急性期脳梗塞治療の最前線

石川 達哉

Advancement in Treatment for Ischemic Cerebral Ischemia in the Acute Stage

Tatsuya ISHIKAWA, M.D.

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Summary: Ischemic cerebrovascular disease is one of the most common diseases in Japan. Recent advancements in neuroradiological diagnostic modalities enabled us to make a precise pathophysiological diagnosis with each patient in the acute stage. Moreover, various drugs are available to treat patients on a pathophysiological basis. However, in clinical settings, progressing stroke, seen in 5% to 15% of cerebral infarction, is a major problem that worsens patients' outcomes. Rho kinase inhibitor may be a new option among the various treatment drugs for cerebral ischemia in the acute stage.

Key words:

- cerebral ischemia
- Rho kinase inhibitor
- multi-modality treatment
- progressing stroke

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 33: 85-88, 2005

緒 言

日本の平成 15 年度の死亡原因として、脳血管障害は昨年と同じく第 3 位であった⁷⁾。これに比べ少し古い統計ではあるが、平成 11 年度の統計によると、脳血管障害患者の推計患者数は 147 万人であり、死因第 1 位の悪性新生物よりも多かった⁸⁾。これは脳血管障害により患者は死亡しなくなっただけであり、患者数が減少しているわけではなく、脳血管障害による後遺症を有する患者が増加していることを意味する。実際に平成 10・11 年度の厚生統計協会：国民生活基礎調査によれば 65 歳以上の寝たきり者は全国に 31 万 6 千人存在し、その原因として脳血管疾患は 37.9% と最も多かった⁶⁾。

最近の厚生労働省の推計によれば日本の総人口は 2006

年にピークを迎え、その後減少を続けていく。反面、年齢 65 歳以上の人口の絶対数は今後 100 年間近くあまり変わっていない、つまり 65 歳以上の人口の全体に占める比率は飛躍的に増大するという推計がなされている¹⁰⁾。脳血管障害はおおむね高齢者の病気であるから、一次予防が現状の状態である限り、今後脳卒中患者はけっして減ることはないのかもしれない。しかもその医療費や介護を支える若壮年者の負担がますます増加していくという危惧が現実的なものとなっていく。なかでも脳梗塞は脳卒中全体の 3 分の 2 を占め⁹⁾、増加してきている疾患である。この脳梗塞をいかに一次予防するかが最も大切な課題であろう。しかし、発症した脳梗塞をいかに軽い後遺症で終わらせるように治療していくかも、今後大きな課題となってくるだろう。

北海道大学大学院医学研究科 脳神経外科(受稿日 2004.8.13) [連絡先：〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科 脳神経外科 石川達哉] [Mailing address: Tatsuya ISHIKAWA, M.D., Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15-jo West 7-chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan]

急性期脳梗塞治療の変化

脳虚血の診断・治療はここ最近飛躍的な進歩を遂げてきた。特に急性期の治療の大切さに関して、Brain Attackのキャンペーンでみられるような、市民や救急医療に携わるスタッフの啓蒙や、Stroke Unitなど社会における医療基盤の整備、急性期リハビリへの加算や療養型病床の位置づけ、介護保険の導入、など社会における脳卒中の診療の分業化など、脳卒中医療をとりまく環境の変化は最近目覚ましいものがある²⁾²⁶⁾。

さらに脳梗塞をきちんと病態に基づいた病型分類を行い、それに応じた治療を選択できるようになってきたことは大きな進歩である³⁾。この進歩には超急性期に虚血の部位や障害の形態が判定できる diffusion weighted MRI, 脳循環の評価が可能な perfusion MRI, さらに血管病変の診断が可能な MR angiography, それらが1つの modality でできてしまう stroke MRI の進歩が最も寄与している²⁰⁾。また超音波検査や核医学検査法も急性期脳梗塞診断や病態の解明の必須手段となってきた。

