

今日の治療指針

Volume 1	1959年版	1959年 6月20日	発行	Volume 28	1986年版	1986年 2月15日	発行
Volume 2	1960年版	1960年 4月 1日	発行	Volume 29	1987年版	1987年 2月15日	発行
Volume 3	1961年版	1961年 5月10日	発行	Volume 30	1988年版	1988年 2月15日	発行
Volume 4	1962年版	1962年 5月30日	発行	Volume 31	1989年版	1989年 2月15日	発行
Volume 5	1963年版	1963年 7月 1日	発行	Volume 32	1990年版	1990年 2月15日	発行
Volume 6	1964年版	1964年 7月 1日	発行	Volume 33	1991年版	1991年 2月15日	発行
Volume 7	1965年版	1965年 7月20日	発行	Volume 34	1992年版	1992年 2月15日	発行
Volume 8	1966年版	1966年 6月10日	発行	Volume 35	1993年版	1993年 2月15日	発行
Volume 9	1967年版	1967年 6月15日	発行	Volume 36	1994年版	1994年 2月15日	発行
Volume 10	1968年版	1968年 5月 1日	発行	Volume 37	1995年版	1995年 2月15日	発行
Volume 11	1969年版	1969年 5月 1日	発行	Volume 38	1996年版	1996年 1月 1日	発行
Volume 12	1970年版	1970年 5月 1日	発行	Volume 39	1997年版	1997年 1月 1日	発行
Volume 13	1971年版	1971年 5月15日	発行	Volume 40	1998年版	1998年 1月 1日	発行
Volume 14	1972年版	1972年 5月 1日	発行	Volume 41	1999年版	1999年 1月 1日	発行
Volume 15	1973年版	1973年 5月 1日	発行	Volume 42	2000年版	2000年 1月 1日	発行
Volume 16	1974年版	1974年 5月 1日	発行	Volume 43	2001年版	2001年 1月 1日	発行
Volume 17	1975年版	1975年 5月 1日	発行	Volume 44	2002年版	2002年 1月 1日	発行
Volume 18	1976年版	1976年 5月 1日	発行	Volume 45	2003年版	2003年 1月 1日	発行
Volume 19	1977年版	1977年 4月15日	発行	Volume 46	2004年版	2004年 1月 1日	発行
Volume 20	1978年版	1978年 1月25日	発行	Volume 47	2005年版	2005年 1月 1日	発行
Volume 21	1979年版	1979年 1月25日	発行	Volume 48	2006年版	2006年 1月 1日	発行
Volume 22	1980年版	1980年 3月 1日	発行	Volume 49	2007年版	2007年 1月 1日	発行
Volume 23	1981年版	1981年 5月15日	発行	Volume 50	2008年版	2008年 1月 1日	発行
Volume 24	1982年版	1982年 3月25日	発行	Volume 51	2009年版	2009年 1月 1日	発行
Volume 25	1983年版	1983年 3月15日	発行	Volume 52	2010年版	2010年 1月 1日	発行
Volume 26	1984年版	1984年 3月15日	発行	Volume 53	2011年版	2011年 1月 1日	発行
Volume 27	1985年版	1985年 2月15日	発行				

今日の治療指針 2012年版 (Volume 54)

2012年 1月 1日発行 第1刷 ©

総編集 ^{やまくち てつ} 山口 徹・^{きたはらみつお} 北原光夫・^{ふくいづつや} 福井次矢

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷 1-28-23

電話 03-3817-5600 (社内案内)

贈 呈

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は(株)医学書院が保有します。

ISBN978-4-260-01412-0

本書を無断で複製する行為(複写, スキャン, デジタルデータ化など)は, 「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学, 病院, 診療所, 企業などにおいて, 業務上使用する目的(診療, 研究活動を含む)で上記の行為を行うことは, その使用範囲が内部的であっても, 私的使用には該当せず, 違法です。また私的使用に該当する場合であっても, 代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

JCOPY 〈(株)出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は, そのつど事前に, (株)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

A | rt-PA 静注療法の4つの問題点

脳梗塞急性期内科治療の標的として、現時点では損傷神経細胞の修復よりも脳循環保持、閉塞動脈の再開による神経細胞損傷の抑止に主眼が置かれる。遺伝子組み換えによる組織プラスミノゲンアクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA, 一般名: alteplase) を用いた超急性期の血栓溶解療法は、この目的をかなえ得る代表的治療法と言える。米国に10年近く遅れて2005年に国内承認されたこのrt-PA静注療法も、承認後6年を過ぎて国内での推定使用件数が40,000例を超え、今や標準治療として定着してきた。同時に、現状の治療法に対する問題点も明らかになってきた。すなわち、①0.6 mg/kgの投与量は適切か、②発症3時間以内の治療可能時間は適切か、③超急性期の唯一の治療法か、④alteplaseしか使えないのか、などである。本項では特に最初の2つの課題を検証し、今後の展望を解説する。

B | 「0.6 mg/kg」は適切か？ —国内外の成績の比較

rt-PAの国際標準投与量であるalteplase 0.9 mg/kg体重の根拠は、1990年代に行われたいくつかの大規模臨床試験での投与量が次第に0.9 mg/kgに収斂し、この量を用いた米国NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 主導による多施設共同臨床試験が成功した点によるところが大きい¹⁾。一方日本では、独自の投与量である0.6 mg/kgを用いて、第Ⅲ相試験 J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial)²⁾が実施され、その成功に基づいて同量での国内承認に至った。投与量設定根拠に、急性心筋梗塞における同薬の投与量の国内外での違いや、1990年代初頭の国内臨床試験におけるrt-PA (duteplase) 投与量が挙げられるが、そもそも日本人が疫学的に頭蓋内出血を発症しやすく、rt-

PAの治療合併症としての頭蓋内出血発症を抑えようという考えが底流にあったと推し量れる。

国内承認条件の1つとして、規制当局から承認後2年間の全例使用成績調査が求められた。これに応え、全国の医療機関に広く協力を求めた観察研究 J-MARS (Japan post-Marketing Alteplase Registration Study) が実施された³⁾。2005年からの2年間に、1,100施設で8,313例にrt-PA静注療法が施行されたと考えられ、そのうち942施設7,492例 [女性2,836例, 中央値72歳, 治療前NIH Stroke Scale (NIHSS) 中央値15] のデータを安全性の解析に、また発症前および3ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS) が明らかな4,944例を有効性の解析に用いた。この成果発表に先行して、筆者らは国内10施設共同の観察研究SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) rt-PA Registry (<http://samurai.stroke-ncvc.jp/index.html>) でのrt-PA静注療法施行600例 (女性223例, 72 ± 12歳, 治療前NIHSS中央値13) の治療成績をまとめた⁴⁾。両研究の安全性評価として治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血発現率と3ヵ月後の死亡率を図1に、有効性評価として3ヵ月後のmRSを図2に、それぞれNINDSでの試験¹⁾, J-ACT²⁾, 欧州における大規模市販後調査SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring Study: 6,483例, 女性2,581例, 中央値68歳, NIHSS中央値12)⁵⁾の成績と対比させて示す。J-MARSはSITS-MOSTやSAMURAIと比べて、症候性頭蓋内出血がやや多いが絶対的な発現率は低く、死亡率はSITS-MOSTとほぼ同等であった。またJ-MARSとSAMURAIにおける全患者を対象とした3ヵ月後のmRS 0-1の患者 (完全自立に復する患者) はともに33%であったが、欧州での患者適応基準に合わせて80歳以下、治療前NIHSS 25未満、糖尿病と脳梗塞既往の合併例以外などの条件を満たす患者に限ると、各々39%, 41%となった。これ

