大きく変貌する脳卒中診療

木村 和美

Key words 脳卒中, MRI, t-PA静注療法, 血栓回収療法, 救急体制

はじめに

この10年で、脳梗塞急性期の画像診断と治療の進歩はめざましい。拡散強調画像の登場により、発症後30分から脳梗塞の診断が可能となった。脳梗塞急性期治療においては、t-PA (tissue-type plasminogen activator) 静注療法と血栓回収療法が登場した。早期診断の確立と治療法の進歩により、患者の転帰は大きく変わり、治せる時代に変貌した。特に血栓回収療法では、これまでであれば亡くなっていた人が歩いて退院することを経験する。しかし、これらの治療を行うには、医師の育成と診療体制の構築が極めて大切である。本稿では、脳梗塞急性期画像診断、急性期治療ならびに脳卒中診療体制について概説する。

1. 脳梗塞の画像診断

脳梗塞急性期の画像診断は、MRI (magnetic

resonance imaging) 拡散強調画像の登場により、CT (computed tomography) 時代と比べ、隔世の感がある。発症後3時間以内では、CTではearly CT signとして梗塞巣が描出されるが、その検出率は30%以下と低く、あまり有用ではない¹⁾。また、検者間の診断精度の差が大きく、読影には訓練が必要である。MRI拡散強調画像では、発症後3時間以内で急性期脳梗塞の検出率は75%を超える。また、虚血病巣は高信号域となり、比較的容易に診断できる。また、CTでは、描出困難な小病変やテント下病変の検出にも優れている。

脳梗塞の診断には、脳血管の評価は必須である。MRA (magnetic resonance angiography) の登場により、容易に脳主幹血管の狭窄性病変が診断できるようになった。さらに、MRIのFLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像は、閉塞血管がintraarterial signal (IA sign) として描出され、灌流が低下していることを示唆している。T2*では、血栓そのものをsusceptibility ves-

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 12. Dramatic change of stroke treatment.

Kazumi Kimura : Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

本講演は、令和2年8月9日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 急性期脳梗塞のMRI

拡散強調画像（DWI）で脳梗塞のコアを、灌流画像（perfusion MRI）で脳血流の低下領域を、MRAで閉塞血管を描出可能である。脳血流の低下領域から脳梗塞のコアを差し引いた領域がペナンプラ領域と考えられ、治療のターゲットである。

sel sign（SVS）として描出できる。我々は、中大脳起始部にSVSが存在する場合は、t-PA静注療法の再開通効果がほとんどみられないことを報告した²⁾。

睡眠時発症や倒れているところを発見され発症時間が不明な脳梗塞（wake-up stroke）が25%ほどみられる。wake-up strokeの多くは、残念ながらt-PA静注療法の適応外となる場合が多い。我々は、FLAIRにて、拡散強調画像で高信号領域がみられるが、FLAIRで異常がみられない場合（DWI（diffusion weighted image）-FLAIRミスマッチ）は、発症後4.5時間内である可能性が高いことを報告した³⁾。この結果を用いて、発症時間が不明な脳梗塞例で、DWI-FLAIRミスマッチが存在する症例においては、発症後4.5時間以内であると予測し、t-PA療法を行っても安全であることを報告した。その後、ヨーロッパでWAKE-UP研究が行われ、wake-up stroke患者にFLAIRを用いたt-PA静注療法が有効であることが示された⁴⁾。これを受け、2019年に我が国の「静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針第三版」（日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会）

も、「発症時刻が不明な時でも、頭部MRI拡散強調画像の虚血性変化がFLAIR画像で明瞭でない場合には発症4.5時間以内の可能性が高い。このような症例に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い【C1，中】」と改訂された⁵⁾。

