

# Perfusion CT—脳虚血疾患を中心に

中川原 譲二

## はじめに

Perfusion CT は、ヨード造影剤を急速静注し、造影剤が脳を初回循環する間に同一断面を連続的に撮影し、造影剤の時間濃度曲線(time-density curve : TDC)から脳循環動態を解析する検査法である。造影剤はボラスとして静注する必要があり、インジェクターにより投与する。Multidetector-row CT (MDCT)では同時に多断面の撮像が可能であり、撮像時間は1分以下と非常に短時間で、空間分解能がすぐれている。急性期の脳梗塞症例では、単純CTに引き続いてCT angiography (CTA) と perfusion CT を施行することで、脳血管病変と脳循環動態を確定診断し、治療方針を決定することが出来る。MRI の施行が禁忌であるペースメーカーなどの体内金属を有する症例においても問題なく撮像できる。

Perfusion CT の問題点として、第1に X 線被曝の上昇があげられ、撮影条件の設定には十分注意が必要である。第2に、測定される脳循環指標は解析法や解析ソフトにより異なることがあげられ、各指標による脳循環動態の評価に際しては、単独の指標による評価を行わず、同時に得られる複数の指標の組み合わせから脳循環動態を評価することが重要である。Perfusion CT を多施設協同研究の方法論として用いる場合には、ASIST-Japan (Acute stroke imaging standardization group) が提唱している perfusion CT に関する標準化手法を活用することが推奨される<sup>1)</sup>。

本稿では、perfusion CT で得られる脳循環指標とその解析方法、MDCT による perfusion CT の特徴、脳虚血疾患  
なかがわら じょうじ 中村記念病院/脳神経外科診療本部長

における whole brain CT perfusion の臨床応用について解説する。

## Perfusion CT で得られる脳循環指標

Perfusion CT で解析される脳循環指標の中で臨床的に特に重要な指標は、単位脳組織重量中に存在する脳血液量 (cerebral blood volume : CBV ml/100 g)、単位脳組織重量中を単位時間あたり流れる脳血流量 (cerebral blood flow : CBF ml/100 g/min)、脳組織中を流れる血液の平均通過時間 (mean transit time : MTT min) である。これらの指標の間には、 $CBF = CBV / MTT$  の関係式 (central volume principle) が成り立ち、各々の指標を組み合わせることで急性期にみられる虚血性ペナンプラ (penumbra)<sup>2)</sup> の評価や亜急性期～慢性期にみられる貧困灌流 (misery perfusion)<sup>3)</sup> の評価方法が検討されている。

Perfusion CT から得られる脳循環動態の各指標は、次のような解析方法によって求められる。まず、急速静注された造影剤が脳組織を初回循環 (first pass) する間に連続的に撮影した CT 画像から、脳組織の各 pixel について TDC を得る。脳組織の TDC から、造影剤のボラスが脳組織に到達した時間 : ボラス到達時間 (bolus arrival time : BAT) や造影剤濃度がピークに到達した時間 : ピーク到達時間 (time to peak : TTP) が測定できる。更に、カーブ下面積 (area under curve : AUC) から CBV、カーブの立ち上がりに対する最大傾斜法により CBF が求まり、一次モーメント法 (AUC の重心までの時間) により fMTT が求まる (図 1)<sup>4)</sup>。

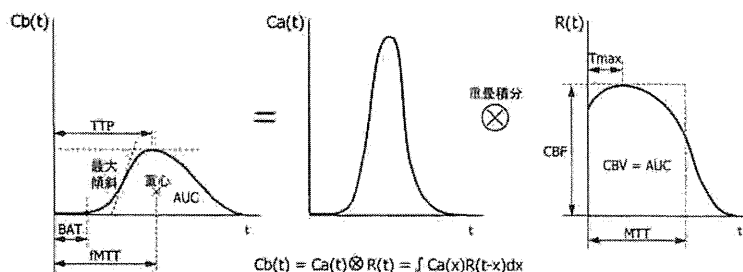


図 1 時間濃度曲線 (time-density curve : TDC) と脳循環指標の計測 (工藤<sup>1)</sup>より改変)

$C_b(t)$  : 脳組織の TDC,  $C_a(t)$  : 動脈の TDC (動脈入力関数 : AIF),  $R(t)$  : 残留関数

左) 脳組織の TDC による指標の計測

BAT : bolus arrival time (ボラス到達時間), TTP : time to peak (ピーク到達時間), CBV : カーブ下面積 (area under curve : AUC) から算出, CBF : カーブの立ち上がりに対する最大傾斜法から算出, fMTT : 一次モーメント法による AUC の重心までの時間

右)  $C_b(t)$  と  $C_a(t)$  の逆畳積法 (デコンボリューション) による指標の計測

$CBV = \int R(t) dt$ ,  $CBF = \text{Max}[R(t)]$  または  $CBF = R(0)$ ,  $MTT = \int R(t) dt / \text{Max}[R(t)]$  または  $MTT = \int tR(t) dt / \int R(t) dt$

連続往復Spiral撮影

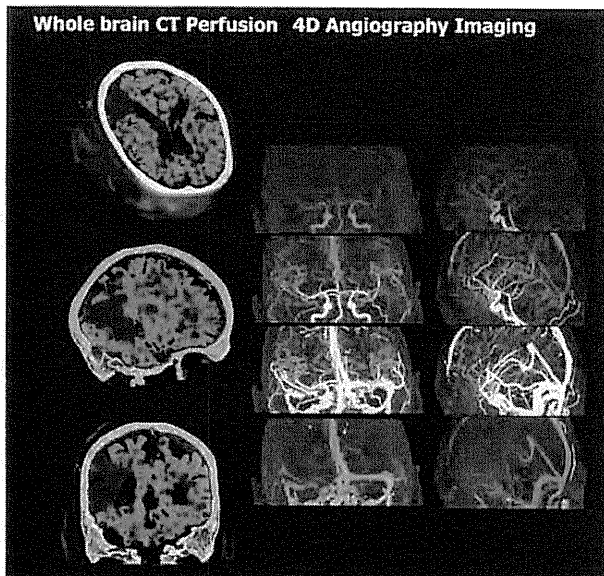
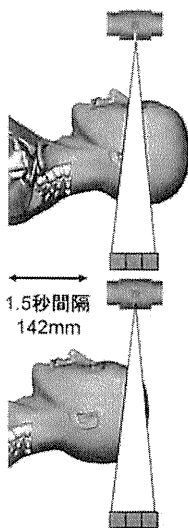


図 2

一方、これらの脳循環指標を定量的に解析する方法としてデコンポリューション法が開発されている。この方法では、脳組織の TDC とともに脳動脈の TDC が必要とされ、後者は動脈入力関数 (arterial input function : AIF) と呼ばれる。脳組織の造影剤の時間濃度関数 :  $C_b(t)$  (すなわち脳組織の TDC) は、数学的に AIF :  $C_a(t)$  と残留関数 [residue function :  $R(t)$ ] との重畳積分 (コンポリューション) として定義され、 $R(t)$  は perfusion CT により実測される  $C_b(t)$  と  $C_a(t)$  の逆重畳積分 (デコンポリューション) から求めることができる。求められた  $R(t)$  により、各指標は数学的に  $CBV = \int R(t) dt$ ,  $CBF = \text{Max}[R(t)]$ ,  $MTT = \int R(t) dt / \text{Max}[R(t)]$  と定義され、脳組織の各 pixel について算出される (図 1)<sup>4)</sup>。

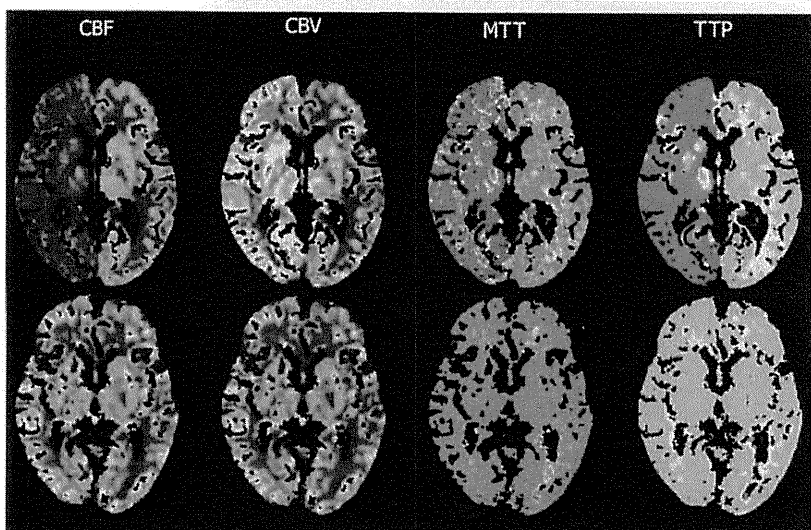


図 3

#### MDCT による perfusion CT

1999 年に 4 列の X 線検出器 (detector) を搭載した CT 装置が開発されてから、detector 数は、16 列、32 列、64 列 (64 slices)、64 列 (128 slices)、320 列 (area detector) へと増加し、より大きな volume の高速スキャンが可能となり、頭頸部領域では、広範囲の 3D-CT や

