

MRA (正面像)

MRA (底面像)

CTA (底面像)

図3 TIA (+)の代表症例(80歳, 女性)のMRA, CTA

入院当日のMRAでは両側中大脳動脈に狭窄病変(右>左)が認められた。CTAでも、両側中大脳動脈に狭窄病変が確認された。入院後1週間はオザグレルNaが点滴静注され、早期に抗血小板剤が投薬された。入院後TIAの再発や新たな梗塞巣の出現もなく経過し、13日後に退院となった。

神経症状の持続時間が24時間以内のTIA(-)とTIA(+との比較では、脳梗塞巣の有無を除けば、神経症状の持続時間が1時間以内の症例の頻度、責任脳血管病変の出現の頻度などが類似しており、背景にある脳虚血病態の構成が同一と考えられた。一方、脳梗塞巣が出現したTIA(+と神経症状の持続時間が24時間以上のminor strokeとを比較すると、TIA(+では責任脳血管病変の出現頻度が40%と高く、脳梗塞の病型分類ではLAが36%に対してATが44%と比較的高頻度であった。これに対して、minor strokeでは責任脳血管病変の出現頻度が16%と低く、脳梗塞の病型分類ではLAが68%と高く、ATは20%と低かった。これらの所見から、TIA(-)およびTIA(+とminor strokeとの背景にある脳虚血病態の構成が異なっていると考えられた。すなわち、TIA(-)およびTIA(+では、脳主幹動脈のアテローム血栓を原因とする脳虚血病態が多いのに対して、minor strokeでは、穿通動脈の閉塞を原因とする脳虚血病態が多いと考えられた。

近年画像診断の進歩によって、TIAとminor strokeの境界を巡り、神経症状の持続時間や脳組織障害(脳梗塞巣)の有無を中心に議論が展開されているが、これらの指標には脳虚血の原因となる脳血管病変の存在部位(脳主幹動脈にあるの

か穿通動脈にあるのか)や脳血管の閉塞機序(動脈原性塞栓か血栓性閉塞か)が強く影響する可能性があることを考慮する必要がある。今回の検討から、TIA(-)およびTIA(+を含む従来のTIAでは、神経症状の持続時間が比較的小さいこと、脳主幹動脈のアテローム血栓の関与が大きいこと、脳血管の閉塞機序として動脈原性塞栓が関与すること、などがあらためて確認された。したがって、ACVSの急性期管理ではDWIによる脳梗塞巣の評価に加えて、MRA・CTAによる責任脳血管病変(頸動脈病変、頭蓋内主幹動脈病変)の評価がきわめて重要と考えられる。

これまでも、急性期脳梗塞の管理では、血栓溶解療法の適応判定の観点から神経画像診断の重要性が強調され、multimodal CTあるいはmultimodal MRIを用いた脳組織病変の評価(early CT sign, DWI)、脳血管病変の評価(CTA, MRA)、脳循環動態の評価(perfusion CT, PWI)が有用とされてきた<sup>6)</sup>。これらの画像情報は、脳虚血病態の評価だけでなく脳梗塞の臨床病型の判定においても不可欠であり、ACVSについても、発症早期にmultimodalな神経画像診断を用いて脳虚血病態や臨床病型を評価することは、早期の治療介入を成功させる観点から有用であることは明らかである。

## 文 献

- 1) Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al : Definition and evaluation of transient ischemic attack : a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia ; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention ; Council on Cardiovascular Nursing ; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Stroke 40 : 2276-2293, 2009
- 2) Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al : Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 42 : 227-276, 2011
- 3) Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, et al : Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. Arch Neurol 43 : 223-228, 1986
- 4) Hankey GJ, Warlow CP : Lacunar transient ischemic attacks : a clinically useful concept? Lancet 337 : 335-338, 1991
- 5) 内山真一郎, 中川原譲二, 長田 乾, 他 : 国際多施設共同登録調査. 脳卒中 32 : 731-734, 2010
- 6) Molina CA, Saver JL : Extending Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke : Emerging Pharmacological, Mechanical, and Imaging Strategies. Stroke 36 : 2311-2320, 2005

## INFORMATION

### The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop—2012 (アジア太平洋 血管炎・ANCA 国際会議 2012)

日 程 : 2012年3月28日(水) 夕方~3月31日(土)

会 場 : 東京コンファレンスセンター (品川)

会 長 : 鈴木和男 (千葉大学大学院 医学研究院 免疫発生学・炎症制御学)

副会長 : 横野博史 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学)

尾崎承一 (聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)

実行委員長 : 有村義宏 (杏林大学 第一内科)

プログラム委員長 : 石津明洋 (北海道大学大学院 保健科学)

参加者規模 : 約 400 名

参加登録料 : 事前登録 ①医師・研究者 30,000 円 ②学生・大学院生 15,000 円

当 日 ①医師・研究者 40,000 円 ②学生・大学院生 20,000 円

事前参加登録開始 : 2011年8月1日(月) から

抄録受付期間 : 2011年8月1日(月)~11月30日(水)

問い合わせ先 : 事務局

千葉大院医 免疫発生・炎症制御

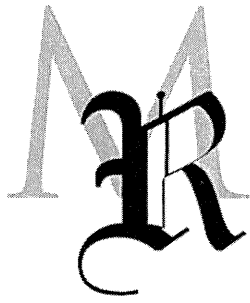
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Tel : 043-221-0831 Fax : 043-221-0832

E-mail : AP-VAS\_2012@nih.go.jp

URL : [http://www.nih.go.jp/niid/meetings/AP-VAS\\_2012/](http://www.nih.go.jp/niid/meetings/AP-VAS_2012/)

## 特集：脳疾患画像読影のコツと pitfall



## II. トピックス 各論

## 脳血管障害における脳血流 SPECT 診断 —バイパス術・CEA の適応を含めて—

中川原譲二\*

**Abstract** 脳血管障害における脳血流 SPECT 診断は、主として脳梗塞・脳虚血の病態評価・治療適応の判定・予後の予測などを目的として行われる。脳血流 SPECT 診断は、急性期～慢性期のアテローム血栓性脳梗塞に伴う血行力学的脳虚血に対する血行再建術の適応判定に用いられ、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価により治療適応が判定される。急性期の進行性脳卒中では、残存脳血流量がクリティカルレベルと測定された場合にステント留置術などの血行再建術が考慮される。慢性期の脳梗塞の再発予防を目的とする EC-IC バイパス術の有効性は、血行力学的脳虚血 stage II を対象とした JET study によって確認されている。頸動脈狭窄症に対する血栓内膜剝離術 (CEA) は、高度狭窄例においてその有効性が確立しているが、術前の脳血流 SPECT にて血行力学的脳虚血 stage II と診断された症例は、術後に過灌流症候群をきたす high-risk 群であり、周術期の管理が重要となる。

**Key words** 脳血流 SPECT (single photon emission computed tomography), 血行力学的脳虚血 (hemodynamic cerebral ischemia), 進行性脳卒中 (progressing stroke), 頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting; CAS), EC-IC バイパス術 (extracranial-intracranial bypass), 血栓内膜剝離術 (carotid endarterectomy; CEA)

## はじめに

脳血管障害における脳血流 SPECT 診断は、主として脳梗塞・脳虚血の病態評価・治療適応の判定・予後の予測などを目的として行われる。脳梗塞・脳虚血の診断では、SPECT による『脳血流量の評価』とともに、CT や MRI などの形態的画像診断による『脳組織病変の評価』、および CTA, MRA, DSA などの脳血管造影検査による『脳血管病変の評価』が常に必要である。特に、アテローム血栓性脳梗塞に対する血行再建術の適応決定において、脳血流 SPECT による局所脳血流量の評価は極めて重要な役割を果している。局所脳血流量を急性期の進行性脳卒中例における脳梗塞の進

展拡大を予防するための血行再建術の指標として用いる場合には、脳梗塞に陥っていない領域の残存局所脳血流量の程度を評価することによって、治療のための time-window を決定することができる。一方、局所脳血流量を慢性期のアテローム血栓性脳梗塞の再発予防のための血行再建治療の指標として用いる場合には、血行力学的脳虚血の重症度を評価することによって、治療適応例を見いだすことができる。本稿では、脳虚血の病態として、急性期～慢性期にみられる血行力学的脳虚血を取り上げ、脳血流 SPECT 診断の実際について解説する。

## 血行力学的脳虚血の SPECT 診断

脳主幹動脈のアテローム血栓性閉塞や狭窄病変に起因する脳虚血発作のうち、動脈病変末梢の脳灌流圧の低下を機序とする脳虚血を血行力学的脳

\* Jyoji NAKAGAWARA, 〒 060-8570 札幌市中央区南 1 条西 14 丁目 中村記念病院, 診療本部長・脳卒中センター長

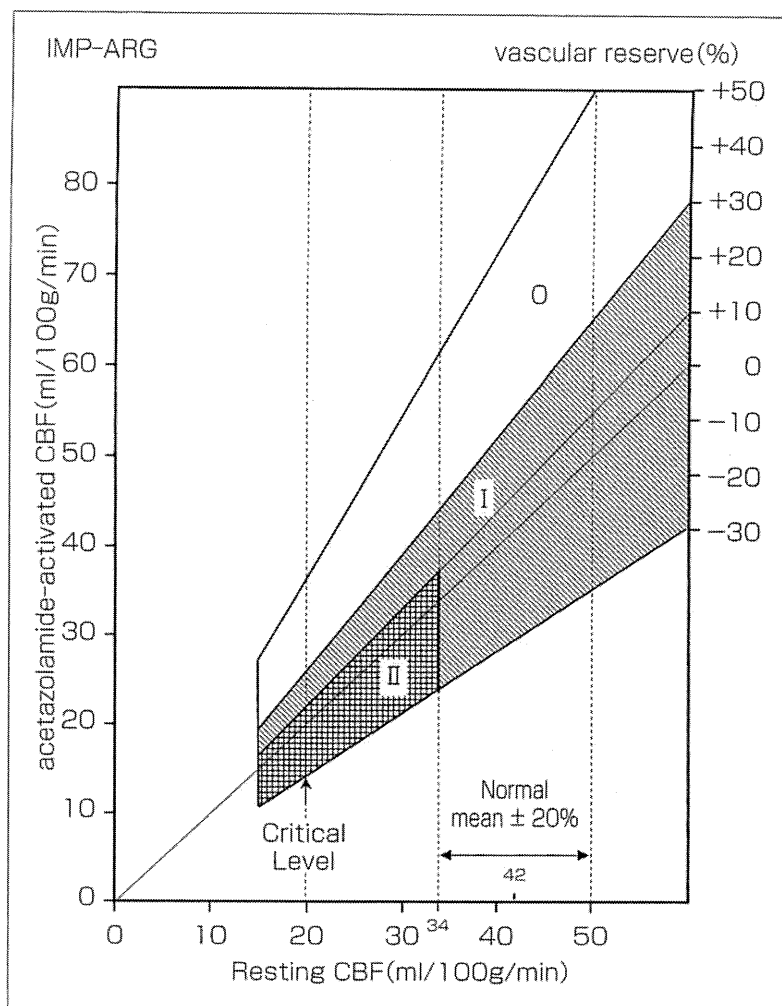


図 1.  
 安静時およびアセタゾラミド負荷時脳血流定量測定( $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG 法<sup>7)</sup>)による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価(斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)  
 Stage 0 : 脳循環予備能 : >30%  
 Stage I : 脳循環予備能 : 10% <, ≤30%あるいは脳循環予備能 : ≤10%, かつ安静時脳血流量 : >正常平均値の80%  
 Stage II : 脳循環予備能 : ≤10%, かつ安静時脳血流量 : ≤正常平均値の80%

