脳梗塞およびTIAに対しては、ワルファリン内服が勧められる。

原因として最も多い非弁膜症性心房細動(NVAF: non-valvular atrial fibrillation)症例に対しては、international normalized ratio (INR)で2.0~3.0の範囲でのコントロールが目標とされる(class I, エビデンスレベルA)。ただし、70歳以上の症例に対しては、本邦のガイドラインでは「やや低用量(INR 1.6~2.6)が推奨され(グレードB)、出血性合併症を防ぐためINR 2.6を超えないことが推奨される(グレードB)」とされている。なお、抗凝固療法を行えない患者に対しては、アスピリンが推奨される(class I, エビデンスレベルA)。

また、リウマチ性心臓病、拡張型心筋症、人工弁などを有する症例にはINR 2.0~3.0でのコントロールが推奨されている(グレードA)。

IV. おわりに

以上、無症候性脳梗塞および軽症脳梗塞・TIAに関して、最近の知見を含め、その概念と治療方針について記載した。

無症候性脳梗塞はそれ自体、その後の症候性脳卒中の危険因子となりうること、および軽症脳梗塞やTIAは発症後早期に脳梗塞を発症する頻度が高く、直ちに対策を講じる必要があることを認識しなければならない。特にTIAは、症状は消失するものの、まさに脳梗塞が発症しようとしている状態であることを患者に説明し、直ちに病態評価を行い、個々の病態に応じて再発予防、完成型脳卒中の予防を行うことが重要と考えられる。

文 献

- 1) Adams RJ, Albers G, Albers MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH, American Heart Association, American Stroke Association: Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 39: 1647-1652, 2008

- 2) Alberts GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG ; TIA Working Group : Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med* **347** : 1713-1716, 2002
- 3) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey CJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ ; CHARISMA Investigators : Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354** : 1706-1717, 2006
- 4) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K : Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality : a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **15** : 57-63, 2006
- 5) Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM ; Oxford Vascular Study : Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke : implications for public education and organisation of services. *BMJ* **328** : 326-328, 2004
- 6) Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn CH, Scott JN, Demchuk AM ; VISION Study Group : Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology* **65** : 513-517, 2005
- 7) Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benjamin EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshita M, D'Agostino RB Sr, DeCarli C, Wolf PA : Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* **39** : 2929-2935, 2008
- 8) Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stinglele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O : Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years : a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* **7** : 893-902, 2008
- 9) Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM : Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* **65** : 371-375, 2005
- 10) Gurm HS, Nallamothu BK, Yadav J : Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease : a meta-analysis. *Eur Heart J* **29** : 113-119, 2008
- 11) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE ; SAPHIRE Investigators : Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **358** : 1572-1579, 2008
- 12) Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP : The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack : a population-based study. *Neurology* **62** : 2015-2020, 2004
- 13) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S : Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* **284** : 2901-2906, 2000
- 14) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk, after transient ischemic attack. *Lancet* **369** : 283-292, 2007
- 15) Johnston SC, Sidney S : Validation of a 4-point prediction rule to stratify short-term stroke risk after TIA. *Stroke* **36** : 430, 2005
- 16) Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ ; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators : Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* **113** : 555-563, 2006
- 17) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM ; FASTER Investigators : Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* **6** : 961-969, 2007
- 18) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, Gent M, Rothwell P, Sacco RL, Liu RC, Boden-Albala B, Horwitz RI : The stroke prognosis instrument II (SPI-II) : a clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke* **31** : 456-462, 2000
- 19) Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL : Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* **30** : 1174-1180, 1999
- 20) Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP : Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* **36** : 720-723, 2005
- 21) Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM : Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* **62** : 569-573, 2004
- 22) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Ebihara I, Koide H : Silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetic nephropathy. Effects of antiplatelet drug diltiazem dihydrochloride. *Diabetes Metab Res Rev* **21** : 39-43, 2005
- 23) 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. pp78-94
- 24) Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Pont-Sunyer C, Cuccurella G, Roquer J : Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* **39** : 1717-1721, 2008
- 25) Ovbiagele B, Cruz-Flores S, Lynn MJ, Chimowitz MI ; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group : Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis. *Arch Neurol* **65** : 733-737, 2008
- 26) Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH : Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnor-

- malities in community dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* **28** : 1158-1164, 1997
- 27) Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabín J : Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* **35** : 2313-2319, 2004
 - 28) Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM : Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* **38** : 1482-1488, 2007
 - 29) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z : Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study : Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* **370** : 1432-1442, 2007
 - 30) Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z : A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack. *Lancet* **366** : 29-36, 2005
 - 31) Rothwell PM, Warlow CP : Timing of TIAs preceding stroke : time window for prevention is very short. *Neurology* **64** : 817-820, 2005
 - 32) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T ; American Heart Association ; American Stroke Association Council on Stroke ; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention ; American Academy of Neurology : Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke : co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* **37** : 577-617, 2006
 - 33) Sciolla R, Melis F ; SINPAC Group : Rapid identification of high-risk transient ischemic attacks : prospective validation of the ABCD score. *Stroke* **39** : 297-302, 2008
 - 34) Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, Kajimoto Y, Tsujino T, Hakui N, Matsumoto M, Hori M : A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes. *Diabetologia* **45** : 188-194, 2002
 - 35) Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Yamaguchi T, Okudera T : Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). 1. Design and results at enrollment. *Cerebrovasc Dis* **24** : 202-209, 2007
 - 36) SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W : 30 day results from the SPACE trial of stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* **368** : 1239-1247, 2006
 - 37) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M : Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke* **26** : 380-385, 1995
 - 38) Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J ; SPACE investigators, Bruckmann H, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Zeumer H, Hacke W : Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty : a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* **7** : 216-222, 2008
 - 39) 瀧澤俊也, 奥寺利男, 篠原幸人 : 無症候性脳梗塞の経時的変化, 危険因子とその予後に関して. *脳卒中* **26** : 657-660, 2004
 - 40) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K ; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group : Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* **39** : 1740-1745, 2008
 - 41) Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P, Karandreas N, Zambelis T, Zakopoulos N, Vassilopoulos D : Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack : a hospital-based case series study. *Stroke* **37** : 2892-2897, 2006
 - 42) 上村和夫 : 6指-2無症候性脳血管障害の病態と対策に関する研究. pp606-608 (国立循環器病センター運営部編 : 平成8年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集. 国立循環器病センター, 大阪, 1997)
 - 43) Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM : Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* **33** : 21-25, 2002
 - 44) Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ : Silent brain infarcts : a systematic review. *Lancet Neurol* **6** : 611-619, 2007
 - 45) Verro P, Gorelick PB, Nguyen D : Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA : a meta-analysis. *Stroke* **39** : 1358-1363, 2008
 - 46) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K ; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351** : 1493-1501, 2004