絶対数の多い脳卒中患者の病態・治療には質の高い study design に基づいた多数の臨床研究が行われ、成果が発表されてきた。この中でも多数の良質な研究を統合したメタ解析の結果が最も質の高いエビデンスとして評価されている。現在、脳卒中は良質の evidence-based medicine が実践されている臨床分野である。数多くの臨床研究に分析に基づいた脳卒中ガイドラインも2004年の1月に発行され¹⁵⁾、これに基づいた標準化された治療が求められるようになってきている。これからもより多くの新しい知見が出てくるであろうが、それらをもとに個々の臨床医のレベルでもエビデンスに基づいた治療を常に知識を新たにし更新していくことが必要とされる。

病型分類と脳血栓症の多様性

発症3-6時間以内の脳虚血に関しては、残存脳血流の増加をめざした治療と therapeutic time window の拡大のための脳保護療法に分かれる。前者では、抗凝固作用のヘパリン、アルガトロバン、血栓溶解剤であるウロキナーゼ、抗血小板作用のオザグレール、後者ではエタラボンが、それぞれ保険適応に細かな縛りはあるものの使用可能になっている¹³⁾。

特に心原性脳塞栓症と一部のアテローム血栓性脳梗塞の急性期においては血栓溶解療法が劇的に効果をあげており、適応を誤らない限り、straightforward な治療であるといえる¹⁹⁾。また日本で行われた J-ACT と呼ばれる臨床研究の結果を踏まえ、近日中に tissue plasminogen activator (t-PA) が認可され、脳梗塞に適応認可となる可能性

Fig. 1 Diffusion-weighted MRIs of the patient with progressive stroke were shown. Images taken on the admission (upper) demonstrated high intensity lesion at the posterior limb of the right internal capsule. On the 2nd day after admission high intensity area was enlarged with progression of motor paresis (lower).

があり、静脈注射で効果があることから脳梗塞の急性期治療は大きく変化することが考えられる¹¹⁾。

ところでこういった治療薬物の保険適応には、単に「脳血栓症」と記載されているものがある。これは薬物の治験にあたって、心原性脳塞栓症と区別するために用いられた用語であろう。しかし現在、脳卒中の病態が細かく分類されている現実の中で、一体「脳血栓症」とは何をさすものであろうかという疑問が生じる。類似している用語として、NINDMの分類ではアテローム血栓性脳梗塞という概念があるが、それに完全に一致するものではない。アテローム血栓性脳梗塞は脳主幹動脈のアテローム血栓性変化を基盤として起こる病態と定義されており、その発症機序として、血栓性、血行力学性、塞栓性がある。また同じくNINDMの分類ではラクナ梗塞の範疇に入るものでも、穿通枝のアテローム血栓が関与して、脳血栓症と呼んでしかるべきものも存在する。ラクナ梗塞も高血圧性の要因の強いもの、アテローム血栓性の変化の強いもの、塞栓性変化が主体のもの多様であり、保険適応でくくられているような「脳血栓症」という病名は時代遅れの感が強い。この

Fig. 2 Schema demonstrating Rho kinase and effect of Fasudil was shown.
MLC: myosin light chain; MLCK: myosin light chain kinase.

ように現在の薬剤の保険適応で使われている用語は、現在の脳卒中診療と乖離がどんどん出てきているのも実情である。保険適応の柔軟な解釈・変更がなければ今後多くの患者や病院が不利益を被る事態にもつながりかねない。

脳梗塞の入院後進行と多角的治療

脳卒中に対するいろいろな啓蒙活動により、脳梗塞が早く覚知され、一刻も早く患者が医療機関を受診するようになった。この反面で脳梗塞患者の入院後の症状悪化、つまり progressing stroke が問題となっている。入院したときから、少なくとも治療を開始した時点から症状をそれ以上進行しないようにさせたいというのは医療者として切ない願いであるが、残念ながら脳梗塞の入院後悪化は全脳梗塞の9.3%を占めるといわれる。その頻度は心原性塞栓(13.1%)、アテローム血栓性脳梗塞(11.8%)、アテローム血栓性脳塞栓(8.2%)、ラクナ梗塞(4.5%)の順で低くなる²²⁾。脳梗塞の病型の中で最も症状が軽く、良性といわれているラクナ梗塞でも進行性の運動麻痺がある症例が多いとの報告もあり²⁴⁾、実際にそのような症例を経験し、治療に難渋することもしばしばである(Fig. 1)。脳梗塞の進行つまり progressing stroke の原因として血栓の進行(血流の悪化)、白血球の関与(炎症)、浮腫、一部の限られた症例であるが虚血再灌流が考えられている²⁴⁾。このため脳血流の増大を意図した単一の治療に抵抗して症状が悪化していく場合には、脳保護、抗炎症など、多角的な作用を持った治療を組み合わせしていくことも必要になり、実際にオザグレル

