

特集：脳卒中・循環器病を防ぐために**脳梗塞急性期治療**

山本 伸 昭

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学

(令和4年8月3日受付) (令和4年8月19日受理)

はじめに

本邦では、脳卒中は1年間に約30万人が発症し、有病者数は300万人ほどと推定されている。また、脳卒中のうち大部分を脳梗塞が占めている。介護保険を利用するに至った原因疾患でも認知症と並んで上位を占める疾患で、それらに伴い、脳卒中にかかる医療費も増加の一途をたどっている。このような状況を改善するためには、発症を予防することが最も重要で、生活習慣病の予防や治療が必要である。しかし発症した場合には、早期の治療介入によって、後遺症をできるだけ軽度にする必要がある。ここでは、標準的に行われている治療の概要と、われわれの取り組み、今後の展望を紹介する。

1. 脳梗塞とは

脳梗塞は脳を栄養する血管が閉塞して起こる疾患であるが、大きく分けて、微小血管閉塞性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓がある。脳梗塞の大きさ、閉塞した場所によってさまざまな症状を呈し、梗塞に陥った場合には麻痺、嚥下障害、構音障害、失語、空間無視、視野障害、感覚障害など多岐にわたる後遺症を残すことが多い疾患である。そのため、介護を要する状態になることが多く、介護保険を使用する原因疾患のうち認知症と並んで上位を占め、社会問題となっている。また、脳卒中診療にかかる医療費は年々増加し、1兆8000億円を超えるまでになっている。これらのことから、発症の予防、治療、発症後のサポート、リハビリテーションなどさまざまな取り組みが必要であると考えられている。

2. 微小血管閉塞性脳梗塞, アテローム血栓性脳梗塞

高血圧や糖尿病などの生活習慣病を基盤としたもの

として微小血管閉塞性、アテローム血栓性脳梗塞があるが、一部の原因を除く脳梗塞症すべてに使用できる recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA) の経静脈的投与が急性期治療の主役である。これによって、症状や予後の改善が認められることがある。また、再発や症状増悪の予防には抗血小板薬の投与が重要である。アスピリンは古くから最も用いられてきた薬剤であるが、その効果は脳梗塞だけでなく、虚血性心疾患などにも効果を示し、現在でもしばしば用いられている。一方で、アスピリンとクロピドグレルが比較された CAPRIE trial¹⁾ の結果から、クロピドグレルの有効性が示された。これらの薬剤が中心に使用されるが、薬剤の使用にかかわらず急性期脳梗塞患者では再発、症状の増悪がみられることがあり、それに伴って予後の悪化につながるケースもある。これを防ぐことが重要とされ、急性期 Dual antiplatelet therapy (DAPT) の有効性を示すための trial がこれまでに行われてきた^{2,3)}。それによって DAPT の有効性が示され、現在、急性期抗血小板療法はアスピリンとクロピドグレルが併用されるようになった。しかし、併用療法には注意が必要であり、漫然とした長期併用は出血性合併症を増加させるため、DAPT は急性期のみの併用にとどめるべきである⁴⁾。また、本邦でも2022年に、脳梗塞に対してもプラスグレルが使用可能になり、これまでクロピドグレル不応例 (Loss of function allele carrier) が問題となることがあったが⁵⁾、プラスグレルはその影響を受けにくい薬剤として今後期待される薬剤である。上述したように、アスピリンとクロピドグレルの併用は出血性合併症が懸念されるが、シロスタゾールとアスピリンもしくはクロピドグレルを併用した観察研究である CSPS.com が Publish され⁶⁾、その有用性と安全性が報告された。この中で、急性期での併用は有効性が示されなかったが、発症から2週間を経た時期からの併用は有意にイベント

発生率を低下させた。以上の結果から急性期はアスピリンとクロピドグレル（もしくはプラスグレル）を用いたDAPTを行い、亜急性期では、抗血小板薬単剤による治療が基本となるが、頭蓋内血管狭窄などが併存するような虚血性イベントが高リスクと考えられる患者にはシロスタゾールを併用することが望ましいと考えている。

3. 心原性脳塞栓症、脳主幹動脈閉塞

一方で、日本社会の高齢化に伴い心房細動の有病者数が増加し、心原性脳梗塞患者が増加していることが問題となっている。心原性脳梗塞では、ノックアウト型の脳梗塞発症形式を呈し、突然会話ができなくなったり、麻痺が出現したりするため、神経脱落症状が重症となる場合が多い。このような患者は、一刻も早く治療の必要があり、特に脳主幹動脈閉塞を認める場合にはrt-PAの投与や血管内治療での機械的血栓回収術が必要である。

