

べ、発症率は80%も低下した¹¹⁾。

Lavalléeら¹²⁾は、TIAの疑いのある患者を24時間体制で受け入れるクリニックであるSOS-TIAを開設し、その後の脳卒中発症を予防できるか検討した。SOS-TIAでは、TIAの啓発パンフレットを開業医に送り、TIAクリニックにおいて24時間体制で開業医からの電話相談に対応し、TIAが疑われる患者の場合はTIAクリニックに受診・入院させ、包括的な検査によるトリアージを行った。TIAあるいは軽症脳卒中と診断され、TIAクリニックで発症24時間以内に治療が開始された場合の90日以内の脳卒中発症率は1.24%であり、24時間以内に治療が開始されなかった場合の90日以内の脳卒中発症予測値5.96%に比べ、79.2%も減少した。専門家がTIA患者を24時間体制で受け入れるシステムを構築すると、その後の脳卒中発症が減少することが示された。

VI 入院の判断と初期評価のタイミングと検査

2006年に発表された米国National Stroke Association (NSA) の『TIA管理に関するガイドライン』では、発症後24～48時間のTIA患者は、血栓溶解療法やその他の内科的治療の適応となる可能性があるため入院を考慮すべきであり、多発性で発作頻度が増加するクレッシェントTIAも入院の必要があるとされている¹³⁾。発症1週間以内のTIAは常に注意を払う必要があり、①クレッシェントTIA、②1時間以上の症状持続、③50%以上の内頸動脈狭窄、④Afなどの塞栓源心疾患の存在、⑤凝固亢進状態の存在、⑥脳卒中発症の予測尺度であるカリフォルニアスコアやABCD²スコア(ABCD²スコアから糖尿病の評価を除いたもの)が高い場合は一般に入院が推奨されている。

2009年に発表されたAHA/ASAの声明によると、入院が妥当と判断する基準として、発症から72時間以内の患者では、①ABCD²スコアが3点以上、②ABCD²スコアが0～2点であるが、受診後2日以内に外来で診断的精密検査が完了できない、③ABCD²スコアが0～2点で、発作の原因が局所の虚血であることが確実な

場合としている³⁾。

検査としては、一般的な採血、胸部X線、心電図検査に加え、頭部CT、MRI、頸動脈エコー、心エコーなどが行われる。初期評価のタイミングに関しては、発症直後のTIAは画像検査を同日中に施行すべきであり、TIAが疑われても入院しなかった患者は12時間以内に一連の評価を行うべきである、とされている¹³⁾。

VII 実際の治療

TIAを疑った場合、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない。2006年には米国NSA『TIAの管理に関するガイドライン』が発行され¹³⁾、2009年にはAHA/ASAから『脳卒中再発予防ガイドライン』が(表3)³⁾、本邦から『脳卒中治療ガイドライン2009』が発表された(表4)¹⁴⁾。いずれも、発症機序や病態に応じた治療薬の選択が推奨されており、非心原性のTIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation: NVAF)を中心とする塞栓源心疾患合併TIAにはワルファリンによる抗凝固療法が推奨されている。頸動脈狭窄によるTIAには、狭窄度や合併症に応じて、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)や頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting: CAS)も推奨される。危険因子の管理として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、Afなどのコントロールも必要であるが、喫煙、飲酒といった生活習慣の改善、患者や家族への教育なども重要である。

TIAおよび軽症脳卒中患者を対象とした介入試験FASTERでは、発症24時間以内にアスピリンを投与し、クロピドグレルを併用するか否か、またはシンバスタチンを併用するか否かという2×2 factorial designで、90日以内の脳卒中発症抑制効果が検討された¹⁵⁾。その結果、35例が再発したが、ほとんどの患者はTIAもしくは軽症脳卒中発症の翌日に再発した。有意差はなかったが、クロピドグレル投与群は

表3 TIAの評価 (AHA/ASA Scientific Statement)

クラス I の推奨
1. TIA患者は発症後24時間以内に神経放射線学的評価を行うことが望ましい。拡散強調画像を含めたMRIが頭部診断的画像評価として望ましい。MRIを施行できない場合は、CTを行うべきである。(エビデンスレベルB) 2. 頭頸部血管の非侵襲的画像検査は、TIAが疑われる患者への評価の一部としてルーチンに施行されるべきである。(エビデンスレベルA) 3. 非侵襲的な頭蓋内血管の画像評価により、頭蓋内血管の狭窄を除外でき(エビデンスレベルA)、頭蓋内狭窄/閉塞病変の存在により治療法が変わることは妥当である。頭蓋内狭窄の存在や程度を確実に診断するためには、非侵襲的検査で得られた異常所見をカテーテル検査により確かめる必要がある。 4. TIAが疑われる患者は、発症後可能な限り速やかに評価されるべきである。(エビデンスレベルB)
クラス II の推奨
1. 頭蓋外血管の初期評価は、頸部超音波検査/経頭蓋超音波検査、MRA、CTAがある。各施設の医療事情や患者の状態によって使用する。(クラス II a, エビデンスレベルB) 2. 頸動脈内膜剥離術の術前評価を非侵襲的検査のみで行う場合には、2つの検査の結果が一致することを確かめる。そうでない場合は、カテーテル血管造影を考慮するべきである。(クラス II a, エビデンスレベルB) 3. プラーク性状やmicroembolic signal (MES) の検出の意義は、まだ明確にされていない。(クラス II b, エビデンスレベルB) 4. 心電図検査は、TIA発症後可能な限り速やかに施行するべきである。(クラス I, エビデンスレベルB) 長時間の心臓モニタリング(入院患者の遠隔モニターやホルター心電図など)は、初期の頭部画像検査や心電図で発症機序を同定できなかった患者に有用である。(クラス II a, エビデンスレベルB) 5. TIAが疑われるが、特に他の検査で発症の原因を同定できなかった患者の評価において、心エコー(少なくとも経胸壁法)を施行すると良い。(クラス II a, エビデンスレベルB) 経食道心エコーは、卵円孔開存、大動脈の動脈硬化、弁膜症の同定に有用であり、これらの診断により治療法が変わる場合には施行することが妥当である。(クラス II a, エビデンスレベルB) 6. TIAを疑う患者に対しては、ルーチンの血液検査(血算、生化学、PT、APTT、空腹時脂質パネル)を行うと良い。(クラス II a, エビデンスレベルB) 7. 発症72時間以内のTIA患者で、以下の条件のいずれかを満たす場合には、入院治療が望ましい。 a. ABCD ² スコア3点以上。(クラス II a, エビデンスレベルC) b. ABCD ² スコア0-2点、かつ診断的検査が外来で2日以内に完結できるか不確実。(クラス II a, エビデンスレベルC) c. ABCD ² スコアが0-2点で、かつ発作の原因が局所虚血であることが確定される。(クラス II a, エビデンスレベルC)

[参考文献3]より引用改変

- TIAを疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない(グレードA)。
- TIA急性期(発症48時間以内)の再発防止にはアスピリン160-300mg/日の投与が推奨される(グレードA)。
- 非心原性TIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン75-150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。必要に応じて降圧薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)、スタチンの投与も推奨される(グレードA)。
- 非弁膜症性心房細動(NVAF)を中心とする心原性TIAの再発防止には、第一選択はワルファリンによる抗凝固療法(目標INR:70歳未満では2.0-3.0, 70歳以上では1.6-2.6)である(前者グレードA, 後者グレードB)。
- 狭窄率70%以上の頸動脈病変によるTIAに対しては、頸動脈内膜剥離術(CEA)が推奨される(グレードA)。狭窄率50-69%の場合は年齢、性、症候などを勘案しCEAを考慮する(グレードB)。狭窄率50%未満の場合は、積極的にCEAを勧める科学的根拠に乏しい(グレードC1)。CEA適応症例ではあるが、心臓疾患合併、高齢などCEAのハイリスクの場合は、適切な術者による頸動脈ステント留置術(CAS)を行っても良い(グレードB)。
- TIA及び脳卒中発症予防に、禁煙(グレードA)、適切な体重維持と運動の励行が推奨される(グレードC1)。飲酒は適量であれば良い(グレードC1)。

表4
脳卒中治療ガイドライン2009
[参考文献14]より引用改変

非投与群と比較して脳卒中発症リスクの34%の低減を認めた。脳梗塞やTIAの治療の原則として、抗血小板薬の2剤の併用は出血性合併症の発症が多いことが明らかにされているが^{16)~18)}、急性期のみの使