図 4

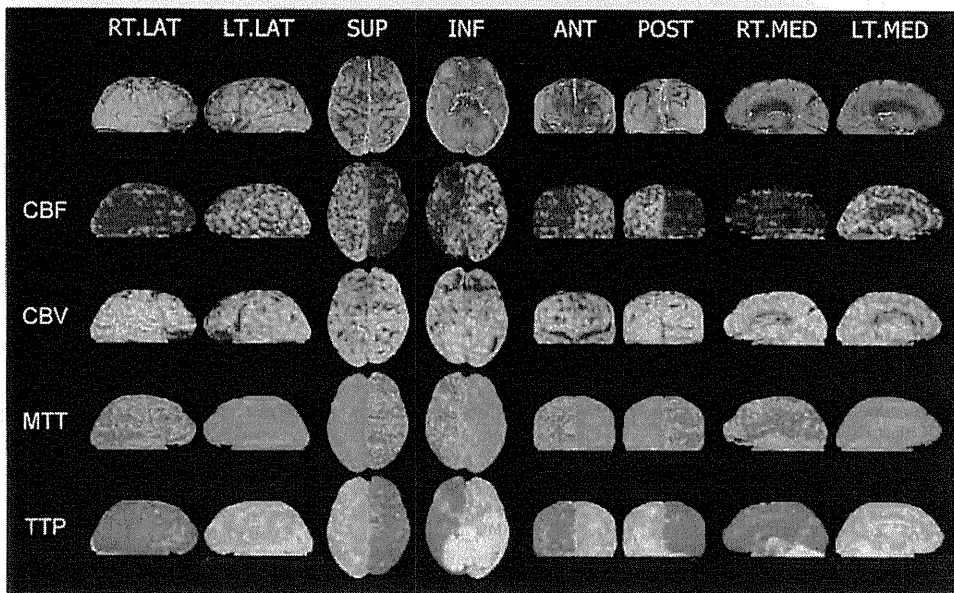


図 2 連続往復 spiral 撮影による whole brain CT perfusion と 4D angiography imaging SOMATOM Definition AS+ による画像 (シーメンス旭メディテック社からの提供)

図 3 Whole brain CT perfusion によって、血行力学的脳虚血 Stage 2 と診断され、急性期にステントが留置された右頸部内頸動脈狭窄症の治療前後の各指標の断面画像  
治療前 (上段) の右内頸動脈領域には、CBF の低下、CBV の上昇、MTT の延長、TTP の延長が認められる。治療後 (下段) には、いずれの指標も正常化している。

図 4 図 3 の症例の各指標の脳表上の分布 (上段左から、治療前検査で同時に得られた、右外側面、左外側面、上面、下面、前面、後面、右内側面、左内側面の脳表面画像を示す)

右内頸動脈領域には、脳表 CBF の低下、脳表 CBV の上昇、脳表 MTT の延長、脳表 TTP の延長が認められる。

3D-CTA 画像が得られるようになった。同時に, perfusion CT も 64 列(64 slices)までは脳の一部の範囲をカバーする multislice CT perfusion であったが, 64 列(128 slices)以上では全脳をカバーする whole brain CT perfusion が可能となった。体軸方向に 160 mm の幅を持つ 320 列の Aquilion ONE™(東芝メディカル)では, 寝台移動を伴わずに 1 回転で全脳の volume スキャンが可能となり, 一方, 体軸方向に 38.4 mm の幅を持つ 64 列(128 slices)の SOMATOM Definition AS+(シーメンス旭メディテック)では, 寝台移動を 142 mm, 1.5 秒間隔とする連続往復 spiral 撮影によって全脳の volume スキャンが可能となっている。Whole brain CT perfusion では, 連続撮影中のデータは途切れずに収集されることにより, 脳組織の全ての位置(voxel)においてデータの連続性が保たれ, 高精度の血管成分除去処理後に全脳の脳循環動態が解析される(図 2)。また, 同時に脳の動脈・静脈の位置データから, 静息的脳血管造影に相当する 3D-CTA や動的脳血管造影に相当する 4D angiography imaging を作成することが可能で, 同一機器による多様な画像撮影(multimodal imaging)が実施される(図 2)。

### 脳虚血疾患における whole brain CT perfusion の臨床応用

一般に, 脳虚血疾患を対象とする脳循環動態画像には, 急性期における虚血性 penumbra<sup>2)</sup>の評価, および亜急性期～慢性期における misery perfusion<sup>3)</sup>の評価に役立つことが期待されるが, whole brain CT perfusion についてもその期待は変わらない。急性期の虚血性 penumbra の評価は, 急性期脳梗塞に対する t-PA 静注による血栓溶解療法の適応に関わる画像診断として臨床現場での必要性が高い<sup>2)</sup>。急性期の脳梗塞治療では, 脳組織障害の診断, 脳循環動態の診断, 脳血管病変の診断に基づいて迅速な治療計画が立てられるため, 同一機器による multimodal imag-

ing による診断が注目されている。CT では, 単純 CT による early CT sign の有無, perfusion CT による脳循環動態の評価, CTA による脳血管病変の診断がこれに相当し, MRI では, diffusion-weighted image (DWI)による初期脳梗塞巣の評価, perfusion-weighted image (PWI)による脳循環動態の評価, MRA による脳血管病変の診断がこれに相当する。初期脳梗塞巣の検出率に優れた MRI では虚血性 penumbra を diffusion-perfusion mismatch 領域<sup>5)</sup>として捉えられるが, 初期脳梗塞巣の検出率が低い単純 CT ではその検出には限界がある。しかし, CT による初期脳梗塞巣の検出については, perfusion CT で得られる CBV の低下所見が有用で, DWI と同程度の臨床的有用性が確認されていることから<sup>6)</sup>, 虚血性 penumbra の迅速評価においても perfusion CT を用いた multimodal imaging の有用性が再認識されつつある。

一方, misery perfusion の評価については, PET や SPECT を用いた画像診断法がすでに確立している<sup>7)</sup>が, 脳灌流圧(cerebral perfusion pressure)の低下に伴う血行力学的脳虚血の重症度については, Powers らの分類<sup>8)</sup>に準じた perfusion CT による分類が検討されている。すなわち, 血行力学的脳虚血は perfusion CT により, CBF の軽度低下と MTT の延長がみられる Stage 1, CBF の中等度低下と MTT の延長に CBV の上昇を伴う Stage 2 (misery perfusion に相当), CBF の高度低下と MTT の延長に CBV の低下を伴う End stage (脳梗塞)とに分類される。Whole brain CT perfusion によって, 血行力学的脳虚血 Stage 2 と診断され, 急性期にステントが留置された右頸部内頸動脈狭窄症例の治療前後の各指標の断層画像を図 3 に, また, 治療前の各指標の脳表上の分布(8 方向から観察)を図 4 に呈示する。脳虚血疾患に対する whole brain CT perfusion の臨床応用については, 今後の更なる進展が期待される。

### 文 献

- 1) Kudo K, Sasaki M, Yamada K, et al. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology*. 2010; 254: 200-9.
- 2) Lassen NA, Fieschi C, Lenzi GL. Ischemic penumbra and neuronal death: comments of the therapeutic window in acute stroke with particular reference to thrombolytic therapy. *Cerebrovasc Dis*. 1991; 1(suppl 1): 32-5.
- 3) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al. Reversal of focal "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with <sup>15</sup>O positron emission tomography. *Stroke*. 1981; 12: 454-9.
- 4) 藤原亮. CT 灌流画像(CT perfusion). 中川原謙二, 佐々木真理,

編. 見て診て学ぶ脳卒中の画像診断—画像診断法の基礎から臨床応用まで. 永井書店; 2008. p. 21-9.

- 5) Wu O, Koroshetz WJ, Østergaard L, et al. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Stroke*. 2001; 32: 933-42.
- 6) Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, et al. Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke*. 2008; 39: 2986-92.
- 7) 中川原謙二. 脳虚血と SPECT. *脳神経外科ジャーナル*. 2007; 16: 753-61.
- 8) Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*. 1984; 16: 546-52.