虚血と呼ぶ<sup>1)</sup>。血行力学的脳虚血の病態生理上の特徴は、その重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持がはかれることである。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、脳血管の自動調節能(autoregulation)の範囲内で、脳血流量(cerebral blood flow ; CBF)は主として脳血管の拡張、すなわち脳血液量(cerebral blood volume ; CBV)の増加によって維持される。脳血管の拡張反応に基づく血管性の代償能は脳循環予備能(cerebrovascular reserve ; CVR)として指標化され、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失する。脳灌流圧が自動調節能の下限よりも低下すると、脳血流量は脳灌流圧に依存して減少するが、脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction ; OEF)の上昇によって、脳酸素代謝量(cerebral metabolic rate of oxygen ; CMRO<sub>2</sub>)は維持される<sup>2)</sup>。OEFの上昇に基づく代謝性の代償能は脳代謝予備能としても理解され、この段階の脳虚血を positron emission tomography(PET)では misery

perfusion [貧困灌流 : OEFの上昇(>0.4)]<sup>3)</sup>と呼称する。

一般に、脳血流 SPECT の定量解析に基づく血行力学的脳虚血の重症度評価では、安静時脳血流量とアセタゾラミド(acetazolamide)負荷時脳血流量から、脳循環予備能 [(アセタゾラミド負荷時脳血流量/安静時脳血流量 - 1) × 100%] を算出し、安静時脳血流量と脳循環予備能にそれぞれ閾値を設定して判定を行う。安静時およびアセタゾラミド負荷時の脳血流量を X-Y 座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の定量的重症度(stage 0~ II)は、図 1 のように階層性に定義され<sup>4)</sup>、stage II が PET における misery perfusion に相当する。急性期の血行力学的脳虚血の場合には、脳循環予備能を評価するまでもなく、残存脳血流量が 20 ml/100 g/min 以下であれば急性期の misery perfusion(stage II)と判定する。

血行力学的脳虚血の脳血流 SPECT による定量的重症度評価は、急性期の進行性脳卒中における

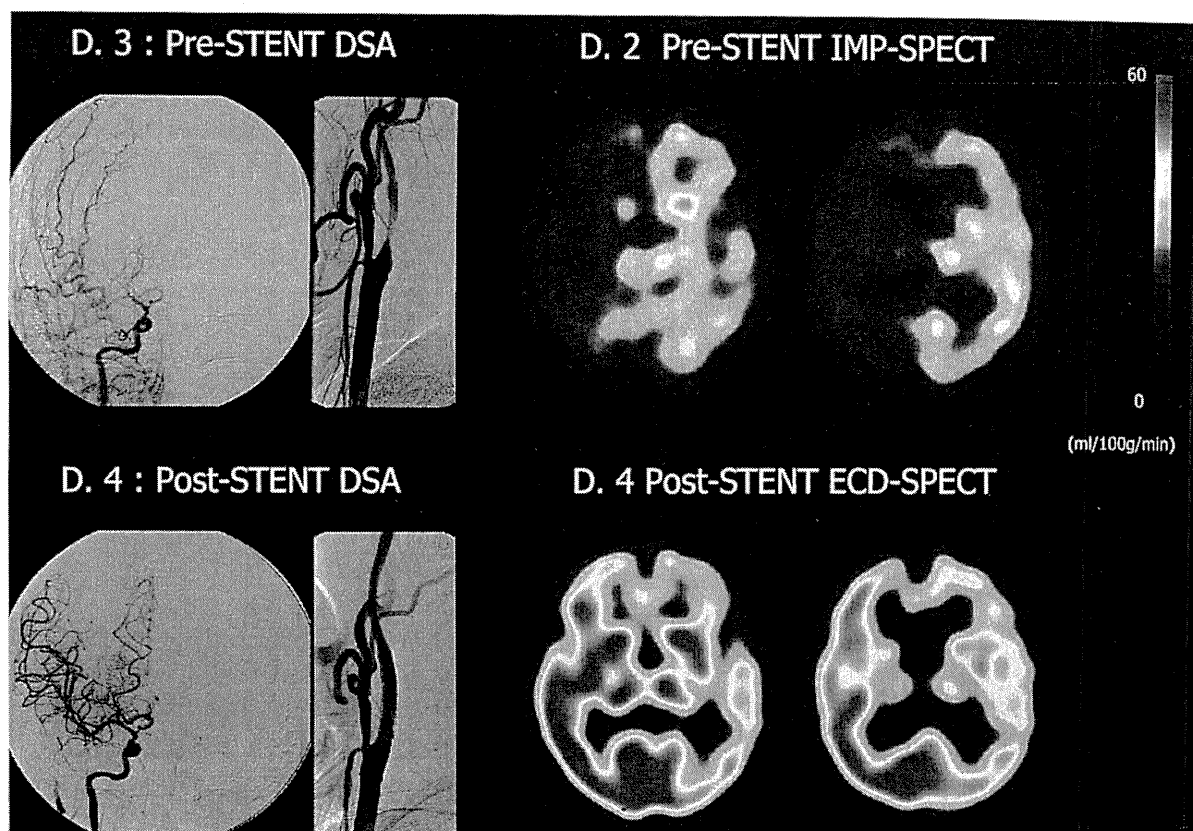


図 2. 急性期にステント留置を行った右頸部内頸動脈狭窄症の治療前後の DSA および脳血流 SPECT

72 歳, 男性. 第 2 病日の脳血流 SPECT 定量画像 ( $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG 法) (右上) では, 右内頸動脈領域の平均脳血流量は  $20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  と測定され, クリティカルレベルと判定された. 第 3 病日の DSA では, 高度の右頸部内頸動脈狭窄症のため頭蓋内内頸動脈の描出が不良であった(左上). MRI では, 半卵円中心部の白質梗塞が徐々に拡大し, 右不全片麻痺が増悪した. 第 4 病日に, 右頸部内頸動脈狭窄症に対してステント留置を行ったところ, 頭蓋内内頸動脈の描出が改善し(左下), 脳血流 SPECT (ECD-SPECT) では軽度の過灌流が認められたが(右下), 神経症候は増悪することなく改善した.

病態把握, 慢性期の脳梗塞再発予防を目的とした脳血行再建術 (EC-IC Bypass 術) の適応決定, 頸部内頸動脈狭窄症に対する血栓内膜剝離術 (CEA) やステント留置術 (CAS) のリスク評価などにおいて極めて有用性が高い.

#### 進行性脳卒中に対する 急性期血行再建術の適応

急性期のアテローム血栓性梗塞で進行性脳卒中 (progressing stroke) を呈する場合, 外科的な血行再開治療が考慮されるが, 現在のところ治療のエビデンスは確立していない. 脳卒中治療ガイドライン 2009 では, 急性期の頸部内頸動脈狭窄性病変に対する緊急頸動脈内膜剝離術 (CEA) や経皮的血管形成術 (PTA) およびステント留置術

(CAS) については, いずれも十分な科学的根拠はない (グレード CI) とされている<sup>5)</sup>. しかし, 頸部内頸動脈狭窄性病変の急性期症例で, 残存脳血流量がクリティカルレベルと測定された場合には, 脳梗塞の拡大進展が予想されるため, これを抑止することを目的として急性期脳血行再建術が考慮される. 我々の施設では, 急性期のアテローム血栓性梗塞で, ① 全身血圧の変動のない神経症候の増悪がみられる, ② 経時的 MRI (DWI) により皮質下の脳梗塞領域の拡大が観察される, ③ 責任血管病変領域の残存脳血流量が  $20 \text{ ml}/\text{min}/100 \text{ g}$  あるいは健側領域の  $40\sim 50\%$  と測定される, などの基準を満たす場合には, 年齢, 全身状態を考慮して急性期脳血行再建術が適応される<sup>6)</sup>. 頸部内頸動脈や中大脳動脈の閉塞による進行性脳卒中に対

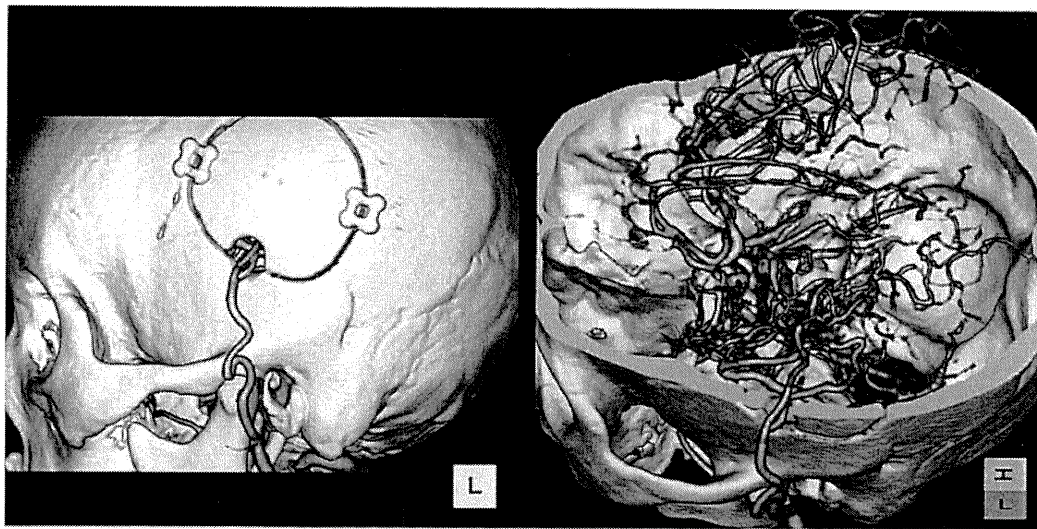


図 3.  
3D-CTA による EC-IC  
(STA-MCA) バイパス術  
の評価  
左中大脳動脈狭窄症に対す  
る左 STA-MCA バイパス  
術後の 3D-CTA

しては EC-IC バイパス術が選択され、頸部～頭蓋内内頸動脈の狭窄による進行性脳卒中に対しては PTA (経皮的血管拡張術) あるいはステント留置などの血管内治療が選択される。これらの症例では抗凝固剤あるいは抗血小板剤等の薬物治療で初期経過を観察し、脳血流検査の結果に基づき発症から数日以内に治療のタイミングを決定することが重要となる。