やアルガトロバン、エダラボン、ヘパリンなどの組み合わせは広く使われている¹⁴⁾。

最近動脈硬化領域において特に注目を集めている Rho kinase は血管平滑筋、血管内皮細胞、好中球や単球などの細胞内情報伝達の鍵となるキナーゼである¹²⁾(Fig. 2)。この Rho kinase を抑制することで脳虚血後の種々の障害に対して改善効果が示されることが知られている。塩酸ファスジルは蛋白リン酸化阻害剤として、これまで膜下出血後の脳血管攣縮予防として広く使われてきた薬物であり、その血管拡張作用・神経症状改善作用は広く知られている¹⁾²¹⁾。塩酸ファスジルは、その発売後 Rho kinase を抑制する作用が証明されてきた⁵⁾。つまり、平滑筋の収縮を抑え、微小循環を改善し、また白血球の遊走を抑え、抗炎症効果があるなどのいろいろな作用が動物実験で確認されており⁴⁾¹⁶⁻¹⁸⁾²⁵⁾²⁷⁾、今後の臨床応用が期待される。脳血栓症急性期を対象とした第2相臨床試験の結果ではその安全性と、推奨用量としてのファスジル120 mg/日との結論が発表されている²³⁾。その結果を踏まえ発症後48時間以内の脳血栓症患者を対象としたファスジル120 mg/日とプラセボを用いた有効性・安全性の二重盲検比較試験が実施された。発症1カ月後投与終了時(2週間後)の運動障害と発症1カ月後の日常生活動作障害の有意な症状の改善作用があったとの報告もあり²³⁾、これまでとは違った作用機序を有した薬物が脳梗塞の急性期に使用可能になる可能性があることは、脳梗塞急性期の治療選択の幅を広げる意味でたいへん重要なことである。

これからの新しい脳梗塞治療に必要なこと

これからの新しい脳梗塞治療に必要なことは、やはり治療にあたって明確なエビデンスがあることである。それに加え、そのエビデンスに基づいて、広く国内・国外で使用され、数多くの患者でその有用性がさらに証明されていくことが、より明確なエビデンスの形成につながってくる。それとは別に個々人の病態を常に考慮に入れてきめ細やかに治療をしていくことも必要であろう。最近クリニカルパスを中心とした医療の標準化は盛んにいわれているが、逆に tailor-made medicine といったアプローチが脚光を浴びていることも事実である。

また先に述べたように、急性期脳虚血とその進行についてはさまざまな要因がからみあっており、できればひとつの薬剤で多面的薬理作用が期待できることが望ましい。ただ選択肢が拡大したとはいえ、むやみに薬物の併用を行えばいいというものではない。GPC 包括医療時代となり、患者の予後を考えながらも、常に社会資源のコストを意識しなければならない時代において、病態に即した効率性の良い組み合わせを行っていくことは、今後の脳卒中診療においてぜひとも必要なことである。

今後いろいろな進歩により、さらに脳虚血急性期の治療の選択肢が増加していくであろう。その中で脳虚血患者を後遺症のない、あるいはなるべく軽い形で社会復帰させていけるような方策を考えていくことはわれわれ脳卒中に取り組んでいる医師の責務であろう。