海外視察報告：

オーストラリアの脳卒中救急医療体制について

—メルボルン市 Austin Hospital 訪問—

峰松 一夫¹⁾⁴⁾ 上原 敏志¹⁾⁴⁾ 古賀 政利¹⁾⁴⁾
 岡田 靖²⁾⁴⁾ 長谷川泰弘³⁾⁴⁾

Key words : Acute stroke care, Australia, Stroke unit, Ambulance service
 (脳卒中 31 : 45—48, 2009)

はじめに

平成 19 年 10 月 29 日, 30 日に, 本研究班主任研究者の峰松, 分担研究者の長谷川, 岡田, 上原, 中央事務局担当の古賀の 5 人が, オーストラリアの脳卒中分野の中心的立場にある Geoffrey A Donnan 教授が所属する Austin Hospital (メルボルン市) を視察した。Donnan 教授は, メルボルン大学の神経内科教授, Austin Health 神経内科部長であり, オーストラリアの脳卒中研究を統括する National Stroke Research Institute の責任者である。また, 2006 年から WHO が承認する唯一の脳卒中医療学術団体である世界脳卒中機構 (World Stroke Organization, WSO) の理事長に就任し, 脳卒中分野の世界的第一人者として活躍している。

まず, Austin Hospital で rt-PA 静注療法を施行した代表症例の画像所見を見ながら, 血管放射線科医を含めたスタッフとディスカッションを行った。その後, Stroke Care Unit (SCU) や Emergency Department (ED) を見学した。また, 2 日間にわたってミーティングを行い, 脳卒中の救急医療体制, rt-PA 静注療法の現状, SCU, 脳卒中医療の質の評価システム, 地域医療連携などについて, 日本とオーストラリアの共通点や相違点を中心に活発な意見交換を行った。

1. Austin Hospital について

Austin Hospital は, メルボルン大学の teaching public hospital であり, メルボルン市内の北東部に位置するハイデルベルグ地区にある。歴史の古い病院であるが, 2005 年に立て替えられた新しくてきれいな病院であった。全病床約 700 床のうち 400 床が急性期用ベッドである。Neurosciences & Vascular Surgery 部門は 6 階にあり, Stroke Ward, Epilepsy Unit, Neurology Ward, Neurosurgery, Vascular Surgery Ward, Vascular Laboratory などがすべて同じフロアに配置され, 非常に機能的であった。

2. 救急医療体制

a) Ambulance Service

メルボルン市内医療圏 (人口約 38.8 万人) では, Melbourne Metropolitan Ambulance Service があり, その地域で発症した脳卒中患者の約 9 割は Austin Hospital, Royal Melbourne Hospital, Northern Hospital のいずれかに救急搬送され, うち約 6~7 割は Austin hospital に搬送される。3 つの病院はいずれも public hospital である。Austin Hospital と Royal Melbourne Hospital は rt-PA 静注療法が可能な総合脳卒中センターである。一方, Northern Hospital は, 多職種チームによる stroke unit care を行っているが rt-PA 静注療法は行っていない。

救急車要請から ED での最初の医学的評価 (first medical assessment) までの時間短縮に関連する因子を明らかにするために, この医療圏で 6 カ月の前向き

¹⁾ 国立循環器病センター

²⁾ 国立病院機構九州医療センター

³⁾ 聖マリアンナ医科大学

⁴⁾ 「脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と
 監査システム開発に関する研究」班
 (2008 年 7 月 18 日受付, 2008 年 7 月 27 日受理)



写真1 Austin Hospital の玄関にて(右から3人目が Donnan 教授)

観察研究を行っており、今回その結果が報告された。救急車要請から現場到着までの時間の中央値は12分、救急車の現場到着から現場出発までの時間が16分、現場出発から病院到着までの時間が15分、病院到着から最初の医学的評価までの時間が20分であった。我々の救急体制から考えると、病院到着から最初の医学的評価までに20分もかかっていることには少し違和感があった。神経内科医不足など医療資源の問題もあり、初めにED医師、看護師がトリアージし、脳卒中専門医に連絡をとるシステムで、救急隊と脳卒中専門医の間にはダイレクトラインは使用されていなかった。しかし、救急隊が現場で脳卒中と認識すること(paramedic stroke recognition)と救急隊が病院へ事前報告すること(hospital prenotification)により、病院到着から最初の医学的評価は中央値33分(幅17~76分)から10分(5~20分)まで著明に短縮していた。医療資源を有効に利用する工夫、救急隊への脳卒中教育、救急隊と脳卒中専門医の連携が重要であった。

b) Emergency department (ED) での診療体制

救急患者がEDに到着すると、まず、ED teamが、1) トリアージ、2) ED コンサルタントもしくは入院医事係への連絡、3) 呼吸・循環の管理、静脈確保、採血、心電図、緊急頭部CT、神経学的初期評価、バイタルチェックを行う。救急隊からの事前情報もしくはEDでの評価で、1) 発症2時間半以内、2) 顔面麻痺、上下肢麻痺、構音障害などの持続する明らかな症状を認め、3) 既存の重度障害がないことが確認され次第、acute stroke teamが呼ばれる。Acute stroke teamは、

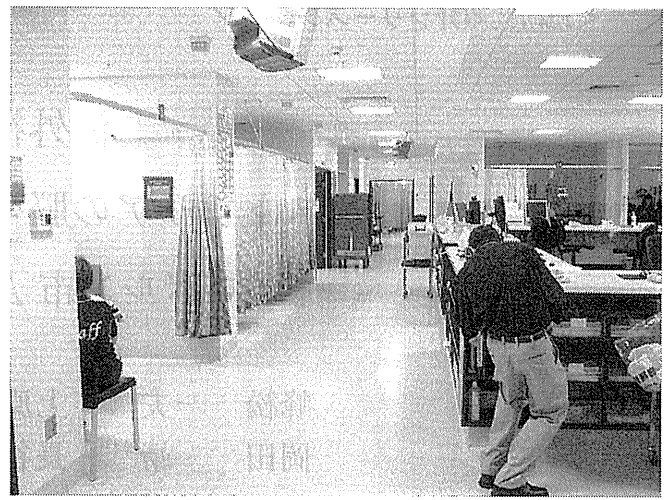


写真2 Emergency Department (ED)