用であれば2剤併用も有効かもしれない。

VII おわりに

TIAは発症直後ほど脳梗塞発症リスクが高いため、脳梗塞と区別せずにACVSとしてとらえ、早期診断、早期治療を実施することの重要性が強調される。脳梗塞の発症を防ぐうえで、迅速な病態把握と適切な治療開始がポイントであり、今後さらに良好な予後を得るためにも、一般市民に向けた啓発活動、受け入れ病院の医療体制の整備、開業医と専門病院との医療連携の改善などが必要である。

参考文献

- 1) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke : A Classification and outline of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 2) Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al : TIA Working Group : Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med* 347 : 1713-1716, 2002
- 3) 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. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 40 : 2276-2293, 2009
- 4) Albers GW : Acute cerebrovascular syndrome : time for new terminology for acute brain ischemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 : 521, 2006
- 5) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al : Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 284 : 2901-2906, 2000
- 6) Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al : Early risk of stroke after transient ischemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 167 : 2417-2422, 2007
- 7) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369 : 283-292, 2007
- 8) Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, et al : DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 40 : 187-192, 2009
- 9) Sheehan OC, Kyne L, Kelly LA, et al : Population-based study of ABCD² score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischemic attack : The North Dublin TIA Study. *Stroke* 41 : 844-850, 2010
- 10) Amarenco P, Labreuche J, Lavallée PC : Patients with transient ischemic attack with ABCD²<4 can have similar 90-day stroke risk as patients with transient ischemic attack with ABCD²≥4. *Stroke* 43 : 863-865, 2012
- 11) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al : Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study : Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 370 : 1432-1442, 2007
- 12) Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al : A transient ischaemic attack clinic with round-the clock access (SOS-TIA) : feasibility and effects. *Lancet Neurol* 6 : 953-960, 2007
- 13) Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al : National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 60 : 301-313, 2006
- 14) 阿部康二 : 脳卒中治療ガイドライン2009. TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止. 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ほか (編), p78-84. 協和企画, 東京, 2009
- 15) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst K, et al : FASTER Investigators : Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 6 : 961-969, 2007
- 16) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al : MATCH investigators : Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364 : 331-337, 2004
- 17) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al : CHARISMA Investigators : Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354 : 1706-1717, 2006
- 18) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al : Bleeding with Anti-thrombotic Therapy (BAT) Study Group : Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular diseases. A prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 39 : 1740-1745, 2008

TPA or TIA? : rt-PA 静注療法と TIA 診療の新展開

峰松 一夫¹⁾

1) 国立循環器病研究センター

TPA or TIA? : New Developments in Intravenous rt-PA Therapy and the Management of Transient Ischemic Attack (TIA)

Kazuo Minematsu, M.D., Ph.D.¹⁾

1) National Cerebral and Cardiovascular Center

The current status and new development of intravenous rt-PA therapy and management of transient ischemic attack (TIA) were systematically reviewed. Recently, many clinical and registered studies have been reported from Japan, which indicated that the efficacy and safety of intravenous rt-PA therapy using a 0.6 mg/kg dose of alteplase were almost comparable with those reported in the USA and Europe where 0.9 mg/kg dosage of alteplase is standard. The problems which now confront us are expanding the therapeutic time window from 3 hours to 4.5 hours, and a comprehensive comparison of outcomes between the two dosing regimens, 0.6 vs. 0.9 mg/kg. We discussed expanding the therapeutic time window using sophisticated imaging protocols and the clinical implications of new rt-PA agents, sonothrombolysis and intravascular devices for thrombectomy.

The concept of TIA has dramatically changed in this decade. TIA patients often have acute ischemic lesions which can be visualized only with diffusion-weighted imaging (DWI), and more frequently have ischemic events soon after the initial TIA episode, within 24 hours or a couple of days, much sooner than previously believed. High risk profiles are more easily indentified and timely and appropriate therapeutic interventions with risk controls, antiplatelet or anticoagulant agents, carotid endarterectomy or carotid stenting can avoid future catastrophic ischemic events in patients with acute TIA or more appropriately 'acute cerebrovascular syndrome (ACVS)'. With support from the MHLW our TIA research team is now carrying out clinical studies to establish management strategies for Japanese TIA patients.

(Received December 26, 2011 ; accepted January 5, 2012)

Key words : alteplase, duffusion-weighted image, intravascular device, penumbra, time window

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 21 : 383-388, 2012

はじめに

虚血性脳血管障害の急性期診療に関する最近のトピックスとして、①recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法の新しい展開、②一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の定義と急性期診療の大幅な見直しなどがあげられる。国内でも、rt-PA の

治療可能時間の見直しや用量の再検討、脳血管内治療デバイス (Merci retriever, Penumbra system) の承認、これらの併用療法などが話題となっている。また、TIA に関しては厚生労働科学研究費補助金研究班が組織され、国際共同および国内多施設の前向き登録調査も始まっている。本稿では、これらに関する国内、海外の動向について概説する。

連絡先：峰松一夫，〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病研究センター

Address reprint requests to : Kazuo Minematsu, M.D., Ph.D., National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suitashi, Osaka 565-8565, Japan

rt-PA 静注療法の現状と新たな動き

わが国における recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法の承認は諸外国に比べかなり遅れた。このギャップを埋めるべく実施された国内オープン治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) の結果、海外の治験や市販後調査の結果と同等の有効性や安全性が確認され、2005 年 10 月に国内承認がなされた¹⁴⁾。治療可能時間は諸外国同様に発症後 3 時間以内であったが、用量は諸外国の 0.9 mg/kg より低い 0.6 mg/kg に設定された。承認と同時に、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会から本療法に関する適正治療指針が発表され、これをテキストにした講習会が全国で開催されるなど、海外に類をみない体制で臨床応用が始まった。国内承認後すでに 6 年が経過し、推定使用件数は 4 万例を超え、いまや脳梗塞超急性期の標準治療として定着した感がある。一方で、深刻な地域差の存在が明白になり、本療法の恩恵を受けられない患者もかなり多い。

本療法の承認時に、厚生労働省からいくつかの条件が付された。前述の適正治療指針や講習会実施は、その中の一つである。また、市販後全例調査の実施が求められた。さらに、0.6 mg/kg の rt-PA 静注療法の血栓溶解効果を確認する臨床試験の実施も求められた。この間、海外では治療可能時間の延長に関する動きが盛んとなり、日本の使用用量の妥当性に関する議論も始まっている。

① 市販後全例調査 J-MARS

薬事法に基づく市販後調査であるが、原則全例登録の形で市販後 2 年間にわたって実施された。この 2 年間に、alteplase は全国 1,100 施設で 8,313 例に投与されたと推定され、うち 942 施設 7,492 例のデータが安全性解析に、また発症前と発症後 3 カ月目の modified Rankin Scale (mRS) が調査できた 4,944 例が有効性評価の対象となった。本調査、すなわち Japan post-Marketing

Alteplase Registration Study (J-MARS) の結果は、2010 年に *Stroke* 誌に発表された⁸⁾。詳細は省略するが、安全性指標としての治療後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率、有効性指標としての発症後 3 カ月目の mRS のいずれも、これまでの治験や海外の代表的な市販後調査である SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) と比べても遜色のないものであった (Table 1)¹³⁾。

② 国内多施設共同観察研究 SAMURAI register

厚生労働科学研究費補助金研究班が国内 10 施設 600 例の rt-PA 治療データを後ろ向きに収集し、詳細な分析を加えたものである¹⁰⁾。本調査においても、国内治療例の有効性、安全性データは海外の主要調査結果と遜色のないものであった (Table 1)。本研究では、rt-PA 静注療法に関するさまざまなサブ解析がなされ、報告されている。

③ 市販後臨床試験 J-ACT 2

承認時条件の一つであった市販後臨床試験は、全国 15 施設が参加し、治療の前後で拡散強調画像や MR angiography (MRA) を実施する J-ACT 2 として実施された。患者は中大脳動脈主幹部 (M1) または分枝 (M2) 閉塞の 58 例であった。MRA で判定した中大脳動脈の完全～部分再開通率は、発症 6 時間目で 51.7%、24 時間後で 69% と高率で、かつ再開通患者の転帰は有意に良好であった⁷⁾。閉塞部位別に再開通率や転帰の違いを詳細に調べたサブ解析では、M1 起始部から 5 mm 未満での閉塞はそれ以降の閉塞に比べ再開通率が有意に悪く、転帰も不良であった⁵⁾。Alteplase 0.6 mg/kg の有効性と限界とを端的に示す研究結果となった。

④ 治療可能時間の延長

現行の alteplase 投与可能時間は 3 時間以内であるが、

Table 1 J-MARS, SAMURAI Register における日本人 rt-PA 治療例と SITS-MOST における欧州人の rt-PA 治療例との 3 カ月後転帰の比較⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾

3 カ月後転帰 mRS	良好 0~1	不良 2~5	死亡 6
J-MARS (n=3,576)	39%	50%	12%
SAMURAI (n=399)	41%	57%	4%
SITS-MOST (n=6,136)	39%	50%	11%

日本人の成績は、欧州の rt-PA 投与適合基準 (80 歳未満、NIHSS スコア 24 以下など) に準ずる患者群のデータである。

これは本薬の有効性を証明した米国の臨床試験が発症3時間以内の症例を対象とし、6時間以内を対象とした他の試験では確実な有効性が認められなかったためである⁹⁾。しかるに、過去の試験成績のメタ解析で、4.5時間目までは有意の有効性が示された³⁾。これを受けて、発症後3~4.5時間以内を対象とした欧州の臨床試験 European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) が実施され、alteplase 群が偽薬群よりも発症後3カ月目の転帰良好例が有意に多く、症候性頭蓋内出血の頻度も2.4%に止まり、死亡率には差がみられなかった⁴⁾。

この成績を受け、欧州、米国、カナダ、オーストラリアなどでは、alteplase 治療可能時間を従来の3時間以内から4.5時間以内に脳梗塞治療ガイドラインを改訂した。また、添付文書の変更も順次行われている。わが国では、日本脳卒中学会から厚生労働省に治療可能時間の見直しが要請され、省内の検討会での審査が続いている。

一方、治療可能領域 Penumbra を示唆する diffusion-perfusion mismatch (DPM) がある一定条件を満たせば、発症4.5時間以降でも alteplase の治療効果が期待できるとの仮説のもとに、発症後9時間以内の症例、および覚醒時発見例 (wake-up stroke) を対象とした国際多施設共同ランダム化比較試験 EXTEND clinical trial も進行中である (主任研究者はオーストラリアの Davis 教授、Donnan 教授)。わが国の施設への参加呼びかけもなされているが、現在参加の可否が検討されている。

⑤ 用量問題

わが国から、alteplase 0.6 mg/kg の治療効果を示す論文公表が相次いだことから、日本以外で用いられている 0.9 mg/kg の用量の妥当性が議論され始めている。一部のアジア諸国からは、0.6 mg/kg を支持するデータと 0.9 mg/kg を支持する発表が出始めている。最近では、2つの用量を比較するランダム化比較試験も提案されている (Enchanted trial)。

Alteplase 以外による超急性期治療：新しい rt-PA、超音波血栓溶解、脳血管内治療デバイス

これまで16年間にわたり「唯一の脳卒中治療薬」の地位にあった alteplase であるが、治療可能時間や適応において、大きな限界がある。最近、その限界を克服すべく、さまざまな新しい急性期治療戦略が提案され、臨床研究が進められている。

まず、alteplase の薬理学上の欠点を克服した新たな rt-PA 製剤、desmoteplase について、現在国内外で治験が

進行中である。本試験の治療可能時間は3~9時間に設定され、血管閉塞部位と急性虚血病巣の広がりとの間に乖離がある症例 (diffusion-angiography mismatch : DAM) に限定して試験薬の投与が行われている (DIAS-III, IV, J)。

Alteplase 投与中に頭蓋外から超音波照射を行うと、血栓溶解が加速されることが示されている^{1),11)}。わが国でも、東京慈恵会医科大学 ME 研究室古幡博教授グループが独自の超音波血栓溶解装置を開発し、国立循環器病研究センターグループと共同で臨床応用を目指している。rt-PA 静注療法中の血栓溶解効率の向上、迅速化、用量の軽減とそれによる安全性の向上が期待できる。

rt-PA 静注療法にもかかわらず臨床症候の改善がみられない無効例、あるいは本療法禁忌例 (発症後3時間以降の症例も含む) への超急性期治療法 (発症後8時間以内) として、2010年に経皮経管的脳血栓回収機器である Merci retriever が、また2011年には Penumbra system が相次いで国内承認された。いずれも国内治験抜きで国内承認されたことから、3年間にわたる市販後全例調査が義務づけられている。今のところ、欧米でのデータと概ね一致する安全性、有効性データが集まっている。これらのデバイスはしかし、ちゃんとしたランダム化比較試験は行われていないことから、エビデンスは決定的に不足している。一方で、これら既承認デバイスを上回る効果が示唆される新しいデバイスも続々と発表されている。

新しい治療戦略の時代は目前に迫っているようである。Table 2 に、rt-PA 静注療法治療成績向上のための新たな治療戦略の追求について整理した。アンダーラインは、国内未着手で、これからの課題である。

TIA 診療の新しい潮流

① パラダイムシフト

後遺症を残す本物の脳卒中の高危険群、前触れ発作として、TIA の重要性は以前から指摘されてきた。最近、①TIA から完成型脳卒中への移行率が以前指摘されていた以上に高いこと、②リスクは発症直後~数日間が最も高いこと、③リスクの点数化、高危険群の事前選別がある程度可能であること、④TIA から完成型脳卒中への移行を予防できる内科的、外科的戦略が充実してきていること、⑤従来、ER 等での緊急治療の対象外とされていた TIA や軽症脳卒中などに特化した専門クリニック、24時間体制での TIA 患者受け入れ体制の整備により、脳卒中リスクの劇的な低下 (80%の低減)、入院期間の短縮、

Table 2 rt-PA 静注療法治療成績向上のための新たな治療戦略の追求

項目	薬品, デバイス, 試験, 研究の名称
✓ 国内用量 0.6 mg/kg の妥当性	SAMURAI, J-MARS
✓ 治療可能時間の延長	<3.0 hs to <4.5 hs
✓ 新世代血栓溶解薬開発	(DIAS-III, IV), DIAS-Japan
✓ Stroke MRI (DPM, DAM, etc.)	J-ACT II, <u>Extend trial</u>
✓ 脳保護薬との併用	<u>NXY-059, Edaravone</u>
✓ 超音波血栓溶解	(CLOTBUST, tPA/US/MB), TCT-LoFUT
✓ 局所線溶療法	MELT-Japan
✓ 脳血管内治療	<u>Merci, Penumbra, IMS-III</u>
✓ 抗血栓療法併用見直し	???

✓ 略語は試験名, イタリアックは薬品名, デバイス名, () は海外のみ, アンダーラインは国内未着手

Table 3 ABCD²スコア

略号	内容	点数
A (age)	60 歳以上	1 点
B (blood pressure)	>140/90 mmHg 以上	1 点
C (clinical features)	片麻痺	2 点
	麻痺を伴わない言語障害	1 点
D (duration of symptoms)	60 分以上	2 点
	10~59 分	1 点
D (diabetes)	糖尿病あり	1 点

入院経費の軽減, 長期の後遺症の軽減が実現可能であることなどが, いくつかの臨床研究で示された。

こうしたことから, TIA に関する関心が急速な高まりをみせている。

② ABCD²スコア

TIA リスクの層別化のために欧米では ABCD²スコアがよく用いられている (Table 3)。すなわち, TIA が疑われる患者が受診した場合に, 年齢, 血圧, 症候の内容と持続時間, 糖尿病の有無についてチェックし, 点数をつけ, その合計点が高ければ (一般に 3 点以上) 高リスク群と判断して, 緊急入院 (あるいは専門医への転送) を行う。専門医の視点からは, 高齢で, 高血圧, 糖尿病があれば, たとえ TIA でなくとも高リスク群にカウントされうるなど問題点もあるが, 非専門医の TIA 患者検出感度を高めるのには有用であろう。

③ DWI の出現と TIA 定義の見直し

TIA は従来, 虚血による局所神経症状が 24 時間以内に消失する病態とされ, 画像上の病巣の有無を問わない場合 (米国 NINDS 分類第Ⅲ版, 1990 年) と, 少なくとも CT 上で責任病巣に一致する器質的脳病変を認めない立場 (厚生省研究班平井班, 1990 年) とがあった。実際

には, 24 時間以内に症状が消える場合に CT 等で病巣が検出されることはまれで, 両者の立場の違いはほとんど問題にならなかった。

1995 年に超急性期虚血性病変の検出感度に優れる拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) がヒト脳卒中中に応用され始めたが, この画像診断法を用いると, 他の方法ならば病巣の検出されない TIA 症例で高率に急性期病巣が検出されるようになった。TIA のオリジナルの概念が, 病理学的な虚血病巣を残さないことであったことを考えると, これらの DWI 陽性例は TIA ではなく, 脳梗塞例として扱わなくてはならない。こうしたことから, 主として米国で, TIA の診断基準の見直しが進められている。最新の米国の定義では, TIA は「局所の脳, 脊髄, 網膜の虚血により生じる一過性神経学的機能障害で, 画像上脳梗塞巣を伴っていないもの」と定義されている²⁾。本定義は科学的には正しいものの, 診断には DWI 検査が必須となること, また DWI 上の高信号病変が必ずしも不可逆的な虚血病変を意味しないことなどの問題点もある。また, 後述するとおり, 「検査時期があまりに早いと陽性率が低下する」という問題点もある。