## Brain Attack の急性期治療

中川原 譲二 Nakagawara, Joji  
中村記念病院 脳神経外科 脳卒中センター



1. アルテプラーゼ静注療法の使用成績の現状
2. Stroke Care Unit の設置状況からみた脳卒中診療体制の現状

## 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)：アルテプラー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、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。わが国では、米国から遅れること10年、2005年10月にアルテプラーゼ静注療法が保険診療として承認された。アルテプラー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>1)</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、アルテプラーゼ静注療法が脳梗塞急性期患者の2~3%に止まっているのは、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、アルテプラーゼ静注療法の施行率には都市部と郡部とのあいだの格差だけでなく、全国を9ブロックで分けた地区別でも格差がみられ (図1)、脳卒中救急医療の国内均点化が大きな課題となっている。本稿では、アルテプラーゼ静注療法の使用成績の現状、Stroke Care Unit (SCU) の設置状況などからみた脳卒中の急性期

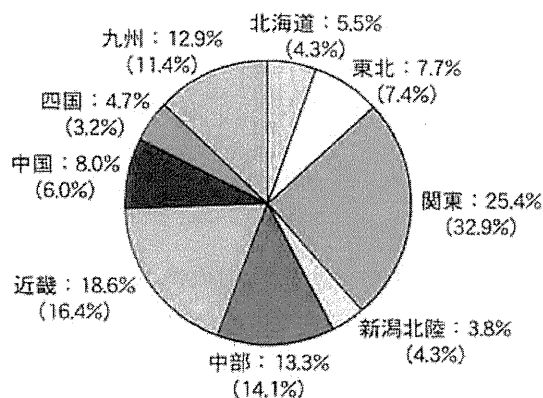


図1 rt-PA承認後3年間の地域別の使用症例の割合 (%)

(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)

医療の現状と問題点、将来展望について述べる。

## 1. アルテプラー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 J-CAT II

わが国では、2002年にアルテプラーゼ静注療法

		mRS score				Age*	Baseline NIHSS (median)
		0~1	2~3	4~5	6		
Post-marketing Studies	J-MARS (n=4,944)	33	21	30	17	71	15
	SITS-MOST (n=6,136)	39	31	19	11	68	12
	STARS* (n=389)	35	21	31	13	69	13
	CASES (n=1,135)	32	25	21	22	73	14
Controlled trials	J-ACT (n=103)	37	20	33	10	71	15
	NINDS t-PA (n=168)	39	21	23	17	69	14
	NINDS placebo (n=165)	26	25	27	21	66	15

Percentage of patients

図2 使用成績調査：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）  
 SITS-MOST（欧州）：Wahlgren, N. et al. : Lancet, 369 : 275~282, 2007. STARS（米国）：Albers, G.W. et al. : JAMA, 283 : 1145~1150, 2000. CASES（カナダ）：Hill, M.E. et al. : CMAJ, 172 : 1307~1312, 2005. J-ACT : Yamaguchi, T. et al. : Stroke, 37 : 1810~1815, 2006. NINDS : N Engl J Med, 333 : 1581~1587, 1995.

+ : 発症30日後の評価 \* : 使用成績調査, SITS-MOST, CASESは中央値, 他は平均値

の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)<sup>2,3)</sup>が実施され、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日本人における有効性と安全性が検証された。この結果、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）と同等の有効性と安全性が確認された<sup>4)</sup>。そして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の保険適応が承認された。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脳梗塞rt-PA適正使用講習会が全国で実施され<sup>5)</sup>、現在まで10,000人を超える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0.9mg/kgよりも少ない0.6mg/kgを用いて臨床試験が実施されたことから、投与量0.6mg/kgの血栓溶解効果については一部に懸念が表明された。

そのため、国内での使用承認条件のひとつとして中大脳動脈閉塞症の有効再開通率を1次エンドポイントとする市販後臨床試験J-ACT IIが行われた。その結果、0.6mg/kgでも0.9mg/kgと同等の有効再開通率が得られることが証明され、その妥当性が確認された<sup>6)</sup>。

## 2) 国内使用承認と使用成績調査研究 J-MARS

アルテプラゼ静注療法の国内での使用承認条件として、J-ACT IIとともに販売後2年間にわたり使用成績調査が行われた。最終的な集計結果に関する研究報告（the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study : J-MARS）（登録症例数7,692例、分析対象症例数7,492例<sup>7)</sup>によると、治療3カ月後のmodified Rankin Scale (mRS)の割合（有効性検討対象症例数4,944例）はmRS 0-1 : 33%, mRS 2-3 : 21%, mRS 4-5 : 30%, mRS 6 (死亡) : 17%で、J-ACT試験

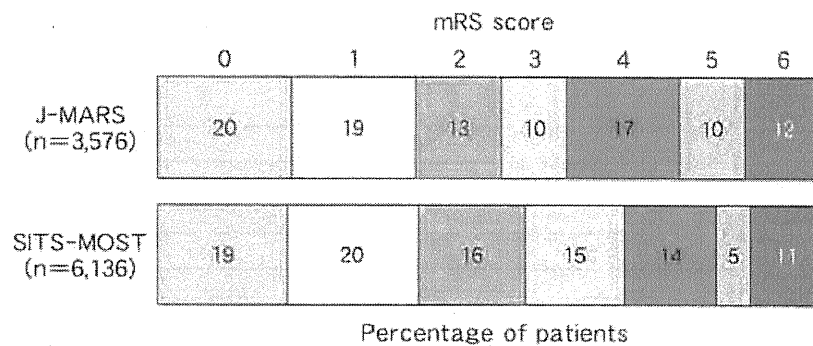


図3 使用成績調査：発症3カ月後のmRS（SITS-MOSTとの同一条件での比較）

SITS-MOSTとの比較のため、使用成績調査のうち、年齢：18～80歳、投与前NIHSS：25未満の条件を満たす3,576症例を抽出。平均年齢：J-MARS、69歳；SITS-MOST、68歳。Baseline NIHSSの中央値：J-MARS、13；SITS-MOST、12。

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（図2）。一方、安全性を示す症候性頭蓋内出血の発現率（安全性検討対象症例数7,492例）は4.4%（329例）と報告され、J-ACT試験（5.8%）より低率であった。わが国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>9)</sup>と同等の条件（年齢：18～80歳、投与前NIHSS：25未満）を満たす3,576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（図3）。これらの結果から、日本人におけるアルテプラゼ0.6 mg/kgの血栓溶解療法については、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た。

一方、本使用成績調査の中間集計では、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サブ解析が行われている<sup>9)</sup>。患者背景因子のなかで、治療前の神経学的重症度の影響が最も大きく、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。NIHSSに関しては、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（図4）。また、MRIあるいはMRAで責任血管病巣を評価した

症例（1,510例）の3カ月後の転帰（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ところ、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（図5）。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%となり、死亡も10%と低かった。一方、内頸動脈の閉塞に対するアルテプラゼ静注療法には明らかに限界があり、今後はMerci retriever<sup>®</sup>やPenumbra system<sup>®</sup>などの脳血管内治療デバイスによる血栓除去-血流再開通治療の併用とその有効性の検証が重要となる<sup>10)</sup>。

なお、J-MARSでは、糖尿病患者の転帰に関するサブ解析は現在のところ行われていないが、脳梗塞rt-PA適正治療指針では、高血糖は頭蓋内出血のリスクが高いため慎重投与例とされ、血糖異常（<50 mg/dlあるいは400 mg/dl<）は禁忌例とされている。