医師、臨床試験専任看護師、脳卒中リエゾン看護師などから成る。Acute stroke teamは、1) 臨床診断、2) 発症時間の決定、3) 脳卒中重症度の評価(NIHSSを用いて)、4) 放射線科医と協力したCT所見の再評価、5) rt-PA 適応の検討、6) 治療の決定を行う。t-PA 静注療法施行が決定すれば、ED teamがrt-PA 静脈内投与を行う。

c) rt-PA 静注療法の現状

2007年1月1日から10月25日までの間に、Austin HospitalのSCUには、606例の入院があり、そのうち、虚血性脳卒中は343例(57%)であった。Acute stroke teamが呼ばれたのは175例、そのうち、74%が脳卒中もしくは一過性脳虚血発作であり、35例にrt-PA 静注療法を施行したとのことであった。すなわち、虚血性脳卒中入院患者の約10%にrt-PA 静注療法を施行したことになる。rt-PA 静注療法を施行例の平均年齢は73歳であった。

3. 看護師の役割

脳卒中急性期医療に係わる看護師として、ED専任、SCU専任、治験専任および脳卒中リエゾン看護師がいる。今回、リエゾン看護師からのプレゼンテーションがあった。脳卒中リエゾン看護師の役割は、ED入室から退院および脳卒中予防クリニックでのフォローまでの患者ケアの調整を行うことである。EDでは、急性期脳卒中チームの一員として、1) 頭部CTの依頼、2) 救急隊へのフィードバックと教育、3) 発症時刻、既往歴、内服薬の内容、発症前の状態など確認するための家族への問診、4) ED専任看護師の支援などを行う。その



写真3 Stroke care unit

後, acute stroke team の多職種間の調整, 脳卒中データベースの登録やデータ収集, 患者・家族への脳卒中教育や支援, リハビリや退院先の調整, 退院後の脳卒中予防クリニックでのフォローなどを行う。さらに後述する退院後の早期在宅リハビリプログラムにも関わっていた。その業務は多岐にわたり, 多職種によるチーム医療が重要な脳卒中医療において様々な役割・機能を有機的につなぎあわせ, その質を保っていくために不可欠となっていた。脳卒中急性期医療における看護師の役割は非常に大きく, また, そのシステムが確立されていることはとても興味深かった。この点は, わが国における脳卒中救急医療体制の構築を行う上で, 非常に参考になると思われた。

4. 脳卒中地域医療連携

Austin Hospital では, 虚血性脳卒中患者 343 例の平均在院日数は 7 日, 自宅退院率が 38%, リハビリ施設への転院が 38%, nursing home への入所が 10%, 死亡が 13% (致命的な脳卒中患者に対する palliative care 病棟があり, そこでの死亡も含まれている) とのことだった。Palliative care 病棟があるのには驚いた。若年者など特別な社会的背景がある場合には, 公的病院に長期入院し半年以上にわたるリハビリを受けることもあるが, リハビリ施設でのリハビリ期間は公的に 4 週間しか認められておらず, その後はボランティアなどコミュニティーベースの様々な取り組みの中でリハビリが実施されていた。また, 軽症者を中心に早期の自宅退院と ADL 訓練を促す早期在宅リハビリプログラムが実施されていた。急性期病院入院中の多職種会議

でリハビリの適応がないと判断された場合には nursing home に移ることが多く, 重症者に対する在宅での介護はあまり行われていなかった。ただし, 公的機関が中心となり, 脳卒中医療およびリハビリ, 介護が行われており, 協力連携体制を構築しやすい環境があった。

5. オーストラリアの脳卒中診療形態モデル

オーストラリアでは, National Stroke Unit Program が進められ, SU を含めた医療体制が整えられつつある。SU は「脳卒中専門チームが, その急性期にその専門性を集中させることのできるよう, 特定された病棟」と定義され, その構造 (structure) と過程 (process) によって, 高度の診療も可能な SU (カテゴリー A) から初期診断だけを行って近隣の SU に転送する施設 (カテゴリー D) まで, 4 つに分けてこれらを認証し, その結果を監査する hub and spoke 型の診療形態を提唱している。

オーストラリアでは, 脳卒中急性期病院の約 23% が SU を有している。一般病棟に比して SU 病棟では, エビデンスに基づいて選んだ治療プロセスの遵守率が高く, プロセスの遵守率は転帰良好と関連していたという。

2007 年 3 月～6 月にかけて, 脳卒中医療の質を評価する National Stroke Audit を実施している。2004 年に実施した National Stroke Survey に関係した 338 の Acute Public Hospital のうち, 281 病院 (83%) が Audit に参加した。調査は, スタッフ, 設備, 検査, 治療, 教育など 8 セクションに分かれた合計 42 の質問からなり, WEB サイトから入力する自己申告形式であった。自己申告形式のため, 信頼性に欠けるのではないかという懸念を少し感じた。

最後に

ようやくわが国でも, 2005 年 10 月に, 発症 3 時間以内の脳梗塞に対する血栓溶解療法 (rt-PA 静注療法) が認可され, 脳卒中救急医療体制の抜本的再構築が不可欠となっている。また, 多職種の専門家によるチーム医療と地域での脳卒中医療ネットワーク構築の必要性が叫ばれている。

世界に先駆けて rt-PA 静注療法を認可した米国では, ブレイン・アタック連合 (Brain Attack Coalition) によって, rt-PA 静注療法を行うための専門施設として一次脳卒中センター (Primary Stroke Center,

PSC)を整備する必要性が論じられ, その備えるべき必要条件が提示された. この条件をもとに, 病院機能評価機構である Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)が, PSC の認証を行い, 脳卒中救急医療の質の向上に取り組んでいる. 昨年, 我々は, JCAHO および代表的な PSC である ノースウェスタン記念病院を視察した. rt-PA 静注療法に関して先行する米国は良い手本になると思われたが, 医療保険制度や急性期以降の医療体制などわが国と異なる点も多かった.

