

臨床医のために

脳梗塞治療の Time Window

片山 泰朗, 大坪 孝一

日本医科大学内科学第2教室

Therapeutic Time Window in Ischemic Stroke

Yasuo Katayama and Kouichi Otsubo

Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

近年, 脳梗塞の治療では心筋梗塞の治療と同様に早期診断・早期治療の重要性が叫ばれ, 心筋梗塞が“ Heart Attack ”と呼ばれ可急的速やかに治療され一命をとりとめるように, 脳梗塞も“ Brain Attack ”と捉え同様に速やかに治療を行い, 後遺症を最小限にいとめることの重要性が認識されつつある。脳虚血が発症して脳血流が遮断されると脳組織は数時間で不可逆性の変化をきたし壊死に陥って梗塞となる。ひとたび脳梗塞に罹患すると片麻痺や言語障害などの神経症候, 記憶・記銘力の低下や情緒障害などの精神症状, さらに QOL の低下や痴呆症などの後遺症に苦しむことになり社会的生命を失うことにもなる。

近年 CT (computed tomography), MRI・A (magnetic resonance imaging・angiography), SPECT (single photon emission computed tomography) や神経超音波の画像診断機器の発達や生化学的, 血液学的検査の進歩により, 脳卒中の病態が明らかにされ, 診断的確となり脳梗塞に対しては血栓溶解療法が積極的に取り入れられ, さらに低体温療法への応用や, フリーラジカルスカベンジャーを始めとする脳保護薬の投与など治療においても新時代を迎えている。

本稿では虚血性脳血管障害超急性期における治療可能時間 Therapeutic time window の問題を中心に, その理論的根拠や治療上の問題点について述べる。

1. 脳梗塞超急性期の治療

脳梗塞の最も根本的な治療は血流遮断をきたした動脈を再開通し, 血行を再開させることである。

近年, 血栓への親和性の高い recombinant tissue

plasminogen activator (rt-PA) が開発され, 虚血性脳血管障害に対する治療効果が検討された。我が国では発症 6 時間以内で CT で低吸収域を認めない脳塞栓症に対する効果が多施設二重盲検試験で検討され, その有効性が示唆された¹。発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害 624 例を対象とした米国 NINDS 研究では, rt-PA 投与が 3 カ月目の転帰を有意に改善させた²。

一方, 発症 6 時間以内の比較的重症例を対象にした rt-PA ヨーロッパ共同研究 (ECASS) における 90 日目の転帰は, 全体としては不変で, 死亡はむしろ rt-PA 群で高率であったとしている³。Streptokinase (SK) を用いた臨床試験も 3 件実施されたが, いずれも治療群における頭蓋内出血増加のために成績不良で, 試験は中止に追い込まれた^{4,6}。rt-PA を用いた試験でも, 症候性頭蓋内出血の頻度は対照群の 3~10 倍であったとしている。なお, 成績不良に終わった SK 療法も投与開始が 3 時間以内の場合は転帰良好な傾向があり, 3 時間以降の治療開始例とは明らかな差があった。

これらの試験成績は 3 時間以内の血栓溶解療法は転帰を改善するが, 3 時間以後の血栓溶解療法は出血の合併症を増加させ転帰を悪化させることを示唆した。したがって虚血性脳血管障害の血栓溶解療法の Therapeutic time window は側副血行の発達具合にもよるが, 虚血発症後 3 時間以内と考えられる。

2. Therapeutic time window の理論的根拠

脳梗塞の発生は, 血流の障害程度と血流の障害時間によって決定される。Jones ら⁷ はサルを使った中大脳動脈閉塞 (MCAO) 実験で, CBF が 23 ml/100 g/min (以下 CBF の単位を ml で示す) 以下に低下すると可逆性の麻痺が出現し, 17~18 ml 以下の血流低下が 2 週間続くか 10~12 ml 以下の状態が 2~3 時間続くと脳梗塞になることを報告した。