欧州や日本では, この新しい定義, 提案に対する公式の反応はみられていない。

④ 厚生労働科学研究費補助金による TIA 研究班

上記のような、欧米での TIA 診療の見直し機運を受けて、わが国でも平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金による「TIA の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班が組織され、本論文作成者である峰松が研究代表者を務めている。すでに、特定地域の一般診療医対象のアンケート調査、日本脳卒中学会認定研修教育施設の代表者を対象とした専門医対象のアンケート調査、研究班の分担研究施設での後ろ向き患者登録調査(464 例)を実施し、さらに全国多施設での前向き患者登録調査を実施中である。その概要は、いくつかの学会報告、論文にて紹介しているが、要点のみを示すと以下のようなになる⁶⁾¹²⁾。すなわち、①わが国の専門医において TIA 持続時間を 24 時間とする立場が大半であるが、病巣の有無についてはこれを重視するものと、無視するものがほぼ半数ずつである。②24 時間ルールで収集した TIA 症例のうち約 25% が DWI 陽性であった。陽性率は症状持続時間とは無関係で、発症から DWI 撮像までの時間と関係した(6 時間未満 17% 対 24 時間以降 37%)。③TIA 発症から次の脳虚血イベント(TIA, 脳梗塞)までの時間は比較的短く、最初の 24 時間以内が最も多く、次いで 2 日目、3 日目の順であった。④TIA 発症後の虚血イベント再発と有意に関連したのは、片麻痺、糖尿病、DWI 陽性の 3 項目であった。

TIA の診断基準の見直しがいまだ十分でない現時点では、厳密な意味での TIA と病巣を伴うが症状の消失したいわゆる軽症脳梗塞とは、臨床的には区別せず、ともに早期診療の必要な急性脳血管症候群(acute cerebrovascular syndrome: ACVS)として扱うべきであろう。この中に、重篤な虚血イベントを生じうる高リスク群が含まれていることから、一定のスクリーニングを行う診療システム、すなわち TIA クリニックの必要性が叫ばれている。そこで、どのような検査を行い、その後どのような治療アルゴリズムに持ち込むかは今後の課題である。

Fig. 1 に、研究班の提案する第一次試案を示す。

TIA クリニックでは、一定の間診と神経学的診察を行い、MRI (特に DWI)、MRA、頸部血管エコー、心電図検査を実施する。DWI 病変陽性例、主幹脳動脈狭窄～閉塞病変例、心房細動例は高リスク群ととらえ、入院加療(リスク管理、抗血栓療法、CEA、CAS など)を行う。これらがなければ外来診療とする。ただし、わが国では上記の高リスク要因に含まれないラクナ型、あるいは branch atheromatous disease (BAD) タイプの TIA が高率に完成型脳梗塞を発症するとの報告もあり、本試案の変

TIA の診断基準および初期対応(TIA 研究班試案)

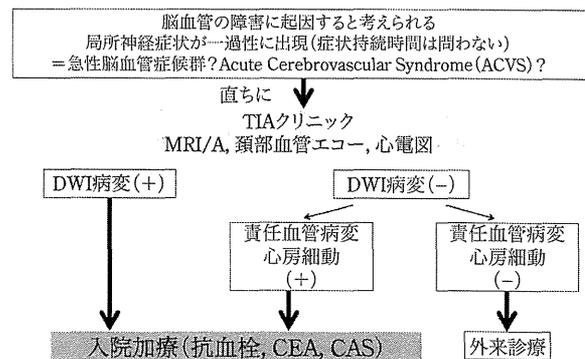


Fig. 1 TIA の診断基準と初期対応アルゴリズム (厚生労働科学研究費補助金による TIA 研究班試案)

更にも検討中である。

本論文の一部は、公益信託美原脳血管障害研究振興基金による研究助成金、および厚生労働科学研究費補助金 H21-循環器(生習)-一般-017「一過性脳虚血発作(TIA)の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」の援助による。

文 献

- 1) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Mayé LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351: 2170-2178, 2004.
- 2) Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldman E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL: 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 Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 40: 2276-2293, 2009.
- 3) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marier JR, Pastel S, Tilley BC, Alberts G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S: Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363: 768-774, 2004.
- 4) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329, 2008.
- 5) Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T: Residual vessel length on magnetic reso-

- nance 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.
- 6) 峰松一夫: TIA に関するパラダイムシフト. 循環器病研究の進歩 31: 4-11, 2010.
 - 7) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T: 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.
 - 8) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T: Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice. The Japan post-Market-ing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41: 1984-1989, 2010.
 - 9) 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.
 - 10) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K: Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: General outcome and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 40: 3591-3595, 2009.
 - 11) Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, Parren F, Saqqur M, Rubiera M, Sergentanis TN, Vadikolias K, Larrue V, Molina CA, Alexandrov AV: Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: A comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke* 41: 280-287, 2010.
 - 12) 上原敏志, 峰松一夫, 厚生労働科学研究費補助金による「TIA の診断基準の再検討, ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班: 日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした一過性脳虚血発作 (TIA) の診療に関するアンケート調査. 脳卒中 32: 710-718, 2010.
 - 13) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhoonen G: 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.
 - 14) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawa J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y: 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.

要 旨

TPA or TIA? : rt-PA 静注療法と TIA 診療の新展開

峰松 一夫

rt-PA 静注療法とその関連治療技術, TIA 診療に関する最近の国内外の動向を概説した. 欧米と遜色ない国内治療成績の報告が相次いでいる. 治療可能時間の延長 (3 時間から 4.5 時間へ), 国内承認用量 0.6 mg/kg の妥当性が焦点となっている. 治療可能時間のさらなる延長, 新しい製剤の開発, 超音波血栓溶解や脳血管内治療デバイスの意義を論じた.

一過性脳虚血発作 (TIA) に関しては, DWI 病巣陽性例が多く, ハイリスク因子が明らかにされ, 発症数日以内のイベント発生率が高く, 適切な治療介入でこれらを回避できることなどが明らかとなっている. 現在, 国内研究班が, TIA 診断基準や診療システムの見直しに関する調査, 研究を進めている.

脳外誌 21: 383-388, 2012

脳梗塞急性期の rt-PA療法の現状と課題

国立循環器病研究センター

峰松 一夫

同

脳血管内科 豊田 一則

KEY WORDS

- アルテプラゼ
- 再開通
- 治療可能時間
- 臨床試験

Present conditions and problems
of thrombolysis with rt-PA for
acute ischemic stroke.

Kazuo Minematsu (副院長)

Kazunori Toyoda (部長)

はじめに

遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA: 一般名アルテプラゼ) を用いた発症3時間以内の超急性期血栓溶解療法は2005年に国内承認された。2011年までの6年間の国内使用件数は4万例を超え(推定)、本療法は今や標準的治療として定着しつつある。本薬の薬理効果、本療法の理論的根拠、国内承認に至るまでの長い道のりについては、他著で論じた¹⁾。

海外でのアルテプラゼ用量は、米国NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) の多施設共同試験で用いられた0.9mg/kgが定着している²⁾。これに対し、わが国の第Ⅲ相治験J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) は、0.6mg/kgの用量が用いられ、かつすべて実薬を用いるオープン試験として実施された³⁾。この用量設定は、急

性冠動脈閉塞例や発症6時間以内の急性期脳血管閉塞例を対象として実施された過去のrt-PA製剤の国内治験時のデータを根拠としている¹⁾³⁾。この用量の差は、血液凝固線溶システムの人種差や、日本人(東アジア人)に頭蓋内出血が多いことなどを反映しているのかもしれない。こうしたことから、国内承認時条件として、日本脳卒中学会と本薬販売会社による本薬の適正使用の推進(適正治療指針策定、講習会実施など)、承認後2年間の使用成績調査(全例調査)と製造販売後臨床試験の実施とが、厚生労働省から求められた。これらの調査、試験の成績は、2010年に相次いで発表されたところである。