一方, 今回視察した国民皆保険制度をもつオーストラリアの脳卒中医療体制は, わが国の医療体制により

近いと感じた. 施設の構造 (structure) と過程 (process) によって 4 つのカテゴリーに分けてこれらを認証しているオーストラリアの診療形態モデルは, わが国における脳卒中救急医療体制の抜本的再構築を行う上で非常に参考になると思われる.

謝辞

本論文は, 厚生労働科学研究費補助金平成 18 年度循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する研究 (主任研究者 峰松一夫)」の援助により作成された.

Abstract

Acute stroke care system in Australia: —A visit to Austin Hospital—

Kazuo Minematsu, M.D.^{1,4)}, Toshiyuki Uehara, M.D.^{1,4)}, Masatoshi Koga, M.D.^{1,4)},
Yasushi Okada, M.D.^{2,4)} and Yasuhiro Hasegawa, M.D.^{3,4)}

¹⁾National Cardiovascular Center

²⁾National Hospital Organization Kyushu Medical Center

³⁾St. Marianna University School of Medicine

⁴⁾Project for Stroke Care System Remodeling in Japan (PSCSR) Group

In Japan, intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) was approved in 2005. A drastic reconstruction of the medical service system for acute stroke is therefore urgently needed. We had an opportunity to visit Austin Hospital, Melbourne, which is a representative acute stroke hospital in Australia. We obtained useful information concerning the acute stroke care system, inter-hospital cooperation, and evaluation system for the quality of acute stroke care, during this visit. It appeared that the stroke care system in Australia, where the health-insurance system covers all of the citizens, is similar to that in Japan.

(Jpn J Stroke 31: 45—48, 2009)

TIA 発症後早期の診断と治療の重要性

上原敏志, 峰松一夫

UEHARA Toshiyuki, MINEMATSU Kazuo
国立循環器病センター内科脳血管部門

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は, 従来考えられていた以上に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高いことが (90 日以内に 15~20%, うち約半数が 2 日以内), 最近の研究により明らかになった. TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニックや 24 時間体制で TIA 患者を受け入れる診療体制を構築し, TIA 後早期に診断・治療をおこなえば, その後の脳卒中発症リスクが大幅に抑制されるとの報告も海外から相ついでいる. 本稿では, TIA 発症後早期の診断・治療の重要性について論じる.

Key Words

一過性脳虚血発作, 脳卒中, 拡散強調画像, 救急医療, ABCD²スコア

はじめに

近年の画像診断の進歩, とくに MRI 拡散強調画像 (DWI) の応用により, 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) を含めた急性虚血性脳卒中の診断力が大幅に向上した^{1)~3)}. TIA は従来, “24 時間以内に消失する, 虚血による一過性の神経症状” と定義されていたが, 2002 年, 米国 TIA ワーキンググループ²⁾は, 「神経症状がより短期間, 典型的には 1 時間以内に消失し, かつ画像上脳梗塞巣が認められないもの」とする新しい定義を提案し, 2006 年の AHA/ASA “脳梗塞および TIA 患者の再発防止のためのガイドライン” にもこの定義が記載された³⁾.

最近の研究により, TIA は, 従来考えられていた以上

に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高いことが明らかにされている^{4)~6)}. また, TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニック, 24 時間体制で TIA を受け入れるシステムなどの新しい診療体制により TIA 後早期に診断・治療をおこなえば, 脳卒中発症リスクが劇的に改善することも報告されている^{9)~11)}.

本稿では, 過去の文献を紹介しながら, TIA 発症後早期の診断と治療の重要性について述べる.

1 TIA 発症後早期の脳卒中発症リスク (表 1)

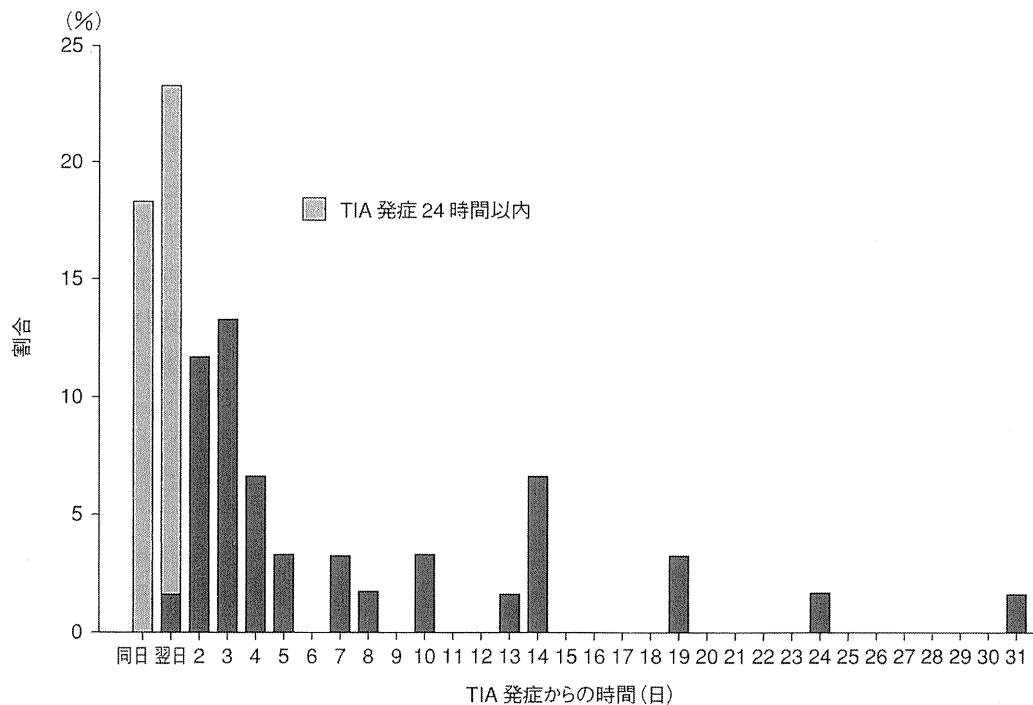
Johnston ら⁴⁾は, Northern California にある 16 病院の救急部を 1 年間に受診した 1,707 例の TIA 患者につい