脳梗塞急性期の治療のターゲットはどこか。それは、脳血管が閉塞し脳灌流が低下しているが、未だ梗塞となっていない領域、いわゆる、ペナンプラである。急性期の治療は、このペナンプラをいかに救済するかである。現在用いることができるペナンプラの救済法は、t-PA静注療法と血栓回収療法である。画像診断の進歩により、このペナンプラの描出方法の1つとして、MRIを用いた方法がある（図1）。MRAで閉塞血管を、拡散強調画像で脳梗塞のコア領域を、灌流画像で脳循環の低下領域を評価できるようになった。灌流画像での脳循環の低下領域と拡散強調画像での脳梗塞のコア領域の差がペナンプラと考えられる。この領域が大きいほど治療効果が期待される。

2. t-PA静注療法

1990年代、我が国はt-PA静注療法の研究で世界におけるトップランナーであったが、特許の問題でt-PAが使用できなくなった。1995年、米国が「New England Journal of Medicine」にt-PAのRCT (randomized controlled trial) の結果を報告し⁶⁾、翌年の1996年から、FDA (Food and Drug Administration) がt-PAの使用を認め、米国で使用開始された後に、t-PA静注療法が世界に広がった。我が国でt-PAが使用できるようになったのは、米国に遅れること約10年後である。この失った10年は大きく、どれだけ多くの患者が救われていたかと思うと、非常に残念である。現在、脳梗塞急性期治療でt-PA静注療法は標準治療であり、脳卒中センターでは、24時間365日体制でのt-PA静注療法が求められる。当初、t-PA投与までのtime windowは発症後3時間以内であったが、発症後4.5時間以内でも有効であることが明らかになり、現在、time windowは発症後4.5時間以内である。

t-PA静注療法の治療のポイントは、1) 発症後、できるだけ早くt-PAを投与すること、2) 適応患者を適切に選択すること、3) t-PA投与後、適切な管理を行うことである。発症後、できるだけ早く投与する理由は、発症から投与までが短いほど患者転帰は良い。その理由は、血栓が発症直後ほど溶けやすい、脳梗塞コアが小さい、治療すべきペナンプラ領域が大きい等といった点であろう。t-PA静注療法の副作用として、脳出血が挙げられる。一旦、脳出血が生じると、患者の転帰が増悪し、最悪の場合、死に至る。脳出血の副作用を起こさないために、t-PA静注療法の適応外項目を見逃さないことが大切である。日本脳卒中学会からの「静注血栓溶解(rt-PA)療法適正治療指針 第三版」⁵⁾を遵守しなければいけない。投与後の管理は、t-PA静注療法後に脳出血が生じることがあるため、注意深い観察が必要である。マニュアルに従った観察

が望まれる。

t-PA静注療法は、プラセボと比べたメタ解析により、高齢者にも、軽症者にも、重症者にも効果があることが示された⁷⁾(図2)。しかしながら、高齢者と重症者に対する治療効果は、それほど大きなものではない(図3)。また、NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 5以下の患者で、アスピリンとt-PA静注療法を比べたRCTがあるが、t-PA静注療法の効果があるとの結果は示されなかった。軽症例でのt-PA療法の効果には疑問が残る。

t-PA静注療法も治療効果には限界がある。t-PA静注療法は、言うまでもなく、閉塞血管の再開通現象により、患者の転帰を改善させる。しかしながら、投与後1時間以内の再開通率は約3割である。特に内頸動脈や中大脳動脈等の脳主幹脳動脈閉塞患者では、再開通率は低い。そのため、残念ながら、t-PA静注療法は、内頸動脈や中大脳動脈閉塞患者等には治療効果は高くない。この点がt-PA静注療法の限界であり、大きな課題である。我々は、エダラボンによる再開通率向上のための研究(YAMATO研究)⁸⁾を行ったが、残念ながら効果はみられなかった³⁾。また、t-PA静注療法前の虚血巣が大きければ、t-PA静注療法は効果が少ない⁴⁾。しかし、虚血巣が大きいほど、早期に再開通しなければ、患者転帰の改善が見込めない。重症患者ほど早期再開通が必要となるが、重症者は内頸動脈や中大脳動脈等の脳主幹脳動脈閉塞患者であり、t-PA静注療法では早期再開通が得られにくい。この点がt-PA静注療法の大きな課題である。現在用いられているt-PAはアルテプラゼであるが、上記の問題を少しでも改善すると報告されている次世代のt-PAであるtenecteplaseが今後、期待される。

