

脳梗塞急性期医療の現状と今後の展望

木村 和美

はじめに

米国では、急性期脳梗塞の治療薬として遺伝子組み替え組織プラスミノゲン (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) がFDAによって認可された後、ブレインアタックの名の下に、「脳卒中は救急医療である」との国民への啓発に力が注がれている。また、近年、脳卒中専門病棟 (SU) での治療が脳卒中死亡率を低下させ、家族復帰率を改善し、入院期間を短縮できることが明らかにされた。SUとは、脳卒中患者を一病棟に集約し、脳卒中専門医、看護師、リハビリテーション職種、嚥下対策、感染症対策などのチーム医療の一貫した医療を実施するものである。脳卒中は、「治らない時代」から、「治せる時代」へと大きく変貌しつつある。

わが国は、現在、未曾有の高齢化社会を迎えている。脳卒中患者はますます増加し、2020年には、300万人に到達すると予想されている。現在、寝たきり高齢者の約4割は脳卒中が原因であり、さらに65歳以上の医療費のトップは脳卒中で、わが国も脳卒中の医療に真剣に取り組む時期に直面している。脳卒中に対する一次予防および二次予防を進めること、さらに脳卒中を発症した患者の社会復帰できる様に医療を提供することは脳卒中医療に携わる医療従事者にとって言うまでもないことである。

脳卒中診療の水準向上のためには、従来の死亡者・患者数調査のみでは不十分で、診療体制や治療内容などを含む詳細を把握する必要がある。では、わが国の脳卒中医療の実態はどうであろう。実は、全国規模での脳卒中の実態に関する基礎データがなく、どの点に問題があるの

かが明確でなかった。そこで、我が国の脳卒中診療の基礎データを得ることを目的として、厚生省厚生科学研究事業による「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」の班が組織され (主任研究者: 山口武典)、1999年から2001年にかけて、脳梗塞患者の発症、来院および入院の状況、病型、診療体制、急性期治療、転帰や死亡率、および、平均在院日数を前向きに調査を行なった^{1)~3)}。その概要について述べ、現在の脳梗塞医療の問題点を挙げ、今後の展望について述べたい。

I 脳梗塞急性期医療の実態

1 調査方法

平成10年度に実施した第一次全国調査に基づき^{1),2)}、発症7日以内の脳梗塞の入院例が年間50例以上ある施設を全国より156施設選択し、平成11年5月1日から平成12年4月30日までの1年間に発症7日以内に入院した急性期脳梗塞例を連続的に登録した。17,728の調査表が回収され、基準不適合例を除いた後、16,922例の解析を行った。

2 結果

1) 年齢と性差

平均年齢は70.6歳 (中央値71) で、男性は68.7歳 (中央値69)、女性は73.6歳 (中央値75) と女性の方が高齢であった ($p < 0.0001$)。男性は61.3%、女性は38.7%と男性の方が多かった。年齢層別に解析すると、85歳までは、男性が多いが、86歳以上では逆に女性の方が多かった。

2) 発症時間帯と発症場所

発症時間帯は活動時43.7%, 安静時33.8%, 就寝時13.1%であった。発症場所は, 多くは自宅78.7%であり, 外出先9.5%, 職場4.2%は少なかった。このことから, 家庭での脳卒中発症時の対処法の教育が大切であろう。

3) 来院までの時間と救急車使用の有無

発症から3時間以内に来院した患者は全体の36.8%, 6時間以内に来院した患者は49.5%であった。救急車は全体では43.4%で使用された。来院時間を, 発症6時間以内か否かで検討すると, 6時間以内に来院した患者の63.5%が救急車を使用していたが, 6時間以降の来院では27.9%であった。

4) 発症時の症候

運動麻痺70.6%, 言語障害45.8%, 歩行障害36.7%, 意識障害25.3%, 感覚障害15.3%, めまい8.6%, 視覚障害4.4%, 頭痛3.5%であった。

5) 入院病棟

入院の多くは一般病棟で, 集中治療室への入院は18.8%と少なかった。

6) 臨床病型

臨床病型は, ラクナ梗塞36.3%, アテローム血栓性脳梗塞31.1%, 心原性脳塞栓症20.4%, その他の脳梗塞5.7%, TIA 6.4%であった。国立循環器病センターにおけるラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の割合は, 78~91年は40%と28%であるが, 今回の研究では17%と23%であり, 両者の比率は逆転していた。食事を含めた生活習慣の西洋化が, ラクナ梗塞の減少に関係しているのであろう。