表① TIA 発症後早期の脳卒中発症リスク

報告者	報告年	脳卒中発症リスク
Johnston SC <i>et al</i> ⁴⁾	2000	10.5% (90 日)
Hill MD <i>et al</i> ⁷⁾	2004	1.4% (2 日), 6.7% (30 日), 9.5% (90 日)
Giles MF <i>et al</i> (メタ解析) ⁸⁾	2007	5.2% (7 日)
Wu CM <i>et al</i> (メタ解析) ⁶⁾	2007	3.5% (2 日), 8.0% (30 日), 9.2% (90 日)*
Chandratheva A <i>et al</i> (OXVASC) ¹²⁾	2009	1.2% (6 時間), 2.1% (12 時間), 5.1% (24 時間)

OXVASC : Oxford Vascular Study

* : 能動的研究に限った解析では, 90 日以内の脳卒中発症リスクは 15~20%でその約半数は 2 日以内



図① TIA 後 1 ヶ月以内に脳卒中を発症した全患者における TIA 発症から脳卒中発症までの時間 (Chandratheva A *et al*, 2009¹²⁾より引用)
TIA 後 24 時間以内の脳卒中発症率は 5.1%であり, 1 ヶ月以内発症の 42%を占めていた.

て検討した結果, 90 日以内の脳卒中発症率は 10.5%であり, その半数は最初の 2 日間に生じたと報告している. Hill ら⁷⁾は, カナダのアルバータ州の全住民を対象とした行政データベースを用いた検討により, TIA の頻度は 10 万人あたり 68.2 人で, 脳卒中発症率は 2 日, 30 日, 90 日以内でそれぞれ 1.4%, 6.7%, 9.5%であったと述べている. 18 件のコホート研究の合計 10,126 人の TIA 患者についてのメタ解析では, TIA 発症後 7 日以内の脳卒中発症率は 5.2% (0%~12.8%) であった⁸⁾. TIA 発症後の脳卒中発症リスクを検討した 11 件の観察研究のメタ解析によると, TIA 発症後 2 日, 30 日, 90 日以内の脳卒

中発症率はそれぞれ 3.5%, 8.0%, 9.2%であった. 行政データベースを用いた受動的研究ではなく, 医療スタッフが直接面談によって追跡調査をおこなった能動的研究に限って解析をすると, TIA 発症後 90 日以内の脳卒中リスクは 15~20%でその約半数は 2 日以内であった⁶⁾. 英国オックスフォードシャー州での一般住民を対象とする前向き観察研究 Oxford Vascular Study (OXVASC) で, より早期の脳卒中リスクが検討された. その結果, TIA 後の脳卒中発症率は 6 時間以内が 1.2%, 12 時間以内が 2.1%, 24 時間以内が 5.1%であり, 24 時間以内の発症が, 1 ヶ月以内の発症の 42%を占めていた (図①)¹²⁾. 以上

表② ABCD²スコア
(Johnston SC *et al.*, 2007¹⁵⁾より引用)

A (Age)	60 歳以上	1 点
B (Blood pressure)	収縮期血圧 140 mmHg \geq and/or 拡張期血圧 \geq 90 mmHg	1 点
C (Clinical features)	片側脱力	2 点
	脱力を伴わない言語障害	1 点
D (Duration)	60 分以上	2 点
	10~59 分	1 点
D (Diabetes)	糖尿病あり	1 点

のように、TIA 発症後ごく早期の脳卒中リスクは従来考えられていた以上に高い。

TIA 発症後は、脳卒中のみならず心血管イベント発症のリスクも高い。ある大規模研究によると、TIA 患者の 2.6% が 90 日以内に重大な心血管イベント（心筋梗塞、不安定狭心症もしくは心室性不整脈）で入院したと報告されている¹³⁾。5 年以上の経過で見ると、脳卒中発症とほぼ同様の頻度で心筋梗塞や心突然死が生じたとの報告もある¹⁴⁾。TIA 患者においては、脳卒中のみならず心大血管リスクも評価し、その発症を予防することが重要である。

2 TIA 発症後早期の脳卒中リスクに関する予測尺度

TIA 発症後の脳卒中リスクを予測する尺度として、ABCD²スコアが用いられている（表②）¹⁵⁾。これは、A (age), B (Blood pressure), C (Clinical features), D (Duration), および D (Diabetes) の合計点で脳卒中の発症リスクを評価するものである。TIA 発症後 2 日以内の脳卒中リスクは、ABCD²スコアが 0~3 点では 1.0%、4~5 点では 4.1%、6~7 点では 8.1% で、その点数が高いほど脳卒中発症リスクは高い。ABCD²スコアに加えて DWI 陽性所見の有無、大血管の動脈硬化病変の有無を評価することにより、TIA 後の早期脳卒中発症リスクの予測精度をより高めることができるとの報告もある¹⁶⁾。

3 TIA 発症後早期診断・治療の有効性

海外では、TIA 専門クリニックでの迅速かつ体系的な外来診療が、その後の脳卒中発症を大幅に抑制するとの

報告が相ついでいる。

Lavallee ら⁹⁾は、専門家が TIA 患者を 24 時間体制で受け入れるシステム（SOS-TIA : A Transient Ischemic Attack Clinic with Round-the clock Access）を構築し、24 時間以内に TIA の治療を開始すれば、その後の脳卒中発症を著しく減少できることを明らかにした。ABCD²スコアから予測されたこの観察研究の 90 日以内の脳卒中発症率は 5.96% であったが、実際の脳卒中発症率は 1.24% であった。

OXVASC 登録患者で即時入院にならなかった TIA および軽症脳卒中患者を対象とした Effect of Urgent Treatment of Transient Ischemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke (EXPRESS) 試験では、治療開始時期などのプロトコールを改訂した前後（Phase 1 : 2002 年 4 月~2004 年 9 月, Phase 2 : 2004 年 10 月~2007 年 3 月）で比較することによって早期診断・治療が 90 日以内の脳卒中発症率に及ぼす影響について検討した¹⁰⁾。Phase 1 では、まず一般家庭医の診察を受け、その後に専門機関である TIA クリニックを予約受診するシステムをとり、専門医の診断までの期間が 3 日、治療開始までの期間が 20 日であった。一方、Phase 2 では、ただちに TIA クリニックを受診するシステムをとり、専門医の診断、治療開始までの期間はいずれも 1 日であった。また、治療についても、Phase 2 ではクロピドグレルやスタチン、2 剤以上の降圧薬の服用が Phase 1 よりも有意に多かった。その結果、90 日目の脳卒中発症率は、Phase 1 (10.3%) に比べて Phase 2 (2.1%) で有意に低く、早期診断・治療により脳卒中発症リスクを 80% 低減することが示された（図②）。また、入院期間の短縮、入院経費の軽減、6 ヶ月後の後遺症軽減も認められた¹¹⁾。