2005年より本邦でもrt-PAの投与が可能になり、治療成績の向上は得られたが、脳主幹動脈が閉塞しているような血栓量が多い場合には、rt-PAの効果が低いことが明らかとなった^{7,8)}。これに関しては、実臨床でも経験する機会が多く、rt-PAを投与しても再開通が得られず、機械的血栓回収術が必要になることが多い。(図1) rt-PAの効果が限定的であったことから、脳主幹動脈閉塞に対しての血栓回収療術の有効性が検討され、その効果が非常に高いことが臨床研究で明らかとなってきた。2015年には、脳主幹動脈(内頸動脈、中大脳動脈本幹部)閉塞患者で、発症から6時間以内、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 6以上、National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) 6以上の患者に対する機械的血栓回収術の有効性が示された⁹⁾。この時に機械的血栓回収術のNumber needed to treat (NNT)は2.6と報告され、現在行われているあらゆる治療法の中でもトップクラスの治療であることが示された。発症早期の治療効果は明らかにされたが、発症から6時間以降の患者に対しての効果も検証されている。このTime windowの患者に対する機械的血栓回収術の有効性やrt-PA投与などのRandomized control trial(RCT)も行われ、それぞれの有効性が示されている¹⁰⁻¹³⁾。これらのTrialで重要であったのが画像診断であり、ペナンブラと呼ばれる低還流領域と梗塞巣のミスマッチ、MRIでのFluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)とDiffusion-Weighted Image (DWI)のミスマッチが治

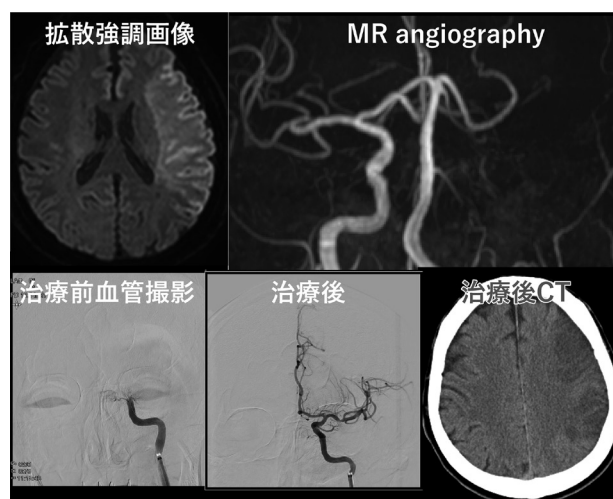


図1 左内頸動脈閉塞患者に対して機械的血栓回収術を施行した患者
rt-PA投与後すぐに血管撮影を行ったが、閉塞血管は再開通が得られておらず、血栓回収術を施行し、再開通が得られた。

療介入の可否決定に重要であった。つまり救済可能な領域が存在するかを術前に診断しておくことが重要である。海外ではRCTなどでも用いられていたソフトウェアであるiSchemaView RAPIDTMがしばしば脳梗塞診断に用いられているが、徳島大学病院でも2022年2月より使用可能となり、(図2)これを用いることによって上記の画像診断が定量的に可能になった。これに伴って、治療判断に迷うような患者の評価も可能となり、今後は治療を受けられる患者の増加と、それに伴って脳主幹動脈閉塞患者の予後改善が期待される。また、機械的血栓回収術の適応拡大のために、広範囲脳梗塞患者や末梢血管の閉塞患者、脳底動脈閉塞患者などに対するRCTも行われており、今後も拡大していく治療であると考えられる¹⁴⁾。

4. 治療の効率化

rt-PAや機械的血栓回収術は効果の高い治療法であるが、発症からできるだけ早く、またより多くの患者に治療を受けていただくことが重要である。院内整備としては、血栓回収センターでは、院内治療のFlowchartを作成し、来院から治療までの時間短縮のための努力をしている。また、それだけでなく、より多くの方に治療の恩恵を受けていただくために、市民啓発、救急隊、近隣施設、病院との連携が重要であると考えている。(図