7) 入院時の National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score

入院時の NIHSS score は, 中央値 5, 平均 8.0 ± 7.9 であった。NIHSS score は, ラクナ梗塞が一番低値であった。心原性脳塞栓は,

NIHSS score が低値から高値まで幅広い分布であった。

8) 危険因子

動脈硬化の危険因子は, 高血圧60.9%, 糖尿病24.3%, 高脂血症16.8%, 喫煙17.5%であった。関東・近畿で高脂血症が多い傾向にあった。心房細動は20.8%あり諸外国の報告と比べ高値であった。わが国では, 心房細動に対する一次予防(抗凝固療法)が重要であろう。

9) 急性期治療

超急性期の血栓溶解療法は, 全体の2.5%であった。外科的治療は1.6%であった。発症7日以内の治療は, ヘパリン16.3%, アスピリン10.3%, チクロピジン14.1%, オザグレネルナトリウム48.7%, アルガトロバン20.5%であった。地域で使用頻度に差が見られた。

10) 退院時転帰と退院先

退院時の転帰は modified Rankin Scale で判定し, 全く障害なし (Score 0) 18.5%, 問題となる障害なし (Score 1) 28.8%, 軽度の障害 (Score 2) 13.3%, 中等度の障害 (Score 3) 8.3%, 比較的高度の障害 (Score 4) 14.4%, 高度の障害 (Score 5) 9.5%, および, 死亡7.0%であった。退院先は, 63.9%が自宅で, リハビリテーション病院への転院は24.9%であった。平均在院日数は, 35.0日であった。

以上まとめると, 1) 脳梗塞の多くは自宅で発症し, 約半数が発症後6時間以内に来院していた。2) 発症時の主な神経症候は, 運動麻痺, 言語障害, 歩行障害, 意識障害であった。これらの神経症候を脳卒中の発作であると認識し, 発症時にいかに対応するかについて市民教育を行ない, 啓発に努めることが, 入院までの時間を短縮することとなろう。3) 血栓溶解薬の使用された患者は2.5%と少なく, わが国における脳梗塞の主な治療法とはなっていない。4) わが国の脳梗塞患者の約半数は, ADL 自立し

帰宅しており、死亡率も約7%以下と低い。5) 脳梗塞患者の約2割は心房細動を合併していた。

3 心房細動患者の解析

今回の研究により、心房細動患者が脳梗塞患者の約5分の1もあり驚かされた。心房細動を伴う脳梗塞は、重症が多く、転帰が不良であることが言われている。そこで、心房細動患者と非心房細動患者で、サブ解析を行った⁴⁾。その結果をまとめると以下ようになる。心房細動患者は、非心房細動患者より高齢であった。年齢の上昇とともに脳梗塞患者の心房細動の占める割合は上昇していた。心房細動患者の脳梗塞は、活動時発症が多く、医療機関への受診が早く、救急車の使用も高率であった。発症時の症状は、意識障害、運動麻痺、言語障害、視覚障害、痙攣が非心房細動患者に比べ高率であった。心房細動患者の入院時のNIHSS scoreは、低値から高値まで幅広い分布を示し、非心房細動患者に比べ高値であった。心房細動患者の責任病巣は、内頸動脈系に多かった。急性期治療では、心房細動患者全体の8.6%の患者に血栓溶解療法が行われヘパリンが多く使われていた。心房細動患者の転帰は不良で死亡率16.4%で

(%)

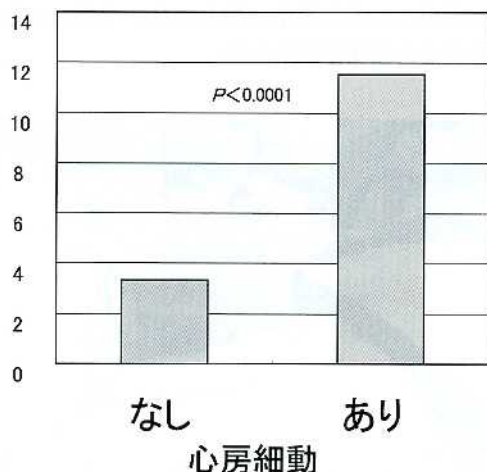


Fig. 1. 心房細動と非心房細動患者の発症28日以内の死亡率 (15831例)