TIA および軽症脳卒中患者を対象とした 2×2 facto-

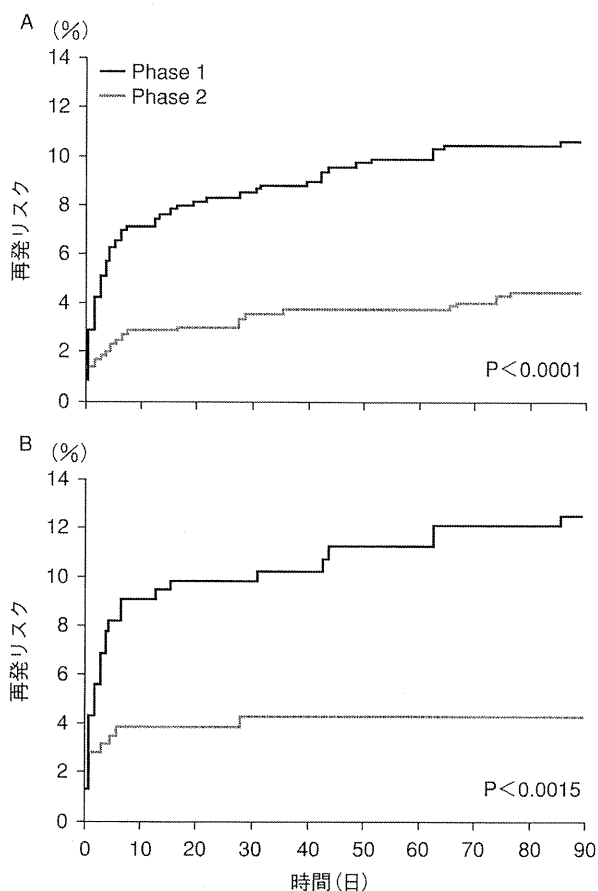


図2 EXPRESS 試験の TIA または脳卒中患者全体 (A) ならびに TIA 患者 (B) における最初の医療機関受診後の脳卒中再発リスク

(Rothwell PM *et al*, 2007¹⁰⁾より引用)

90 日目の脳卒中発症率は、Phase 1 (10.3%) にくらべて Phase 2 (2.1%) で有意に低く、早期診断・治療により脳卒中発症リスクを 80%低減することが示された

Phase 1：まず一般家庭医の診察を受け、その後に専門機関である TIA クリニックを予約受診する (専門医の診断までの期間が 3 日、治療開始までの期間が 20 日)

Phase 2：ただちに TIA クリニックを受診するシステム (専門医の診断、治療開始までの期間はいずれも 1 日)

rial design の介入試験である Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence (FASTER) では、クロピドグレルとシンバスタチンを発症 24 時間以内に投与開始した場合 (全例にアスピリンを投与) の脳卒中発症抑制効果を検討した¹⁷⁾。その結果、クロピドグレル投与群では非投与群にくらべて、一次エンドポイントである 90 日目の脳卒中発症リスクの 34%低減が認められた (ただし、有意差はなし)。

4 TIA 発症後の医療機関受診の遅れ

上述のとおり、TIA 発症後早期の脳卒中発症リスクは高く、専門医療機関での迅速かつ適切な診断・治療が重要である。しかしながら、患者・家族自身が緊急を要する疾患であることに気付かずに専門医療機関を受診しなかったり、受診が遅れる場合が少なくない。英国での TIA 発症後の医療機関受診状況に関する報告によると、大部分の患者がまず一般開業医を受診し (半数は発症 24 時間以内、1/4 は 2 日目を以降)、一般開業医が休みである夜間や週末に発症すると医療機関受診が有意に遅かった¹⁸⁾¹⁹⁾。また、TIA 患者は脳卒中患者よりも救急車を利用することが少なかった。さらに、運動麻痺を認める場合や 1 時間以上神経症状が持続する場合は、発症から受診までの時間が短かったが、多くの患者は TIA の症候であると認識しておらず、また、認識していても緊急受診をする患者は少ないことが明らかとなった。これらの結果より、TIA が緊急疾患であることを一般市民に啓発する必要性が強調される¹⁸⁾。

5 TIA 患者への初期対応 (入院の適応、初期評価のタイミング)

わが国でも、一般市民のみならず多くの医師が TIA の危険性を認識しておらず、迅速かつ適切な診断・治療がなされていないのが現状である。米国脳卒中協会 (NSA) の TIA 管理のためのガイドライン²⁰⁾では、入院の適応について、発症 24~48 時間の TIA は、血栓溶解療法や他の内科的治療の適応となる可能性があるため入院を考慮すべきであり、多発性で頻度が増加する症状 (crescendo TIA) の場合も入院の必要があるとしている。また、発症後 1 週間以内の TIA は常に注意を払う必要があり、crescendo TIA の場合、症状が 1 時間以上持続する場合、50%以上の頸動脈狭窄を伴う場合、心房細動のような心内塞栓源が存在する場合、過凝固状態が存在する場合、脳卒中発症の予測尺度であるカリフォルニアスコアや ABCD スコアが高い場合は一般的に入院が推奨されると記載されている。また初期評価のタイミングについては、最近生じた TIA を診断する医師および施設は CT/CT angiography, MRI/MR angiography, 超音波などの画像検査を当日おこなうべきであり、TIA が疑われ、入院

しなかった患者には迅速な評価（12 時間以内に CT または MRI、心電図、頸動脈超音波）をおこなうべきであると記載されている。

最近発表された AHA/ASA statement によると、72 時間以内に TIA のイベントがあった場合は、ABCD²スコアが 3 点以上、もしくは 0~2 点でも、2 日以内に外来で診断的精密検査が完了できない場合は入院させるのが妥当であるとしている²¹⁾。