本稿の前半では国内承認後の研究成績、国内治療の現状などを、また後半では承認後6年を経て明らかになってきた問題点を解説する。

I. 国内治療成績： J-MARSとJ-ACT II

承認後2年間の全例使用成績調査として、J-MARS (Japan post-Marketing Alteplase Registration Study) が実施された⁴⁾。この2年間に国内1,100施設で8,313例の患者にrt-PA静注療法が施行されたと推定されている。このうち942施設からの7,492例(女性2,836例, 中央値72歳, 治療前NIH Stroke Scale [NIHSS]の中央値15)がJ-MARSの安全性解析に、さらに発症前および3ヵ月後の両方のmodified Rankin Scale (mRS) が明らかであった4,944例が有効性解析に組み入れられた。図1に、安全性評価としての「治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血発現率」を、また有効性評価としての「3ヵ月後のmRS」を、NINDS試験²⁾、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)³⁾、J-ACT³⁾、筆者らの施設を含む国内10施設共同観察研究SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) rt-PA登録研究(600例, 女性223例, 72±12歳, 治療前NIHSS中央値13)の治療成績と比べて示す⁶⁾。J-MARSの症候性頭蓋内出血発症率は、NINDSやJ-ACTなどの承認前試験に比べて低く、3ヵ月後死亡率も他の試験や調査とはほぼ同等であった。国内承認後に比較的安全に、本治療が実施されたと推察された。J-MARSとSAMURAIのmRSデータは、欧州の適応基準(80歳以下, 治療前NIHSS 25未満, 糖尿病と脳梗塞既往の合併例除外など)を満たす患者に限

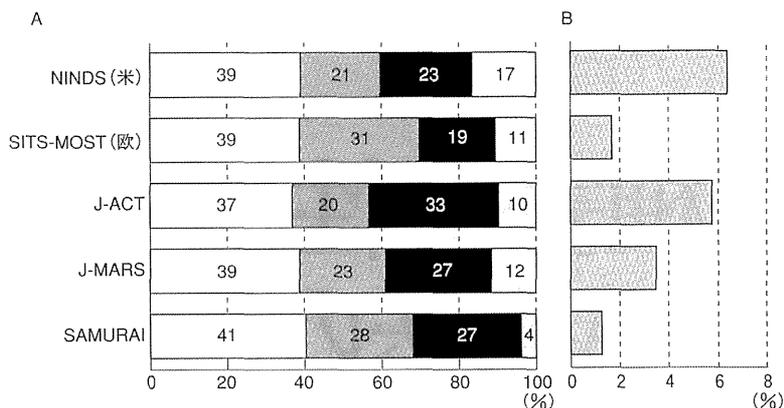


図1. rt-PA静注療法の治療成績の比較

A: 3ヵ月後のmRS; 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。全患者を対象とした3ヵ月後のmRS 0~1の割合は、ともに33%であった。

mRS; □: 0~1, ▨: 2~3, ■: 4~5, □: 死亡

B: 36時間以内の症候性頭蓋内出血; NIHSS 4以上の増悪をもって症候性と定義する。ただしNINDSは軽度の増悪も症候性とみなしている。

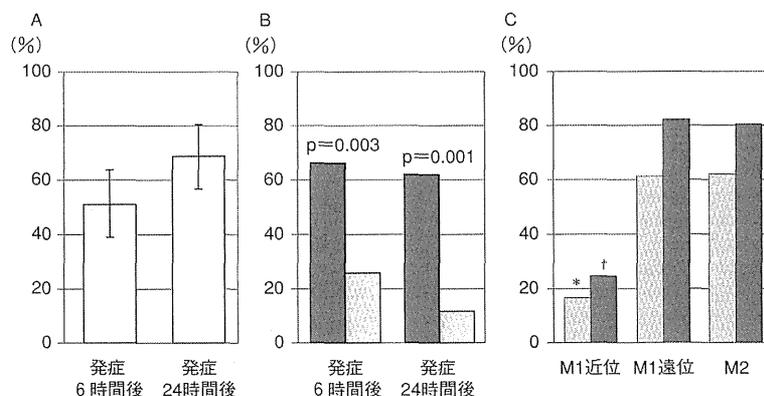


図2. J-ACT IIにおける閉塞中大脳動脈の再開通と転帰

A: 全例での再開通率

B: 3ヵ月後の完全自立。■: 再開通あり, □: 再開通なし

C: 閉塞部位別の再開通率。□: 6時間後, ■: 24時間後

*p=0.008, †p<0.001 (他の2群と比べて)

(文献⁷⁾⁸⁾より改変)

定して結果を示した。その結果、mRS 0~1の完全自立患者は、いずれも40%前後であった。アルテプラゼ0.6mg/kgによる国内治療成績は、欧米の0.9mg/kgによる治療成績と比べても遜色がないことが示された。

15施設が参加した国内第IV相試験J-ACT IIでは、MR angiography (MRA)

で中大脳動脈主幹部(M1)・分枝(M2)閉塞を確認できた58例を対象とし、rt-PA静注療法後の閉塞動脈再開通所見と転帰との関係が調べられた(図2)⁷⁾⁸⁾。発症6時間後の中大脳動脈の完全・部分再開通率は51.7%, 24時間後は69.0%であった。再開通例は非再開通例に比べ3ヵ月後の完全自立が有意に

多かった⁹⁾。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有意に関係した。また、患者をM1起始後5mm未満の近位部閉塞、5mm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は他群に比べて有意に低く、M1近位部閉塞が3ヵ月後に完全自立しないことに有意に関連した(0.082, 95% CI 0.008~0.812)⁹⁾。海外で報告されたこれまでの試験における再開通評価は超音波ドプラ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「0.6mg/kgのアルテプラゼが日本人患者に対してかなり高率に早期再開通をもたらす」ことを示している。

II. rt-PA静注療法の課題と今後の展望

超急性期脳梗塞の治療手段としてrt-PA静注療法が必要不可欠であることは、もはや疑いようがない。同時に、多くの問題点も明確となってきた。

1. 用量の妥当性

まず用量の妥当性があげられる。これまで解説したように、日本人への0.6mg/kgアルテプラゼ療法は、欧米での0.9mg/kg治療とほぼ同等の再開通率や転帰をもたらしていた。しかしながらこれだけでは、0.6mg/kgが日本人にとって最良の用量とは結論できない。逆もしかりである。こうしたことから、アジアの一部の国では異なる用量を比較する観察研究も行われている。

台湾の多施設研究では、70歳以上の患者に対しては0.9mg/kgでの治療よりも、より低用量(平均0.72mg/kg)の治療のほうが、頭蓋内出血発症率が低く、3ヵ月後の自立患者の割合は有意に高かったという⁹⁾。最近では、アジア人脳梗塞患者を対象に0.6mg/kgと0.9mg/kgの用量の効果を比較するランダム化試験も計画されている(Enchanted Trial)。

2. 投与可能時間の延長

投与可能時間の再検討も喫緊の課題となっている。「発症3時間以内の治療開始」の根拠は、3時間以内の治療開始を条件としたNINDS試験で本治療の有効性が証明され²⁾、6時間以内を対象とした複数の試験(ECASS I, ECASS II, ATLANTIS)で有効性が示せなかったことに基づく。ただし、これらの試験成績のメタ解析を行うと、4.5時間後までは良好な成績が得られることが示唆された¹⁰⁾。近年実施された試験の結果を追加したメタ解析でも同様の成績であった¹¹⁾。こうしたことから、発症後3.0~4.5時間の治療開始例をターゲットにした多施設共同大規模ランダム化比較試験、ECASS III(European Cooperative Acute Stroke Study III)が実施された。その結果、偽薬群に比べてrt-PA投与群のほうが3ヵ月後の完全自立患者が有意に多かった。症候性頭蓋内出血の発症率も有意に高いが、その絶対値は2.4%と低く、さらに両群間で死亡率に差を認めないことも示された¹²⁾。このECASS IIIの成績を根拠として、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。また、添付文書改訂も順次行われている。2011年末には欧州での添付文書改訂が決定している。わが国では、ECASS IIIの報告された翌年の2009年段階で、日本脳卒中学会から厚生労働省へ治療可能時間の延長(4.5時間以内)が申請され、現在、省内の検討会での審議が続いている。

さらに、一定の条件(主に画像診断所見)を満たした患者に限り、発症後9時間目までを対象にしたアルテプラゼ治療(Extend trial)、あるいはアルテプラゼの薬理上の欠点を改善した新規rt-PA製剤であるデスモテプラゼを用いた治験(DIAS)などが、国内外で進行中である。

3. 血管内治療との関係

rt-PA治療無効例、rt-PA禁忌例への超急性期治療法として、経皮経管的脳血栓回収機器MERCIIの使用が2010年に、同じくPENUMBRAの使用が2011年に国内承認され、発症後8時間以内の超急性期脳梗塞患者への治療選択の幅が広がった。これら血管内治療とrt-PA静注療法をどのように組み合わせれば最大治療効果が得られるかについても、検討すべきである。

