

## 第29回公開「シンポジウム」

## 脳梗塞急性期治療 update

西山 康裕 木村 和美

日本医科大学脳神経内科

## Update on the Management of Acute Ischemic Stroke

Yasuhiro Nishiyama and Kazumi Kimura

Department of Neurology, Nippon Medical School

**Key words:** ischemic stroke, mechanical thrombectomy, atrial fibrillation, stroke chain of survival, ELVO screen

## はじめに

## ～脳卒中診療の新たな時代の到来～

本年は令和元年であるが、脳卒中元年とも言える。なぜなら、2018年12月10日、第197回国会最終日に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（以下は「脳卒中・循環器病対策基本法」とする）が成立したからである。本法律の基本理念を解釈すると、3つの柱がある。その1「生活習慣の改善等による循環器病の予防」すなわち、一次予防であり、その2「循環器病を発症した疑いがある場合における迅速かつ適切な対応の重要性に関する国民の理解と関心を深めるようにすること」すなわち、脳卒中などの循環器病の啓発活動である。その3は「循環器病患者等の生活の質の維持向上」、すなわち循環器病患者への適切な治療およびリハビリテーションや社会福祉的サポートなどである。本法律が整備されてくることにより、従来では目が届かなかった裾野の広いネットワーク構築、すなわち、一次予防から救急体制までのシステム構築が完成し、最終的には医療費の削減につながる可能性が指摘されている。

さて、脳卒中は法律ができるほどに患者が多いのかと時々聞かれるが、厚生労働省の人口動態統計（平成

29年）によると死亡率については人口10万人あたり299.5の悪性新生物、164.3の心疾患につき、88.2の第3位であるが、入院受療率は115であり、悪性新生物(100)や心疾患(50)よりも多いことが示されている。そして、医療費の割合からは、悪性新生物が約12%、心疾患6%、脳卒中6%と「脳卒中+心臓病」の医療費は悪性新生物に匹敵することがわかる。先に法律となった「がん対策基本法」は2006年に成立し、その後は全例登録制度、がん予防の促進、がん検診の質の向上に加え、専門的な医師の育成、医療体制の整備など、法律が後押しして様々な社会的インフラが備わった。今後は脳卒中・循環器病対策基本法が成立したことにより、同様の動きが起こっていくものと考えられる。

## 1. 高齢化社会と心原性脳塞栓症の増加

## 1) 脳梗塞の概要

脳卒中データバンク2015によると、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の総称）のうち脳梗塞は75.9%を占め、全体の3/4まで増えてきている。脳梗塞は大きく分けて4つに分類され、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他に分けられる。ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症は概ね同じ割合で約30%を占める。この

うち心原性脳塞栓症は、基礎心疾患がある患者の心腔内に生じた血栓が遊離し脳内に流入する、または下肢深部静脈などに存在する血栓が右左シャント性心疾患(卵円孔開存など)を介して左心系に移動することによって脳動脈の閉塞をきたし、塞栓症を起こす病態である。

## 2) 心原性脳塞栓症の特徴

こうした機序から、突発発症型であること、眼球共同偏倚や失語、半側空間無視などの皮質症状を認めることが多いこと、さらに主幹動脈の閉塞により広範な梗塞巣を形成するため転帰が不良なことが特徴<sup>1</sup>である。心原性脳塞栓症の原因は心房細動が7~8割を占めるが、心房細動を有する場合は心房細動を認めない場合に比して脳梗塞発症は4.7倍、心原性脳塞栓症は17.5倍に増える<sup>2</sup>。よって、心房細動の早期発見および治療介入は極めて重要である。