Memezawa et al⁸ はラットを用いた intraluminal su-

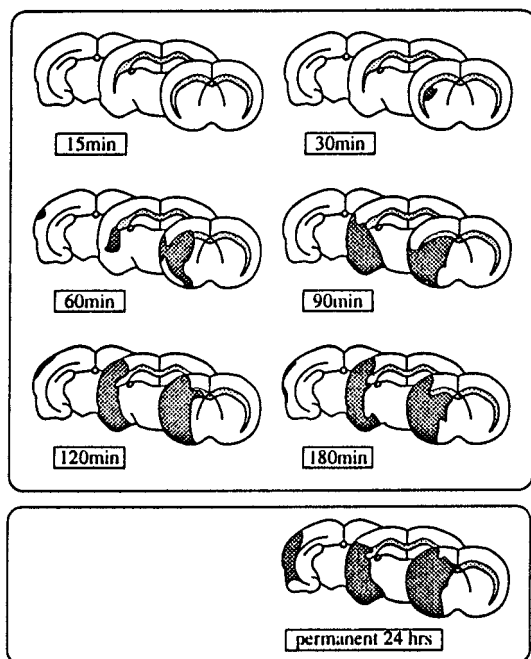


図1 ラット MCA 閉塞モデルにおける虚血時間別にみた脳梗塞面積の変化 (Memezawa H⁸ より引用) を示す

ture による MCAO モデル(糸つき栓子モデル)において 15, 30, 60, 90, 120 または 180 分間の血流遮断後に再開通を行い, 7 日後に冠状断面標本を作成して発生する脳梗塞面積を検討した(図 1). 30 分および 60 分の虚血では虚血の core (CBF < 10 ml) である lateral caudoputamen で脳梗塞が発生し, その後 180 分まで梗塞巣は虚血時間の延長に伴って temporal cortex, medial caudoputamen, parietal cortex に拡大進展した. 120 分および 180 分の虚血により発生する梗塞面積は, 24 時間の永久閉塞により発生する梗塞面積と同程度であり有意差を認めなかったとしている.

これらの結果より血流再開によって脳梗塞を救助するためには遅くとも 2~3 時間以内の時期に再開通を行わなければならないと考えられる. より早期の時期であれば penumbra 領域(電気生理学的機能は停止しているが可逆的な状態で早期の血流改善により細胞死をまぬがれることのできる虚血中心部の周辺に存在する部分)のみならず core をも救助することができる.

3. 脳梗塞患者の治療上の問題点: 治療開始までの時間

脳梗塞の Therapeutic time window は脳血栓症, 脳塞栓症により, また側副血行の発達具合などにより個々の症例により異なると考えられるが, およそ 3 時間にあると考えられる. したがって脳梗塞の治療では何

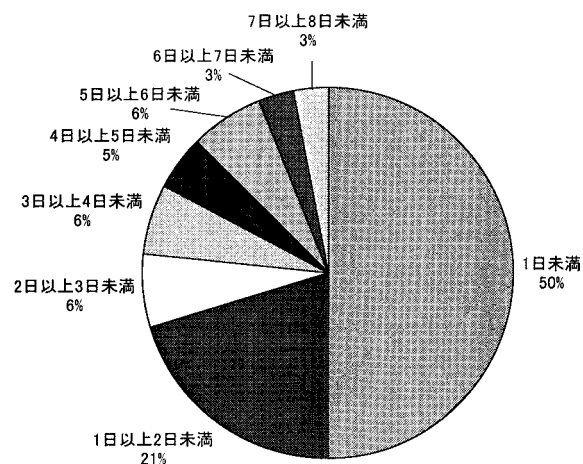


図2 発症から治療開始までの日数 (n=64)

よりも迅速に患者を専門施設に搬送し, 早期診断・早期治療を行うことである. しかしながら現状では脳梗塞を Brain attack という概念では捉えられておらず, みすみすと Therapeutic time window を逃がしてしまうことが多い. ここでは日本医科大学付属病院第 2 内科に入院した急性期脳梗塞患者で治療開始までに要した時間について検討した結果を報告する.