## 2. Stroke Care 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3%減り、自宅復帰率が3%上昇し、自

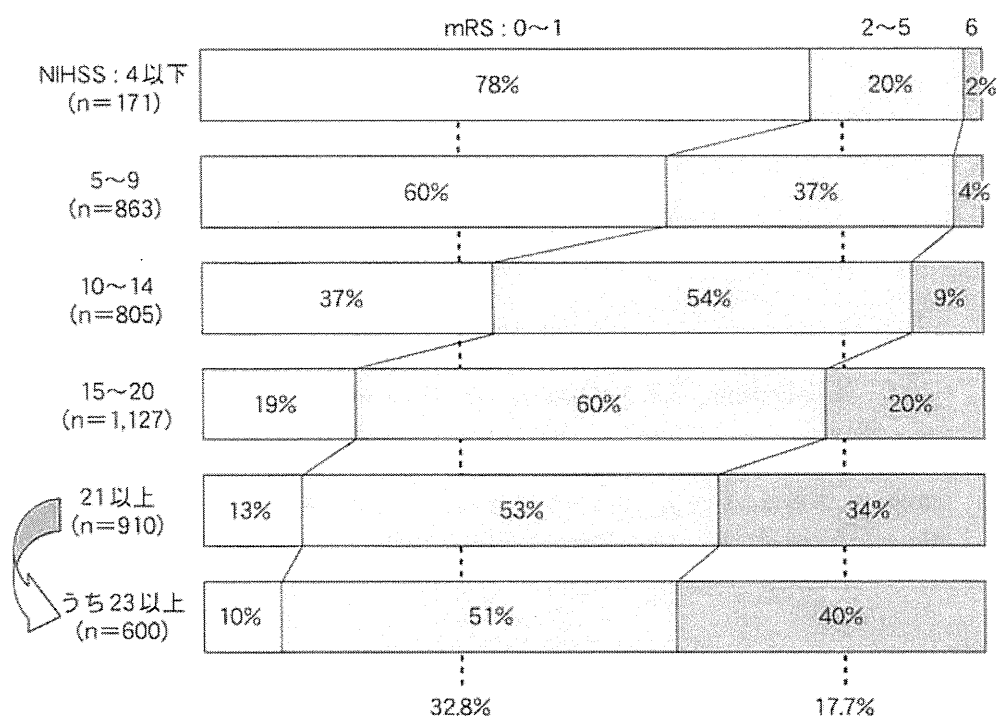


図4 発症3カ月後のmRS—投与前NIHSSの影響—

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。

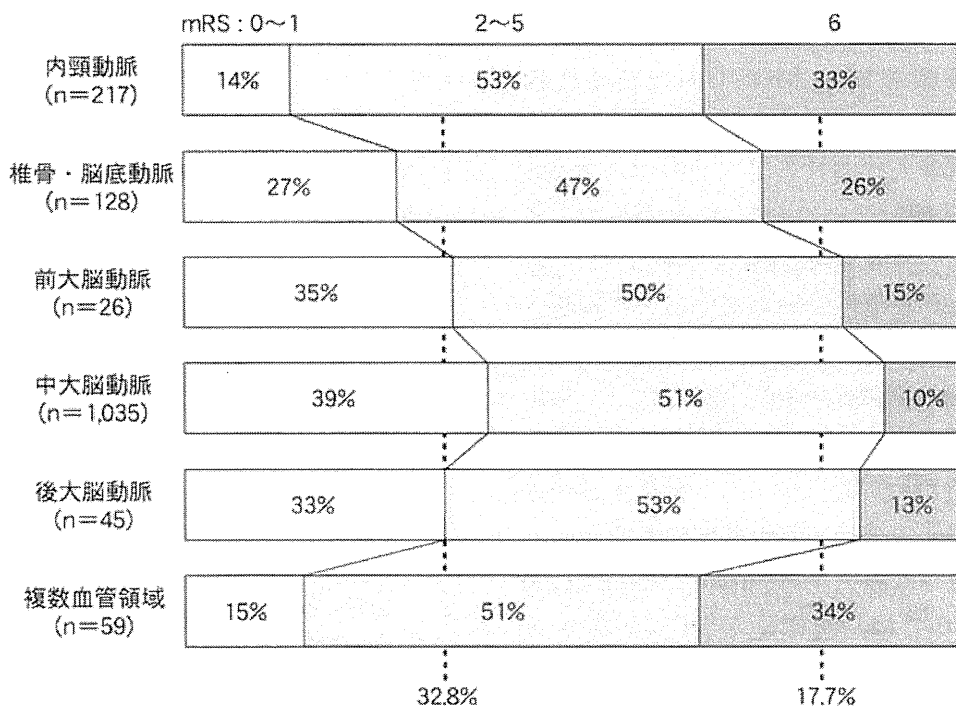


図5 発症3カ月後のmRS—MRI (MRA) による責任病巣の血管領域の影響—

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。

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>11,12)</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年に米国ブレインアタック連合が1次脳卒中センターの備えるべき条件を明らかにし<sup>13)</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図りつつある。また、わが国の「脳卒中治療ガイドライン2009」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>14)</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>15)</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も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。アルテプララー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はじめて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。

アルテプララー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〔Stroke Care Unit (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>1)</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月の診療報酬改訂において、SCU加算が新設され、算定に要する施設要件が呈示されたが、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。アルテプララーゼ静注療法承認後、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>16)</sup>が、専属の脳卒中チームの配置基準が厳しいためにSCU加算を実際に算定している施設は2009年度の中医協資料では全国に58施設（355床）と限られているのが現状であり、アルテプララーゼ静注療法の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。

わが国でのアルテプララー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。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からなるSU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センターの整備と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5年になるわが国においても、SCUの普及と脳卒中救急連携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た。最近の欧州での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が3時間から4.5時間まで拡大可能であることが証明されたが<sup>17)</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おこす可能性があるため、関係者のあいだ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、一般市民が発症患者のbystanderとして脳卒中患者の早期救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などが一定のイニシアチブを発揮できるような法的根拠を確立することも必要であり、社団法人日本脳卒中協会が要綱案を作成した「脳卒中対策基本法」<sup>18)</sup>の早期制定が求められる。

#### 文 献

- 1) 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。脳卒中, 27: 327~354, 2005.
- 2) Yamaguchi, T., Mori, E. 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.
- 3) 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 (山口武典・監). 診断と治療社, 2007, pp.10~21.
- 4) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333: 1581~1587, 1995.
- 5) 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—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.
- 6) Mori, E., Minematsu, K. et al.: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*, 41: 461~465, 2010.
- 7) Nakagawara, J., Minematsu, K. et al.: Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*, 2010 (in press).
- 8) Wahlgren, N., Ahmed, N. et al.: SITS-MOST investigators: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*, 369: 275~282, 2007.
- 9) 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.
- 10) Becker, K.J., Brodt, T.G.: Approval of the MERCI clot retriever: a critical view. *Stroke*, 36: 400~403, 2005.
- 11) Stroke Unit 'Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*, 314 (7088): 1151~1159, 1997.
- 12) Stroke Unit Trialists Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke*, 28: 2139~2144, 1997.
- 13) Alberts, M.J., Hademenos, G. et al. for the Brain Attack Coalition: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA*, 283: 3102~3109, 2000.
- 14) 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, 2009.
- 15) 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～平成17年度総合研究報告書. 2006, pp.1～11.
- 16) 長谷川泰弘：日本における Stroke Care Unit の現状. ICU と CCU, 32 : 439～447, 2008.
- 17) Hacke, W., Kaste, M. et al. for the ECASS Investigators : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 359 : 1317～1329, 2008.
- 18) 社団法人日本脳卒中協会：脳卒中对策基本法要綱案, 社団法人日本脳卒中協会ホームページ [引用 2010.6.9] Available from URL <http://www.jsa-web.org/law/law.pdf>

\*

\*

\*

## White Board

### 第10回日本先進糖尿病治療研究会 ご案内と一般演題の募集

日時：2010年11月6日(土)

場所：埼玉県県民健康センター

埼玉県さいたま市浦和区仲町3-5-1

Tel. 048-834-3804 (代表)

テーマ：「QOL と良好なコントロールの両立 さらに治癒を目指して」

#### ■プログラム■

特別講演：「糖尿病に対する新しい治療：再生医学からのチャレンジ」／中内啓光(東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野教授)研究会テーマ講演

教育講演：「Current topics of CGM and CSH (仮題：同時通訳あり)」／Dr. Scott W. Lee (Medical Director Global Clinical Research and Medical Affairs, Medtronic Diabetes Associate Professor Medicine, Loma Linda University Medical Center)

ランチョンセミナー：「1型糖尿病の免疫療法(仮

題)」/島田 朗(済生会中央病院内科)

一般演題

\*プログラムは現在検討中ですので、上記内容で決定ではございません。

展示コーナー

先進的糖尿病治療に関連したデバイスの展示を併催いたします。

参加会費：医師・メーカー 5,000円 コメディカル 2,000円 患者・家族 無料

\*日本糖尿病療養指導士認定更新のための研修会として認定申請中。本制度により「第2群」(糖尿病療養指導研修単位)の取得可能

主催：日本先進糖尿病治療

当番世話人 丸山太郎(埼玉社会保険病院 内科)

代表世話人 小林哲郎(山梨大学 医学部第三内科)

事務局長 難波光義(兵庫医科大学内科糖尿病科)

運営事務局：

第10回日本先進糖尿病治療研究会 運営事務局

(株)インターグループ内 担当：大本

〒107-0052 東京都港区赤坂2-2-12

赤坂山王スクエア

Tel. 03-5549-6912 Fax. 06-5549-3201

E-mail : secret-2@intergroup.co.jp

研究会 HP : <http://asindtj.org/>

後援：(社)日本糖尿病学会

●WHITE BOARD掲載ページ → p. 476, p. 516, p. 523, p. 533, p. 546, p. 553

## TIA 患者における 脳病変早期評価の意義

中川原譲二

NAKAGAWARA Jyoji

中村記念病院脳神経外科・脳卒中センター

脳梗塞の切迫発作としての一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の特徴を明らかにするために、115 例の TIA 症例を対象として、脳梗塞の臨床病型に準じて分類し、それぞれの臨床的特徴について検討した。115 例は、心原性塞栓：CE 型 (27 例：23.5%)、アテローム血栓性脳梗塞：AT 型 (39 例：33.9%)、ラクナ梗塞：LA 型 (15 例：13.0%)、判別不能型 (31 例：27.0%)、その他に分類された。発作頻回例が、LA 型：4 例 (26.7%)、AT 型：7 例 (17.9%)、判別不能型：5 例 (16.1%) で多かった。症状増悪は、LA 型：10 例 (66.6%)、AT 型：4 例 (10.3%) で高率であった。脳梗塞病変は、LA 型：15 例 (100%)、CE 型：13 例 (48.1%)、AT 型：8 例 (20.5%)、判別不能型：2 例 (6.5%) に確認された。転帰良好 (mRS 0~2) の頻度は、CE 型：100%、AT 型 87.2%、LA 型：60.0%、判別不能型：96.7% で、LA 型の転帰が不良であった。TIA 症例では、脳・血管病変の早期評価にもとづいて臨床病型分類をおこなうことが重要である。

## Key Words

TIA, 脳梗塞, 脳血管病変, 臨床病型分類, 転帰 (mRS)

## はじめに

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は、局所的脳虚血により短時間の神経脱落症状を呈し、その後症状が速やかに消失する発作とされ、脳虚血発作の持続は 1 時間以内が多いが、現在のところ 24 時間以内と定義されている。TIA は脳梗塞の切迫発作とも考えられ、早期の治療介入により、転帰の改善が得られる病態として重要である。MRI (DWI) などの画像診断機器の普及

により、TIA と診断される症例では、発症早期に責任病変と考えられる脳梗塞病変がみつかり<sup>1)2)</sup>、神経脱落症状が 24 時間以上持続する脳梗塞との境界が曖昧となっている。明らかな責任病巣を残すものは、1989 年の厚生省「脳の動脈硬化性疾患に関する総合的研究班」報告では TIA から除外された<sup>3)</sup>が、1990 年の NINDS による脳血管障害分類第 3 版では TIA に含むとされている<sup>4)</sup>。2006 年に発表された AHA/ASA の脳梗塞および TIA の二次予防に関するガイドラインでは、TIA について新しい定