4. その他

詳細は省くが、抗血栓薬など急性期併用禁忌治療の見直し、超音波脳血栓溶解装置の開発、脳保護薬との併用効果、新規血栓溶解薬の開発などが進行中である。

今や標準的治療として定着しつつある超急性期血栓溶解療法であるが、一方で深刻な地域差があることが指摘され、その克服の努力も求められている¹³⁾。行政の積極的関与による脳卒中啓発活

動の実施と救急搬送体制の整備, 急性期治療を迅速かつ円滑に行うための病院内組織整備や広域病院間連携の構築, 脳梗塞急性期治療を担う多職種医療者の養成など, 取り組むべき課題は多い。国内で法制化を目指した動きが進む「脳卒中対策基本法」が実現すれば, 問題解決の追い風となるであろう。

文 献

- 1) 山口武典, 峰松一夫, 豊田一則 編: 脳梗塞rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法実践ガイド. 東京, 診断と治療社, 2007
- 2) 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
- 3) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 37: 1810-1815, 2006
- 4) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, 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
- 5) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, 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) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, 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
- 7) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, 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
- 8) Hirano T, Sasaki M, Mori E, 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
- 9) Chao A-C, Hsu HY, Chung CP, et al: Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients: the Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (TTT-AIS) study. *Stroke* 41: 885-890, 2010
- 10) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, 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
- 11) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, 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
- 12) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329, 2008
- 13) 岡田 靖, 峰松一夫, 小川 彰, 他: rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法の承認後4年間の全国における実施状況調査~地域格差の克服に向けて~. *脳卒中* 32: 365-372, 2010

大震災と脳卒中：国立循環器病研究センターの取り組み

峰松一夫

MINEMATSU Kazuo

国立循環器病研究センター

はじめに

脳卒中死亡は東北～北関東で高率である。塩分摂取量の多さ、医師数の少なさなどの影響と推察されている。東日本大震災の被災地マップは、脳卒中死亡率上位県マップとほぼ重なる。大震災はまた、脳卒中問題でもある。

私の勤務する国立循環器病研究センター（国循）は、3月14日に「東日本大震災医療支援対策本部」を立ち上げ、支援活動を開始した。具体的には、①「エコノミークラス症候群」や「たこつぼ型心筋症」に関する医療情報発信、②循環器専門医による医師向け電話相談窓口の設置、③重症循環器疾患受け入れ体制の構築、④医療支援者の現地派遣、⑤被災者（医療関係）の就職支援、⑥調査チームの現地派遣（2回）、⑦「被災地における循環器病対策の提言」（3回）、⑧被災地での循環器病予防啓発イベント開催（2回）などである。これらは、国循公式ホームページ上に公表した¹⁾。また、専門医学誌『循環器病研究の進歩』誌特別号（平成24年3月号）に、国循の1年間の支援活動記録をまとめた²⁾。

このうち、⑥の調査チーム派遣は、被災地の循環器疾患の実態を調べ、今後の支援戦略を検討することを目的とした。第1班は4月19～22日に山形・宮城両県に、第2班は7月19～21日に岩手県に派遣された。その報告書はホームページ上で閲覧可能である³⁾。

国循岩手県調査チームが見て、聞いたこと

岩手県調査チームは、4月下旬には現地入りする予定であったが、岩手医科大学（以下、岩手医大）学長小川彰氏の判断で、数ヵ月程度の待機を要請された。小川学長からOKが出たのは7月に入ってからであった。第1班の報告により、被災地での食生活・生活環境の悪化で、塩分摂取量の増加、運動不足、不眠などが深刻となり、高血圧患者や肥満者の増加が懸念された⁴⁾。このため岩手県調査チームでは、食生活の改善（とくに減塩）を重要な支援テーマと考えた。

本調査チームは、脳血管疾患専門で副院長の峰松（筆者）、心疾患専門で日本循環器学会震災対策委員会メンバーの横山広行心臓血管内科特任部長、国循の「美味しい減塩食プロジェクト」に携わる研究開発基盤センター西謙一研究員の3名で構成された。

1. 岩手県庁（盛岡市）

7月19日、岩手県到着後ただちに県庁を訪問した。4階に設置されていた岩手県災害対策本部では、医療担当チームの岩手医大・県高度救命救急センターの秋富慎司准教授から話をうかがった。彼は、発災数日後から県庁に乗り込み、以後4ヵ月以上にわたり、被災地医療情報の集約、医療支援部隊への指示系統の一元化に尽力された。「（災害対策本部内に同居する）自衛隊司令部が集めた生の被災地情報なくして、的確な医療支援は不可能であった」という。



図① 岩手県栄養士会幹部と岩手県調査チームメンバー
岩手県栄養士会本部玄関前で撮影。左から3人目が筆者。

つぎに県保健福祉部を訪問し、保健・医療問題について意見交換した。避難所の食事は、当初はカップラーメン、おにぎり、パンなどが中心であったが、その後徐々に改善された。県栄養士会の協力で、6月には避難所での栄養調査がおこなわれ、カロリー摂取量には問題がなかったという。しかし、塩分摂取量などは調査項目に含まれず、不明であった。すでに、避難所から仮設住宅への移動、自衛隊支援部隊の撤収がはじまっていたが、「仮設住宅での生活では食事、飲酒、心のケアなどの問題が深刻化するのでは？」と危惧されていた。「被災者の血圧が上昇している」との情報は多かったが、系統的調査はなされておらず、詳細は不明であった。脳卒中や心疾患の罹患実態も不明であった。岩手県沿岸部の地域医療を支えてきた県立病院の大半が壊滅的な打撃を受けてしまい、その再建が最大の問題とされた。

2. 岩手県栄養士会（盛岡市）

つぎに、社団法人岩手県栄養士会本部を訪れ、会長を含む幹部と面談した。国循が被災地の食生活の改善（とくに減塩）を重要な支援テーマと考えていることを説明したところ、栄養士会側は「自分たちも以前から、減塩食運動を通して、死亡率日本一といわれる岩手県民の脳

卒中の予防に取り組んでいる」と、会で作成した啓発用パンフレットを見せてくれた。発災後は会員が手分けし、避難所での栄養調査、後方支援拠点での物資の仕分けや献立づくり、炊飯を担当する自衛隊部隊への栄養指導、被災地における栄養サポートチームの立ち上げなどをおこなったという。われわれも、被災者の生活を支えるサービスとしての「食」と「見守り」とが両立できる仕組みを提案した。

帰り際に、「東日本大震災対策本部」の看板の掛けられた別の出入り口に案内され、その前で記念撮影をおこなった（図①）。

3. 岩手医科大学（盛岡市）

2日目（7月20日）は、岩手医科大学を訪問した。まず学長室で、小川学長、小林誠一郎病院長と面談した。発災後早期に学長の指示で、「岩手災害医療ネットワーク」が構築され、医療情報収集や医療支援の指揮命令系統が一本化された。県外からの医療支援についても、本ネットワークで交通整理がなされた。また中継基地として遠野市に活動拠点を構築し災害派遣医療チーム（disaster medical assistance team：DMAT）経験者2名を被災地情報収集にあてた。被災地の沿岸部は、震災前から医

師不足に陥っていたが、今回の巨大津波により大半の医療機関が壊滅的打撃を被った。保健師や栄養士なども津波被害にあい、その不足も深刻である。今後はハブとなる各県立病院を再建し、ここに医療資源を集中する必要がある。内陸部の基幹病院とはドクターヘリや遠隔医療で結ぶ新しい医療復興構想を実現したいと力説された。

その後、脳神経外科、神経内科、公衆衛生学、循環器・腎・内分泌内科の各教授と面談し、被災地の患者・疾病動向について具体的な話を聞いた。一番必要な被災者の健康状況については、県内外の遠隔地に避難してしまった住民も多く、また医療従事者不足も重なって、体系的な患者調査がなされていないことから、ほとんど不明であった。断片的情報からは、高血圧患者が増加し、かつ長期間持続しているとのこと。被災地の住民は大きな心理的打撃を受けており、彼らのメンタルヘルスが重要との意見であった。最近になって被災者健康調査予算が付き、沿岸中・南部の被災者 1 万人を対象とした大規模健康調査が 9 月～12 月ごろおこなわれるとのことであった。5～6 月の簡単な医療機関調査では、入院を要する心不全患者が例年より倍増していたという。