あった (Fig. 1)。退院後の心房細動患者の累積1年死亡率は13.1%で、非心房細動患者 (5.7%) より高値であり、その死亡原因として脳卒中、心臓病、肺炎が多かった。

今回の解析により心房細動を伴う脳梗塞患者は、発症時より重篤で転帰不良例が多く死亡率も高いことが明白となった。心房細動は、60歳以上の高齢者には2~10%と高率にみられ、また、一般の循環器内科外来の13人に1人に有していると言われている。特に、今後、高齢化社会を向かえ、さらに心房細動の患者が増加することが予想される。ゆえに、脳梗塞の発症を少しでも減少させるためには、塞栓症発症の一次予防 (抗凝血薬療法) に力を入れることが急務であると考えられる。

II 脳梗塞の治療

1 変貌する脳梗塞治療

脳卒中の診断と治療の進歩について脳卒中は長い間、発症すると治せない、治らない病気であると考えられてきた。特に脳梗塞に対する積極的治療は1980年代まで皆無に近く、全身管理、輸液、抗浮腫薬投与などに限られており、治療によりその後の自然経過が大きく変わることはほとんどなかった。1970年代に入ると、CT scanの出現により脳出血は確実に診断可能となり、脳出血に対する外科治療はめざましく進歩した。一方でCT scanでは、発症後数時間では診断できず脳梗塞を診断可能な半日~一日ではすでに脳虚血は完成しており、「脳梗塞は診断できても治療はできない」疾患と考えられてきた。しかしながら1990年代より始まった脳梗塞に対する診断技術の発達、特に拡散強調画像MRIの出現により、超急性期脳梗塞の虚血部位の描出が迅速に可能となった。診断技術のめざましい進歩に比べて大きく遅れをとっていた治療も、1990年代に入ると新たな局面をむかえた。はじめに述べたように、遺伝子組換え型組織プラスミノゲンアクチペーター (rt-PA) を用いた血栓溶解療法登場は脳梗塞超急性期治療を大きく変えた。1995年に米国の多施

設共同研究チームが発症後3時間以内の脳梗塞に対するrt-PA静注が、患者の転帰を改善するという結果を示した。rt-PAにより脳梗塞もついに、「治せる病気」へと変貌した。しかしながら、日本においては、rt-PA静注療法は、平成17年10月11日よりやっと厚生労働省が認可し、使用できるようになった。実は、rt-PA静注に関しては、非常に残念な経緯がある。1990年に、山口らによる日本におけるrt-PA静注療法の治験が行われ、その有効性が示された。当時は、わが国は、rt-PA静注療法の先駆けであり、脳梗塞急性期医療に関しては、欧米諸国がわが国を追随していた。ところが、rt-PAの使用に関する特許の問題で、わが国はアメリカに裁判で負け、わが国ではrt-PAが使用できなくなった。その後、アメリカが1995年に、大規模臨床試験によりrt-PA静注療法の有用性を示し、世界の脳梗塞急性期医療の先端を行くようになったのである。現在では、rt-PAは世界の多くの国で使用可能となり、わが国の脳梗塞急性期医療は、遠く遅れをとっている。私は、アメリカの医療戦略にわが国は見事に負けたと思っている。現在、医療においてアメリカのエビデンスを日本の医療にそのまま受け入れているところがある。なげかわしいことである。ぜひ、日本人のための日本人によるエビデンスを作成し医療を行うことが大事である常思う。

2 わが国の脳梗塞急性期の治療の実態

全国調査の脳梗塞急性期の実態調査により、チクロピジン、ウロキナーゼ、ヘパリンの使用頻度に地域差が大きく、画一されていないことが明確となった。この原因は、薬剤の有効性を示すエビデンスのレベルが低いことが挙げられるであろう。2004年に、日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会の5学会と厚生労働省の脳梗塞・脳出血・クモ膜下出血の3研究班の合同委員会として、脳卒中治療ガイドラインが作成された。この中で、脳梗塞急性

期治療の強く推奨されるグレードAは、t-PAの静脈内投与とアスピリンの発症48時間以内投与のみである。脳梗塞急性期治療法の病院間および地域間格差の是正には、大規模試験により現在使用されている薬剤の有効性の明確なエビデンスを示し、治療ガイドライン作成することが最も大切であろう。早急に現在使用されている脳梗塞治療薬剤のエビデンスを明確にすることを期待している。