義が記載され、神経症状の持続は通常1時間以内で、急性脳梗塞の証拠がないものとしているが、TIAと脳梗塞の予防は共通であり、その区別の重要性は低下している

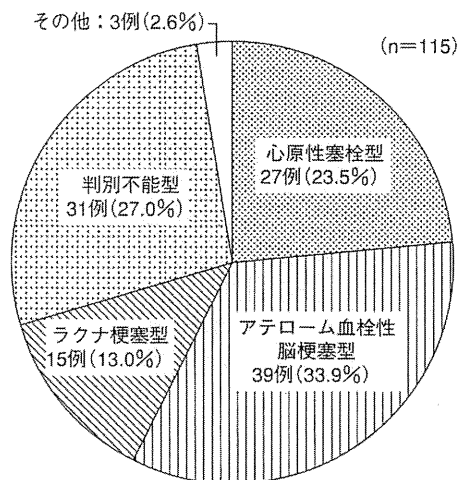


図1 TIAの各臨床病型の頻度

とコメントしている<sup>5)</sup>。TIAの発症機序は、基本的には脳梗塞の発症機序と同様と考えられ、脳梗塞の各臨床病型に準じて想定すべきである。一般にTIAの発症機序としては、微小塞栓子による脳塞栓(動脈原性塞栓)と脳血行不全(血行力学的脳虚血)とが重要視されている。しかし、これらの発症機序は、アテローム血栓性脳梗塞型のTIAの発症機序を反映し、心原性脳塞栓型のTIA<sup>6)</sup>やラクナ梗塞型のTIA<sup>7)8)</sup>の発症機序を必ずしも反映していない。これまで、TIAの病態診断については、脳梗塞との違いを定義しようとする観点から、神経脱落症状の持続時間、画像上の脳梗塞病変の有無、発症機序などが議論されてきたが、今後はTIAが脳梗塞の切迫発作であるとする観点から、脳梗塞の各臨床病型に準じた対応について議論することが必要と考えられる。

そこで、脳梗塞の切迫発作としてのTIAの特徴を明らかにするために、脳・血管病変の早期評価にもとづいてTIA症例を脳梗塞の臨床病型に準じて分類し、それぞれ

表1 脳梗塞の臨床病型に準じたTIA症例の分類と臨床的特徴

TIAの臨床病型	心原性塞栓型 (%)	アテローム血栓性脳梗塞型 (%)	ラクナ梗塞型 (%)	判別不能型 (%)	その他 (%)
症例数 (n=112)	27	39	15	31	3
男:女	18:9	24:15	11:4	18:13	2:1
平均年齢±S. D.(歳)	69.4±9.8	64.6±16.0	66.2±15.7	65.4±13.6	57.3±20.2
発作の頻度					
1回	23 (85.2)	27 (69.2)	9 (60.0)	24 (77.4)	1 (33.3)
2~3回	3 (11.1)	5 (12.8)	2 (13.3)	2 (6.5)	2 (66.7)
頻回	1 (3.7)	7 (17.9)	4 (26.7)	5 (16.1)	
発症後症状の増悪					
なし	27 (100.0)	35 (89.7)	5 (33.3)	31 (100.0)	3 (100.0)
あり		4 (10.3)	10 (66.7)		
[BAD]			[3] (20.0)		
脳梗塞病変の有無 (MRI)					
なし	14 (51.9)	31 (79.5)		29 (93.5)	2 (66.7)
あり	13 (48.1)	8 (20.5)	15 (100.0)	2 (6.5)	1 (33.3)
[進行型]	[1] (3.7)	[4] (10.3)	[14] (93.3)		
脳血管病変					
ICA		16 (41.0)			
MCA		18 (46.2)			
BA-VA		4 (10.3)			
PCA		1 (2.6)			
mRS					
0	19 (70.4)	25 (64.1)	4 (26.7)	29 (93.5)	3 (100.0)
1	7 (25.9)	9 (23.1)	4 (26.7)	1 (3.2)	
2	1 (3.7)	0	1 (6.7)		
3		1 (2.6)	1 (6.7)		
4		3 (7.7)	3 (20.0)	1 (3.2)	
5		1 (2.6)			
6			2 (13.3)		

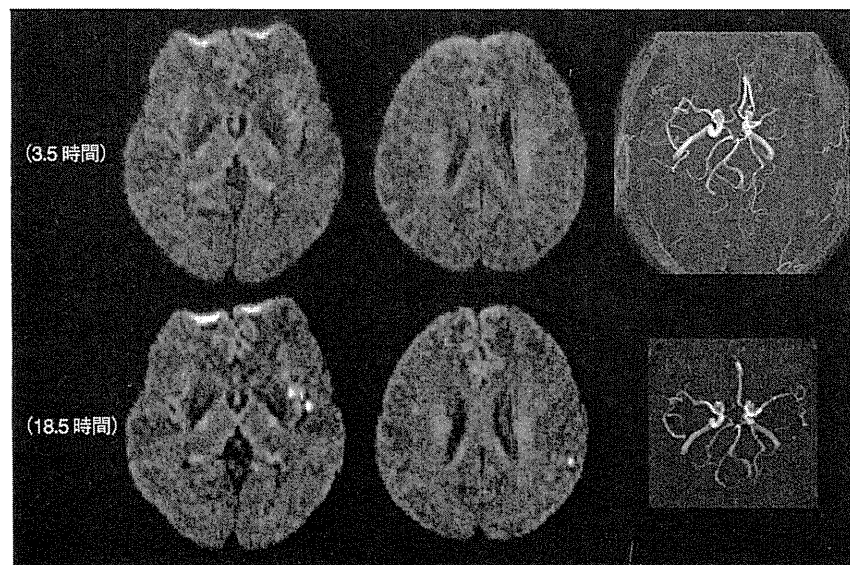


図2 心原性塞栓型 TIA 症例の MRI (DWI) および MRA 所見  
発症から 3.5 時間後の MRI (DWI) では脳梗塞病変はみられなかったが、MRA では左中大脳動脈が閉塞し、心原性塞栓型 TIA と診断した。発症から 18.5 時間後の MRI (DWI) では左島皮質、側頭弁蓋部、頭頂葉に複数の点状梗塞がみられ、MRA では左中大脳動脈が再開通していた。

の臨床的特徴について検討した。

## 1 対象

2002 年 1 月～2008 年 12 月までに、発症から 7 日以内に当院に入院となった 115 例の TIA 症例（脳虚血発作の持続が 24 時間以内）を対象とした。脳病変の早期評価にもとづいて TIA 症例の臨床病型を脳梗塞の臨床病型に準じて、心原性塞栓型、アテローム血栓性脳梗塞型、ラクナ梗塞型（branch atheromatous disease : BAD<sup>9)</sup>を含む）、判別不能型、その他（他の基礎疾患によるもの）の 5 型に分類した。脳梗塞病変の早期評価は MRI (DWI) を用いておこない、脳血管病変の早期評価は MRA・DSA・頸動脈エコーなどを用いておこなった。心原性塞栓型には、心房細動合併例に加えて、MRI にて 2 箇所以上の多発性梗塞病変がみられるにもかかわらず責任脳血管病変がみられない症例を含めた。5 型のうち、その他の型を除く 4 型について、性別、発症年齢、発作の頻度、発症後の症状増悪の有無、脳梗塞病変の有無、転帰などの臨床的特徴について検討し、アテローム血栓性脳梗塞型では脳血管病変の局在についても検討した。発作回数については、1 回、2～3 回、頻回（4 回以上）の 3 群に

分類した。発症後の神経症状の増悪については、脳虚血発作の持続時間が 24 時間以上つづき脳梗塞に移行した場合と定義した。画像上の脳梗塞病変の有無は入院時および入院経過中の MRI (DWI) により評価した。脳梗塞病変ありの症例のうち、入院経過中に新たに画像上脳梗塞病変が捉えられた場合を『進行型』と定義した。転帰については退院時の modified Rankin Scale (mRS) : 0～6 を用いた。

## 2 結果 (図1, 表1)

脳梗塞の臨床病型の準じた分類では、心原性塞栓型 (27 例 : 23.5%)、アテローム血栓性脳梗塞型 (39 例 : 33.9%)、ラクナ梗塞型 (15 例 : 13.0%)、判別不能型 (31 例 : 27.0%)、その他 (3 例 : 2.6%、プロテイン S、C 欠乏症、血小板増多症、椎骨動脈解離が基礎疾患) に分類された。病型が明確なものは、アテローム血栓性脳梗塞型、心原性塞栓型の順に多く、ラクナ梗塞型は少なかった。性別では、いずれの病型も男性の比率が高かった。平均年齢は、心原性塞栓型 (69.4 ± 9.8 歳) がやや高齢であった。発作の頻度では、頻回例がラクナ梗塞型 : 4 例 (26.7%)、アテローム血栓性脳梗塞型 : 7 例 (17.9%)、