4. 田老診療所（宮古市）

3 日目（7 月 21 日）は、盛岡市内から車で片道 2 時間以上かけて沿岸被災地域に向かった。テレビ、新聞などで見覚えのある被災地の風景ではあったが、それが見渡すかぎり延々とつづいているのに言葉を失った。宮古市田老地区に向かう途中の山肌には、高さ 10 m 以上の場所に布切れ、がれきなどが残り、津波の規模に恐怖を覚えた（田老地区での最大波高は約 40 m という）。田老地区北部の高台にある「グリーンピア三陸みやこ」敷地内には、避難所、仮設住宅群、そして仮設田老診療所が設置されていた。仮設田老診療所の黒田仁所長は、田老地区唯一の医療機関のたった一人の勤務医であった。その田老診療所は津波で全壊してしまい、黒田所長と診療所看護師は、避難所を転々としながら診療活動をつづけた。下関市から保健師 2 人が派遣され、グリーンピア内の体育館に設けられた避難所で活動し、全避難者の血圧、脈拍、体重測定をおこなってくれたという。また日本循環器学会が、1～2 週間交代で医師を派遣し、診療所業務の援助をつづけていた。

宮古市地域の高度医療を担ってきた県立宮古病院は津

波被害こそ免れたものの、医師不足がさらに深刻となった。盛岡市の基幹病院に搬送する場合は、往復や申し送りなどに 6 時間ほどかかる。霧が多い地域なので、ドクターヘリにも過度の期待はできないという。これらの問題が解決されないかぎり、心筋梗塞などの重症患者を救えない可能性があるとのことであった。

5. 植田医院（大槌町）

最後に、大槌町の植田俊郎院長を訪問した。植田院長は往診中に地震にあい、往診先から自宅に戻った直後に津波に襲われた。4 階建ての医院屋上に避難して助かり、翌日に自衛隊ヘリコプターで救助され、直後より避難所での医療活動に励まれた。大槌町には、大阪府医師会が日本医師会医療支援チーム（Japan Medical Association Team：JMAT）を派遣、継続的医療支援活動にあたった。植田院長は町医師会長副会長としてその世話役を務めた。こうした経緯から、大阪市で開催された公開討論会に植田院長が招聘されている⁵⁾。

町唯一の CT があった県立大槌病院は全壊し、診療機能を喪失、復旧のめどは立たない。脳卒中の診断すら困難な状況である。もともと大槌町の医者数は全国平均の半分に満たず、震災前は県立病院、診療所、老人保健施設、住民が連携して、医療水準を保ってきた。大槌町から車で 30 分ほどかかる県立釜石病院は地震で半壊し、診療機能が 20%にまで低下した。植田院長は、「今後も苦勞がつづくことは覚悟しているが、まずは県立釜石病院の機能回復を待ち望んでいる」とのことであった。

おわりに～これからが本番

2 回にわたる調査の結果、被災地住民の血圧上昇とその持続が危惧された。肥満者も増加しているとのこと。ストレス、睡眠不足、塩分摂取過多、運動不足などが原因であろう。沿岸部の医療提供体制はほぼ壊滅状態であり、仮設住宅では冬の防寒対策の遅れも指摘されていた。恐らく脳卒中は、今後長期にわたり被災地の医療保健上の大問題となるであろう。

われわれは、何とかして、被災地の復興の役に立つ、国循環らしい支援プロジェクトにつなげたいと考えた。幸いにも 11 月には盛岡市で、また平成 24 年 2 月には宮古市田老地区において、岩手県栄養士会、岩手医大との共

催での減塩・循環器病予防啓発イベントを開催できた。後者では100人を超す被災者の参加があった(図②)。今後も、「美味しい減塩食プロジェクト」を核とした循環器病予防啓発活動を継続する予定である。震災の影響は、被災地域によってまったく様相が異なる。宮城県、福島県についても、個別の分析をおこない、状況に応じた対策を実施する必要がある。

なお、日本脳卒中学会は、2011年7月の総会で特別シンポジウム「脳卒中と大震災」において「脳卒中对策緊急アピール」を宣言した。2012年4月の総会でも、特別企画「脳卒中と大震災2012」を準備中である。日本脳卒中協会は、会報『JSA News』誌で「東日本大震災と脳卒中」を特集し、私も巻頭言を書かせていただいた⁶⁾。

震災によってもたらされる脳卒中間題は、これからが本番である。

文献

- 1) 東日本大震災関連情報トピックス | 国立循環器病研究センター—NCVC— [http://www.ncvc.go.jp/topics/wig-erdbeben-index.html]
- 2) 橋本信夫ほか：循環器病研究の進歩（「東日本大震災支援」特別号）33，2012
- 3) 東日本大震災被災地における循環器病対策の提言（第3回） | プレリリース | 国立循環器病研究センター—NCVC— [http://www.ncvc.go.jp/pr/release/002942.html]
- 4) 東日本大震災被災地における循環器病対策の提言（第1回） | トピックス | 国立循環器病研究センター—NCVC



図② 平成24年2月5日に「グリーンピア三陸みやこ」で開催した市民公開講座のポスター

- [http://www.ncvc.go.jp/topics/wig-erdbeben03.html]
- 5) 大阪府医師会：第33回大阪の医療と福祉を考える公開討論会：震災と地域医療—被災地から学ぶ。大阪府医師会報 373：9-33，2012
- 6) 日本脳卒中協会：東日本大震災と脳卒中。JSA News 28：1-5，2011



連載

脳循環障害の画像診断

甲状腺治療開始後に神経症状の改善を認めた 甲状腺機能亢進症合併類もやもや病の一例

国立循環器病研究センター脳血管内科, 同 脳血管内科 部長*, 同 脳神経外科 部長**, 同 副院長***

石上 晃子
Akiko ISHIGAMI

豊田 一則*
Kazunori TOYODA

鈴木理恵子
Rieko SUZUKI

宮下 史生
Fumio MIYASHITA

飯原 弘二**
Koji IHARA

峰松 一夫***
Kazuo MINEMATSU

はじめに

もやもや病は、両側性に頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄、閉塞が生じ、その付近に異常血管網の発達を認める、原因不明の疾患である。画像上もやもや病の診断基準を満たすが基礎疾患を合併する場合、類もやもや病と称される。特に甲状腺疾患の合併に関しては報告例が散見され、甲状腺治療開始後に脳虚血症状の改善を認めた報告もあるが、その回復過程に言及した報告はない。

今回、甲状腺治療開始後に神経症状の改善を認めた甲状腺機能亢進症合併類もやもや病を経験したので、その病因や臨床経過について考察を加えて報告する。

症例

22歳、女性、左利き。

主訴

左顔面が引きつる、右上下肢が動かない、言葉の応答が鈍い。

既往歴

12歳頃から肥満症、過食。19歳頃から高熱時に右手指の一過性の運動障害。

生活歴

喫煙歴：なし、飲酒歴：なし、アレルギー：なし

家族歴

母：バセドウ病

現病歴

某年4月某日夕方、午睡から起きた際、右顔面の麻痺、右上肢の脱力を認めた。独歩で近医を受診し、末梢性顔面神経麻痺疑いと診断され同日帰宅した。翌日21時30分頃、ベッド上で尿失禁しているところを発見された。寡言で右上下肢の脱力を認めたため、介助歩行で同院を受診し、頭部CT上脳梗塞が疑われ当院へ救急搬送となった。

入院時現症

1. 一般身体所見

身長151cm、体重66.5kg、BMI 29.3、脈拍116bpm・整、血圧158/76mmHg、両側眼球突出あり、甲状腺腫大（弾性軟、圧痛なし）、甲状腺雑音なし、頸動脈雑音なし、心音・肺音異常なし、下腹部に皮膚線条多数。

2. 神経学的所見

JCS I-3、運動性失語（発語なし）。脳神経系：左共同偏視、右顔面知覚障害、右中枢性顔面神経麻痺。

運動系：右不全片麻痺（上肢水平運動可，下肢 3 cm 程度拳上可）。感覚系：右半身知覚障害，右半側空間無視。NIHSS スコア15点。

入院時検査所見

心電図は洞調律で，多発性心室性期外収縮を認めた。free T₃ (FT₃) 12.6pg/mL (基準値2.6~4.6)，free T₄ (FT₄) 6.7ng/dL (基準値1.1~1.8)，甲状腺刺激ホルモン (TSH) <0.01μU/mL (0.5~5.5)，TSH レセプター抗体 (TRAb) 15.8% (15%未満)，TSAb 885% (180%未満) と甲状腺機能亢進を認めた。その他，血算，血液生化学，凝固系，各種自己免疫疾患抗体価は正常範囲内であった。