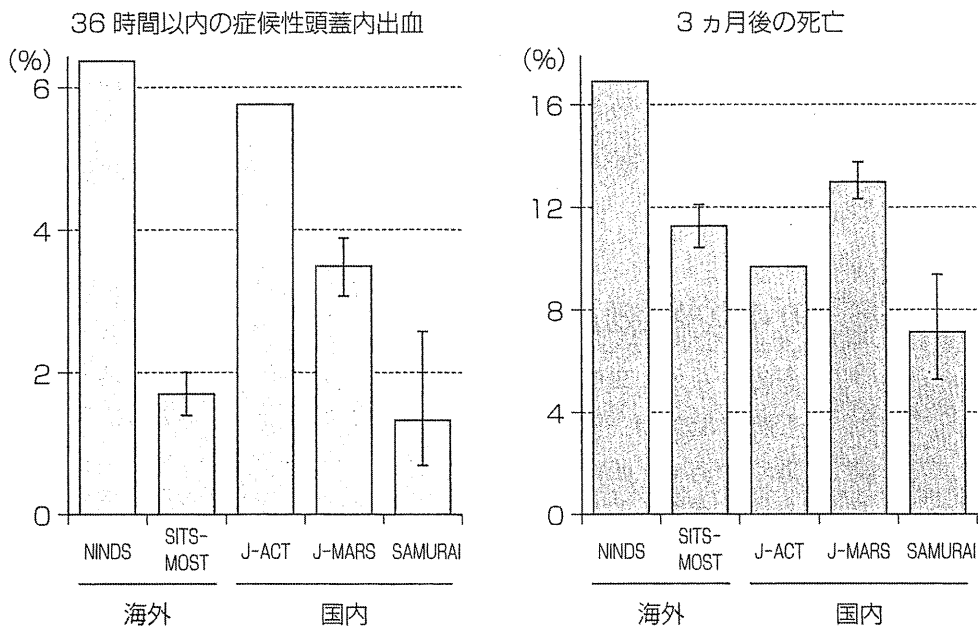


図1 ◆rt-PA 静注療法の安全性—国内外の臨床試験の比較
 NIHSS 4以上の増悪をもって「症候性」と定義した。ただしNINDSは軽度の増悪も症候性とみなしている。

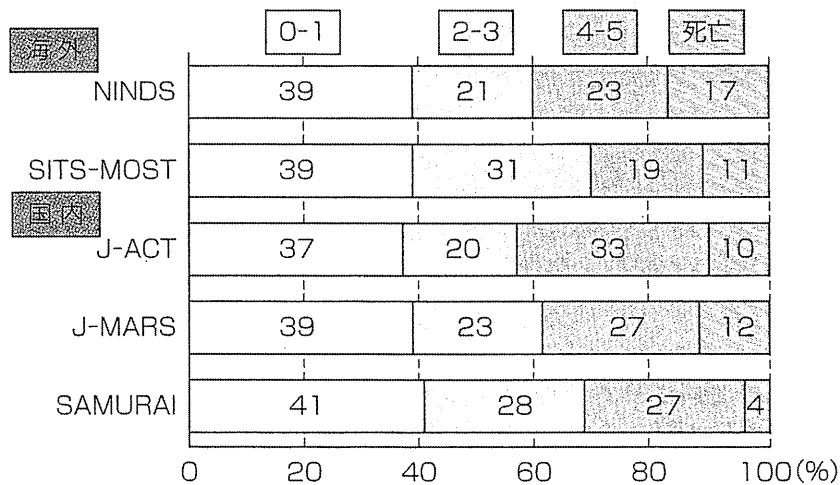


図2 ◆rt-PA 静注療法の有効性—国内外の臨床試験の比較
 3ヵ月後のmodified Rankin Scaleを示す。J-MARS, SAMURAIは、欧州の適応基準に合う患者に限った成績を表す。

らの頻度は、alteplase 0.9 mg/kgを用いたSITS-MOSTの成績と比べて遜色がなかった。国内でのalteplase 0.6 mg/kgによる治療が、欧米と同等の有効性をもつことが示唆された。

この結果は、日本人にとって0.6 mg/kgが閉塞脳動脈を再開通させるに十分な量であることを示しているのであろうか。第IV相試験J-ACT IIでは、MR angiography (MRA)で中大脳動脈主幹部(M1)ないし分枝(M2)の閉塞を認めた脳梗塞患者58例を対象に、rt-PA静注療法後の閉塞

動脈の再開通所見と転帰との関係が調べられた(図3)⁶⁾。発症6時間後における中大脳動脈の完全ないし部分再開通患者は51.7%、24時間後で69.0%を占め、再開通患者で3ヵ月後に完全自立患者(mRS 0-1)が有意に多かった。初期重症度やCTでの早期虚血所見などを含めた背景要因で補正した後も、6時間後(オッズ比6.030, 95% CI 1.730~21.011)や24時間後(21.231, 3.318~135.859)の再開通所見が3ヵ月後の完全自立に独立して有意に関係した。登録患者をM1起始後

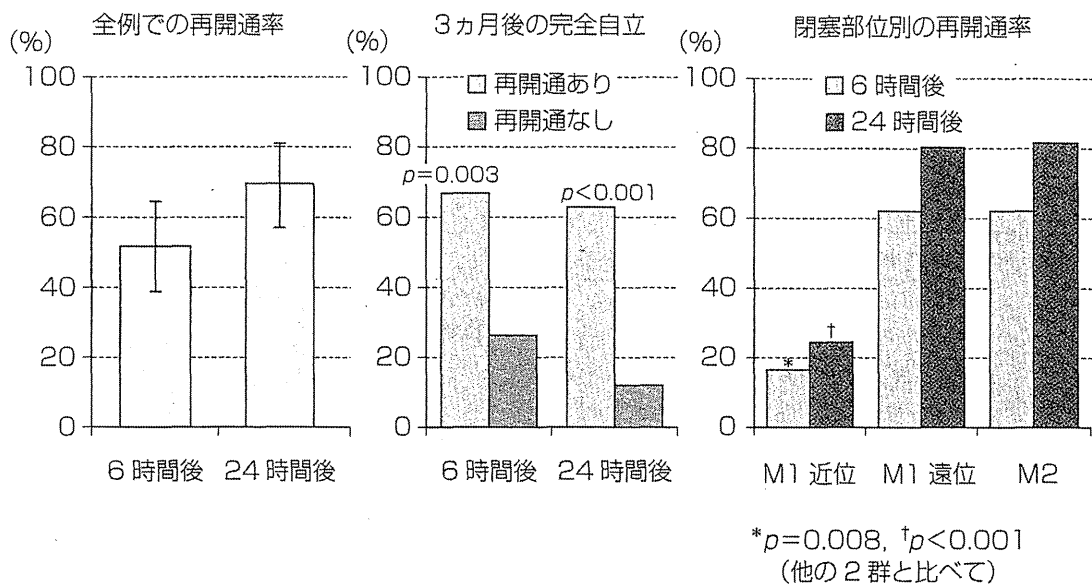


図3 ◆ 閉塞中大脳動脈の再開通率と転帰：J-ACT II

(文献6, 7より改変)

5 mm未満の近位部閉塞, 5 mm以遠の閉塞, M2閉塞の3群に分けると, M1近位部閉塞群の再開通率が他群に比べて有意に低く, M1近位部閉塞が早期再開通しないことが3ヵ月後に完全自立しないこと(オッズ比0.082, 95% CI 0.008~0.812)に, 独立して有意に関連した⁷⁾. 海外での再開通の評価はMRAよりも超音波で行われることが多く, 単純な比較は困難であるが, J-ACT IIの成績は0.6 mg/kgのalteplaseが一定の割合で早期再開通をもたらすことを示している. しかしながら, 日本人に0.9 mg/kgを用いた場合に, より良い成績が得られる可能性もある. 両投与量を直接比べる試験の機会があれば, この課題への最適な回答が得られるであろう.