文 献

- 1) Asano T, Ikegaki I, Satoh S, *et al*: Mechanism of action of a novel antivasospasm drug, HA1077. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 241: 1033-1040, 1987
- 2) 橋本洋一郎, 米原敏郎, 平野照之: 脳卒中診療システムとクリティカルパス. 脳と循環 8: 37-45, 2003
- 3) 平野照之, 橋本洋一郎: 病型別・年代別・性別頻度 (欧米, アジアとの比較) 急性期脳卒中の実態. 脳卒中データバンク, 小林祥泰 (編), 中山書店, 東京, 2003, pp16-17
- 4) Hitomi A, Satoh S, Ikegaki I, *et al*: Hemorheological abnormalities in experimental cerebral ischemia and effects of protein kinase inhibitor on blood fluidity. *Life Science* 67: 1929-1939, 2000
- 5) Ito K, Shimomura E, Iwanaga T, *et al*: Essential role of rho kinase in the Ca^{2+} sensitization of prostaglandin $F2\alpha$ -induced contraction of rabbit aortae. *J Physiol* 546: 823-836, 2003
- 6) 厚生統計協会: 平成 10・11 年度の国民生活基礎調査. <http://www.hws-kyokai.or.jp/>
- 7) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成 15 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai03/deth.html>
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成 11 年患者調査の概況. <http://www.mhlw.go.jp/index.html>
- 9) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成 14 年人口動態統計. <http://www.mhlw.go.jp/index.html>
- 10) 国立社会保障・人口問題研究所: 日本の将来推計人口 (平成 14 年 1 月推計). <http://www.ipss.go.jp/Japanese/newest02/newest02.html>
- 11) 峰松一夫, 山口武典, 端 和夫, ほか: 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する GMK-527 (アルテプラゼ) 静注療法臨床試験の結果 (抄録). 脳卒中 26: 139, 2004
- 12) Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, *et al*: Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 20: 2351-2358, 2000
- 13) 長田 乾: 通常治療の治療方法別頻度と経過・転帰の比較. 脳梗塞の実態. 脳卒中データバンク, 小林祥泰 (編), 中山書店, 東京, 2003, pp44-47
- 14) 野村栄一: 各種併用療法の実態—有効性と使い分け, 脳梗塞の実態. 脳卒中データバンク, 小林祥泰 (編), 中山書店, 東京, 2003, pp48-50
- 15) 脳卒中治療ガイドライン: 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信, 脳卒中合同ガイドライン委員会 (編集), 協和企画, 東京, 2004
- 16) Satoh S, Kobayashi T, Hitomi A, *et al*: Inhibition of neutrophil migration by a protein kinase inhibitor for the treatment of ischemic brain infarction. *Jpn J Pharmacol* 80: 41-48, 1999
- 17) Satoh S, Utsunomiya T, Tsurui K, *et al*: Pharmacological profile of hydroxy fasudil as a selective rho kinase inhibitor on ischemic brain damage. *Life Science* 69: 1441-1453, 2001
- 18) Satoh S, Ikegaki I, Suzuki Y, *et al*: Neuroprotective properties of a protein kinase inhibitor against ischaemia-induced neuronal damage in rats and gerbils *Br J Pharmacol* 118: 1592-1596, 1996
- 19) Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W: Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke. Present status (review) *Stroke* 34: 575-583, 2003
- 20) Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, *et al*: A standardized MRI stroke protocol: Comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30: 765-768, 1999
- 21) Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, *et al*: Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 76: 571-577, 1992
- 22) 嶋打正浩, 岡田 靖: 病型別に見た脳梗塞の入院後進行と入院後再発. 脳梗塞の実態. 脳卒中データバンク, 小林祥泰 (編), 中山書店, 東京, 2003, pp34-37
- 23) 渋谷正人: 脳血栓症急性期 (72 時間以内) に対するファスジルの有用性. 新薬と臨床 53: 222-232, 2004
- 24) Steinke W, Ley SC: Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke* 33: 1510-1516, 2002
- 25) Tushima Y, Satoh S, Ikegaki I, *et al*: A new model of cerebral microthrombosis in rats and the neuroprotective effect of a rho-kinase inhibitor. *Stroke* 31: 2245-2250, 2000
- 26) 豊田一則, 岡田 靖: 脳卒中救急医療システムのあり方. 脳と循環 8: 31-36, 2003
- 27) Tsuchiya M, Sako K, Yonemasu Y, *et al*: The effects of HA1077, a novel protein kinase inhibitor, on reductions of cerebral blood flow and glucose metabolism following acute and/or chronic bilateral carotid artery ligation in wistar rats. *Experimental Brain Research* 97: 233-238, 1993