## 2. 脳梗塞患者の発見から搬送まで

2010年米国心臓協会(American Heart Association, AHA)ガイドラインによるとStroke chain of survival, すなわち「脳卒中救命の連鎖」は8つの「D」で成り立つことが記されている<sup>3</sup>。最初の4つのDである、発見、119番通報(detection)、救急隊出動(dispatch)、病院への搬送(delivery)、Emergency room入室(door)が時短という観点から特に重要である。Detectionについては啓発活動が主となる。日本脳卒中協会を中心として、一般市民や患者・家族、医療関係者に対して脳卒中症状の認識を高め、救急対応の必要性についての啓発活動を行い、公益社団法人ACジャパンからテレビなどのメディアを通じた活動も行っている。また、日本脳卒中学会や日本脳神経外科学会などの各学会は市民講座やシンポジウム、街頭イベント、標語ポスターの掲示を通じて、一般市民への啓発を継続し、脳卒中発症から通報までの時間を短縮する活動を行っている。次に、救急隊が現場に到着してから病院に運ばれるdeliveryも重要な要素である。これについては、最近の急性期脳梗塞治療の変貌が大きく関わってくる。

## 3. 急性期血行再建療法について

近年、急性期脳梗塞治療は劇的な変化を遂げている。発症時間が明らかで、発見時間が発症時間から間もない場合は、救急隊により脳卒中救急管理ができる

病院に搬送されるシステムが導入されている。例えば、東京都の場合は発症24時間以内の脳卒中が疑われる患者は脳卒中A選定の病院に搬送されることになっている。さらに、血栓回収療法の対象症例が多く含まれる意識障害を伴う重症脳卒中症例は、今後S選定(血栓回収療法実施可能施設)が救急隊端末に加わる予定である。実際にこうした重症脳卒中患者が搬送される病院においては、急性期血行再建療法が行われており、具体的にはアルテプラゼ静注療法と血栓回収療法が行われる。詳細は以下の通りである。

a) アルテプラゼ静注療法: 脳梗塞の治療戦略を大きく変えたのは2005年10月からわが国でも使用可能となったアルテプラゼ静注による血行再建療法である<sup>4</sup>。当初は発症3時間以内の使用に限られたが、2012年8月からは発症4.5時間以内に拡大された。脳卒中治療ガイドライン2015においてグレードAとして推奨されており、投与前チェックリストを確認し、適応基準を満たす場合は本治療を速やかに1分でも早く行うことが推奨される<sup>5</sup>。アルテプラゼ静注療法には注意すべき点があり、それは出血性合併症および脳主幹動脈(内頸動脈や中大脳動脈起始部)閉塞例での再開通率が低いことである。Kimuraらは内頸動脈閉塞及び中大脳動脈の閉塞後にアルテプラゼ静注療法を行った場合の再開通率を報告し<sup>6</sup>、内頸動脈閉塞では約5%、中大脳動脈閉塞では約15%しか投与後1時間で完全再開通を得られていないことが明らかとなっている。このため一次脳卒中センター(rt-PA静注療法が施行可能な脳卒中治療を行う施設)において、急性脳主幹動脈閉塞例に対するアルテプラゼ静注療法を行った場合、速やかに包括的脳卒中センター(脳血管内治療を含む高度な脳卒中診療を行う施設)への搬送を行う診療体制を地域ごとに構築していく時代が到来している。

b) 血栓回収療法: 脳血管内治療はこの数年で劇的に治療デバイスが進歩し、脳梗塞医療に大きな変革を与えている。この変化の契機となったのが2014~15年にかけて次々と発表されたrandomized controlled trialである<sup>7-9</sup>。これらの特徴は主にステント型血栓回収デバイスを用いて脳主幹動脈、特に内頸動脈閉塞や中大脳動脈起始部閉塞に対する治療を行った場合、再開通率が劇的に上昇し、内科的治療(アルテプラゼ単独療法を含む)に優る有効性が示されたことである。このため、これらの脳主幹動脈閉塞への急性期血行再建療法の治療戦略として、アルテプラゼ静注療法を行わずに直接血栓回収療法を行うことの安全性及び有効性を検証する「超急性期脳梗塞に対する血管内