6 わが国の TIA 診療に関する研究

わが国では、循環器病研究委託費研究班（平井班）によって脳血管疾患の診断基準が改定された 1990 年以降、診断基準などの見直しはまったくなされていない。また、TIA の適切な診断・治療システムも確立されていない。われわれは、平成 10、11 年度厚生科学研究「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」(J-MUSIC 研究)において、急性期脳梗塞および TIA 約 17,000 例に関する国内初の全国多施設共同登録調査をおこない、国内 TIA 1,084 例の実態を明らかにし、また心房細動との関連を検討して報告した²²⁾²³⁾。その他の TIA に関連するまとまった国内臨床研究は非常に少ない。そこで、TIA 診療の実態を明らかにし、わが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムを構築することを目的として、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金による「一過性脳虚血発作 (TIA) の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班（主任研究者：峰松一夫）が結成された。本研究班の研究成果により、最大の要介護性疾患である脳卒中の発症を目に見える形で抑制することができ、わが国の医療経済にも大きく貢献できることが期待される。

おわりに

最近、不安定狭心症と急性心筋梗塞を区別せず acute coronary syndrome (ACS) と呼ぶのと同様に、TIA と急性期脳梗塞を区別せず acute neurovascular syndrome (ANVS) もしくは acute cerebrovascular syndrome (ACVS) と呼ぶことが提唱されている²¹⁾。TIA の病態は脳梗塞と同様である。TIA 後短期日で発症するリスクの高い脳梗塞を予防するという意味では脳梗塞発症後の急

性期治療および再発予防以上に critical な問題であり、早期の診断・治療がきわめて重要であると言える。

【謝辞】

本論文の作成にあたっては、厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）H21-循環器（生習）一般-017「一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」の援助を得た。

● 文 献 ●

- 1) Kimura K *et al* : The duration of symptoms in transient ischemic attack. *Neurology* **52** : 976-980, 1999
- 2) Albers GW *et al* ; TIA Working Group : Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med* **347** : 1713-1716, 2002
- 3) Sacco RL *et al* : Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* **37** : 577-617, 2006
- 4) Johnston SC *et al* : Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* **284** : 2901-2906, 2000
- 5) Lisabeth LD *et al* : Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. *Stroke* **35** : 1842-1846, 2004
- 6) Wu CM *et al* : Early risk of stroke after transient ischemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* **167** : 2417-2422, 2007
- 7) Hill MD *et al* : The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack : a population-based study. *Neurology* **62** : 2015-2020, 2004
- 8) Giles MF *et al* : Risk of stroke early after transient ischemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **6** : 1063-1072, 2007
- 9) Lavallée PC *et al* : A transient ischemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA) : feasibility and effects. *Lancet Neurol* **6** : 953-960, 2007
- 10) Rothwell PM *et al* : Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* **370** : 1432-1442, 2007
- 11) Luengo-Fernandez R *et al* : Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* **8** : 235-243, 2009
- 12) Chandratheva A *et al* : Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* **72** : 1941-1947, 2009

- 13) Elkins JS *et al* : Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Arch Neurol* **59** : 1437-1441, 2002
- 14) Heyman A *et al* : Risk of ischemic heart disease in patients with TIA. *Neurology* **34** : 626-630, 1984
- 15) Johnston SC *et al* : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* **369** : 283-292, 2007
- 16) Calvet D *et al* : DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* **40** : 187-192, 2009
- 17) Kennedy J *et al* : Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* **6** : 961-969, 2007
- 18) Sprigg N *et al* : A systematic review of delays in seeking medical attention after transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80** : 871-875, 2009
- 19) Lasserson DS *et al* : Influence of general practice opening hours on delay in seeking medical attention after transient ischaemic attack (TIA) and minor stroke : prospective population based study. *BMJ* **337** : a1569, 2008
- 20) Johnston SC *et al* : National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* **60** : 301-313, 2006
- 21) Easton JD *et al* : Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke* **40** : 2276-2293, 2009
- 22) Kimura K *et al* : Analysis of 16,922 patients with acute ischemic attack and transient ischemic attack in Japan : A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* **18** : 47-56, 2004
- 23) Inoue T *et al* : Clinical features of transient ischemic attack associated with atrial fibrillation : analysis of 1084 TIA patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **13** : 155-159, 2004

うえはら・としゆき

上原敏志 国立循環器病センター内科脳血管部門

1965年、香川県生まれ。

1990年、神戸大学医学部卒業。専門は、脳卒中。研究テーマは、頭蓋内動脈狭窄性病変。

脳卒中救急医療における救急隊の役割

Prehospital care for acute stroke



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¹⁾²⁾。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、① Detection (発見、通報)、② Dispatch (出動)、③ Delivery (搬送)、④ Door (来院)、⑤ Data (情報)、⑥ Decision (方針決定)、⑦ Drugs (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① Detection、② Dispatch、③ Delivery 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³⁾。

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)

正常: 左右の動きが対称

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)

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

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)

正常: 不明瞭な言葉はなく、正確に話せる

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。

遅れを最小限にとどめる必要があり、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

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

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ールに従う。

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基準を満たしていなく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