対象は 1997 年 1 月 1 日から同年 10 月 31 日までに当科に入院し, 発症から満 7 日以内に治療を開始できた急性期脳梗塞の連続 80 症例である. このうち発症から治療開始までに要した時間が特定できた 64 例(男性 36 例, 女性 28 例, 平均年齢 67.6 ± 11.7 歳)について検討した.

(1) 発症から治療開始までの日数

64 症例を発症から治療開始までに要した日数により分類すると, 図 2 に示したように 1 日未満 50%, 1 日以上~2 日未満 21%, 2 日以上~3 日未満 6% であり, 3 日以上~4 日未満, 4 日以上~5 日未満, 5 日以上~6 日未満, 6 日以上~7 日未満, 7 日以上~8 日未満はそれぞれ 6, 5, 6, 3, 3% であった.

(2) 発症から治療開始までの時間

64 症例のうち発症から 24 時間以内に治療開始できた症例 32 例の内訳をみると, 図 3 に示したように 3 時間未満は 0%, 3 時間以上~6 時間未満は 18%, 6 時間以上~9 時間未満は 19%, 9 時間以上~12 時間未満は 16% であり, 12 時間以上~15 時間未満, 15 時間以上~18 時間未満, 18 時間以上~21 時間未満, 21 時間以上~24 時間未満はそれぞれ 13, 9, 6, 19% であった.

(3) 臨床的カテゴリーによる脳梗塞の内訳

NINDS-III の脳梗塞の臨床的カテゴリー⁹により 64 症例进行分类すると, 図 4 に示したようにアテローム血栓性脳梗塞 34%, 心原性脳梗塞 14%, ラクナ梗塞 44

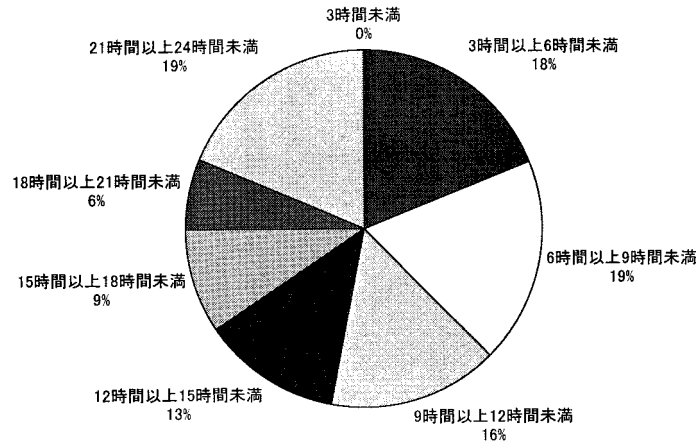


図3 発症から治療開始までの時間 (n = 32)

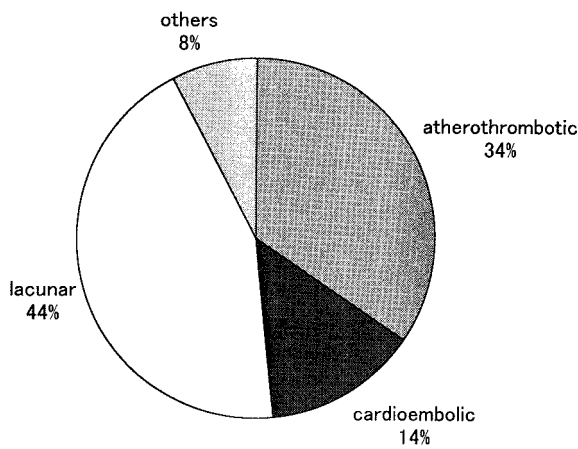


図4 臨床的カテゴリーによる脳梗塞の内訳 (n = 64)