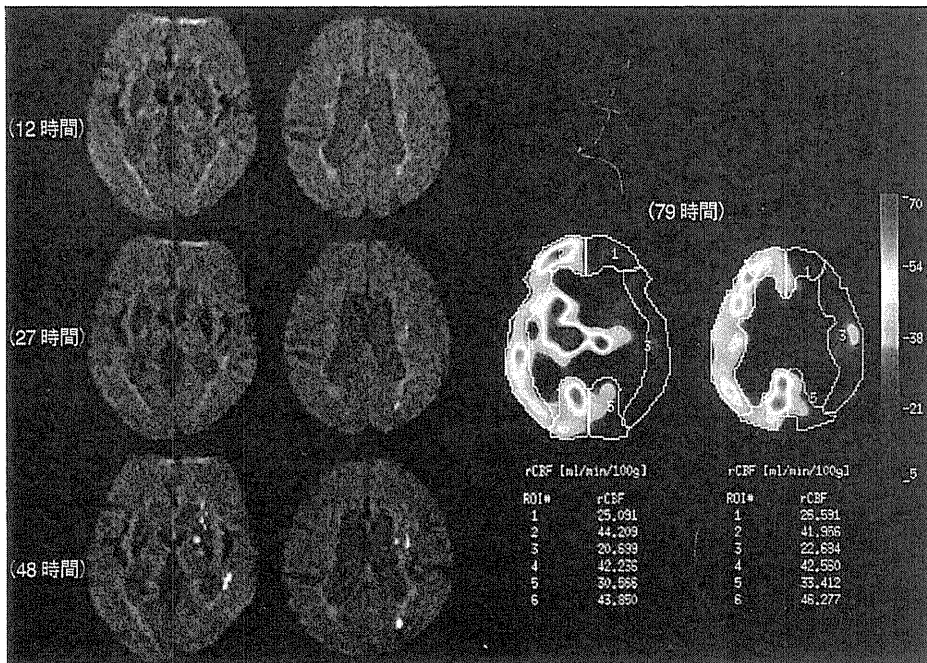


図3 アテローム血栓性脳梗塞型 TIA 症例の MRI (DWI) および脳血流 SPECT 所見  
発症から 12 時間後の MRI (DWI) では脳梗塞病変はみられなかったが、MRA では左内頸動脈が閉塞していたため、アテローム血栓性脳梗塞型の TIA として入院となった。発症から 27 時間後の MRI (DWI) では右皮質下白質、48 時間後の MRI (DWI) では右基底核領域に新たな脳梗塞が出現した。発症から 79 時間後の脳血流 SPECT では左中大脳動脈領域の脳血流量が 20 mL 前後と critical level まで低下していた。

判別不能型：5 例 (16.1%) で多かった。発症後の症状増悪は、ラクナ梗塞型：10 例 (66.6%)、アテローム血栓性脳梗塞型：4 例 (10.3%) で高率であったが、心原性塞栓型や判別不能型にはみられなかった。脳梗塞病変の確認された症例数は、ラクナ梗塞型：15 例 (100%)、心原性塞栓型：13 例 (48.1%)、アテローム血栓性脳梗塞型：8 例 (20.5%)、判別不能型：2 例 (6.5%) の順であった。このうち進行型は、ラクナ梗塞型：14 例 (93.3%)、アテローム血栓性脳梗塞型：4 例 (10.3%)、心原性塞栓型：1 例 (3.7%) にみられた。アテローム血栓性脳梗塞型の脳血管病変の局在は、内頸動脈：16 例 (41.0%)、中大脳動脈 (46.2%) に高率であった。転帰良好 (mRS: 0~2) の頻度は、心原性塞栓型：100%、アテローム血栓性脳梗塞型：87.2%、ラクナ梗塞型：60.0%、判別不能型：96.7% で、ラクナ梗塞型の転帰が不良であった。

### 3 代表症例呈示

#### ● 1. 心原性塞栓型 TIA (図2)

65 歳、女性。洞不全症候群にて他医通院中であった。自宅で午後 10 時ごろ、急に話すことも、立つこともできない状態となった。症状は約 10 分で軽快し、2 時間後に当院を受診した。来院時には、ごく軽度の右不全片麻痺がみられた。発症から 3.5 時間後の MRI (DWI) では脳梗塞病変はみられなかったが、MRA では左中大脳動脈が閉塞していた。心原性塞栓型 TIA と診断し、保存的に経過観察したところ、翌朝には、神経症状は消失していた。発症から 18.5 時間後の MRI (DWI) では左中大脳動脈領域に複数の点状梗塞がみられ、MRA では左中大脳動脈が再開通していた。二次予防は抗凝固療法とした。

#### ● 2. アテローム血栓性脳梗塞型 TIA (図3, 4)

77 歳、男性。朝から右手の脱力が出現し、他医を経由して当院を受診した。症状は 1 時間程度持続し、11 時間

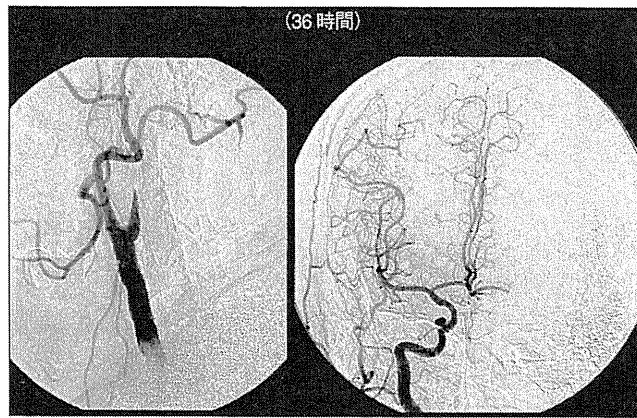


図4 アテローム血栓性脳梗塞型 TIA 症例の DSA 所見 (図3  
と同一症例)  
36 時間後の DSA では、左頸部内頸動脈の閉塞が確認された。

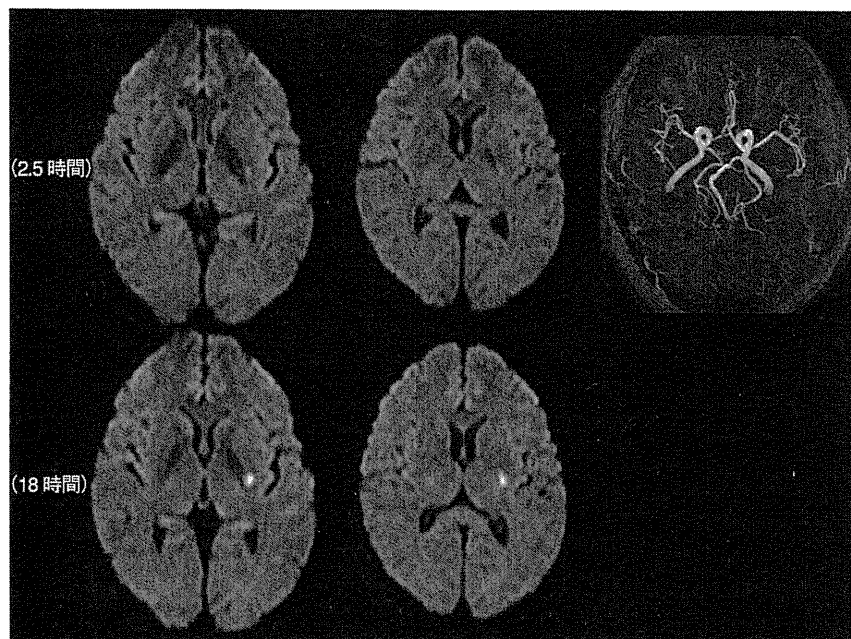


図5 ラクナ梗塞型 TIA 症例の MRI (DWI) MRA 所見  
発症から 2.5 時間後の MRI (DWI) では脳梗塞病変はみられず、MRA でも問題なかった。翌日一過性に右上肢麻痺が再び出現し、初回発作から 18 時間後の MRI (DWI) では左基底核から放線冠部にかけてのラクナ梗塞を認め、ラクナ梗塞型の TIA と診断した。

後に当院を受診した。当院来院時には無症状であった。発症から 12 時間後の MRI (DWI) では脳梗塞病変はみられなかったが、MRA では左内頸動脈が閉塞していたため、アテローム血栓性脳梗塞型の TIA として入院となった。入院後、再度右麻痺出現、失語が出現し、徐々に進

行した。発症から 27 時間後の MRI (DWI) では右皮質下白質、48 時間後の MRI (DWI) では右基底核領域に新たな脳梗塞が出現した。36 時間後の DSA では、左内頸動脈は頸部で閉塞していた。発症から 79 時間後の脳血流 SPECT では左中大脳動脈領域の脳血流量が 20 mL

前後と critical level まで低下していた。TIA から 1 ヶ月後に脳梗塞を発症し、皮質下の脳梗塞巣の拡大と神経症状の増悪がみられたため、脳梗塞巣の拡大を抑制するために浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術が施行された。

### ●3. ラクナ梗塞型 TIA (図6)

54 歳、女性。午後 4 時頃、仕事中に急に上肢の脱力が出現し、つづいて右上下肢のしびれと右下肢の脱力感が出現した。症状は 5 分くらいで改善した。その後、右上下肢のしびれが頻回に生じるため、午後 6 時に当院救急部を受診した。受診時には無症状であったが TIA と診断し、精査入院となった。発症から 2.5 時間後の MRI (DWI) では脳梗塞病変はみられず、MRA でも問題なかった。翌日一過性に右上肢麻痺が再び出現し、初回発作から 18 時間後の MRI (DWI) では左基底核から放線冠部にかけてのラクナ梗塞を認め、ラクナ梗塞型の TIA と診断した。その後は新たな発作や画像所見の増悪を認めず、1 週間の抗血栓療法の後、発症から 12 日後に退院となった。二次予防は抗血小板療法とした。