C 「3時間以内」は適切か？ —治療可能時間の延長

「発症3時間以内の治療開始」は, rt-PA使用時に特に重要な規則として厳守されている. 本来虚血侵襲の程度には個体差があり, 治療可能時間を一律に定めることは困難であるが, 治療を標準化しある程度の安全性を確保するうえでは, 何らかの時間設定が必要であったろう. 「3時間」の根拠は, 3時間以内に投与開始可能な患者を対象としたNINDS試験が治療の有効性を証明し得た一方で¹⁾, 6時間以内を対象としたECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study I), ECASS II, ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for

Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, ただしATLANTIS part Bは5時間以内)で確実な有効性を示せなかったことに由来する. これらの試験成績の統合解析を行うと, 3時間を過ぎても4.5時間までは有意に良好な成績を得ることができ, また6時間までは良好な転帰のオッズ比が1を超えることが示された⁸⁾. Cochrane reviewも, 6時間までの治療開始によって3~6ヵ月後の死亡ないし自立できない状態(mRS 3-6)が有意に減ったと報告している(オッズ比0.84, 95% CI 0.75~0.95)⁹⁾. 上述の統合解析にさらに後述するECASS III¹⁰⁾, EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial)¹¹⁾を加えた新たな統合解析の結果を, 図4に示す¹²⁾. この結果によれば, 発症3~4.5時間のrt-PA群は偽薬群に比べて, 有意に3ヵ月後の完全自立者(オッズ比1.34, 95% CI 1.06~1.68)や複合評価での転帰良好患者(1.32, 1.09~1.61)が多く, 4.5~6時間においては両群の有意差を認めなかった.

これらの背景に基づき, 欧州では発症後3~4.5時間の治療開始例の成績を観察研究(SITS-ISTR: Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry)¹³⁾と介入試験(ECASS III)¹⁰⁾で調べた. SITS-ISTRでは, 欧州でのrt-PA静注療法承認後に多施設共通のデータベースに登録された患者のうち3~4.5時間に治療開始された664例を, 3

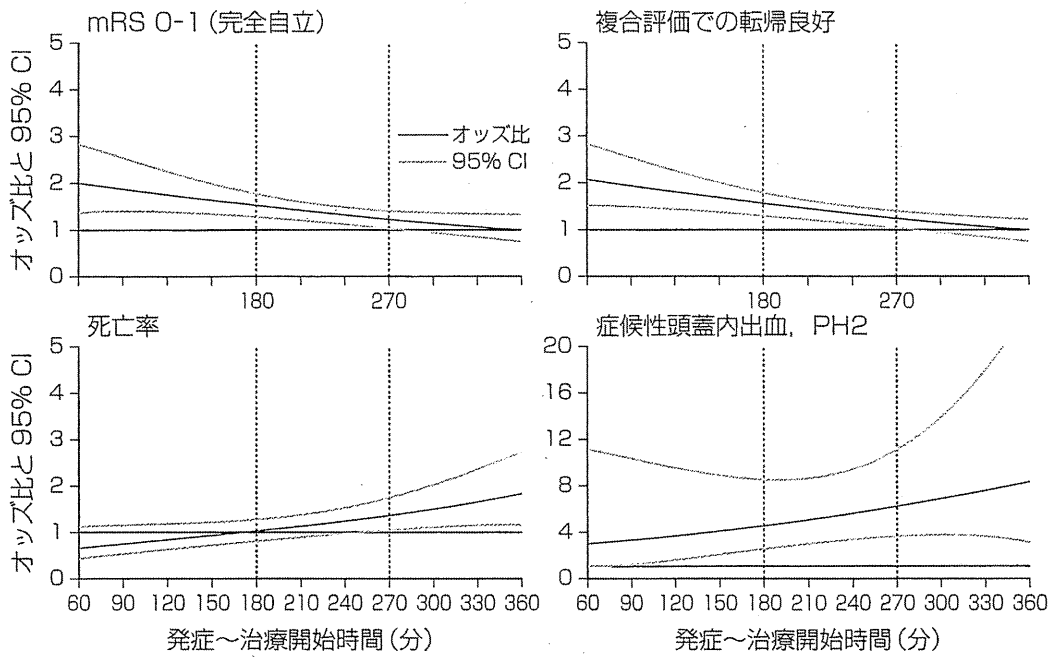


図4 ◆発症～治療開始時間と3ヵ月後の転帰—統合解析結果
NINDS試験, ECASS I, II, III, ATLANTIS, EPITHETの統合解析.

(文献12より改変)

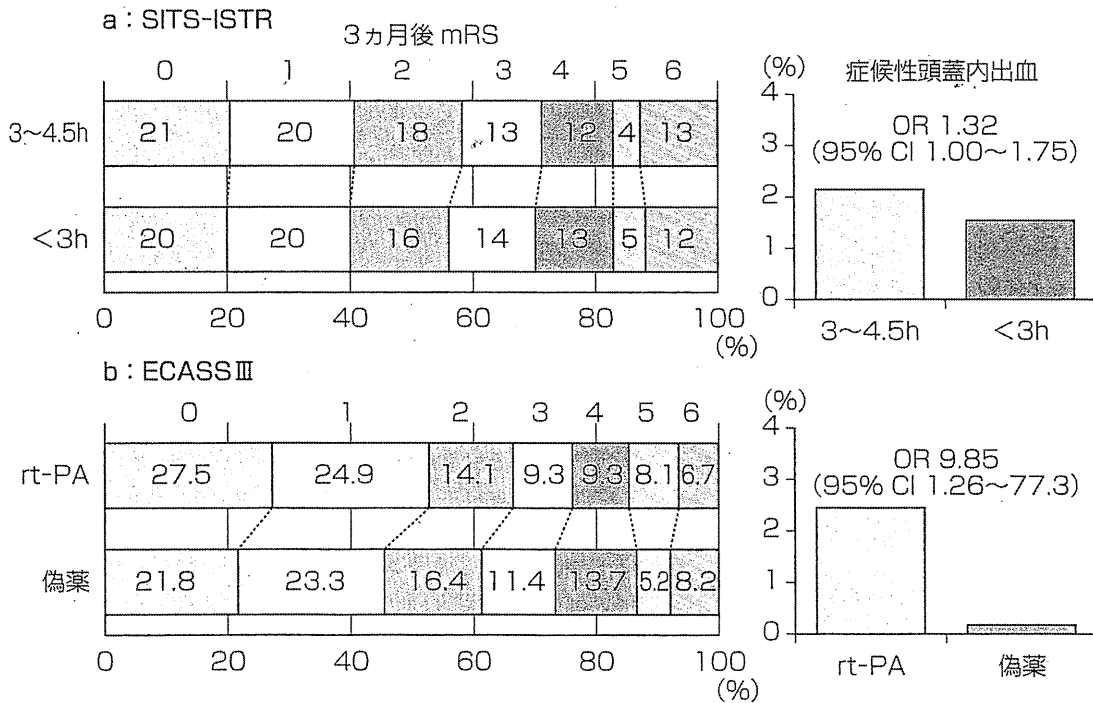


図5 ◆発症3～4.5時間でのrt-PA静注療法—欧州での知見

(文献10, 13より改変)

時間以内に治療開始された11,865例と比べた。前者は後者に比べて有意に若く、治療前のNIHSS値が有意に低いなど、背景因子に多少の差があるものの、症候性頭蓋内出血の頻度や3ヵ月後のmRSで示された患者自立度や死亡率に、有意な差を認めなかった(図5a)。ECASS IIIで

は3～4.5時間に治療を始められる821例をrt-PA治療群と偽薬群に無作為に割り付けた。rt-PA群で治療前のNIHSS値が有意に低く脳卒中既往例が有意に少ないなど、2群がやや不均質であったものの、3ヵ月後に完全自立に至った患者(mRS 0-1)はrt-PA群で有意に多かった(52.4%