進行性脳卒中に対する血管内治療に際しては、PTA 後の急性閉塞を考慮して、ステントによるバックアップを常に準備し、不安定なアテローム血栓の破碎に対しては十分な抗凝固治療、抗血小板療法を併用する。血管内治療の目標が血行力学的脳虚血の軽症化であれば、狭窄のわずかな改善による脳灌流圧の上昇によって脳血流の改善を一時的に得て、後日ステント留置を追加するが、治療目標が血行力学的脳虚血の完全な解消であれば、直ちにステントを留置する。後者では、脳灌流圧の上昇をコントロールできずに過灌流症候群をきたす場合があり、全身血圧のコントロールや脳保護療法の併用が必要になる (図 2)。

#### 慢性期脳主幹動脈狭窄性病変に対する EC-IC バイパス術の適応

血行力学的脳虚血の病態生理 (上述) のなかに、慢性期の再発予防を目的とする extracranial-intracranial (EC-IC) バイパス術 (図 3) の適応根拠が内在している。すなわち、PET における misery perfusion<sup>3)</sup> あるいは脳血流 SPECT における

血行力学的脳虚血 stage II<sup>4)</sup> が EC-IC バイパス術の適応となる。Misery perfusion は、1981 年に Baron らによって提唱された概念であるが、EC-IC バイパス術によって救済可能な可逆的病態であることが確認されている<sup>3)</sup>。すなわち、EC-IC バイパス術によりそれまでに低下していた脳灌流圧が上昇し、OEF の正常化と脳血流量の増加がもたらされ、血行力学的脳虚血の軽症化がはかられる。一方、脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では、<sup>123</sup>IMP-ARG 法<sup>7)</sup> や Dual table ARG 法<sup>8)</sup> などのような簡便でしかも精度の高い脳血流 SPECT 定量画像法が臨床応用され、前述のように安静時脳血流量と脳循環予備能とに閾値を設定して misery perfusion に相当する病態を血行力学的脳虚血 stage II として定量的に判定することができる。

再発予防を目的とする EC-IC バイパス術の有効性に関する無作為化比較臨床試験 (randomized control trial; RCT) は、1985 年に報告された国際共同研究が唯一のものであり、その結果から一般に EC-IC バイパス術には脳梗塞の再発を抑制する効果がないとされてきた<sup>9)</sup>。しかしその後、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価により、血行再建術が有効と考えられる subgroup (貧困灌流あるいは stage II) が見いだされ、これらの subgroup に対する EC-IC バイパス術では脳循環動態の改善は得られる (図 4) もの、脳梗塞の再発抑制効果については明確ではなかった。そこで、これらの subgroup に対する EC-IC バイパス術



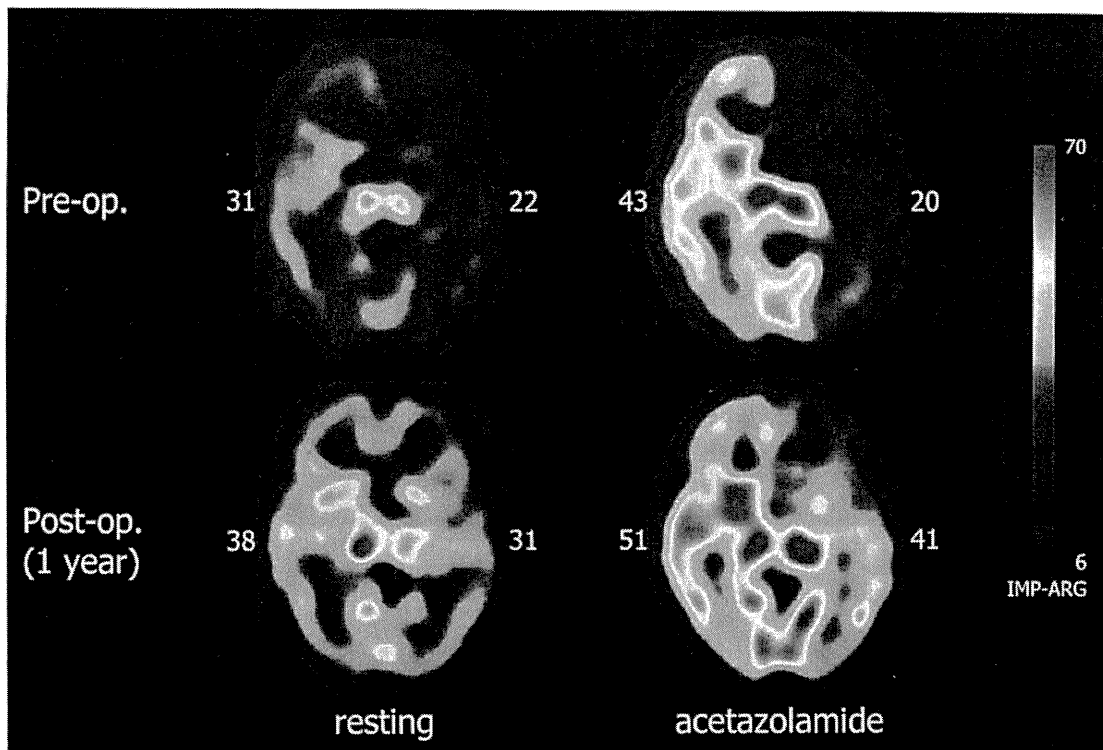


図 4. 慢性期の EC-IC バイパス術前後の脳血流 SPECT 定量画像

65 歳, 男性, 右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症に対して EC-IC バイパス術が施行された。術前の安静時脳血流 SPECT およびアセタゾラミド負荷時脳血流 SPECT の定量画像 ( $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG 法) を上段に示す。図 1 の評価基準により, 左中大脳動脈領域は血行力学的脳虚血 stage II と判定された。術後 1 年後の安静時脳血流 SPECT の定量画像およびアセタゾラミド負荷時脳血流 SPECT の定量画像(下段)では, 左中大脳動脈領域は stage I と判定された。

の, 脳梗塞再発抑制効果を科学的に検証するための RCT として, Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) が組織された<sup>10)</sup>。この Trial では, 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり, 定量的に stage II と判定された症例のみが登録され, 無作為に分けられた手術群と非手術群との間で, 脳梗塞の再発率が比較検討された。その結果, 手術群における脳梗塞の再発率が, 有意に低いことが初めて証明された。脳血流 SPECT 定量解析による stage II の診断は, 脳梗塞再発の surrogate marker として, EC-IC バイパス術の適応指標として重要である。脳卒中治療ガイドライン 2009 では, 脳梗塞, 一過性脳虚血発作(TIA)再発予防の面から, 症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞, 狭窄症を対象とし, 周術期合併症がない熟達した術者により施行される場合は, 以下の①~③の適応条件を満たした症例に限り, extracranial-intracranial (EC-IC) バイパス術を考慮してよい(グレード B)とされている<sup>5)</sup>。①内頸動脈系の閉塞性血管病変によ

る TIA あるいは minor stroke を 3 か月以内に生じた 73 歳以下の modified Rankin scale が 1 あるいは 2 の症例。② CT あるいは MRI 上一血管支配領域にわたる広範な脳梗塞巣を認めず, 脳血管撮影上, 内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例。③最終発作から 3 週間以上経過した後に行った PET もしくは, SPECT ( $^{133}\text{Xe}$  あるいは  $^{123}\text{I}$ IMP), cold Xe CT を用いた定量的脳循環測定にて, 中大脳動脈領域の安静時血流量が正常値の 80% 未満かつアセタゾラミド脳血管反応性が 10% 未満の脳循環予備力が障害された例。

#### 血栓内膜剝離術(CEA)の適応と術後過灌流症候群の予測

頸動脈狭窄症に対する血栓内膜剝離術(CEA)の有効性についてはすでに, NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)<sup>11)</sup> や ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)<sup>12)</sup> などの前向き無作為化比較試験(RCT)により確立されている。脳卒中治療ガイ

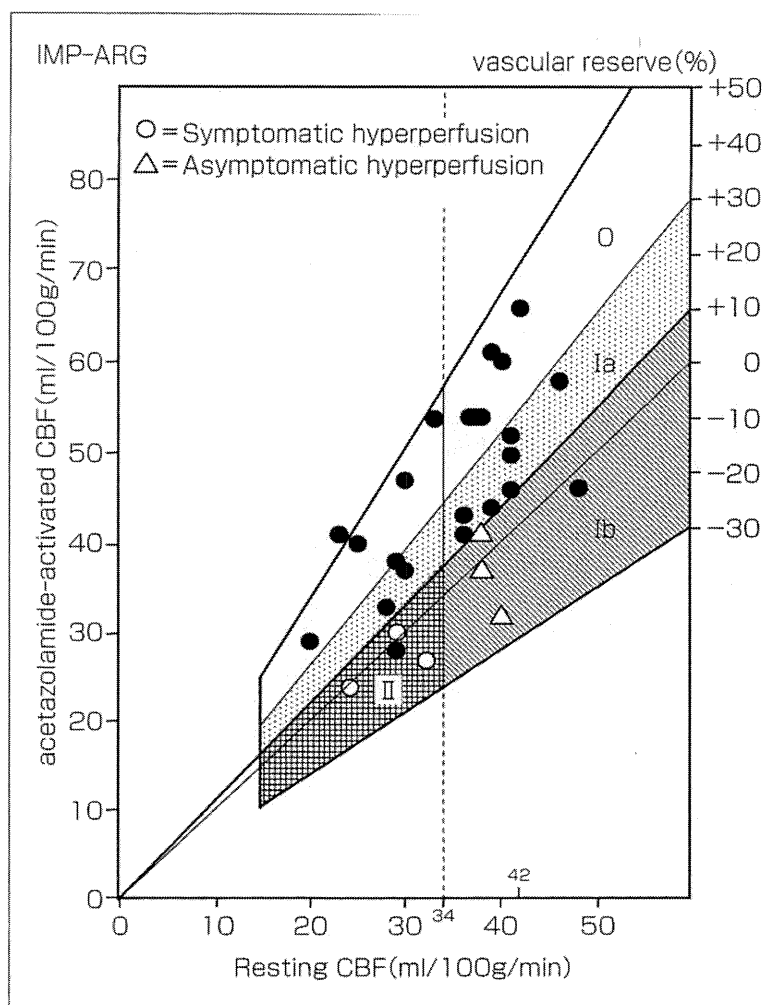


図 5. CEA 症例における術前血行力学的脳虚血の重症度評価と術後過灌流との関係  
 症候性過灌流は、血行力学的脳虚血 stage II であった 4 例中 3 例に、無症候性過灌流は、血行力学的脳虚血 stage I のうちで脳循環予備能が 10% 以下 (stage I b) であった 4 例中 3 例に認められた。