## 4 | 考 察

脳梗塞の切迫発作としての TIA の特徴を明らかにするために、発症から 7 日以内に当院に入院となった 115 例の TIA 症例を対象として、脳梗塞の臨床病型に準じた分類をおこない、その臨床的特徴について検討した。

心原性塞栓型の TIA は、発症後症状の増悪がみられず、転帰は比較的良好であった。軽症の塞栓症が多くを占めていると考えられたが、なかには脳主幹動脈の閉塞所見がみられる心原性塞栓症も含まれていた。一般に TIA に対する二次予防には抗血小板療法が選択され、脳卒中治療ガイドライン 2004<sup>10)</sup>でもその推奨レベルはグレード A とされているが、本シリーズでは心原性塞栓型が 23.5%にみられており、これらの症例では、抗凝固療法の是非を検討する必要がある。明らかに脳主幹動脈の塞栓性閉塞がみられた症例や心房細動などを合併する症例では、抗凝固療法を選択すべきと考えられるが、MRI にて 2 ヶ所以上の多発性梗塞病変がみられるにもかかわらず責任脳血管病変がみられない症例に対して抗凝固療法を考慮すべきかどうかについては、抗凝固療法と抗血小板療法を比較する新たな臨床研究が必要である。

アテローム血栓性脳梗塞型の TIA では、脳梗塞病変の進行に伴って神経症状の増悪をきたす症例が 4 例 (10.3%) にみられたが、その予後は概ね良好であった。急性期には抗血栓療法がおこなわれ、慢性期の二次予防では抗血小板療法とともに脳血行再建術の適応決定が課題となる。TIA の発症機序として、動脈原性塞栓とともに血行力学的脳虚血が想定されるため、脳主幹動脈病変が明らかな場合には安静時およびアセタゾラミド負荷時脳血流 SPECT 定量解析をおこない、安静時脳血流量および脳循環予備能の測定から血行力学的脳虚血の重症度評価をおこなうことが必要である<sup>11)</sup>。本シリーズでは、39 例中 1 例 (中大脳動脈閉塞型) が慢性期に血行力学的脳虚血 Stage II と評価され、TIA から 34 日後に二次予防のための浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術が施行された。また、発症後に脳梗塞病変の進行に伴って神経症状の増悪をきたす症例には、神経症状の増悪を抑制する急性期治療が必要と考えられる。アテローム血栓性脳梗塞型の TIA の診断には、MRA・DSA・頸動脈エコーなどを用いた脳血管病変の早期評価が必要であり、脳血管の高度狭窄や閉塞がみられる場合には脳循環動態の評価を加えることが重要と考えられる。

ラクナ梗塞型の TIA は、その頻度は 13%と少なかったが、頻回の TIA 発作後に症状の増悪がみられる、脳梗塞病変が進行性に出現する、転帰は比較的不良である、などの特徴が明らかとなった。今回の分析ではラクナ梗塞型に 3 例の脳幹部の BAD が含まれていたが、これらを除いてもその傾向は変わらない。一般にラクナ梗塞の転帰は、心原性塞栓やアテローム血栓性脳梗塞などの臨床病型に比較して良好であるが、TIA 発症のラクナ梗塞の転帰が不良であることは、急性期の脳卒中診療において十分に注意すべきである。TIA 患者における脳病変の早期評価によって、ラクナ梗塞型と判定された場合には、神経症候の増悪を考慮し、抗血栓療法を主体とする急性期治療と抗血小板療法による二次予防とが必要と考えられる。

判別不能型は 27.0%にみられ、発作の頻度からはアテローム血栓性脳梗塞型に近いと考えられた。発症後の症状増悪がなく、脳梗塞病変の出現は 6.5%と少なく、転帰は心原性塞栓型よりも良好でラクナ梗塞型とは対照的であった。この病型には、TIA の発症機序として従来から考慮されてきた微小塞栓子による脳塞栓 (動脈原性塞



栓) が関与していると考えられ、抗血小板療法による二次予防が適切であると考えられた。

以上のように、臨床病型分類が可能な TIA は脳梗塞の切迫発作と認識して、発症早期から積極的な治療介入をおこない、転帰の改善に努めることが必要と考えられた。この点において、TIA と脳梗塞を区別することは臨床的にはそれほど重要ではないと思われる。TIA 症例に対しては、脳病変の早期評価 (DWI による脳梗塞病変と MRA・DSA・頸動脈エコーなどを用いた脳血管病変の評価) にもとづいて、その臨床病型を分類し、臨床病型に応じた診断と治療を計画することが重要と考えられる。

## おわりに

脳梗塞の切迫発作としての TIA の特徴を明らかにするために、TIA 症例を脳梗塞の臨床病型に準じて分類し、それぞれの臨床的特徴について検討した。心原性塞栓型、アテローム血栓性脳梗塞型、ラクナ梗塞型、判別不能型に分類したところ、臨床病型分類が可能な TIA は脳梗塞の切迫発作と認識して、発症早期から積極的な治療介入をおこない、転帰の改善に努めることが重要と考えられた。TIA 症例では、脳・血管病変の早期評価にもとづいて臨床病型分類をおこなうことが重要である。

## ● 文 献 ●

- 1) Fazekas F *et al*: Magnetic resonance imaging correlates of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke* 27: 607-611, 1996
- 2) Kidwell CS *et al*: Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 30: 1174-1180, 1999
- 3) 平井俊策: 脳の動脈硬化性疾患の定義及び診断基準に関する研究. 平成元年度厚生省循環器病委託研究報告集,

国立循環器病センター, 1990, pp.80-81

- 4) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21: 637-676, 1990
- 5) Sacco RL *et al*: 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
- 6) Bogousslavsky J *et al*: Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 43: 223-228, 1986
- 7) Hankey GJ *et al*: Lacunar transient ischaemic attacks: a clinically useful concept? *Lancet* 337: 335-338, 1991
- 8) Arboix A *et al*: Transient ischemic attacks in lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis* 1: 20-24, 1991
- 9) Caplan LR: Diabetes and brain ischemia. *Diabetes* 45 (suppl 3): S95-S97, 1996
- 10) 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
- 11) 中川原讓二: 脳虚血と SPECT. *脳外誌* 16: 753-761, 2007

## なかがわら・じょうじ

中川原讓二 中村記念病院脳神経外科診療本部長・脳卒中センター長

1952 年, 北海道生まれ。

1978 年, 札幌医科大学医学部卒業。1981 年, 国立循環器病センター脳血管外科レジデント。1993 年, デンマーク・コペンハーゲン・ビスバピア病院客員研究員。2006 年より現職。専門は、脳神経外科学, 脳卒中学, 脳卒中の外科学, 脳循環代謝学, 核医学, 神経放射線学。研究テーマは、脳虚血と血行再開・血行再建術, 不完全脳梗塞の病態。趣味は、音楽鑑賞, 歴史探訪。

## シンポジウム

&lt;原 著&gt;

## 当院脳卒中センターにおける SCU の現状

中川原譲二<sup>1)</sup>

**Key words** : 脳卒中ケアユニット, 脳卒中専門病棟, 脳卒中チーム, 脳卒中センター, 転帰  
(脳卒中 31 : 461-466, 2009)

## はじめに

脳卒中の初期治療を脳卒中専門病棟と専任の脳卒中チームからなる Stroke Unit(SU)で行えば, 死亡率が3%減り, 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。この事実は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>1)2)</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>3)</sup>, 脳卒中センターの整備が急速に進められた。2000年には米国ブレインアタック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>4)</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が図られつつある。一方, わが国の「脳卒中治療ガイドライン2004」でも, SUあるいはStroke Care Unit(SCU)での脳卒中治療はグレードA(行うよう強く求められる)に位置づけられた<sup>5)</sup>が, SCUの定義は明確ではなかった。また, 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>6)7)</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

改訂において, 脳卒中ケアユニット(SCU)加算が新設され, 算定に要する施設要件として, 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任の脳卒中チームの配置が盛り込まれ, わが国でも脳卒中の初期治療をSCUで行う体制の基盤が整備されつつある。

当院の脳卒中センターでは, 2006年5月から施設要件を満たすSCUを開設申請することができたが, SCUの機能についてはこれまでのところ十分検証されていない。そこで, 当院の脳卒中センターに開設されたSCUの機能について評価し, 合わせて本邦におけるSCUの現状について考察した。

## 方 法

当院の脳卒中センターでは, 2006年5月から6床, 同年8月から12床のSCUを開設した。既存の2つの急性期病棟(各41床)内にSCU:2室6床(男女1室各3床)を設定し, 専任の医師(日勤夜勤とも専門医), 専任の看護師(毎月10人を単位として日勤夜勤の専任チームを組む), 専任のリハビリ技師(日勤1名6カ月交代)を配置した。24時間体制で脳卒中診療を行っている当院の脳卒中センターでは, 既存の14床からなる特定集中治療室(ICU)とSCUとで脳卒中の初期治療を行うため, それぞれの機能分担(業務目標)を次のように決めている。すなわち, ICUは, 主として意識障害・呼吸障害を伴う脳卒中患者の初期管理, アルテプラゼ静注療法の管理, 急性期の外科的治療や血管内治療の術前術後管理などを分担し, SCUは, 急性期の薬物治療に加えて, ①急性期リハビリテーションの実施, ②肺炎などの合併症の予防, ③脳卒中二次予防のための薬物治療の確定などを担うこと