表1 ◆ペナンブラの評価を行ったrt-PA静注療法の臨床試験

試験名	rt-PAの種類	治療開始時間	試験デザイン	患者選択におけるDPM所見の利用	患者数	主要評価項目	主な成績
EPITHET	アルテプラーゼ	3～6h	第Ⅱ相, RCT, rt-PA対偽薬	患者の割り付けにDPMを参照せず	100	初回DWIと90日目T2WIで比べた梗塞の増大	DPMをもつ患者で, rt-PAは梗塞の増大をやや抑え, 再灌流を有意に増やした
DEFUSE	アルテプラーゼ	3～6h	第Ⅱ相, 実薬のみ	患者登録にDPMを参照せず	74	PWIでの早期再灌流, 臨床転帰	DPMをもつ患者で, 早期再灌流が転帰良好に関連した
DIAS	デスモテプラーゼ	3～9h	第Ⅱ相, 5段階用量の実薬と偽薬の比較	MRIで20%以上のDPMをもつ患者を登録	102	siCHの頻度, PWIでの早期再灌流, 90日後の臨床上の改善	実薬群が再灌流が多く臨床転帰も良好な傾向. 特に高用量(125 μg/kg)群が有望
DEDAS	デスモテプラーゼ	3～9h	第Ⅱ相, 2段階用量の実薬と偽薬の比較	MRIで20%以上のDPMをもつ患者を登録	37	DIASと同じ	DIASと同様. 特に高用量(125 μg/kg)群が有望
DIAS-2	デスモテプラーゼ	3～9h	第Ⅲ相, RCT, 2段階用量の実薬と偽薬の比較	MRIまたはCTで20%以上のDPMをもつ患者を登録	186	90日後の臨床上の改善	rt-PA 2群とも偽薬群より優れた効果を示さず, 特に高用量(125 μg/kg)群で死亡が増えた

DPM: diffusion perfusion mismatch, DWI: 拡散強調画像, PWI: 灌流画像, T2WI: T2強調画像, siCH: 症候性頭蓋内出血

(文献14より改変)

対45.2%, オッズ比1.34, 95% CI 1.02～1.76, 図5b). rt-PA群では症候性頭蓋内出血の発症率も偽薬群に比べて有意に高いが, その値は2.4%と低く, 両群間の死亡率にも差を認めなかった. このECASSⅢの成績を根拠に, 2008年から2010年にかけて欧州, 米国, カナダ, 豪州などでガイドラインが改訂され, 発症4.5時間以内のrt-PA静注療法開始が推奨されるに至った. 日本でも治療可能時間を見直すべく, 日本脳卒中学会から厚生労働省へ提言が行われている. さらに, 現在発症6時間以内のrt-PA静注療法の有効性を調べるIST-3 (Third International Stroke Trial) が英国などを中心に行われている.

個別化医療の立場から考えれば, 治療対象患者を発症からの経過時間で選ぶよりも, 個々の症例の画像所見から治療可能領域や易出血域の範囲を判断して選ぶほうが, 合理的に思える. MRI拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)で

の高信号病変は完全虚血域を, 灌流画像(perfusion-weighted image: PWI)での高信号病変は灌流異常域を表し, 両者の差をdiffusion perfusion mismatch (DPM)と呼ぶ. このDPMの領域内に, 速やかに血流が再開すれば梗塞を免れるが, 血流再開がない場合は梗塞に陥る, 不完全な虚血部位(いわゆるペナンブラ)が存在すると考えられる. そしてペナンブラの多寡によって発症後3時間を過ぎてもrt-PA静注療法の効果が期待される患者を抽出する試みがなされている(表1)¹⁴⁾. このうちEPITHET¹¹⁾とDEFUSE¹⁵⁾は, DPMをもつ患者においてのみ, 再灌流(PWIでの高信号病変の軽減)や転帰の改善が期待できることを示し, DPMを基準に患者を抽出して第Ⅲ相試験を行う可能性を考察している. DIAS¹⁶⁾, DEDAS¹⁷⁾, DIAS-2¹⁸⁾は, いずれもデスモテプラーゼと呼ばれる新世代rt-PAを用いている. デスモテプラーゼは南米の吸血コウモリの唾液か

ら発見された蛋白を遺伝子工学で合成し、高いフィブリン親和性を示す。治療可能時間を一気に発症後9時間まで延ばすことが期待されたが、第Ⅲ相試験(DIAS-2)でrt-PA群の有効性が証明できなかった。この不成功の原因として、約2割の患者のDPM評価にMRIでなくCTを用いたことや患者数が比較的少なかったことに加え、DPMの評価の難しさも指摘すべきであろう。特に灌流画像の撮像法の標準化が必要であり、現在DPMを自動的に計測するオンライン上のパッケージが利用可能である(Acute Stroke Imaging Standardization Group: ASIST-Japan (<http://assist.umin.jp/>)). EPITHEMの成果を土台に、MRIでDPMを有する発症3~9時間、ないし睡眠中発症の脳梗塞患者を対象とした第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験EXTEND (Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits)が豪州を中心に組まれており、筆者らも国内多施設での試験参加をめざしている。

D | その他の問題点

投与量と治療可能時間を中心に、日本のrt-PA静注療法を検証した。他に、冒頭に挙げた問題点として、「唯一の治療法か」という問いに対しては、rt-PA治療に後続する、あるいはrt-PA禁忌例への治療法として、2010年に経皮経管的脳血栓回収機器MERCIIの使用が、また2011年に同じくPENUMBRAの使用が承認され、発症後8時間以内の超急性期脳梗塞患者への治療の幅が広がった。今後も、多種多様な脳血栓回収・吸引機器の開発・承認が予想される。従来は診断機器であった経頭蓋超音波照射をrt-PA治療時に併用する超音波血栓溶解療法も、臨床応用をめざして開発が進んでいる。薬物治療の併用として、脳保護薬edaravoneはすでに高頻度に併用され、またrt-PA治療後24時間以内は禁忌と定められている抗血栓療法に関しても、対象患者や治療法を工夫しての併用の臨床試験が、今後組まれる可能性がある。

現在国際的に脳梗塞患者に用いられるrt-PAはalteplaseのみであるが、よりフィブリン親和性の高いrt-PAを用いれば、さらに安全で有効な治療効果を得ることが期待できる。前述したデ

スモテプラゼが、その1つとして期待されている。他に、テネクテプラゼ、レテプラゼなど、rt-PAの一部を改変した薬剤も開発されている。

治療可能時間が延長し、併用治療の開発が進んだとしても、適切な患者をより早くより確実に治療すべきというrt-PA静注療法の鉄則は変わらない。一般住民や救急隊員への啓発による脳卒中早期発見・迅速受診の推進、病院内ないし広域医療圏での治療環境の整備など、社会医学的に取り組むべき課題も多い。法制化を目指した動きが進む「脳卒中対策基本法」が、課題解決の追い風となるであろう。

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 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. *Stroke* 37: 1810-1815, 2006
- 3) Nakagawara J 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* 41: 1984-1989, 2010
- 4) Toyoda K et al: Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 40: 3591-3595, 2009
- 5) Wahlgren N et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369: 275-282, 2007
- 6) Mori E 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) Hirano T et al: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* 41: 2828-2833, 2010
- 8) Hacke W et al: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363: 768-774, 2004
- 9) Wardlaw JM et al: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD000213, 2003

- 10) Hacke W et al : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359 : 1317-1329, 2008
- 11) Davis SM et al : Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) : a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 7 : 299-309, 2008
- 12) Lees KR et al : Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke : an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375 : 1695-1703, 2010
- 13) Wahlgren N et al : Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR) : an observational study. *Lancet* 372 : 1303-1309, 2008
- 14) Donnan GA et al : Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 8 : 261-269, 2009
- 15) Albers GW et al : Magnetic resonance imaging pro- files predict clinical response to early reperfusion : the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 60 : 508-517, 2006
- 16) Hacke W et al : The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) : a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 36 : 66-73, 2005
- 17) Furlan AJ et al : Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS) : evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 37 : 1227-1231, 2006
- 18) Hacke W et al : Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2) : a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 8 : 141-150, 2009

神経疾患最新の治療 2012 - 2014

2012年3月10日 発行

編集者 小林祥泰, 水澤英洋

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版) 03-3811-7426 (営業) 03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷 真興社/製本 三水舎