ドライン 2009 では、CEA の適応については次のように推奨されている<sup>5)</sup>。① 症候性頸動脈高度狭窄 (>70%, NASCET 法) では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剝離術を行うことが推奨される (グレード A)。② 症候性頸動脈中等度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剝離術を行うことが推奨される (グレード B)。③ 無症候性頸動脈高度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剝離術を行うことが推奨される (グレード B)。④ 症候性頸動脈軽度狭窄あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄において、頸動脈プラークの不安定化や潰瘍形成が認められる場合は、頸動脈内膜剝離術を行うことは考慮してもよいが、それを行うことに十分な科学的根拠はない (グレード C1)。一方、

米国 American Heart Association (AHA) がまとめた脳梗塞予防ガイドラインによると、治療適応の条件としては狭窄度のみならず外科治療の周術期リスク (morbidity and mortality) が明確に規定され、症候性頸動脈狭窄の場合には 6% 以下、無症候性頸動脈狭窄の場合には 3% 以下であることが必要とされている<sup>13)</sup>。

一方、頸動脈狭窄症の脳循環動態に関するこれまでの研究によると、CEA 術前に CO<sub>2</sub> またはアセタゾラミドに対する脳血管反応性の低下あるいは脳循環予備能の低下がみられる症例では、術後にこれらの指標の改善が得られるが<sup>14)</sup>、これらの指標が高度に低下した症例では CEA 術後に過灌流症候群 (hyperperfusion syndrome: 頭痛や片麻痺、痙攣で発症する脳出血、術後約 1% に生じる) などの周術期リスクが高まることが知られ<sup>15)</sup>、高度の血行力学的脳虚血がみられる症例では CEA の high-risk 群として対応しなければならない。脳血流 SPECT 定量によって診断される血行力学



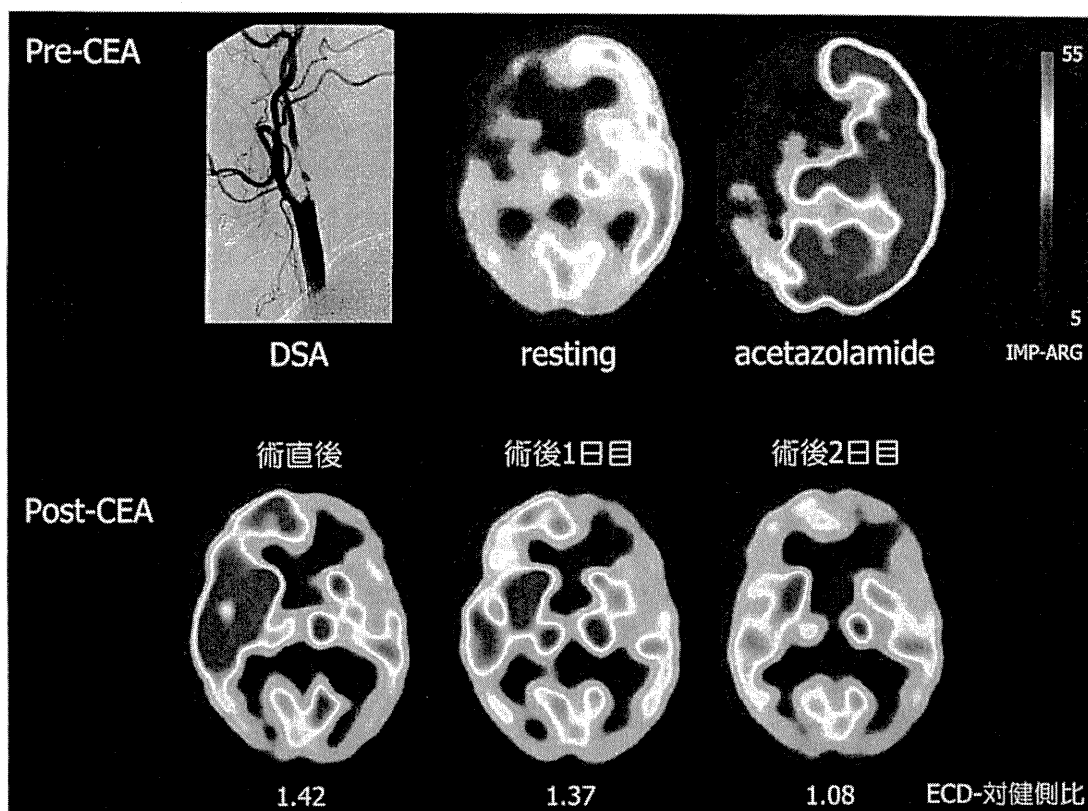


図 6. CEA 術後過灌流症候群の SPECT 画像

72 歳，男性．一過性脳虚血発作にて発症した右頸動脈狭窄症に対して再発予防を目的とした CEA が施行された．術前の安静時脳血流 SPECT およびアセタゾラミド負荷時脳血流 SPECT の定量解画像により，右内頸脳動脈領域は血行力学的脳虚血 stage II と判定された（上段）．術直後の ECD-SPECT では，右内頸脳動脈領域に過灌流（対健側比 1.42）が認められ，全麻下での管理が継続された．術後 1 日の ECD-SPECT では過灌流（対健側比 1.37）がみられたが，術後 2 日の ECD-SPECT では，過灌流が消退した（対健側比 1.08）（下段）．

的脳虚血 stage II は，症候性頸動脈狭窄症群の 20%，無症候性頸動脈狭窄症群の 8% に認められ，これらの症例では術後高率に無症候性の高灌流を併発する（図 5）<sup>15)</sup>．したがって，stage II は CEA の high-risk 群と考えられ，周術期管理が重要となる．Stage II と診断された場合には，術中の脳保護対策として軽度低体温麻酔や内シャントチューブの使用などを考慮する必要がある．また，術後には高灌流症候群を予測し，全身麻酔下での SPECT 検査と集中治療室での対応策をあらかじめ準備すべきである（図 6）．

## 文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke*, 21 : 637-676, 1990.
- 2) Powers WJ, et al : Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*, 16 : 546-552, 1984.
- 3) Baron JC, et al : Reversal of focal "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia : a case study with 150 positron emission tomography. *Stroke*, 12 : 454-459, 1981.
- 4) 中川原謙二 : 脳虚血と SPECT. *脳神経外科ジャーナル*, 16 : 753-761, 2007.
- 5) 篠原幸人 (編) : 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 2009.
- 6) 渡部寿一ほか : 脳梗塞急性期 STA-MCA バイパス術後の過灌流症候群について. *The Mt Fuji Workshop on CVD*, 25 : 106-109, 2007.
- 7) Iida H, et al : Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med*, 35 : 2019-2030, 1994.
- 8) Kim KM, et al : Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-

- dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*, 33 : 1126-1135, 2006.
- 9) The EC/IC Bypass Study Group : Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*, 313 : 1191-1200, 1985.
- 10) JET Study Group : Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study)—Study design と中間解析結果—. *脳卒中の外科*, 30 : 97-100, 2002.
- 11) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 325 : 445-453, 1991.
- 12) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 273 : 1421-1428, 1995.
- 13) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, Oct 21, 2010. (<http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/STR.0b013e3181f7d043v1> (cited 2010-12-15)).
- 14) Hosoda K, et al : Influence of degree of carotid artery stenosis and collateral pathways and effect of carotid endarterectomy on cerebral vasoreactivity. *Neurosurgery*, 42 : 988-994, 1998.
- 15) Hosoda K, et al : Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*, 32 : 1567-1573, 2001.
- 16) 中川原譲二ほか : 頸部内頸動脈狭窄症の的確な治療に対する脳血流測定の意義. *脳神経外科ジャーナル*, 11 : 806-812, 2002.



## 脳卒中救急の現状

## Present State of Stroke Emergency in Japan

中川原 譲 二\*

Jyoji Nakagawara\*

## Abstract

The currently available emergency systems for the management of acute stroke patients in Japan do not improve the patients' outcome favorably. Currently, thrombolytic therapy using i.v. rt-PA (0.6 mg/kg) has been approved for clinical use, and the safety and efficacy of this treatment have been verified in routine clinical practices across a wide range of domestic emergency hospitals. However, even 4 years after treatment was approved for clinical use, it is applied in only 2-3% of ischemic stroke patients. Ambulance system for acute stroke patients has been developed all over the country as an essential public service, however, in the most emergency hospitals, stroke unit (SU) involving both a special ward (bed) for stroke patients and a separate stroke-care team is not well-organized or does not function for 24-hours. In urban areas, there is no network of community hospitals for the emergency management of stroke patients, which is based on a rotation system. Analysis of recent data from the Japanese stroke data bank, revealed that there was a regional variation in the time required for the transportation of the patient, i. e., time between the onset of stroke and admissions. These problems surfaced accurately after the introduction of thrombolytic therapy using i.v. rt-PA. Primary stroke centers in the community are necessary for treating acute stroke patients. Stroke emergency network involving primary and comprehensive stroke centers should be constructed in urban areas. Civil education regarding initial stroke management should be provided frequently to civilians. The basic law dealing with stroke care in the community should be legislated to ensure the initiative of both administrative agencies and medical association to reform the community medicine.

Key words : rt-PA, thrombolytic therapy, stroke unit, stroke emergency network, stroke data bank

## はじめに

1995年に、遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ (rt-PA, アルテプラゼ) を用いた脳梗塞に対する血栓溶解療法の有効性と安全性が確立して以来<sup>1)</sup>, 欧米では脳卒中の救急医療体制の整備が急速に進められた。発症間もない脳卒中患者については、家庭医を介さずに直接最寄りの一次脳卒中センター (primary stroke center) に救急搬入することの重要性が強調され、2000年には米国 Brain Attack 連合から一次脳卒中センターが備えるべき条件が示された<sup>2)</sup> (Table 1)。その一方で、

市民啓発にも目が向けられ、脳卒中の主要症状に対する市民の認識を高めるためにメディアを使った Brain Attack キャンペーンが大々的に行われた。アルテプラゼ静注療法が導入された10年後の2005年には、より高度な脳卒中医療を提供できる総合脳卒中センター (comprehensive stroke center) を地域ごとに整備すべきことが主張され、その条件が示された<sup>3)</sup> (Table 2)。また市民啓発については、脳卒中患者の発症時に居合わせた bystanders の役割がより重要とされ、「脳卒中を疑ったら、顔 (face)、腕 (arm)、言葉 (speech) をチェックして、異常がみつかった場合には直ち (time) に救急隊に連絡する」といった bystanders の一連の行動 (Act)

\* 中村記念病院脳神経外科脳卒中センター [〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目] Department of Neurosurgery, Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Minami-1-jo, Nishi-14-chome, Chuo-ku, Sapporo 060-8570, Japan