治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較研究 (Randomized study of EVT with vs. without IV-tPA in acute Stroke with ICA and M1 occlusion)」いわゆる SKIP study を立ち上げ、当科が研究代表施設となり関東を中心とした多施設にて共同研究を進めてきた。順調に登録が進んでいるため、結果が待たれる。しかしながら、こうした時間短縮を目標にしたシステム構築の議論が行われてきた一方で、最近 DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch with Trevo (DAWN trial) が報告され<sup>10</sup>、発症から時間が経過していても、神経症状と脳血流のミスマッチがあれば血管内治療を行うことで転帰が良好になる可能性が示された。この報告により、これまでの時間短縮だけでなく、ミスマッチの存在の有無を確認した上で血栓回収療法の適応を判断する時代に突入する。つまり脳血管内治療の適応時間が延長される可能性があり、今後脳卒中急性期診療のシステムが大きく変わることが期待される。

#### 4. 救急隊からの搬送システムの変化

こうした脳梗塞急性期の治療の変化に伴い、日本脳卒中学会は Stroke Care Pyramid の体制づくりを開始している。すなわち、包括的脳卒中センターを頂点とした、血栓回収脳卒中センター、一次脳卒中センター、一般救急病院のピラミッド体制である。脳卒中・循環器病対策基本法の成立や施行時期に後押しされ、本年7月から一次脳卒中センターの募集が開始となり、すみやかに認定が始まる予定である。さらに、今後は血栓回収脳卒中センターの施設要件も発表され、脳卒中患者の施設集約化が検討される可能性がある。しかしながら、急性期であれば全ての患者を血栓回収脳卒中センターに運べばいいということではない。そこで、主幹動脈閉塞を疑う症状の判定方法に着目して作成されたのが ELVO screen である。これは救急隊に対して①眼球共同偏倚がある、②物品呼称ができない (例えば、メガネを見せて答えられるか?)、③指を目の前に4本出して、数を答えられるか、というたった三つの質問をお願いするものである。多施設前向き共同研究が行われ、最近報告された<sup>11</sup>が、結果は感度86%、特異度72%であるだけでなく、偽陰性が7%と低く、3つの項目の1つでも当てはまらなければ主幹動脈閉塞がある可能性は7%しかないという非常に有用なスクリーニング方法と考えている。今後、都道府県レベルで試験的に導入され、評価を受ける予定であり、その結果が待たれる。

#### おわりに

近年の脳梗塞急性期治療の変革はまさに凄まじく、10年前なら主幹動脈閉塞が原因となり重篤な転帰をたどる例が、急性期血栓回収療法にて1週間で歩いて退院する例がまれでなくなっている。この治療のキーワードは時間短縮であるため、どの施設も患者の病院到着から治療開始までの時間を1分1秒でも短くするにはどうすれば良いか、に力を注いできた。今回、脳卒中・循環器病対策基本法が成立したことにより、時間短縮のみならず、社会インフラを含めて様々なシステム構築が加速的に進むと期待される。がん対策基本法がその道を作ったように、今後はこの法律の施行を契機に、脳卒中の発見・通報から急性期治療の啓発、社会的サポートまで包括的に取り組んでいく必要があると考える。

#### 文献

1. Arboix A, Alió J: Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150-161.
2. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
3. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoyo O, et al: Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S818-828.
4. 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 (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815.
5. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-1935.
6. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al: Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol* 2009; 62: 287-292.
7. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al: MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al: ESCAPE trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
9. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al: EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection.

- N Engl J Med 2015; 372: 1009-1018.
10. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al.: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21.
  11. Suzuki K, Nakajima N, Kunimoto K, et al.: Emergent Large Vessel Occlusion Screen Is an Ideal Prehospital Scale to Avoid Missing Endovascular Therapy in Acute Stroke. Stroke 2018; 49: 2096-2101.
- (受付 : 2019年 8月 3日)  
(受理 : 2019年 10月 10日)
-