© Nankodo Co., Ltd., 2012

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-26468-1

本書の無断複写を禁じます。

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。

CEAの根拠とスキルがわかる決定版 頸動脈内膜剥離術 プラクティス

編集 遠藤俊郎 富山大学 学長

永田 泉 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経外科教授

WEB

で見られるエキスパートの手術動画

MCメヂカ出版

C 壁縫合・止血

はじめに

頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy : CEA) 後に縫合不全により局所の再出血をきたすと、気道圧迫による呼吸困難や呼吸停止、出血性ショックなどにより致命的な合併症になるので、絶対に起こしてはならない。そのためには縫合糸の選択や壁縫合の工夫などいくつかのノウハウがあるので紹介したい。まず動脈壁縫合については、一次縫合とパッチを使った縫合があり、それぞれ異なるので、別べつに議論したい。

一次縫合の場合

1 解剖学的知識

CEA 切開部の再縫合について知っておくべき解剖学的知識は、「頸部頸動脈は心臓大血管の一部である」ということである。頸部頸動脈は弾性型動脈の最遠位端になり、頸動脈分岐部から数 cm すると内頸動脈は筋型動脈に移行する。

図 1 には頸動脈狭窄病変の 3D-CTA 画像と病理所見を示す。なお矢印は内膜と中膜の間に存在する内弾性板の位置を示す。

狭窄部位では内膜内に粥腫と線維性細胞増殖が多量に存在し、内弾性板より内側の内膜が著しく肥厚している (図 1B)。ところがさらに末梢部になると内頸動脈の内膜は次第に薄くなり、2~3 層の細胞層をもつのみとなり、筋型動脈に移行する (図 1C)。

2 頸部頸動脈の再縫合技術

CEA 切開部を再縫合する場合、大部分の部位は弾性型動脈を切開して内膜剥離した部分である。この部位の縫合は心臓大血管を縫合するのとまったく同じことで、比較的太い糸で、ちょうど硬式野球のボールを縫い上げるように、比較的幅広い縫い代で縫合する。また縫合糸が見えなくなる程度に縫合糸を締め上げることが、漏れによる出血を防ぐうえで重要である (図 2A)。

これは従来脳神経外科医が行ってきた頭蓋内

Pitfall

弾性型動脈は tacking suture が必要だが、筋型動脈は tacking suture 不要

CEA 後の壁縫合で末梢剥離断端の tacking suture が必要になることがある。しかし tacking suture はトラブルを起こすこともあり、できれば避けたい。内頸動脈が末梢まで十分剥離できていると、剥離する内膜が徐々に薄くなり、自然に剥がれ、断端が残らないことをしばしば経験する。これは内頸動脈が弾性型動脈から筋型動脈に移行し、内膜が薄くなるからである。したがって、「tacking suture を避けるコツは内頸動脈を十分末梢まで剥離すること」ということになる。みなさん、急がば回れ、内頸動脈を末梢まで十分に剥離しましょう。

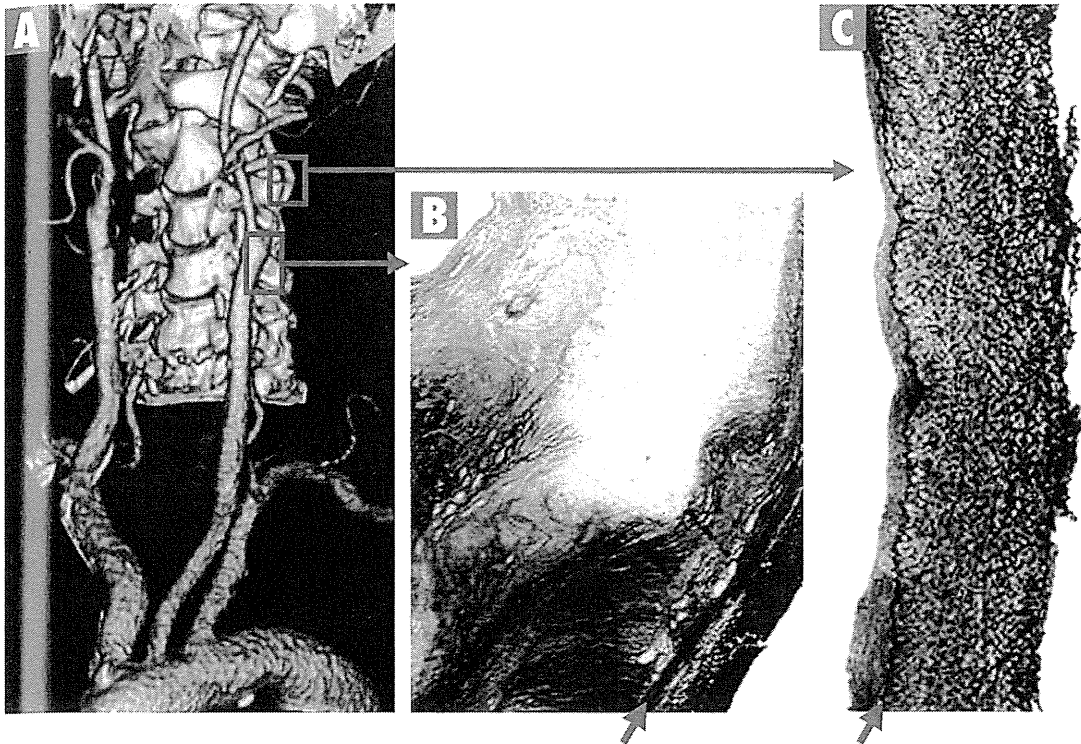


図1 頸動脈狭窄病変

A: 3D-CTA

B: 内膜と中膜の間に存在する内弾性板 (矢印)。狭窄病変部では内弾性板より内側の内膜が著しく肥厚している。

C: 内弾性板 (矢印)。末梢では内頸動脈の内膜は次第に薄くなり、筋型動脈に移行する。

血管縫合とはまったく異なる縫合技術である。すなわち頭蓋内血管の吻合時には血管の断端を合わせて、縫い代も小さめで、血管断端が重なり合うように縫合するのがコツとされてきた (図 2B)。これは頭蓋内血管縫合の場合、縫合部の破綻による出血はまれで、むしろ縫合部の閉塞が起きやすいためである。これに対し、心臓

大血管の手術や頸動脈内膜剥離術後の縫合操作は、生命に関わる術後の後出血をいかに防止するのが重要なポイントであり、このため靴紐を締め上げるような縫合が推奨されるわけである (図 2A)。

3 頸部頸動脈の再縫合時の結紮操作

また最後に糸同士を縫合する場合、滑りやす

Keypoint

縫合が CEA 最後のヤマ場

CEA は露出、動脈切開、シャント挿入、粥腫の剥離切除など、息の抜けない操作が続きます。そして最後のヤマ場が縫合操作です。ここで息を抜くと合併症の原因となります。すなわち縫合が浅く粗いと後出血、破綻出血の原因となり、深く細かすぎると狭窄の原因となります。残った動脈断端の厚さをみて縫合の縫い代と縫合間隔、締め込みの強さを決めていきます。要は「体血圧がかかっても漏れず破綻しない縫合」です。心臓外科の手術を見学して縫合技術をマスターしましょう。

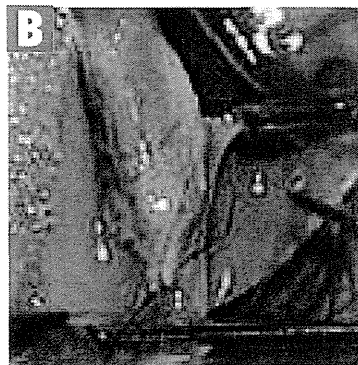
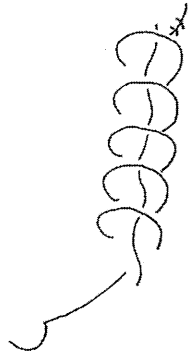
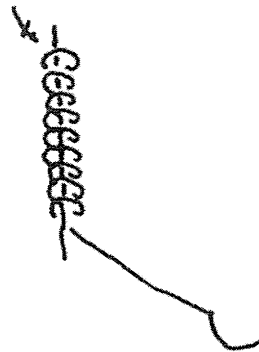