入院後経過

頭部 CT，MRI で左中大脳動脈 (MCA) 前方皮質領域に新規梗塞巣を認めた (図 1 A)。脳血管造影検査では，頭蓋内主幹動脈は全体に血管径が細く，左 MCA M1は閉塞，右前大脳動脈 (ACA) A2に狭窄を

認めたが，明らかなもや血管は指摘し得なかった (図 2)。ヘパリン，エダラボンで治療を開始した。第 8 病日に右下肢麻痺が進行し，ほぼ完全麻痺に陥った。頭部 CT 上，左前頭葉，頭頂葉への梗塞巣の拡大を認め，血行力学性の梗塞進行を疑い，低分子デキストラン，濃グリセリンを開始した (図 1 B)。脳 PET 検査で，梗塞巣周囲の酸素摂取率 (OEF) は上昇し，貧困灌流と考えられた (図 3)。

入院時血液検査で甲状腺機能亢進症を認めた。TSAb，TRAb 陽性，甲状腺エコーで甲状腺腫，甲状腺シングラムで RI 摂取率の異常高値を認め，バセドウ病と診断が確定した。これらの精査中であった第23病日に発熱，頻脈，下痢を呈し，FT₃ 30.2pg/mL，FT₄>7.7ng/dL と上昇したため，甲状腺クリーゼと診断し，直ちにチアマゾール30mg/日の投与を開始した。投与開始 2 日後に右下肢の水平運動が，その翌日には約15cm の拳上が可能となった。運動性失語についても物品呼称，2 語文が可能となった。FT₃，FT₄は間もなく入院時と同程度の値まで改善したが，その後の

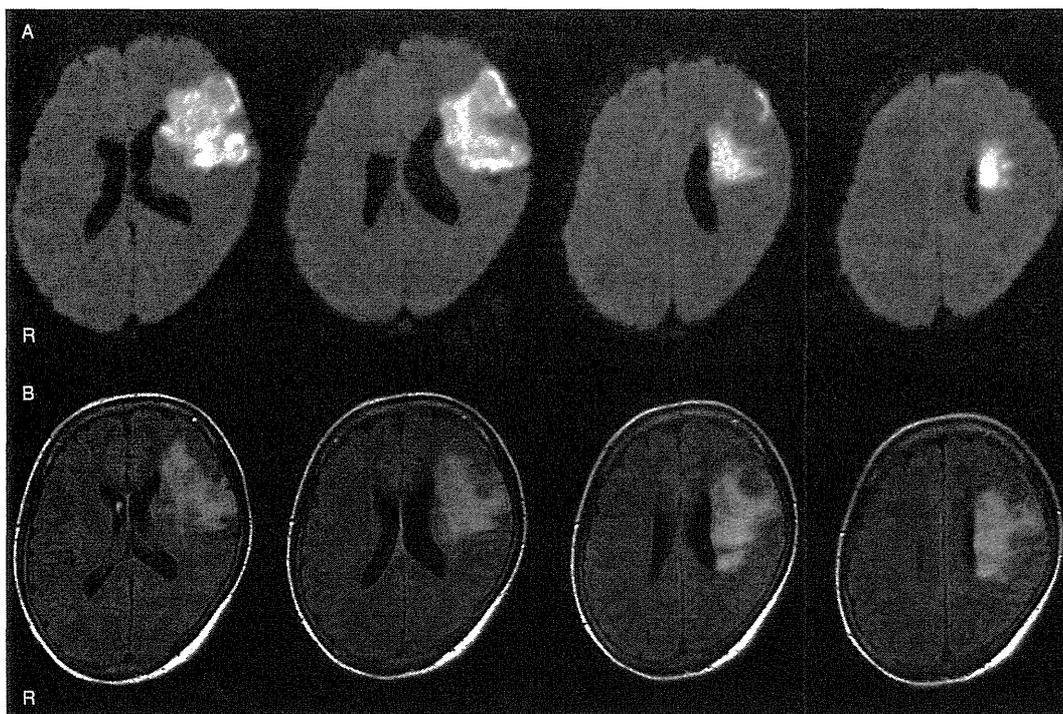


図 1 頭部 MRI 画像

A：入院時頭部 MRI 拡散強調画像。MCA 領域に新規梗塞巣を認める。

B：第13病日頭部 MRI FLAIR 画像。前頭葉，頭頂葉への梗塞巣の拡大を認める。

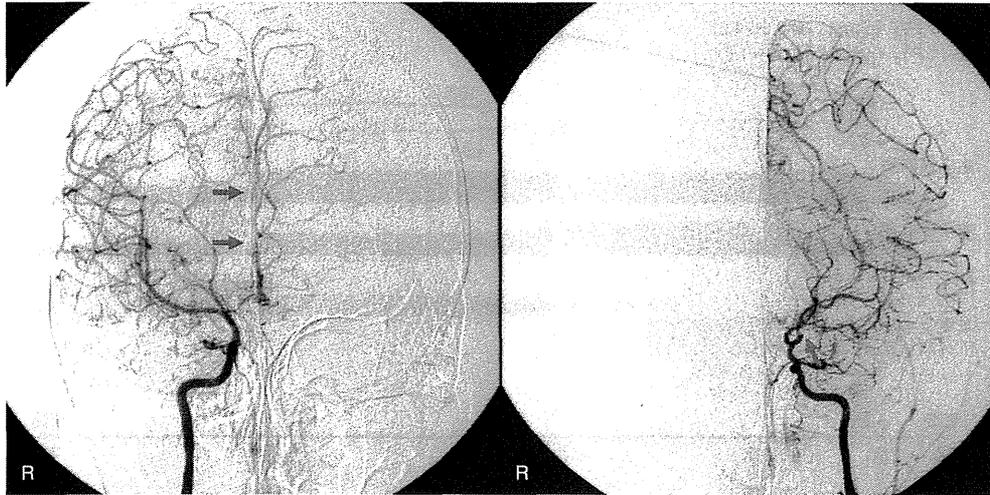


図2 脳血管造影検査（入院時）
右 ACA A2に狭窄，左 MCA M1に閉塞を認める。

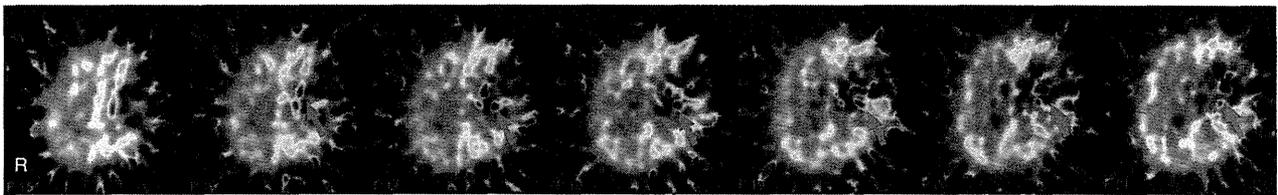


図3 入院時脳 PET 酸素摂取率（OEF）
左 MCA 領域梗塞巣周囲に OEF の上昇を認める。

低下が不十分であったため、第42病日にチアマゾールを60mg/日に増量したところ、翌日より右下肢の膝屈曲位での挙上，保持および右上肢の肘屈曲挙上が可能となった。その後は明らかな神経所見の改善を認めなかった。当院での入院経過中に、頭部 MRA 上明らかな頭蓋内主幹動脈の狭窄所見の改善は認めなかった。第59病日回復期リハビリテーション病院に転院した(図4)。

同院退院後は近医内分泌内科で甲状腺機能コントロールを行い，脳梗塞発症から約1年5ヵ月後に，チアマゾール，レボチロキシナトリウム内服下に，TSHを含めた甲状腺機能の正常化を確認した。脳血管造影検査では，左 MCA 閉塞部の遠位にもや血管を介した順行性の側副血行路，および後方循環系からの側副血行路の増生を認めたが，狭小化した血管の明らか

な改善はなく，両側 ACA の狭窄は進行していた(図5)。脳 PET 検査でも，梗塞周囲の貧困灌流に改善はなかった。当院退院後に脳虚血性イベントは認めなかったが，甲状腺機能改善後も主幹動脈形態，脳血流に改善を認めなかったことから，患側の STA-MCA バイパス術を施行した。特に周術期合併症は認めなかった。術後の脳血管造影検査でバイパス血管の開存は確認されたが，PET 検査では梗塞周囲の貧困灌流が残存した。術後約1年にわたる経過観察中に，新たな虚血症状の出現は認めなかった。

考 察

両側脳主幹動脈に狭窄，閉塞を認める場合，鑑別診断としてもやや病があげられるが，その診断には脳血管造影検査もしくは頭部 MRA 上の診断基準を満た