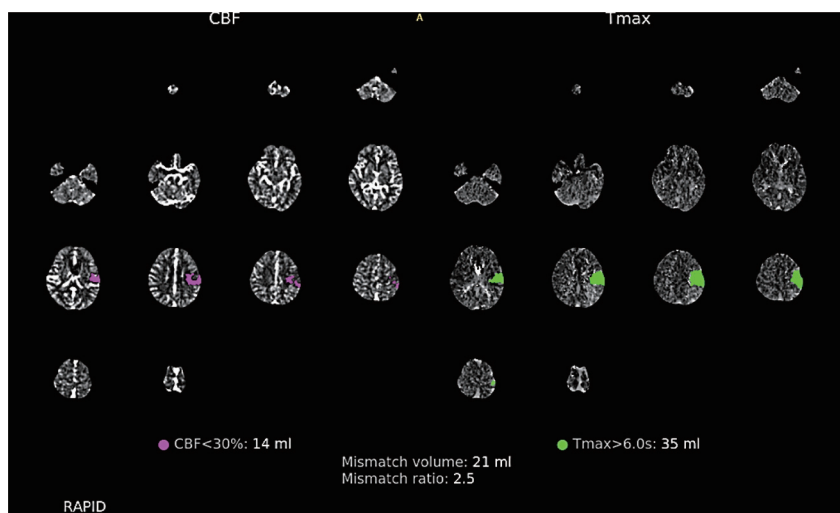


図2 左中大脳動脈の分枝閉塞患者（当院で行った iSchemaView RAPID_{TM} 解析結果）対側に比べて30%以上血流が低下した領域（CBF<30%）がピンク色で表示され、ペナブラ（還流の低下、Tmax>6秒）と考えられる領域が緑色で示され、その比が2.5で救済可能な領域が存在することがわかる。

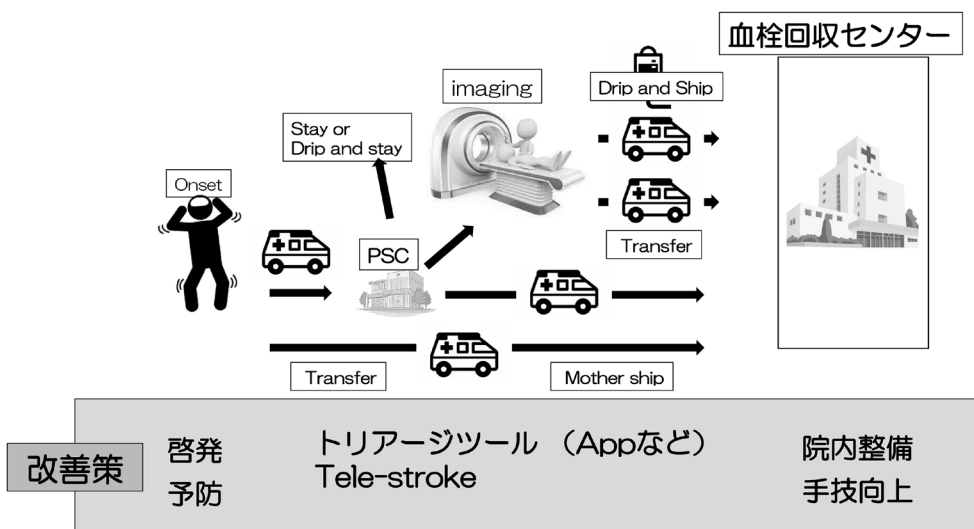


図3 脳卒中患者の搬送形態
脳卒中発症後、さまざまな形態で搬送され、発症場所からの近隣病院へ搬送され、診断がついた状態での搬送、症状のみで脳卒中と判断されて紹介搬送、rt-PAを投与されながらの搬送、発症場所からの直接搬送などが考えられる。それぞれの時間短縮を行うための改善策は、市民啓発、トリアージツールの使用、院内整備、手術手技の向上などが考えられる。

3) その一例としては、病院前スケールの使用である。脳主幹動脈閉塞が疑われる患者の選択を素早く行い、血栓回収ができる施設へ直接搬送することを可能にする試みである。現在、徳島大学病院ではField Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED) scaleを用いている。(図4) このスケールは脳主幹動脈

閉塞を予測するためのもので、他のさまざまなスケールに比べて簡便であり、左右の大脳半球症状を網羅しているため、感度特異度共に高いと考え、使用している¹⁵⁾。救急隊と脳卒中センターの医師が直接FAST-EDのやり取りを可能にするため、救急隊にタブレット端末を持っていただき、アプリケーションを用いて入力していた