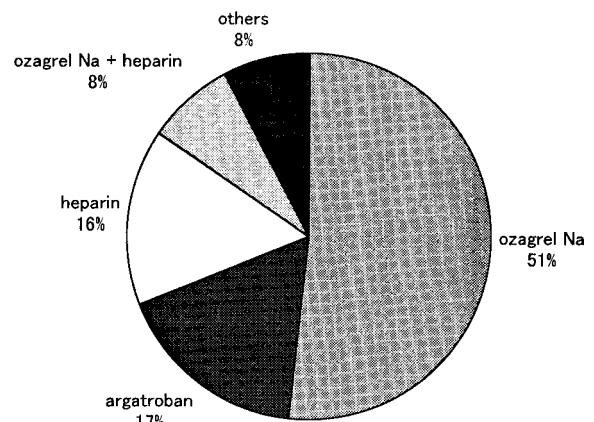


図5 選択された治療薬 (n = 64)

%, その他 8% であった .

(4) 選択された治療薬

脳梗塞治療に選択された治療薬はオザグレリナトリウム (以下オザグレリ) は 51%, アルガトロバン 17%, ヘパリンナトリウム (以下ヘパリン) 16%, オザグレリ + ヘパリン 8%, その他 8% であった (図5). なお, 濃グリセリン (グリセオール) は 64 例中 54 例 (84.4%) に併用または単独で使用された .

この検討より発症から治療開始までの要した日数の検討で 1 日未満は全体の 50% であり, 1 日未満の中で 3 時間以内のいわゆる治療の golden time と言われる時間内, すなわち Therapeutic time window の内に治療を行うことのできた割合は 0% であった . また, 比較的治療効果の高いとされる 3 時間以上 ~ 6 時間未満での治療は 9% であった . また, 12 時間未満の合計は 27% であった . 特記すべきことは最も治療効果の高い時間帯での治療が 0% であったことである . これは当病院では救命救急センター (CCM) があり, 夜間発症例や重症例が CCM に搬送されることも一因と考えられるが, 地域の開業医師や住民へのアピールの不足に

よることも考えられる .

脳梗塞の治療において, トロンボキサン合成阻害薬であるオザグレリはラクナ梗塞およびアテローム血栓性脳梗塞に, 選択的抗トロンピン薬であるアルガトロバンはアテローム血栓性脳梗塞に使用される . 抗凝固薬ヘパリンは心原性脳塞栓症に使用される . 脳梗塞が進行性 (progressing) の場合はオザグレリにヘパリンを加えて投与する . 本検討ではオザグレリは 51% に, アルガトロバンは 17% に, またオザグレリ + ヘパリンは 8% に使用されたが (三者の合計 76%), ラクナ梗塞が 44%, アテローム血栓性脳梗塞が 34% であり, 両者の合計は 78% であったこと, またヘパリン単独投与は 16% であったのに対して心原性脳梗塞は 14% であったことは妥当な治療薬の選択がなされたと考えられる .

以上, 当施設での治療開始までの時間を検討した結果では, Therapeutic time window 内に治療は開始されておらず, 今後重大な課題が残された .

おわりに

虚血性脳血管障害の治療における Therapeutic time window について述べた。また、当施設での脳梗塞患者における治療開始時間を検討した結果を報告した。今後、Stroke の治療にあたっては早期診断・早期治療の重要性を住民、医師およびパラメディカルスタッフにさらにアピールし啓蒙する必要があると考えられた。また、Stroke に迅速に対応できる専門の施設 (Stroke Care Unit: SCU) とスタッフの充実が必要であることを付記する。

文 献

- 1 . Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H: Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 269-272.
- 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* 1995; 333: 1581-1587.
- 3 . Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Kummer Rv, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M H, Hennerici M: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
- 4 . Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR: Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996; 276: 961-966.
- 5 . Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, Leys D, Amarenco P, Bogaert M: Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 1994; 345: 57.
- 6 . Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-1514.
- 7 . Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitzgibbon SJ, Degirolami U, Ojemann RG: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-782.
- 8 . Memezawa H, Smith M-L, Siesjö BK: Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992; 23: 552-559.
- 9 . Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, Little JR, Marler JR, Millikan CH, Petito CK, Price TR, Raichle ME, Robertson JT, Thiele B, Walker MD, Zimmerman RA: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.

(受付 : 1999 年 10 月 21 日)

(受理 : 1999 年 10 月 27 日)