Table 1 米国 Brain Attack 連合が提唱する一次脳卒中センターの条件

- 急性期脳卒中治療チームが、24 時間態勢、15 分以内に診療を開始できる
- ストローク・ユニット (Stroke Unit) があり、専任の医師・看護師・リハビリテーション療法士が配属されている
- 文書化された治療プロトコル (手順書) が存在する
- 統合された救急対応システム (救急隊、救命救急部門との連携) が機能している
- 脳神経外科的治療の選択が容易で、2 時間以内に開始できる
- 医療機関内の積極的な協力と支援があり、診療責任者が存在している
- 24 時間態勢の迅速な脳画像診断検査 (CT, MRI) とその読影が可能である
- 迅速な臨床検査 (血小板数や PT-INR の測定) が可能である
- 予後と治療の質の向上のため、データベースあるいは登録システムがある
- 医療者向け、一般住民向けの教育プログラムがある

Table 2 米国 Brain Attack 連合が提唱する総合脳卒中センターの条件

- 脳神経外科や血管神経学などの多くの専門分野で特定の訓練を受けた脳神経外科医、神経内科医、血管内治療医、救急医、放射線科医、脳卒中専門看護師、上級臨床看護師、超音波技師、理学療法士、医療ソーシャルワーカー (MSW) などがいること
- MRI・MRA, CTA, DSA, 頭蓋外超音波検査, TCD, 経胸壁・経食道心エコー検査などの最新の画像診断技術を確認していること
- 脳動脈瘤のクリッピングやコイルリング, 頸動脈血拴内膜剝離術, 経動脈的血拴溶解療法など, 最新の外科的, 血管内治療が行えること
- 集中治療室 (ICU) や脳卒中患者登録などの特別なインフラやプログラムを備えていること

を、それらの頭文字を繋いで「Act-FAST」と命名し、メディアを使った啓発が開始されている。

わが国では、米国から遅れること 10 年、2005 年 10 月にアルテプラゼ静注療法が保険診療として承認された。アルテプラゼ静注療法の開始にあたっては、日本脳卒中学会が適正治療指針を作成し<sup>4)</sup>、適正使用講習会が全国で実施された。しかしながら、患者の受け入れ先である一次脳卒中センターの整備や市民啓発は必ずしも進展していない。急性期脳梗塞患者の 30% が 3 時間以内に病院に搬入されている現状において、アルテプラゼ静注療法が脳梗塞急性期患者の 2~3% にとどまっているのは、搬入先の病院が 24 時間体制で機能していないことを示唆している。また、アルテプラゼ静注療法の施行率には都市部と郡部との間の格差だけでなく、全国を

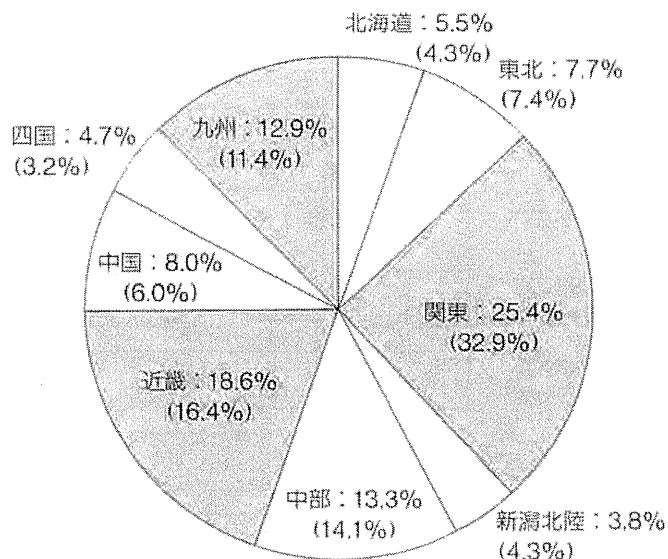


Fig. 1 アルテプラゼ承認後 3 年間の地域別の使用症例の割合 (2008 年 9 月の推定使用症例数: 約 148,000 例, カッコ内: 地域人口比)

9 ブロックで分けた地区別でも格差がみられ (Fig. 1), 脳卒中救急医療の国内均霑化が大きな課題となっている。

本稿では、アルテプラゼ静注療法の使用成績の現状、Stroke Unit の設置状況からみた脳卒中診療体制の現状、脳卒中救急医療連携 (前方連携) の現状、脳卒中データベースによる脳卒中患者の入院までの時間に関する分析などから、日本の脳卒中救急の現状について述べる。

## I. アルテプラゼ静注療法の使用成績の現状

### 1. 国内使用承認と市販後臨床試験

アルテプラゼを用いた脳梗塞に対する血拴溶解療法の有効性と安全性は、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS) が実施した rt-PA stroke study (NINDS 試験) により検証され、1995 年に発症 3 時間以内の急性虚血性脳卒中に対するアルテプラゼ静注療法の機能予後改善効果が報告された<sup>5)</sup>。わが国では、2002 年に一般臨床での使用承認のために国内第 III 相臨床試験: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) が実施され、幸いにも NINDS 試験と同等の有効性と安全性が得られた<sup>6)</sup>。そして 2005 年 10 月に、アルテプラゼ静注療法は保険が適応される診療として承認された。アルテプラゼ静注療法の開始にあたっては、日本脳卒中学会が主催する適正使用講習会が全国で実施され<sup>7)</sup>、現在まで 10,000 人前後の医師が講習を終了している。しかしながら、J-ACT では、国際的に承認されている投与量 0.9 mg/kg よりも少ない 0.6 mg/kg を用いて臨床試験が実施されたため、同量が承認投与量となっている。

	mRS				症例数	年齢*2	投与前 NIHSS (中央値)
	0~1	2~3	4~5	6			
使用成績調査	33%	21%	30%	17%	4,749	71	15
J-ACT <sup>5)</sup>	37%	20%	33%	10%	103	71	15
NINDS I-PA <sup>1)</sup>	39%	21%	23%	17%	168	69	14
NINDS プラセボ <sup>1)</sup>	26%	25%	27%	21%	165	66	15
SITS-MOST <sup>1)</sup>	39%	31%	19%	11%	6,483*3	68	12
STARS <sup>20)</sup> *1	35%	21%	31%	13%	389	69	13
CASES <sup>27)</sup>	32%	25%	21%	22%	1,135	73	14

Fig. 2 発症3カ月後のmRS（国内外の臨床試験および市販後成績との比較）

\*1 発症30日後の評価

\*2 使用成績調査, SITS-MOST, CASESは中央値, 他は平均値

\*3 SITS-MOSTのmRS集計対象は6,136例（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除外している）

0.6 mg/kgの血栓溶解効果については一部に懸念があったことから、中大脳動脈閉塞症の有効再開通率を一次エンドポイントとする市販後臨床試験J-CAT IIが行われた。その結果、0.6 mg/kgで0.9 mg/kgと同等の有効再開通率が得られることが確認された<sup>8)</sup>。

## 2. アルテプラゼ静注療法の施行件数

本邦でのアルテプラゼ静注療法の施行件数は現在年間5,000~6,000例程度であり、脳梗塞の年間新規発症数が全国で17~20万例と推測されることから、本療法は急性期脳梗塞の2~3%の症例に対して行われているに過ぎない<sup>9)</sup>。脳梗塞の救急搬入の遅れがしばしば問題とされるが、発症3時間以内の救急搬入率を脳卒中の病型ごとと比較すると、脳梗塞：35%、脳出血：60%、くも膜下出血：70%となっており、アルテプラゼ静注療法の施行頻度の少なさについては公的サービスを担う救急隊による搬入の遅れのみでは説明できない。現状でも急性期脳梗塞の約20%は発症2時間以内に搬入されており、救急搬入先においてアルテプラゼ静注療法を行うための体制（脳卒中専門病棟と専属の脳卒中チームの24時間体制）が必ずしも十分に機能していない可能性がある。アルテプラゼ静注療法は国際的にも急性期脳梗塞の薬物治療として高いエビデンスが確認されている治療法であり、先進各国においてアルテプラゼ静注療法を行う

ための脳卒中救急連携体制が整えられつつある。アルテプラゼ静注療法が認可されて4年を経過した本邦においても、本治療法の実施体制を速やかに確立し、アルテプラゼ静注療法の施行頻度を現在よりも向上させることが本格的な課題となってきている。各地域においてさまざまな取り組みが行われているが、地域を単位とする脳卒中センターの体制整備、市民啓発の推進、脳卒中診療ネットワーク（前方連携）の構築などが重要である。

## 3. アルテプラゼ使用成績調査の中間集計

本邦におけるアルテプラゼ使用成績調査の中間集計の結果<sup>9,10)</sup>によると、治療3カ月後のmodified Rankin Scale (mRS)の割合（検討対象症例数4,749例）はmRS 0~1：33%、mRS 2~3：21%、mRS 4~5：30%、mRS 6（死亡）：17%で、J-ACT試験と比較して有効性を示すmRS 0~1は4%少なく、mRS 6（死亡）が7%多かった（Fig. 2）。一方、安全性を示す症候性頭蓋内出血の発現率は4.6%（295/6,364例）と報告され、J-ACT試験（5.8%）より低率であった。本邦での使用成績調査例のうち、欧州で行われた使用成績調査（SIT-MOST）<sup>11)</sup>と同等の条件（年齢：18~80歳、投与前NIHSS：25未満）を満たす3,324例の成績をSIT-MOSTの成績と比較すると、ほぼ同等の成績であった（Fig. 3）。この結果から、日本人におけるアルテプラゼ0.6 mg/kgの血栓

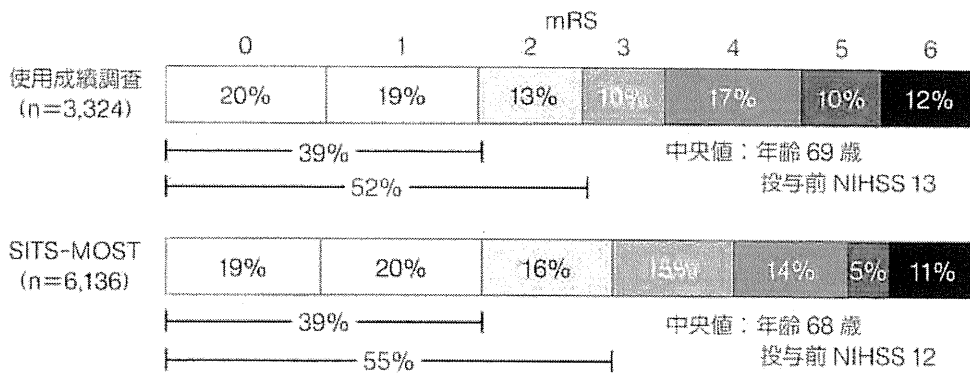


Fig. 3 使用成績調査—発症3カ月後のmRS (SITS-MOSTとの比較)  
SITS-MOSTとの比較のため、使用成績調査のうち、年齢が18~80歳で、投与前NIHSS 25未満の条件を満たす症例を抽出。