図2 頸部頸動脈の縫合と頭蓋内血管の縫合

A：頸部頸動脈切開部の再縫合。幅広い縫い代で、縫合糸が見えなくなる程度に縫合糸を締め上げる。
B：頭蓋内血管の縫合。縫い代を小さくし、血管断端が重なり合うように縫合する。



い縫合糸であることを考慮して、最低4～5回縫合する。また縫合は方向を交互に変えながら緩まないように縫合することもコツになる。しかしプロリオン[®]を用いる場合、この結紮操作自身が糸の弱体化に繋がることも報告^{2) 3)}されており、注意を要する。

パッチを用いる場合の縫合のコツ

1 パッチの長さ

最近では術後急性期閉塞などの合併症を防止し、また術後数か月から数年後にみられる再狭窄を防止する目的でパッチを用いて再縫合することが少なくない。パッチのなかでもっともよく用いられるヘマシールドパッチ (hemashield

patch) を用いたときの再縫合の様子を図3に示す。ここでまず大切なのはヘマシールドパッチの長さを切開部の長さと正確に一致させることである。生体材料と異なりまったく伸縮性のないヘマシールドパッチを用いるときにはとくに重要である。断端の長さが正確に合っていると、たるみが生じないので、縫合部からの血液の漏れも生じにくい。

2 パッチの厚さ

ヘマシールドパッチは厚さ0.35mmや0.74mmなど数種類あるが、われわれは0.74mmの厚さのものが残存している中膜-外膜の厚さとほぼ同じなので愛用している。ヘマシールドの断端と中膜-外膜断端が血管外腔に向くように合わ

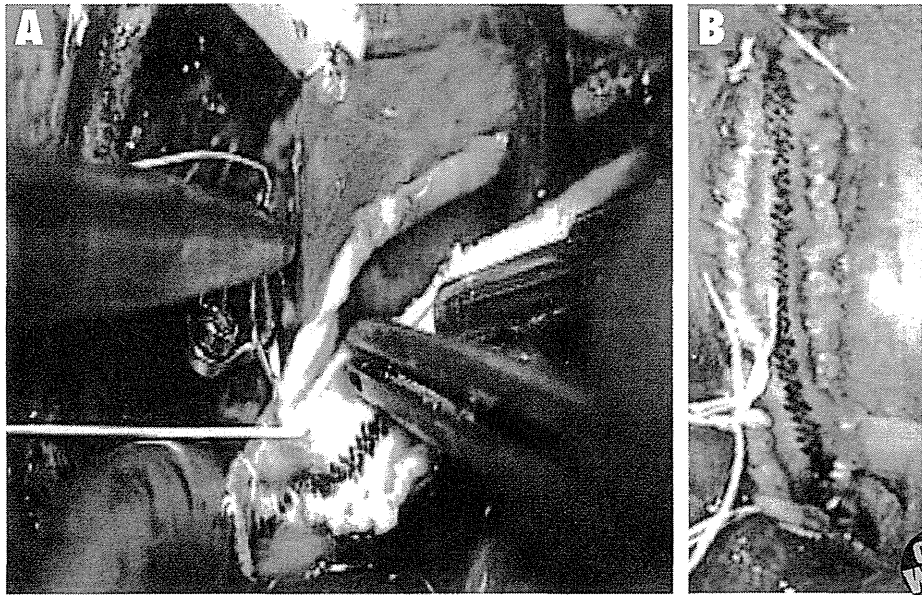


図3 ヘマシールドパッチを用いた再縫合

A: ヘマシールドパッチ断端と中膜-外膜断端が血管外腔に向くように合わせ、中膜-外膜側の縫い代を少し厚くして、縫合する。
B: ヘマシールドパッチはまったく弾力性がないので、締め上げても糸が見えており、中膜-外膜側は糸が組織に埋まり込む。

せ、中膜-外膜側の縫い代を少し厚くして、縫合している (図 3A)。縫合部から血液の漏出がないように縫合部を締め上げるのは一次縫合と同じであるが、ヘマシールド側はまったく弾力性がないので、締め上げても糸が見える状態で、中膜-外膜側は糸が組織に埋まり込む状態となる (図 3B)。

縫合糸の種類と選択

1 ポリプロピレン合成糸

血管縫合糸としてもっとも汎用されているのはポリプロピレンの合成縫合糸 (プロリオン[®]) であり (図 4A)、内膜剥離術の縫合糸として世界的に汎用されている。しかし 1987 年以降、プロリオン[®] がドベーカー鑷子によるつまみ²⁾ や、結紮操作に弱い³⁾ との報告が相次いだ。これに

Keypoint

血流再開時の出血対応

縫合後血流を再開した際、壁縫合部より出血をみることがあるが、通常は圧迫止血のみで十分対応できる。一方まれではあるが、縫合線上で点状の間隙より噴出するような強い出血をきたすことがある。この場合にも、まず落ち着いて数分間の圧迫を行う。

もしその後も出血の勢いが弱まらない場合は、出血点の結合組織と血管外膜を鑷子でつまみ、ワンポイントで止血できる部位を見つけ、追加縫合を行う。7-0 など細めの縫合糸を用い、できるだけ浅く壁に針を通し、出血点のみを寄せ合わせる気持ちで縫合する。縫合の代わりにバスクリップを用いるのも一方法である。

(遠藤俊郎)

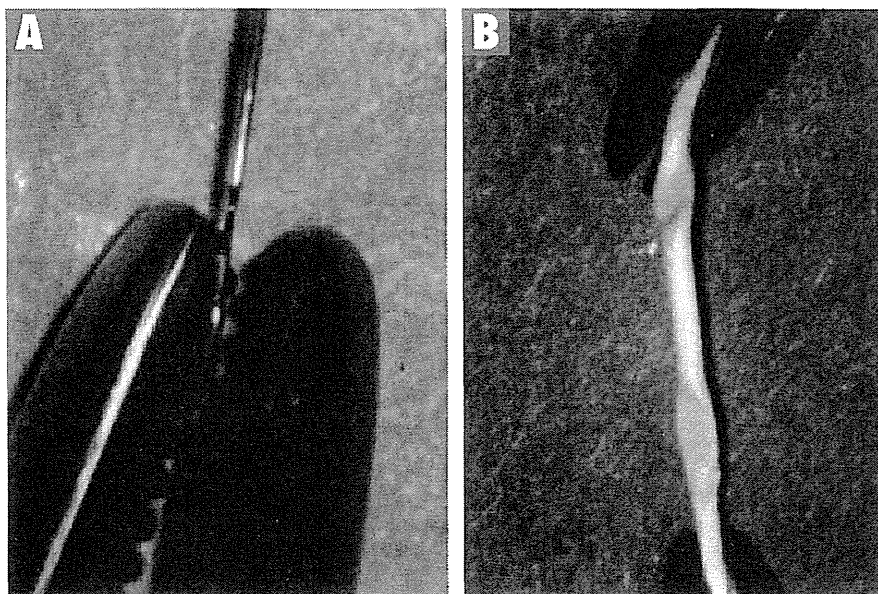


図4 血管縫合糸を鑷子で挟んだところ

A: ポリプロピレン縫合糸 (プロリオン®)

B: ポリテトラフルオロエチレン縫合糸 (ゴアテックス®)

よると 5-0 プロリオン®は 300g までの荷重に耐えるのに対し 6-0 プロリオン®では 175g の荷重で切れること、ドベキー鑷子であらかじめつまんでおくと 6-0 プロリオン®の耐荷重はさらに低下したと報告されている²⁾。これらのデータから内膜剥離術後の縫合には 5-0 プロリオン®が望ましいと結論づけている。また別のグループはプロリオン®を結紮した部位では約 30% 耐荷重が落ちると報告している³⁾。