3 当院で施行している特殊治療

1) 局所脳低温療法

近年、脳梗塞重症例に対する脳保護作用を目的とした局所脳低温療法が試みられている。1989年頭部外傷モデルで低体温が強力な脳保護効果を有することが実験的検討で報告されてから、臨床でもその試みがはじめられている。脳梗塞急性期症例（心原性脳塞栓症・主幹動脈閉塞症例）に対し、予め5℃に冷却しておいた局所冷却装置（頭部用）をSCU入室後、直ちに装着して頭部の冷却を7日間継続する（Fig. 2）。冷却期間は発症から3日間は冷却帯を5℃に設定する。4日目より復温を開始し、局所冷却装置の設定温度を一日5℃ずつ上昇させ、20℃で終了とする。当科では、心原性脳塞栓症・主幹動脈閉塞症例に対し局所脳低温療法を実施し、その安全性を検討している。局所脳低温療法の治療効果に関しては、今後のさらなる検証の結果が待たれる。



Fig. 2. 局所脳低温療法

2) 超選択的経動脈的血栓溶解療法

超選択的経動脈的血栓溶解療法は、まず脳血管造影閉塞血管を確認し、超選択的カテーテルを用いてその先端を脳動脈の血栓部位まで到達させて血栓表面または血栓内に直接ウロキナーゼを投与する治療法である⁵⁾。最近では、薬剤の使用なく、血栓の部位でバルーンを膨らませて、直接、血栓を破碎する方法も行っている。この方法は、薬剤を使用しないため致死性的出血性合併症の頻度を少なくするのではないかと考えている。t-PAの静脈内投与により再開通現象が得られなかった場合、バルーンを用いた超選択的経動脈的血栓溶解療法を加えることが、より患者の転帰を改善させてことが期待できる。

III 脳卒中医療の今後の展開

治療に関しては、まずは、t-PAの静脈内投与の厚生労働省よりの認可の早期承認を期待する。それと、欧米ではおおくの臨床試験が行われているが、やはり、日本人のための日本人による大規模臨床試験が大切であろう。川崎医科大学には、昨年6月より脳卒中センターが開設されたが、わが国には、本当の意味で機能している脳卒中センターは少なく、まだまだ不十分

である。ぜひ、t-PAの静脈内投与が患者の到着後すみやかに行われる施設の充実が望まれる。また、市民の脳卒中の症状や発症時の対処法などの知識が、未だ不十分であり、啓発活動も重要である。マスコミ、消防隊を含めた政治的取り組みも必要であろう。川崎医科大は、日本脳卒中協会岡山県支部に指定されており、今年の11月に第1回岡山脳卒中市民公開講座を開催する予定である。今後、川崎医科大が岡山の脳卒中医療に担う役割はますます大きくなると思う。

おわりに

脳卒中超急性期医療の現状と治療法について概説した。t-PAの静脈内投与が、やっと認可された。日本においても、本当の意味のBRAIN ATTACKの時代を迎えたのである。今年が、わが国の脳卒中の歴史的な年となった。しかし、まだまだ脳に対する治療法は、確立された治療法が少なく、今後の発展が期待される。最も重要なことは、脳卒中は、脳卒中専門医が診療に当たり、さらに、地域の脳卒中医療の体制作り、院内でのStroke Unitの構築、チーム医療の確立が大切である。

文 献

- 1) Kazumi Kimura, Seiji Kazui, Kazuo Minematsu, et al. Hospital-based Prospective Registration of Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Japan. *J stroke and cerebrovasc* 13 ; 1-111, 2004
- 2) Kazumi Kimura, Seiji Kazui, Kazuo Minematsu, et al ; for the Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC). Analysis of 16, 922 patients with acute ischemic stroke and TIA in Japan Hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 18 ; 47-56, 2004
- 3) Kazumi Kimura, Kazuo Minematsu, Seiji Kazui, et al. Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC). Mortality and cause of death after hospital discharge in 10, 981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2005 ; 19 : 171-178
- 4) Kazumi Kimura, Kazuo Minematsu, Takenori Yamaguchi. for Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration ; J-MUSIC Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15, 831 patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 679-683
- 5) Takeshi Inoue, Kazumi Kimura, Kazuo Minematsu, et al ; for the Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC) A Case-Control Analysis of Intra-arterial Urokinase Thrombolysis in Acute Cardioembolic Stroke *Cerebrovasc Dis* 19, 225-228, 2005