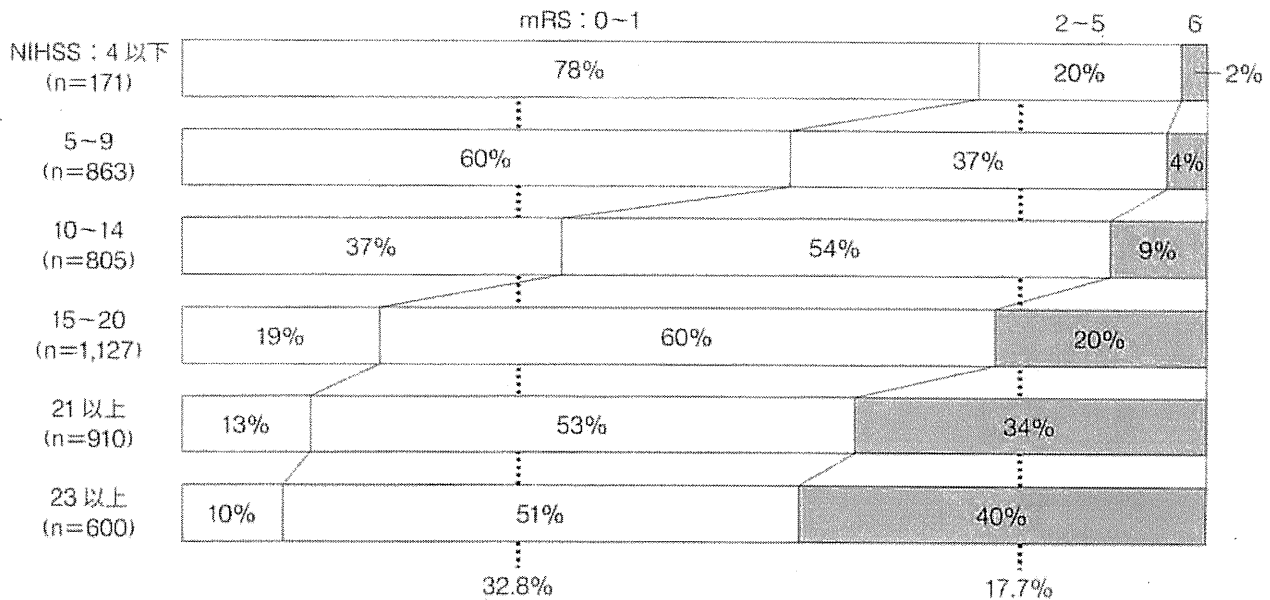


Fig. 4 発症3カ月後のmRS—投与前NIHSSの影響

慎重投与に該当するNIHSS 23以上ではmRS 0~1が10%にとどまり、死亡率が40%と高率であったことから、NIHSS 23以上は慎重投与のスコアとして妥当と思われる。

溶解効果については、欧米やアジア諸国で使われている0.9 mg/kgに比較して、同等の有効性と優れた安全性が得られていると判断され、わが国における本治療法の施行率の向上が望まれる。

次に、使用成績調査の集計結果 (mRS 0~1 : 32.8%, mRS 6 : 17.7%)をベースライン値として、アルテプラゼ静注療法の臨床的転帰に及ぼす患者背景因子の中から、神経学的重症度とCT, MRIなどの画像診断所見を取り上げ、以下にそれらの影響に関する分析結果について述べる<sup>12)</sup>。

患者背景因子の中で最も影響が大きいのは神経学的重症度であり、慎重投与に該当するJapan Coma Scale (JCS) 100~300では、死亡率が50%と高かった。一方、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)に関しては、重症度に依存してmRS 0~1の割合が減

少し、NIHSS 21以上では13%であった。慎重投与に該当するNIHSS 23以上ではmRS 0~1が10%にとどまり、死亡率が40%と高率であったことから、NIHSS 23以上は慎重投与のスコアとして妥当と思われる (Fig. 4)。

画像診断所見の影響については、early CT signの有無の影響、責任病巣の血管領域ごとの転帰が検討された。画像診断としては、CTのみが56%, MRIのみが11%, MRI+CTが32%に行われ、このうちCT実施例 (合計88%の症例)においてearly CT signの有無の影響、MRI実施例 (合計43%の症例)において責任病巣の血管領域ごとの転帰が検討された。

Early CT signが認められた症例では、発症3カ月後のmRSは不良であった。特に広範なearly CT signが認められた39例は禁忌該当症例でもあり、死亡率は46%と高率であった (Fig. 5)。症候性頭蓋内出血の発現



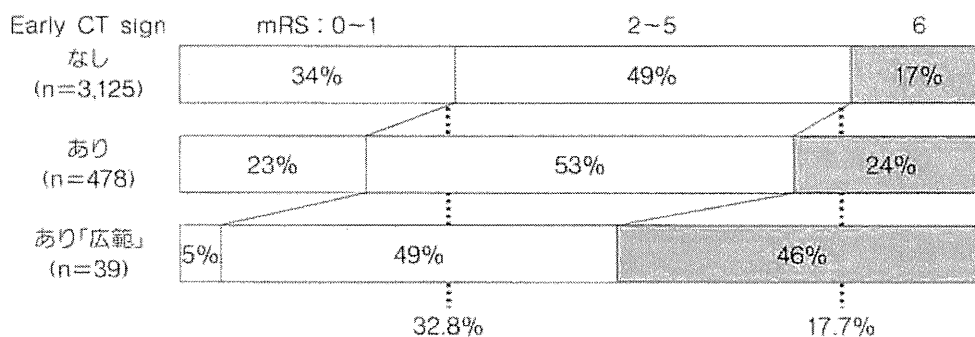


Fig. 5 発症3カ月後のmRS—Early CT signの有無の影響

Early CT signが認められた症例では、発症3カ月後のmRSは不良であった。特に広範なearly CT signが認められた39例は、禁忌該当症例でもあり、死亡率は46%と高率であった。

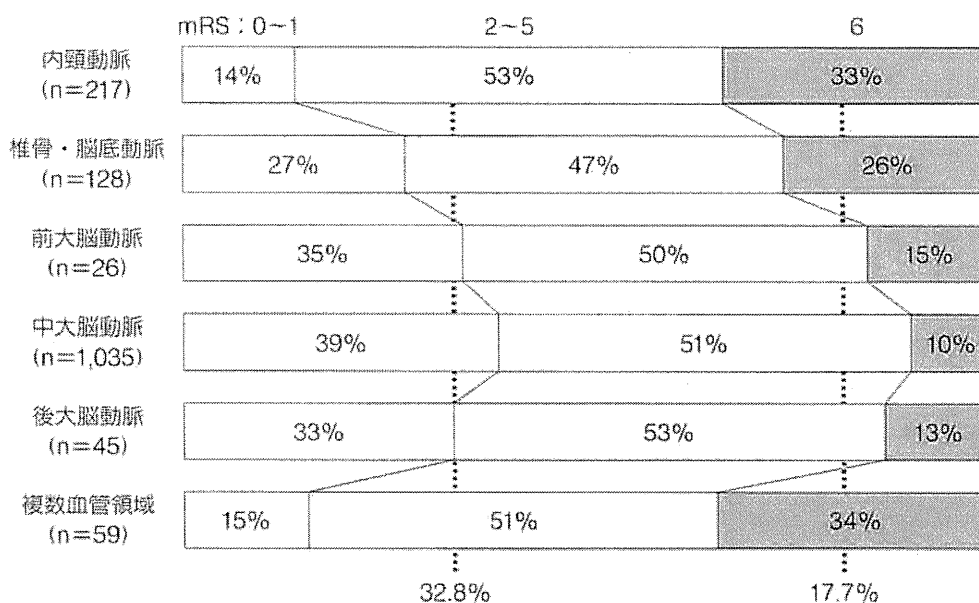


Fig. 6 発症3カ月後のmRS—MRI (MRA) による責任病巣の血管領域の影響

3カ月後のmRSは内頸動脈領域と複数血管領域で不良であり、中大脳動脈領域で良好であった。

率は、early CT signなし群の4.6%に比べると、early CT signあり群では7.5%と有意に増加したが、広範なearly CT signあり群も7.5%でさらに増加することはなかった。すなわち、early CT signなしでも症候性頭蓋内出血の発現率はベースライン値と同程度で、early CT signありは臨床的転帰を悪化させる可能性が高いことが示唆される。

MRIあるいはMRAで責任血管病巣を評価した症例の3カ月後のmRSを、内頸動脈、椎骨・脳底動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈および複数血管領域で比較した結果から、3カ月後のmRSは内頸動脈領域と複数血管領域で不良であり、中大脳動脈領域で良好であった (Fig. 6)。中大脳動脈領域1,035例にはM2も含まれている可能性があるが、mRS 0~1は39%であり、

死亡も10%と低かった。しかし、症候性頭蓋内出血の発現率をみると、内頸動脈領域では4.9%とベースライン値を大きく超える発現率ではなかったが、複数血管領域では11.7%と高率であった。以上より、アルテプラゼ静注療法の臨床的転帰を悪化させる要因として、症候性頭蓋内出血よりも広範な脳梗塞領域の形成が関与すると推測されるが、複数血管領域では症候性頭蓋内出血の発現が臨床的転帰により影響すると考えられる。

## II. Stroke Unitの設置状況からみた脳卒中診療体制の現状

脳卒中の初期治療を脳卒中専門病棟と専属の脳卒中チームからなるStroke Unit (SU) で行えば、死亡率が

Table 3 脳卒中急性期診療体制の類型

1. SU (急性期集中治療) 型
他疾患と明確に分離された「脳卒中専門病棟 (病床)」があり、専属の「脳卒中チーム」が配属されている。急性期のみを対象とし、通常7日以内に他の脳卒中専門病棟に転棟するか転院する。
2. SU (急性期治療+リハビリテーション) 型
「脳卒中専門病棟 (病床)」があり、専属の「脳卒中チーム」が配属され、急性期診療に加えておおむね数週間リハビリテーションも行う。
3. 神経疾患一般の診療とリハビリテーション型
脳卒中患者のみに限定せず、障害を持つ疾患の治療とリハビリテーションを行っている専用病棟 (病床)。
4. 移動脳卒中チーム型
脳卒中患者専用の病棟 (病床) は用意されていない、院内で明確に認知されている「脳卒中治療チーム」が、各病棟に出向いて脳卒中患者の診断と治療に当たる。
5. 一般病棟混在型
急性期脳卒中患者専用の特定の病棟 (病床) は用意せず、脳卒中治療チームも組織していない。

3%減少、自宅復帰率が3%上昇し、自立して生活できる患者の率が6%増加するという事実が1990年以降、欧州を中心に行われた臨床研究、あるいはStroke Unit Trialists' Collaborationによるメタ解析によって証明された<sup>13,14)</sup>。その結果、欧州各地でSUが設置され、脳卒中診療体制が整備されつつある。米国では2000年に米国Brain Attack連合が一次脳卒中センターの備えるべき条件を明らかにし<sup>15)</sup>、SUは必須条件であるとして、米国でもその普及と診療の質的向上をはかりつつある。また、わが国の「脳卒中治療ガイドライン2004」でも、SUでの脳卒中治療はグレードA (行うよう強く求められる) に位置づけられている<sup>16)</sup>。しかしながら、わが国では脳卒中専門病棟 (病床) と多職種からなる専属の脳卒中チームの配置からなるSUの普及率は低く、単にICUに脳卒中患者のベッドを数床確保しただけのものをSUと呼ぶなど、その定義もあいまいで、提供されている診療の質を評価する方法すら確立していないのが現状である。