2 ポリテトラフルオロエチレン合成糸

私たちは 6-0 プロリオン®を用いて頸動脈を再縫合した後、縫合部の破綻出血を経験したこともあり、プロリオン®の危険性を報告してきました⁴⁾。プロリオン®はドベキー鑷子によるつまみ操作で容易に変形し、弱くなる印象をもっていた (図 4A)。このため早くからつまみに強いと言われていたゴアテックス®糸 (polytetrafluoroethylene: PTFE) を使っていたが (図 4B)、こちらのほうが実際、つまみに強い印象をもっ

ていた。

最近になってロボット内視鏡下手術を想定したロボット下シミュレーションでもゴアテックス®糸がプロリオン®よりもつまみや操作による弱体化が起こらないとの報告がある¹⁾。そのほかにも縫合糸の強度に関する論文、つまみや縫合操作による弱体化に関する論文が過去 20 年間に数多く発表されている。とくに内膜剥離術に用いる縫合糸については、前述の論文^{2) 3)}以外にもいくつかの論文が見られ、世界中で縫合糸の問題による後出血があるのではないかと推定される。

再出血防止の工夫と実践

以上、再出血防止に関して、縫合のコツ、縫合糸のもつ問題点などを概説してきた。CEA をこれから始める人びとにとってもっとも参考になるのは、CEA を数多く行っている術者の手術を見学することであろう。これ以外にも大血管

の手術を数多く行っている心臓血管外科の手術を見学することは新たな発見が得られるので、ぜひおすすめしたい。私は破綻性出血によりCEA患者を亡くしたとき、大変なショックを受け、しばらくは暇さえあれば心臓血管外科の手術を見学し、彼らがどのようにして大血管を扱い、再出血を未然に防いでいるかをつぶさに見学した。

その結果、心臓血管外科では止血に多くの時間を割き、後出血防止に多くのエネルギーを費やしていることを知った。また時間との競争のなかで、縫合操作に術者と助手がリズム感を持って対応していること、さらにプロリオン[®]縫合糸は絶対に鑷子でつままず、助手が手で引きながら緩まないように注意して縫合していることを知った。縫合操作では概して縫い代を大きくとり、組織を巻き込むようにして縫合し、糸

の間からの後出血を防いでいることも知った。また人工血管や人工のパッチグラフトを多用するので、これらと生体組織の隙間からの出血をいかに防いでいるか、さらに人工物が生体組織となじむようにする縫合の工夫などを教えてもらった。これ以外にも血管グラフト材料としての大伏在静脈の採取方法、内胸動脈の剥離と冠状動脈への縫合法なども勉強になった。

おわりに

これからCEAをマスターしようとする若いみなさんは、CEAエキスパートの手術をみて基本をマスターするとともに、心臓血管外科の手術を見学し、新しいアイデアをCEAの手術に導入していただきたいと思う次第である。

(山田和雄、片野広之、間瀬光人)

文献

- 1) Diks J, Nio D, Linsen MA, et al: Suture damage during robot-assisted vascular surgery: is it an issue? Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 17: 524-7, 2007
- 2) Dobrin PB: Chronic loading of polypropylene sutures: implications for breakage after carotid endarterectomy. J Surg Res 61: 4-10, 1996
- 3) Landymore RW, Marble AE, Cameron CA: Effect of force on anastomotic suture line disruption after carotid arteriotomy. Am J Surg 154: 309-12, 1987
- 4) 山田和雄, 伊藤守, 種子田護ほか: 単一のチームによる頸動脈内膜剥離術の手術成績. 脳卒中の外科 20: 276-81, 1992

最近の CEA/CAS の治療成績

はじめに

これまで頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy : CEA) が、頸動脈狭窄症に対する外科治療として唯一エビデンスの確立した方法として長く行われてきたが⁶⁾、新しい抗血小板薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、スタチンなどの登場による内科的治療の進歩に加えて、2008 年 4 月に頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting : CAS) が本邦でも条件つきながら保険適応となり、頸動脈狭窄症に対する治療は手術適応選択を含めて大きな変革期を迎えた。

本項では、頸動脈狭窄症におけるおもにランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) 等の大規模試験による CEA と CAS の治療成績比較と、それにもとづいた治療選択に関する代表的なエビデンス、ガイドラインを紹介する。

CEA と CAS の治療成績比較に関するエビデンス

① SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy : 2004 年)¹⁷⁾

50% 以上の症候性頸動脈狭窄 (29%)、80% 以上の無症候性狭窄 (71%) の CEA ハイリスク (重症心・肺疾患合併、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、頸部手術・放射線治療後、CEA 後

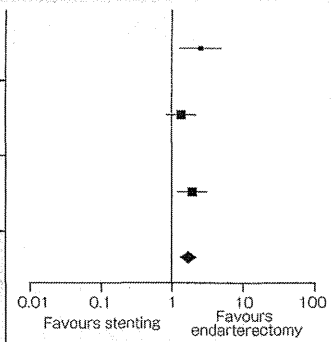
再狭窄、80 歳以上) 全 334 症例についての RCT を行い、合併症率 (脳卒中・死亡・心筋梗塞) は 30 日以内で CEA9.8%、CAS4.8% ($p = 0.09$)、1 年 (31 日以降の死亡・同側脳卒中を合わせた累積発生率) でそれぞれ 20.1%、12.2% ($p = 0.004$) であった。とくに、心筋梗塞・同側脳卒中発生率は CAS のほうが有意に少なかった。この結果から、とくに無症候性頸動脈狭窄における CEA ハイリスク症例において、embolic prevention device (EPD) を使用した CAS の非劣性が証明できたと報告された。

② EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic Carotid Stenosis : 2006 年)⁹⁾

症候性頸動脈狭窄症 527 名について CAS の CEA に対する非劣性を示すことを目的とした。CAS には種々のステントが用いられ、EPD は安全委員会がプロトコルを変更したあとに用いられた。中間解析を行ったところ、30 日以内の脳卒中・死亡 CEA3.9%、CAS9.6%、6 か月でそれぞれ 6.1%、11.7% であり、CAS の非劣性を証明できず中止となった。この試験では EPD 使用の重要性とともに、CEA 術者が試験開始前一年間に 25 例の手術経験が条件であったのに対し、CAS 術者の術数はその半分以下であったことなどが問題として指摘されている。

表1 EVA-3S、SPACE、ICSS (文献5より改変)

	year	carotid stenting		carotid endarterectomy		weight	odds ratio(95% CI)
		event	number of patients	event	number of patients		
EVA-3S	2006	26	265	11	262	14.1%	2.48 (1.20-5.13)
SPACE	2006	42	573	32	563	42.4%	1.31 (0.82-2.11)
ICSS	2010	61	828	33	821	43.5%	1.90 (1.23-2.93)
total		129	1,666	76	1,646	100.0%	1.73 (1.29-2.32)



heterogeneity: $\chi^2=2.42$, $df=2$ ($p=0.30$) ; $I^2=17\%$

Test of overall effects: $Z=3.69$ ($p=0.0002$)

これら3つの研究では、いずれもCEAの成績が優り、CASの非劣性を証明できなかった。

3 SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients : 2006年)¹⁶⁾

症候性頸動脈狭窄症のみを対象としたRCTで、1,183名について中間解析を行ったところ、同側脳卒中または30日以内の死亡はCEA6.34%、CAS6.84% ($p = 0.09$)でCAS非劣性を証明できないという結果であったため、中止となった。また、サブ解析でも高齢者ではより成績不良で、CAS群でのみ年齢とともに同側脳卒中・死亡リスクが上昇していた。この試験ではCASは種々のステントが用いられ、EPD使用は27%であったが、成績の有意差は認められなかった。