3. 血栓回収療法

近年、内頸動脈や中大脳動脈閉塞患者に対

図2 アルテプラゼ群とコントロール群の3カ月後の転帰のサブ解析 (文献7)

治療開始は発症後4.5時間以内、年齢と入院時重症度では、どの層においてもアルテプラゼを用いた方が転帰が良い。

CI: confidence interval

図3 入院時重症度と3カ月後の転帰

NIHSS 11以上では、コントロール群と比べると、アルテプラゼ群の方が転帰良好が多いが、その割合は、NIHSS 16以上では10%以下と少ない。

し、t-PA静注療法に血栓回収療法(図4)を加えることにより、患者転帰が著明に改善することが明らかとなった⁹⁾。治療効果は、mRS(modified

Rankin Scale)を1ポイント改善するNNT(number needed to treat)がわずか2.6である。血栓回収療法は、極めて治療効果が高い治療法であ

図4 血栓回収療法で回収された血栓

ると言える。t-PA静注療法では、内頸動脈や中大脳動脈閉塞の早期再開通率が10～20%であるのに比べ、血栓回収療法を加えると70～80%まで向上する。デバイスの進歩により、現在では90%近い再開通率である。t-PAで効果があまり期待できない内頸動脈や中大脳動脈閉塞患者にこそ、血栓回収療法が求められる。今後、内頸動脈や中大脳動脈閉塞患者には血栓回収療法、末梢血管の閉塞にはt-PAとすみ分ける時代が来るかもしれない。当院のデータで、心原性脳塞栓症患者にt-PA静注療法や血栓回収療法を施行することにより、死亡率を激減させることが報告された¹⁰⁾。また、近年、血栓回収療法は、症例を選ぶことにより、発症後24時間まで有効であることが明らかとなった。今後、デバイスの進歩も期待でき、脳梗塞の治療の主役は、t-PA静注療法から血栓回収療法の時代に大きく変わるものと思われる。しかしながら、いくつも解決しなければいけない問題もある。脳底動脈閉塞には効果があるのか、発症後24時間以上の患者には効果があるのか、血栓回収療法前にt-PAは必要か等課題も多い。現在、我々は、血栓回収療法前にt-PAは必要かという問いにSKIP研究を行っている。また、血栓回収療法は、術者のスキルが求められ、誰でもできる手技ではない。東京でも24時間体制で血栓回収療法を行える施設は限られ、血栓回収療法から恩恵を受ける患者は少ないのが現状である。解決しなければ

図5 我が国における脳卒中ケア・ピラミッド
日本脳卒中学会は、t-PA静注療法を24時間行える病院を一次脳卒中センターとして認定した。今後、包括的脳卒中センターが認定される予定である。

ばいけない大きな問題である。

4. 脳卒中の診療体制

脳卒中診療は時間との闘いであり、発症後、速やかに治療することが望まれる。発症直後に速やかにt-PA静注療法や血栓回収療法を行うには、どうすればよいであろうか。まずは、市民啓発である。市民に、脳卒中は早く治療するほど後遺症が少ないこと、そのため、脳卒中の症状が現れたときは、速やかに119に電話することを教育することが大切である。次に大切なことは、救急隊の役割である。救急隊員が脳卒中を疑った場合にt-PA静注療法や血栓回収療法ができる脳卒中センターへ直接搬送するシステム（ストロークバイパス）の構築が必要である。日本脳卒中学会は、24時間t-PA静注療法を行える一次脳卒中センターを2020年の春に認定した（図5）。また、血栓回収療法の時代となり、脳主管動脈閉塞が疑われる場合は、一次脳卒中センターから血栓回収療法を行える施設への転送（drip and ship, retrieve）もしくは血栓回収療法