2004年に峰松らの研究班によって行われたアンケート調査によれば<sup>16)</sup>、急性期脳卒中患者を受け入れていると回答した1,480施設の脳卒中急性期診療体制 (Table 3) は、SU (急性期集中治療) 型: 0.9%、SU (急性期治療+リハビリテーション) 型: 7.4%、神経疾患一般の診療とリハビリテーション型: 20.5%、移動脳卒中チーム型: 4.7%、一般病棟混在型: 63.8%、その他: 2.7%と分類され、SUを設置していた施設は8.3%にとどまっていた。63.8%の施設が一般病棟で脳卒中の急性期治療を行い、専属の脳卒中チームを持たない一般病棟混在型の

体制をとっていた。また、夜間・休日には脳卒中を専門としない医師が初期対応する施設が78.4%にも及んだとしている。アルテプラゼ静注療法が保険診療として承認されている現在においては、夜間・休日を含めて、脳卒中に精通した医師が初診時から対応する脳卒中診療体制を一刻も早く再構築する必要がある。

欧米とは異なる医療体制下にあるわが国のSUが有効に機能しているかどうかに関しては、これまでまったくデータがなかったが、同研究班が行った多施設共同前向き観察研究で初めてSUの有用性が確認された。すなわち、全国117施設から登録された症例のうち、3カ月目の追跡調査が終了した2,585例を対象として、SU治療 (急性期型および急性期+リハビリテーション型) とそれ以外に分けて、28日目と3カ月目の転帰をlogistic regression modelを用いて解析したところ、SU治療は、年齢、男性、入院前mRS、入院時NIHSSとともに、3カ月目の転帰良好 (mRS: 0~2) と有意に関連していた。

アルテプラゼ静注療法が保険診療として承認される際に、日本脳卒中学会から示された施設基準には、「rt-PAの静注は、脳卒中チームおよび設備 (SCUあるいはそれに準じる設備) を有する施設で行うべきである」ことが記載されていたが<sup>17)</sup>、SCUの詳細についての具体的な記載はなかった。しかし、2006年4月の診療報酬改定において、脳卒中ケアユニット (Stroke Care Unit, SCU) 加算が新設され、算定に要する施設要件が提示されたが、施設要件に欧米におけるSUの定義に相当する脳卒中専門病棟 (病床) と多職種からなる専属の脳卒中チームの配置が盛り込まれた。アルテプラゼ静注療法承認後、脳卒中専門病棟 (病床) を運営する施設は、8.3%から17.4%に倍増したと推定されている<sup>17)</sup>が、専属の脳卒中チームの配置基準が厳しいためにSCU加算を実際に算定できる施設は限られているのが現状であり、アルテプラゼ静注療法の主たる実施施設の本格的な整備と普及を念頭に入れた政策的取り組みは必ずしも進展していない。

### III. 脳卒中救急医療連携 (前方連携) の現状

#### I. 脳卒中救急医療ネットワークの意義

地域において脳卒中医療を適切に提供するためには、アルテプラゼ静注療法や緊急開頭手術などを迅速に実施する「救急医療としての脳卒中診療ネットワーク (前方連携)」の確立と、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診療ネットワーク (後方連携)」の確立とが必要であり、

これらのネットワークが地域において重層的に機能することが重要となる。2008年4月から都道府県単位で地域医療計画が策定されているが、地域医療計画の重点的事業として取り上げられた4疾病（癌、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）の中で、脳卒中診療ネットワークの確立は、いずれの地域でも地域医療供給体制の雛型として取り組まれている。

米国心臓協会の「心肺蘇生と循環器疾患救急治療のためのガイドライン」2000年版<sup>18)</sup>では、脳卒中発症から治療開始までの流れを「7つのD」で示し、患者来院後60分以内に治療を開始できる体制づくりを促している。本邦における救急医療としての脳卒中診療ネットワーク（前方連携）についても、脳卒中患者の発見（detection）、救急隊の出動（dispatch）、救急隊による搬送（delivery）、搬送先への到着（door）までが迅速に行われることが重要であり、発症2時間以内に来院した患者に対して、情報を収集（data）し、治療方針を決定（decision）して、3時間以内のアルテプラザーゼ静注療法（drugs）を確実に行える体制を整えねばならない。特に搬送先が複数に及ぶ都市部においては、医療機関の輪番制などの搬入体制を予め確立しておくことが必須である。特にアルテプラザーゼ静注療法や緊急開頭手術については、まず当番施設が責任を持って実施する体制を整備するが、当番施設であってもこれらを実施できない場合には、当該地域の消防局救急指令への事前連絡をあらかじめルール化し、消防局救急指令が前方連携体制を常に掌握して、当番以外の施設を含めたバックアップ体制を維持しつつ迅速に対応することが必要となる。

## 2. 都市部における脳卒中救急に対する取り組み

都市部における脳卒中救急に対する具体的取り組みの1例として、札幌市における脳卒中の救急医療について述べる。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、2005年10月に、発症3時間以内の脳梗塞に対するアルテプラザーゼ（t-PA）静注療法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、2006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、大学などの医育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。協議会では、当番日におけるアルテプラザーゼ静注療法の実施体制の確立を申し合わせている。輪番制の実施により、特定の医療施設への患者の集中が回避されているが、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常に支援することも行われ、脳卒中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。札幌市ではこうした医療提供体制のインフラの上に脳卒中救急医療を整備しつつあるが、国内の他の都市部における脳卒中救急医療を整備する際の1つのモデルケースとして参考になると思われる。

## IV. 脳卒中データバンクによる脳卒中患者の入院までの時間の現状

わが国における本格的な脳卒中データベースの構築は、平成11（1999）年度厚生省科学研究費補助金事業『脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究 Japanese Standard Stroke Registry Study : JSSRS（主任研究者 小林祥泰）』（小林班）によって開始された。本研究班では、データベースソフト『脳卒中入院台帳』がFileMaker Pro<sup>®</sup>によって作成され、1999年から国内の多施設での運用が開始された<sup>19)</sup>。このデータベースソフトは院内LAN運用も可能で、全国の主要脳卒中専門施設において連続症例の登録が行われ、2001年度には8,000例以上の集計が行われ、『脳卒中データバンク』が2003年に刊行された<sup>20)</sup>。症例登録事業は、2002年度からは、社団法人日本脳卒中協会（山口武典会長）のデータバンク部門として継承され、現在の参加施設は全国160施設を超えて順調に増加している。2005年には16,000例を解析した『脳卒中データバンク2005』<sup>21)</sup>、2009年には47,782例を解析した『脳卒中データバンク2009』<sup>22)</sup>が刊行されている。これらのデータは日本の脳卒中医療の現状を知る上で、極めて重要な役割を果たしている。

以下に、国内の各地域における脳卒中救急医療（前方連携）の現状を知るうえで、脳卒中データバンク2009で解析された脳卒中患者の『発症-来院時間からみた地域差』<sup>23)</sup>について、病型別にその特長を述べる。

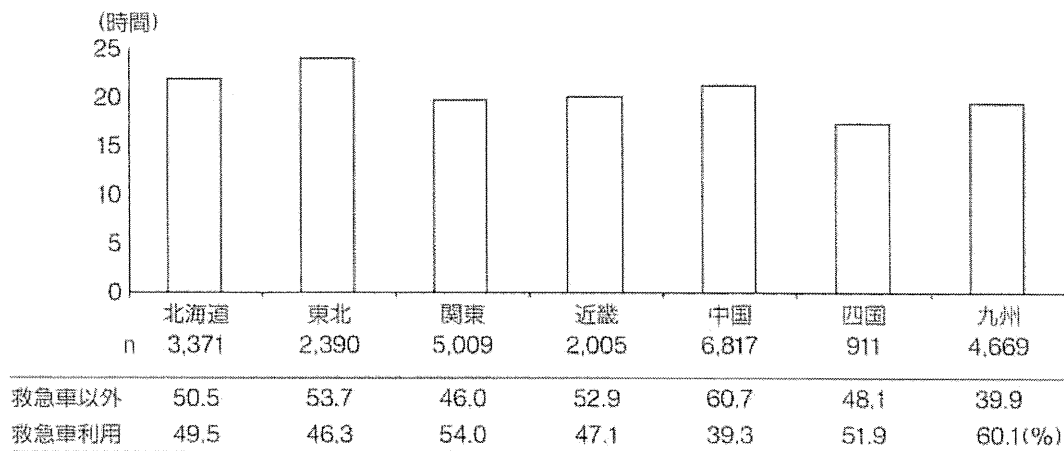


Fig. 7 脳梗塞全病型の地域別発症-来院に要する時間

脳梗塞の発症から来院までの平均時間は、地域間で有意差がみられた。発症から来院までの平均時間の短縮に救急車の高い利用率の関与が示唆された。

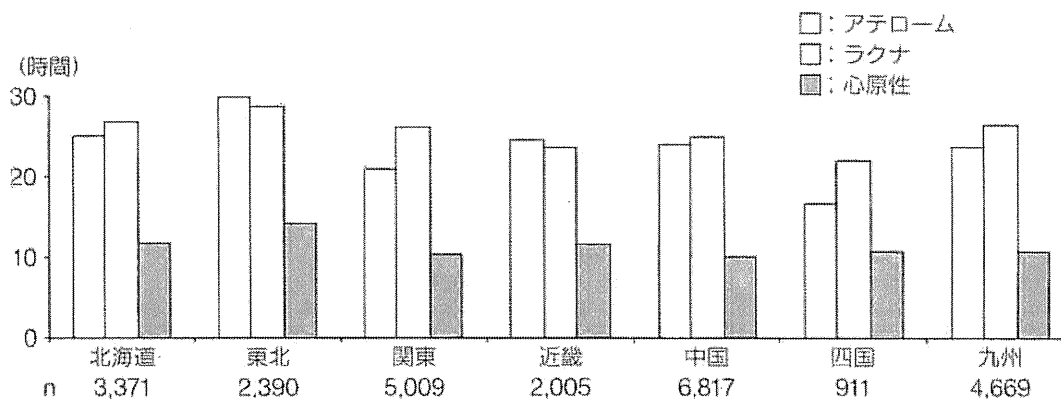


Fig. 8 脳梗塞3大病型別・地域別発症-来院に要する時間

脳梗塞の病型では、心原性脳塞栓症の発症から来院までの平均時間が有意に短かった。

## 1. 脳梗塞患者の発症-来院時間

脳梗塞患者の発症から来院までの平均時間を病型を考慮せずに脳梗塞全体として解析したところ、地域間で有意差がみられた。Kruskal Wallis 検定では、東北 (24.0 時間) と中国 (21.3 時間) で長く、四国 (17.3 時間) と九州 (19.4 時間) で短いと判定された (Fig. 7)。一方、救急車の利用率についても、地域間に有意差がみられ、全国平均が 49.1% のところ、東北 (46.3%) と中国 (39.3%) で少なく、四国 (51.9%) と九州 (60.1%) では多いと判定された ( $\chi^2$  検定)。このことから、脳梗塞については、発症から来院までの平均時間の短縮に救急車の利用率の高さが関与することが示唆された。また、発症 3 時間以内の症例と発症 3 時間～7 日以内の症例との比率は、全国平均で 34.6% 対 65.4% であったが、各地域における比率に有意差がみられた ( $\chi^2$  検定)。発症 3 時間以内の症例の比率は、発症から来院までの平均時間が長い東北と中国で低く、発症から来院までの平均時間が短い四国と九州で高いと判定された。脳梗塞の発症から来