4 ICSS (International Carotid Stenting Study : 2010年)⁵⁾ (表1)

症候性頸動脈狭窄症患者1,713名を対象としたCEAおよびCASの無作為化比較試験の中間

解析(120日目)で、脳卒中・心筋梗塞の発生率、死亡率はCEA5.2%、CAS8.5%とCASで高率であった。筆者らはCASの安全性・有効性を確立するまでは、CEAを選択したほうが良いと指摘しているが、本試験でもCAS術者の条件は10症例の経験のみで、EPD使用は70%であった。長期成績については2012年7月現在報告されていない。

5 CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial : 2010年)²⁾

米国、カナダ117施設において行われた現在までもっとも大きなCEA/CASの比較試験である。症候性(狭窄率50%以上)と無症候性頸動脈狭窄(狭窄率70%以上)の頸動脈狭窄患者2,502名をCEAあるいはCAS群に無作為に割り付け、複合主要エンドポイント(脳卒中・心筋梗塞・死亡)の発生率を比較した。ステントはRX Acculink、RX Accunet EPDが用いられた。術

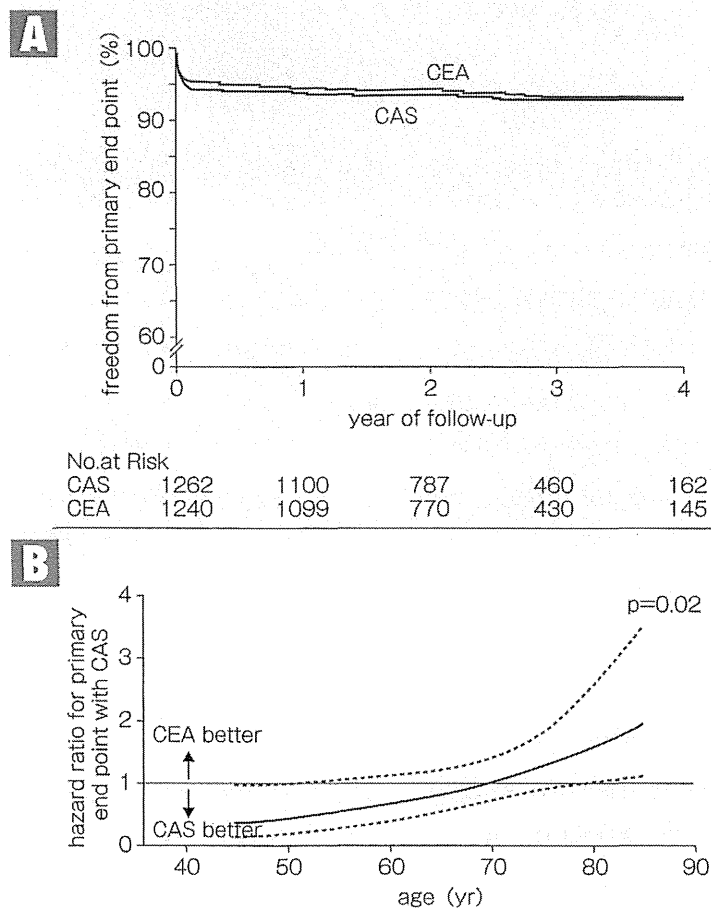


図1 CREST (文献2より改変、文献6より)

A: 平均2年半の経過観察でCEAとCASの複合主要エンドポイントの4年推定発生率に有意な差は見られなかった。

B: 70歳以上の高齢者では、複合主要エンドポイントの発生はCASよりもCEAのほうが低かった。

者には双方とも12例以上の経験と合併症率(無症候性狭窄3%、症候性狭窄5%)が求められた。周術期ではCEA群で心筋梗塞、CAS群で脳卒中のリスクが高かったが、平均2年半の経過観察で複合主要エンドポイントの4年推定発生率に有意な群間差は見られなかった(CEA群6.8%、CAS群7.2%)としている(図1A)。

上述したCASの非劣性を証明したとするSAPPHIRE研究¹⁷⁾でCEAハイリスクとして含まれていた高齢者について、複合主要エンドポイントの発生は、むしろ70歳以上ではCASよりもCEAのほうが低いという結果であった(図

1B)。また、患者のquality of life (QOL)に何ら悪影響を与えない無症候性心筋梗塞を除くと、CEAのほうが周術期脳卒中と死亡の発生頻度が明らかに少なくなり、この差は4年後でも同様であった。

CRESTの登録は2000年から2008年まで長期間にわたって実施されたため、この間に器具、手技、薬剤の進歩、改善や患者選択の変化があったことは否めない。登録時期により3群に分けた研究では、周術期イベント発生率がCAS群で経時的に低下する傾向が見られたとの報告がある⁴⁾。また、無症候性頸動脈狭窄における内

科的治療のみ (best medical therapy) の評価はなされていない。

6 本邦での study

a) JCAS (Japan Carotid

Atherosclerosis Study : 2007 年)⁸⁾

本邦では、循環器病研究委託費事業研究班〔主任研究者：富山大学 遠藤俊郎教授 (現学長)〕を中心として、「我が国の頸動脈狭窄症の病態と治療に関する大規模多施設調査」が現状分析と治療ガイドラインの作成を目指して行われ、2004年に登録が終了した。中間報告 (1,014 例) では CEA443 例 (44%)、CAS317 例 (31%)、内科治療 253 例 (25%) で、症候性群 (51%) では CEA51%、CAS32% (無症候性群 CEA37%、CAS30%)、内科治療 17% であった。1 か月時の罹患・致死率は CEA3.2%、CAS3.5% と有意な差ではなかった。現在、追跡調査に関する検討が進められている

b) CASTER (Carotid Asymptomatic Stenosis Registry : 2010 年~)¹⁰⁾

循環器病研究委託費事業研究班 (主任研究者：名古屋市立大学大学院 山田和雄教授) による「無症候性頸動脈狭窄症の自然経過と治療成績に関する観察研究」で、80% 以上の高度狭窄症例について CEA、CAS、内科治療の治療成績を明らかにすることを目的とした全例登録前向き調査である。2010 年 4 月より 2012 年 9 月末日までの登録後 2 年間の追跡調査が行われる。中間報告では、602 例の登録があり、手術群が内科治療群に比し、より高度狭窄で、低輝度プラークの頻度が高く、抗血栓薬・スタチンの使用頻度が多いこと、CEA 群より CAS 群で DSA が多く行われ、低輝度プラークが多く、抗血小板薬使用が多いこと、登録 6 か月後の症候の悪化は 2%、頸動脈病変の悪化は 14.8% で、脳虚血

イベントは内科治療群で 5.8% に認められたことなどが明らかにされた。

7 現在進行中の RCT

a) ACT-1 (Carotid Stenting versus Surgery of Severe Carotid Artery Disease and Stroke Prevention in Asymptomatic Patients)³⁾

北米の多施設において無症候性頸動脈狭窄症のみを対象とした RCT として、80% 以上狭窄の低リスク症例 (CEA : CAS=1 : 3) についての治療効果 (30 日脳卒中・死亡・心筋梗塞、1 年同側脳卒中) を比較する試験である。CAS は、Xact ステントと Emboshield フィルター (Abbott, IL, USA) が用いられている。

b) TACIT (Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial)⁷⁾

無症候性頸動脈狭窄において、標準的な症例と高リスク症例も含めて、CEA + 内科的治療 (抗血小板薬、高脂血症薬、降圧薬、糖尿病治療、禁煙)、CAS+ 内科的治療、内科的治療単独の 3 者を比較する試験である。2,400 名の登録を目標に、3 年間の脳卒中・死亡率を検討する。

c) ACST-2 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2)¹²⁾

イギリスの研究者らが中心となった無症候性頸動脈狭窄症の CEA/CAS とともにハイリスクでない症例に対する大規模比較試験である。5,000 例の登録を目標とし、30 日後の心筋梗塞、脳卒中、死亡、5 年後の脳卒中発生率、医療コスト、QOL を CEA/CAS について比較評価する。

現在のガイドラインにおける CEA と CAS の治療選択

上記の RCT などのエビデンスにもとづいて作成された最近のガイドラインのなかから、頸

6

章

CEA に関する評価

最近の CEA / CAS の治療成績