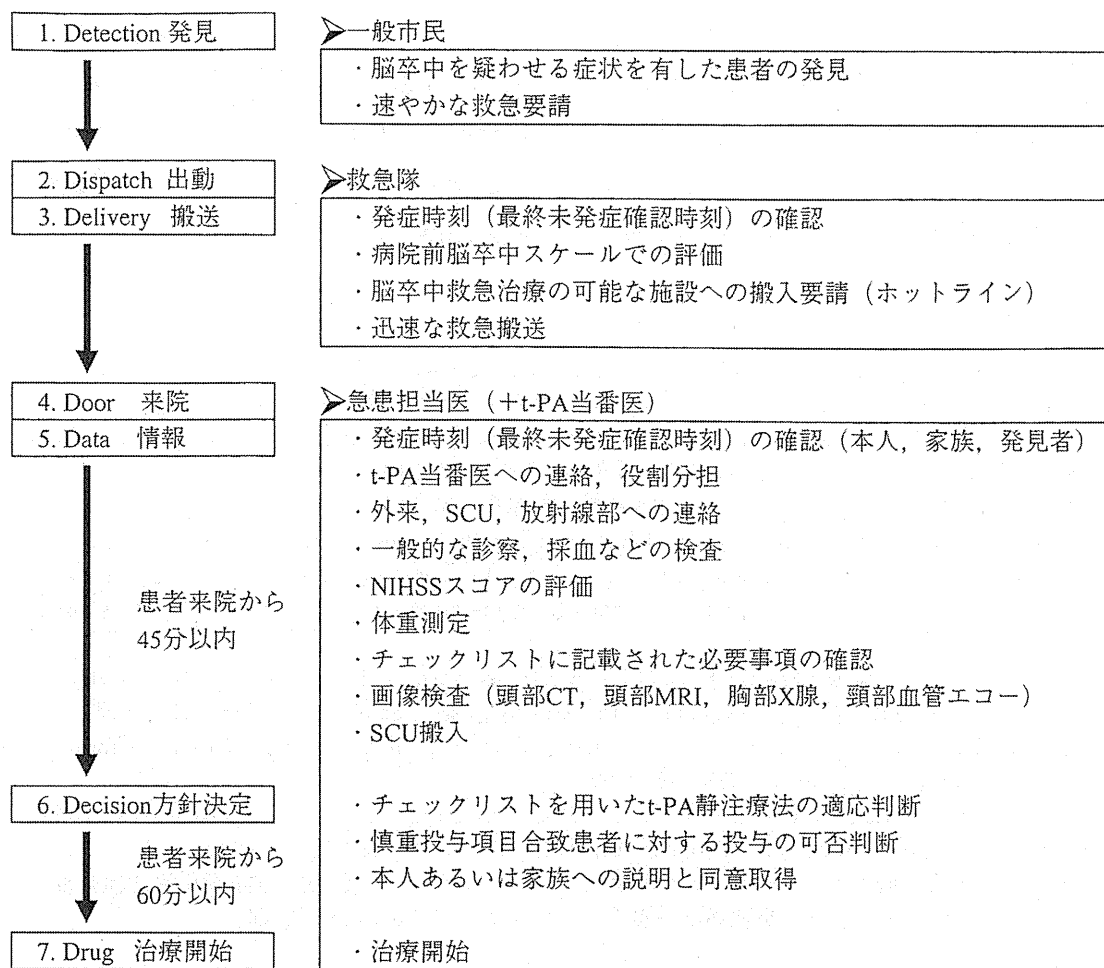


図1 国立循環器病センターにおける t-PA 静注療法の診療の流れ

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⁶⁾。

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 I204-I216, 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.

解説

治療の窓はいつまで開いているのか？

峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門部長

アルテプラゼ静注療法は、脳梗塞発症(または最終未発症確認時間)から3時間以内の治療開始が条件である。治療可能時間(therapeutic time window; TTW)が非常に短く、禁忌項目や慎重投与項目も多いため、国内外とも脳梗塞患者の2%前後が本療法を受けているに過ぎない。一般市民への啓発、救急隊との連携強化などによる発症2時間以内の病院搬送患者の増加、病院到着後1時間以内の治療開始を可能とする診療体制の整備などが強調されているが、その効果には限界がある。

これまで、短すぎるTTWの延長を目指した試みがなされてきた。今回のEuropean Cooperative Acute Stroke Study(ECASS) IIIの先行研究であるECASS、ECASS IIは発症6時間以内の患者を、また米国のATLANTIS studyは発症3~5時間の患者を対象とした無作為化比較試験で、いずれも効果を証明できなかったが、メタアナリシスでは発症4.5時間までの治療効果が示唆されていた。

欧州でのアルテプラゼ承認は2002年であるが、規制当局(European Medicines Agency; EMA)は承認に際して、①市販後登録調査ならびに②発症後3時間以降の治療効果を検討する第3相試験の実施を求めた。前者がSafe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study(SITS-MOST)であり、2007年に臨床試験と同等の有効性及び安全性が報告された。後者がECASS IIIであり、発症後3~4.5時間の患者へのアルテプラゼ静注療法の有効性が、ほぼ予想どおりに示された。第6回世界脳卒中会議(2008年9月24日~28日、ウィーン)の2日目、NEJM刊行日に合わせて、筆頭著者のHacke教授が結果発表を行った。会場は1995年のNINDS studyの結果発表以来の興奮と熱気に包まれ、standing ovationがしばらく続いた。

ECASS IIIの症例選択基準、除外基準、主要評価項目などは、TTWを発症後3~4時間(後に4.5時間まで延長)とした以外は、これまでの試験とほぼ同じである。発症後90日目のmodified Rankin Scale(mRS) 0~1の頻度は、多因子補正後ORで1.42と、前述のメタアナリシスの結果と同じであった。他の結果とも合わせ、発症後3~4.5時間の症例に対するアルテプラゼ静注療法の有効性はほぼ間違いのないといえる。

ECASS IIIの結果を、NINDS studyや国内試験J-ACT(Japan Alteplase Clinical Trial)と対比すると、いくつかの相違点がある。すなわち、平均年齢が64.9歳と若く(NINDS 67歳、J-ACT 70.9歳)、治療開始前NIHSSスコア中央値が実薬群9/プラセボ群10($P=0.003$)と、NINDS 14~14.5、J-ACT 15に比べて低く、治療開始時間が遅いにもかかわらず90日後のmRSスコアは、過去の成績より明らかに良好であった(図)。このように、本研究の対象症例は、従来の発症後3時間以内のアルテプラゼ静注療法の適応患者と比べ、若くて軽症であった。また統計学的な補正を行っても治療効果が確認されたとはいえ、実薬群とプラセボ群の治療前NIHSSスコアに有意差があることも問題視されている。

とはいえ、TTWが3時間過ぎても開いている場合があることを初めて証明した本研究は、間違いなく歴史的にきわめて重要な成果を示した。EMAは、近いうちに発症後4.5時間目までのアルテプラゼ使用を承認する可能性が高い。米国を含む諸外国、日本の規制当局、学会などの今後の動きが注目される。なお、Hacke教授は、「TTWの延長はあくまでも患者のためのものであって、医療従事者のためではない。なお一層、発症から治療開始までの時間短縮に努めなければならない」と語った。肝に銘ずるべき言葉であろう。