観察事項

- ✓ 眼はどちらかを向いていますか？

質問事項

- ✓ (時計を見せて) これは何ですか？
- ✓ (指を4本見せて) 何本ですか？

図6 ELVO screen

救急隊員が、脳梗塞急性期における脳主幹動脈閉塞を疑うためのスクリーン。
3項目のうち1つでも異常であれば陽性であり、脳主幹動脈閉塞が疑われる。

を行える施設への救急隊による直接搬送が求められる。東京都では、2020年4月1日より、脳卒中を受け入れる施設と救急隊が、リアルタイムにどの施設で血栓回収療法が可能であるかが明示されているタブレットを保持し、いつでも血栓回収療法が必要と思われる患者を搬送できる体制が構築された。世界に類を見ないすばらしいシステムであると思う。Drip and ship, retrieveには、病院を経由するため、治療までに約100分のタイムロスが生じる。将来は、脳主管動脈閉塞が疑われる場合は、血栓回収療法を行える施設への救急隊による直接搬送が求められるであろう。それには、救急隊員の役割が大切となる。我々は、救急隊員が内頸動脈や中大脳動脈閉塞を予測するスクリーニングELVO (emergent large vessel occlusion) screen (図6)

を開発し報告した¹¹⁾。ELVO screenは、救急隊が患者の3つの項目をチェックし、陽性であれば、脳主管動脈が閉塞していると判断する。その3つの項目は、1) 患者の眼の位置、2) 時計を見せて「時計」と言えるか、3) 指を4本見せて「何本ですか？」と問い、「4本」と言えるかである。非常に簡単な質問項目であり、誰でも短時間に評価することができる。感度・特異度は約80%あり、陰性的中率が90%を超えている。ELVO screenの活用が我が国において広がることを期待している。

おわりに

以上、脳梗塞の診断と治療が大きく変わり、これまでであれば寝たきりあるいは死亡していた患者が歩いて帰れる時代になりつつある。しかしながら、その治療の恩恵を受ける患者は少ないのが大きな課題である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：木村和美；講演料 (第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、プリストル・マイヤーズ スクイブ)、研究費・助成金 (アステラス・アムジェン・バイオファーマ、アステラス製薬、キッセイ薬品工業、第一三共、帝人ファーマ、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、久光製薬)、寄附金 (アステラス・アムジェン・バイオファーマ、アステラス製薬、キッセイ薬品工業、田辺三菱製薬、日本ストライカー、日本ベーリンガーインゲルハイム、日本メジフィジックス、バイエル薬品、ファイザー)

文献

- 1) Mitomi M, et al : Comparison of CT and DWI findings in ischemic stroke patients within 3 hours of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23 : 37–42, 2014.
- 2) Kimura K, et al : M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Stroke* 40 : 3130–3132, 2009.
- 3) Aoki J, et al : FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 293 : 39–44, 2010.
- 4) Thomalla G, et al : MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 379 : 611–622, 2018.
- 5) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会：静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針 第三版. 2019年3月.
- 6) 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.
- 7) Emberson J, 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* 384 : 1929–1935, 2014.
- 8) Aoki J, et al : YAMATO study (tissue-type plasminogen activator and edaravone combination therapy). *Stroke* 48 : 712–719, 2017.
- 9) Goyal M, et al : Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387 : 1723–1731, 2016.
- 10) Suda S, et al : Anticoagulants, reperfusion therapy, and outcomes in ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation - a single-center, 6-year experience of 546 consecutive patients. *Circ J* 82 : 2647–2654, 2018.
- 11) Suzuki K, et al : Emergent large vessel occlusion screen is an ideal prehospital scale to avoid missing endovascular therapy in acute stroke. *Stroke* 49 : 2096–2101, 2018.