<sup>1)</sup>中村記念病院脳神経外科脳卒中センター  
(2009年9月8日受付, 2009年9月11日受理)

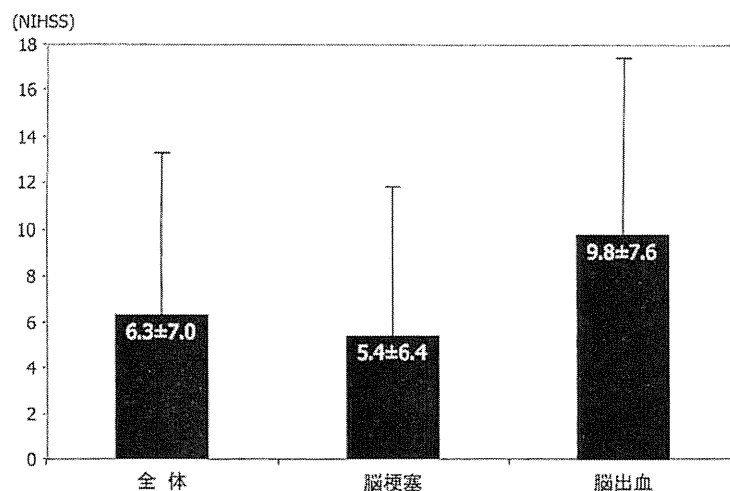


図1 SCU入室患者の入院時NIHSS  
左から、全体、脳梗塞、脳出血の平均NIHSS + 1 S.D.

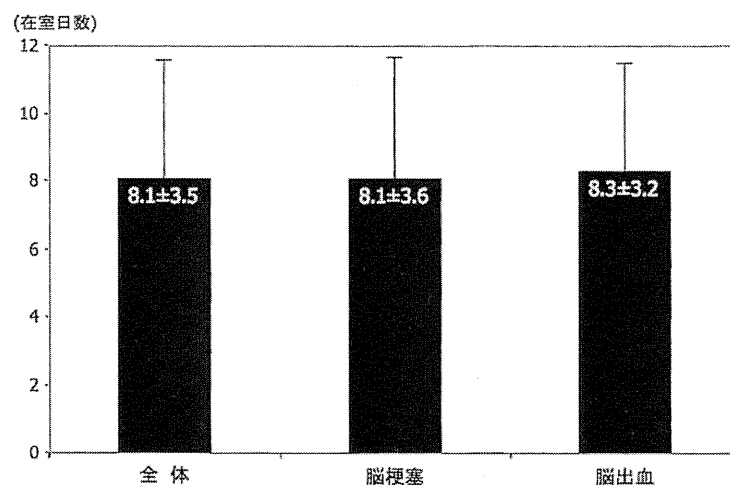


図2 SCU入院患者のSCU在室日数  
左から、全体、脳梗塞、脳出血の平均在室日数 + 1 S.D.

としている。ICUとSCUの機能をそれぞれ特化させているが、ICUからSCUへの転棟をスムーズに行うなど運用は一体的に行っている。また、SCU以降の診療については、比較的短期に自宅退院できる症例は引き続き院内で急性期～亜急性期リハビリを継続し、中長期のリハビリが必要な症例は回復期リハビリ病院へ転院させている。その結果、約60%は直接自宅退院となり、回復期～維持期への転院は約20%となっている。

今回の検討では、2006年5月～2008年11月までに当院の脳卒中センターに入院となった全脳卒中患者2,440名(うち脳梗塞:1,689名、脳出血:534名)のうち、SCUにおいて初期治療が継続され、急性期脳卒中データベースに登録された1,166例を検討の対象とした。

対象症例の内訳は、男性:631例(年齢 $67.6 \pm 12.6$ 歳)、女性:532例(年齢 $73.3 \pm 13.0$ 歳)で、脳梗塞:871例、脳出血:269例、クモ膜下出血:26例であった。これらの症例のうち脳梗塞と脳出血について、入院時のNIHSS、SCU在室日数、在院日数、退院時の転帰(mRS)などについて分析した。

## 結 果

入院時のNIHSSは、SCU入室患者全体では $6.3 \pm 7.0$ 、脳梗塞では $5.4 \pm 6.4$ 、脳出血では $9.8 \pm 7.6$ であった(図1)。SCU在室日数は、SCU入室患者全体では $8.1 \pm 3.5$ 日、脳梗塞では $8.1 \pm 3.6$ 日、脳出血では $8.3 \pm 3.2$ 日であった(図2)。これに対して、在院日数は、SCU入室患者全体では $56.7 \pm 60.7$ 日、前半(2007年7

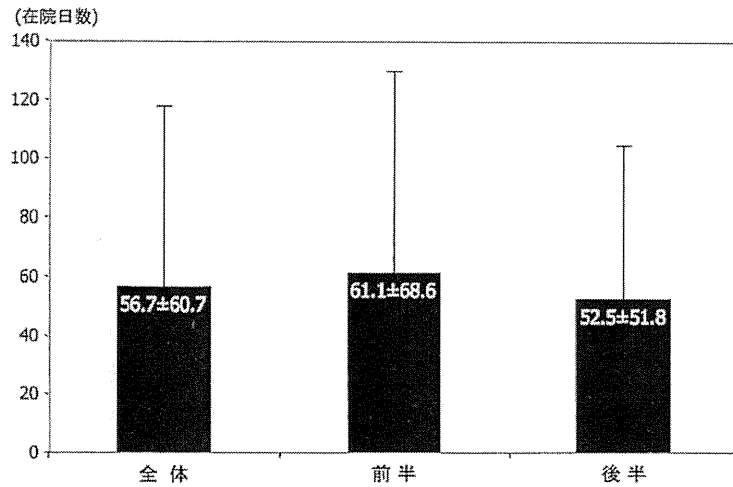


図3 SCU入院患者の在院日数  
左から、全体、前半(2006年5月～2007年7月)、後半(2007年8月～2008年11月)の平均在院日数+1 S.D.

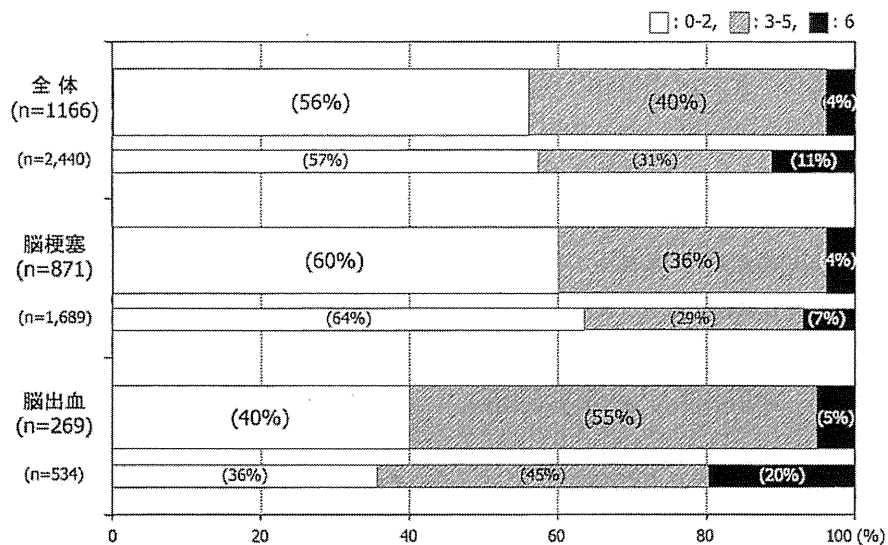


図4 SCU入院患者の退院時 mRS  
上から、全体、脳梗塞、脳出血について、上段は SCU に入院した患者の退院時 mRS : 0-2, 3-5, 6 の頻度, 下段は、同一期間に入院した全脳卒中患者(全体: 2,440名, 脳梗塞: 1,689名, 脳出血: 534名)の退院時 mRS : 0-2, 3-5, 6 の頻度.

月まで)では  $61.1 \pm 68.6$  日、後半(2007年8月から)では  $52.5 \pm 51.8$  日と後半で短縮傾向が見られた(図3).

退院時の転帰は、SCU入室患者全体では mRS 0-2 : 56%, mRS 3-5 : 40%, mRS 6(死亡) : 4%, 脳梗塞では mRS 0-2 : 60%, mRS 3-5 : 36%, mRS 6(死亡) : 4%, 脳出血では mRS 0-2 : 40%, mRS 3-5 : 55%, mRS 6(死亡) : 5% であった。一方、同一期間に SCU に入室した患者を含む全脳卒中患者(全体 :

2,440名, 脳梗塞 : 1,689名, 脳出血 : 534名)の退院時 mRS は、全体では mRS 0-2 : 57%, mRS 3-5 : 31%, mRS 6(死亡) : 11%, 脳梗塞では mRS 0-2 : 64%, mRS 3-5 : 29%, mRS 6(死亡) : 7%, 脳出血では mRS 0-2 : 36%, mRS 3-5 : 45%, mRS 6(死亡) : 20% であった(図4)。すなわち、SCU入室患者の転帰は、同一期間に入院した全脳卒中患者の転帰に比較して、全脳卒中、脳梗塞、脳出血のいずれも mRS 0-2