図4 Join Triage : FAST-ED scale

き、直接 FAST-ED score を脳卒中センターに送っていただくようなシステムにしている。こうすることで、受け入れの可否などの判断がスムーズになり、また、効率的な搬送が徐々に行われるようになってきている。脳卒中センターではその score によって血栓溶解療法や血栓回収術の準備を来院前から、あらかじめ行うことが可能になり、さらに血栓回収までの時間短縮も可能になってきている。また、重症度の判定も同時に可能であるため、患者の搬送先を血栓回収センターにするべきか一次脳卒中センターでよいのかの判断もされるため、血栓回収センターのベッド確保にも役立つと考えられる。

5. おわりに

脳梗塞は、失語、空間無視、視野障害、麻痺、構音障害、嚥下障害、感覚障害などさまざまな後遺症を残す可能性があり、それに伴って、介護を要する可能性が高くなる。健康寿命の延伸が求められているが、今後さらに脳卒中患者は増加することが予想され、上述したような取り組みをさらに拡大していきたいと考えている。

Reference

- 1) CAPRIE steering committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.*, **348** : 1329-1339, 1996
- 2) Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., *et al.* : Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.*, **369** : 11-19, 2013
- 3) Johnston, S. C., Easton, J. D., Farrant, M., Barsan, W., *et al.* ; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators : Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.*, **379** : 215-225, 2018
- 4) Brown, D. L., Levine, D. A., Albright, K., Kapral, M. K., *et al.* ; American Heart Association Stroke Council : Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention : A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke.*, 2021 ; **52** : e468-e479
- 5) Hoshino, H., Toyoda, K., Omae, K., Ishida, N., *et al.* ; CSPS.com Trial Investigators : Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol With Aspirin or Clopidogrel : Subanalysis of the CSPS.com Trial. *Stroke.*, **52** : 3430-3439, 2021
- 6) Pan, Y., Chen, W., Xu, Y., Yi, X., *et al.* : Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.*, **135** : 21-33, 2017
- 7) Yamaguchi, T., Mori, E., Minematsu, K., Nakagawara, J., *et al.* ; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group : 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
- 8) Hirano, T., Sasaki, M., Mori, E., Minematsu, K., *et al.* ; Japan Alteplase Clinical Trial II Group :

- 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** : 2828-33, 2010
- 9) Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W., *et al.* ; HERMES collaborators : Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, **387** : 1723-1731, 2016
- 10) Thomalla, G., Simonsen, C. Z., Boutitie, F., Andersen, G., *et al.* ; WAKE-UP Investigators : MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*, **379** : 611-622, 2018
- 11) Campbell, B. C. V., Ma, H., Ringleb, P. A., Parsons, M. W., *et al.* ; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators : Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging : a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, **394** : 139-147, 2019
- 12) Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., *et al.* ; DAWN Trial Investigators : Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, **378** : 11-21, 2018
- 13) Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., *et al.* ; DEFUSE 3 Investigators : Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*, **378** : 708-718, 2018
- 14) Yoshimura, S., Sakai, N., Yamagami, H., Uchida, K., *et al.* : Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*, **386** : 1303-1313, 2022
- 15) Lima, F. O., Silva, G. S., Furie, K. L., Frankel, M. R., *et al.* : Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination : A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*, **47** : 1997-2002, 2016

Treatment for patients with acute ischemic stroke

Nobuaki Yamamoto

Department of Clinical neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The number of patients who develop acute ischemic stroke (AIS) increases year after year. Accordingly, the number of patients with disability also goes on increasing. This situation affects increment of medical expense in Japan. Therefore, managing the stroke patients is the urgent need. Recently, antiplatelet therapy and mechanical thrombectomy have been advanced, rapidly. Dual antiplatelet therapy for minor stroke patients during acute phase was reported to be effective to reduce neurological deterioration and recurrence. Furthermore, the evidence of mechanical thrombectomy by stent retrievers and aspiration catheters for large vessel occlusion, indicating internal carotid artery and/or middle cerebral artery occlusion, was established several years ago. This advancement of medicine might be helpful to manage the AIS patients. However, we suppose that it is not only important to advance medicine, but also make better system to treat AIS patients. First, developmental education to the people is needed to prevent AIS development and call emergency services as soon as possible after onset. Second, to make efficient emergency transport system is thought to be important to shorten the duration between onset and beginning of treatment. To achieve this objective, we have used application, named JOIN, to contact emergency services directly. Lastly, we made protocol in hospital for shortening time from door to treatment. Because increment of the number of AIS patients has tendency to increase for some time in the future, continuing to try described above might be needed.

Key words : acute ischemic stroke, mechanical thrombectomy, antiplatelet, protocol of stroke treatment