院までの平均時間を、脳梗塞の 3 大病型に分けて解析したところ、いずれの地域においても、急性発症型の心原性脳塞栓症の発症から来院までに要した平均時間が有意に短かった (Fig. 8)。

## 2. 脳出血およびくも膜下出血の発症-来院時間

脳出血患者の発症から来院までの平均時間については、地域間で有意差がみられた。Kruskal Wallis 検定では、関東 (10.0 時間) と近畿 (11.2 時間) で長く、四国 (5.7 時間) と北海道 (9.2 時間) で短いと判定された (Fig. 9)。一方、救急車の利用率については、全国平均が 82.6% と高く、地域間に有意差がみられなかった ( $\chi^2$  検定)。脳梗塞に比較して発症から来院までの平均時間が全体として半分程度に短縮していたが、首都圏や近畿圏では受け入れ先の確保に時間を要することが示唆された。

くも膜下出血患者の発症から来院までの平均時間でも、地域間で有意差がみられた (Fig. 10)。Kruskal Wallis 検定では、東北 (12.6 時間) と中国 (11.1 時間) で長く、

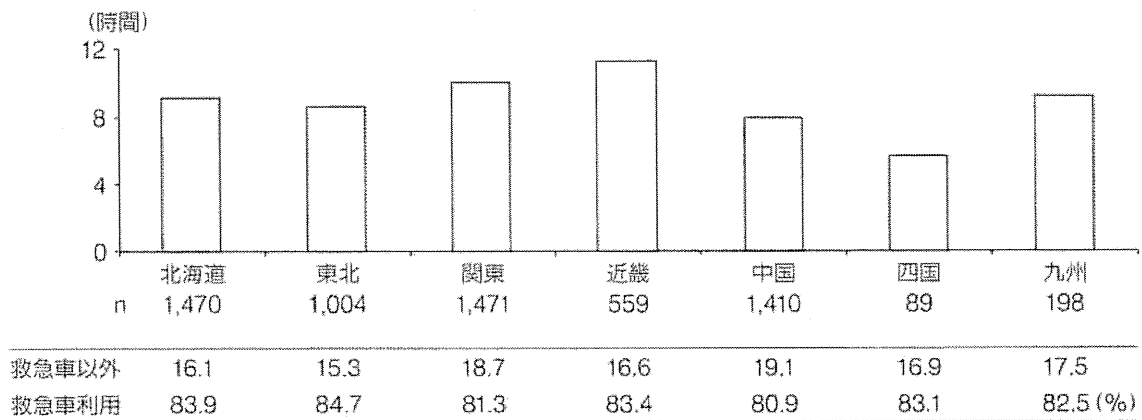


Fig. 9 脳出血地域別発症-来院に要する時間

脳出血の発症から来院までの平均時間は、脳梗塞の半分程度に短縮していたが、地域間で有意差がみられた。

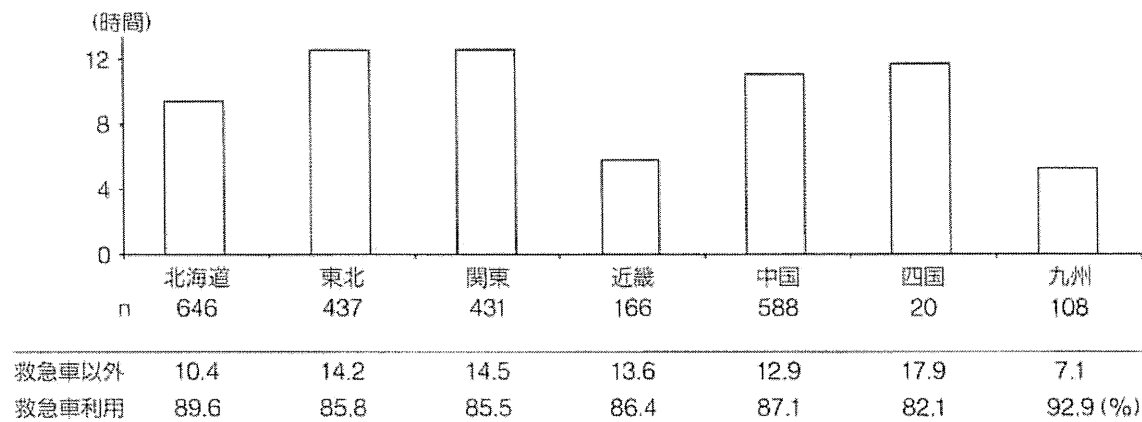


Fig. 10 くも膜下出血地域別発症-来院に要する時間

くも膜下出血の発症から来院までの平均時間は、地域間で有意差がみられたが、脳出血とは異なる地域差であった。

近畿 (5.8 時間) と九州 (5.3 時間) で短いと判定された。一方、救急車の利用率については、全国平均が 87.5% と高く、地域間に有意差がみられなかった ( $\chi^2$  検定)。発症から来院までの平均時間を脳出血と比較してみると、東北、関東、中国、四国では延長していたが、近畿と九州では、他の地域とは逆に著しく短縮しており、くも膜下出血患者を収容した救急車の受け入れ施設がある程度特化しているなど、受け入れ体制の整備などの要因が関与していることが示唆された。

## おわりに

以上、日本の脳卒中救急の現状について述べた。発症から 3 時間以内に治療を開始しなければならないアルテプラゼ静注療法の登場によって、わが国の脳卒中救急の基盤が必ずしも整備されていない現状が明らかとなった。わが国においては脳卒中の診断に使われる CT や MRI の普及率は世界でも飛びぬけており、脳卒中救急医

療を担う医療機関のインフラは、比較的充実しているかにみえる。しかしながら、アルテプラゼ静注療法の施行頻度が低いこと、脳卒中専門病棟や専任の脳卒中チームからなる SU の普及率が低く一次脳卒中センターが未整備であること、地域における脳卒中救急連携体制の整備が遅れていることなどが突きつける問題は深刻であり、地域全体において脳卒中救急医療の供給体制を整備することが焦眉の課題と考えられる。ごく最近の ECASS 3 研究によって、CT を用いたアルテプラゼ静注療法の therapeutic time window は 4.5 時間まで拡大可能であることが証明されたが<sup>24)</sup>、迅速な診断と治療開始が重要であることに変わりはない。一方、地域における脳卒中救急連携体制の整備は、地域における医療機関の再編成を引き起こす可能性があるため、関係者の間でしっかりと議論を行い将来の地域医療について合意を形成する必要がある。また、一般市民が bystanders として脳卒中患者の早期介護に対処できるように教育する機会を増やすことや、地域医療の再構築のために行政

機関や医師会が一定のイニシアチブを發揮できるような法的根拠を確立することも必要であり、日本脳卒中協会が要綱案を準備している『脳卒中对策基本法』<sup>25)</sup>の早期制定が求められる。

## 文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333**: 1581-1587, 1995
- 2) Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *Brain Attack Coalition. JAMA* **283**: 3102-3109, 2000
- 3) Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, et al: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* **36**: 1597-1616, 2005
- 4) 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) 静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 2005 年 10 月. *脳卒中* **27**: 327-354, 2005
- 5) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi 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* **37**: 1810-1815, 2006
- 6) 中川原譲二: 国内第Ⅲ相治験 J-ACT. 脳梗塞 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実践ガイド. 診断と治療社, 東京, 2007, pp10-21
- 7) 篠原幸人: 超急性期脳梗塞に対する rt-PA 投与認可を踏まえて一急性期脳梗塞治療: rt-PA 認可後の現状, 使用条件, 学会主催講習会について. *脳卒中* **28**: 643-648, 2006
- 8) Nakagawara J, Mori E, Minematsu K, Yamaguchi T, for the Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II) Group: Vascular outcome after intravenous 0.6 mg/kg alteplase in acute ischemic stroke. Abstract of the 10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy. *Int J Stroke* **3** (suppl): 461, 2008
- 9) 山口武典: アルテプラゼ使用成績調査 (全例調査) 中間集計. *脳卒中* **30**: 760-763, 2008
- 10) 田辺三菱製薬株式会社: グルトバ注 (虚血性脳血管障害急性期) 使用成績調査の中間集計—第 4 回—, 2008 年 9 月
- 11) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, 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
- 12) 中川原譲二: rt-PA 静注療法の臨床的転帰に及ぼす患者背景因子の影響. *脳卒中* **30**: 782-785, 2008
- 13) Stroke Unit Trialists Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ* **314**: 1151-1159, 1997
- 14) Stroke Unit Trialists Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke* **28**: 2139-2144, 1997
- 15) 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 (篠原幸人他編). 協和企画, 東京, 2004
- 16) 峰松一夫: わが国における stroke unit の有効性に関する多施設協同前向き研究. 厚生労働省科学研究費補助金 (長寿化科学総合研究事業) 平成 16 年度~17 年度総合研究報告書. 2006, pp1-11
- 17) 長谷川泰弘: 日本における Stroke Care Unit の現状. *ICU と CCU* **32**: 439-447, 2008
- 18) 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** (8 Suppl): I204-I216, 2000
- 19) 小林祥泰, 小川彰, 棚橋紀夫, 大櫛陽一, 峰松一夫, 他: 全国標準脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. *脳卒中* **23**: 122, 2001
- 20) 小林祥泰, 編: 脳卒中データバンク. 中山書店, 東京, 2003
- 21) 小林祥泰, 編: 脳卒中データバンク 2005. 中山書店, 東京, 2005
- 22) 小林祥泰, 編: 脳卒中データバンク 2009. 中山書店, 東京, 2009
- 23) 中川原譲二, 柴田健雄, 小林祥泰: 発症一来院時間からみた地域差~来院方法, 重症度, 病型を含めて. *脳卒中データバンク 2009* (小林祥泰編), 中山書店, 東京, 2009, pp 36-37
- 24) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **359**: 1317-1329, 2008
- 25) 社) 日本脳卒中協会: 脳卒中对策基本法要綱案. [引用 2009.7.31] (<http://www.jsa-web.org/law/law.pdf>)
- 26) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, 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
- 27) Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* **172**: 1307-1312, 2005