



モーニングセミナーから

## アテローム血栓性脳梗塞超急性期治療

堀川 有希子<sup>1,2,3</sup> 大槻 俊輔<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部附属病院 総合医学教育研修センター, <sup>2</sup>脳卒中センター, <sup>3</sup>現腎臓内科

Thrombolytic therapy and subsequent secondary prevention  
against atherothrombotic brain infarction.

Yukiko Horikawa and Toshiho Ohtsuki

Stroke Centre, Kindai University Hospital

### 抄 録

症例は56歳男性。突然左手足の不全麻痺、呂律困難が出現し妻運転の自家用車での来院となった。神経診察では瞳孔右2mm 左2.5mm と左右差あり、Barre 試験左回内くぼみ手肘落ち10秒で5cm 下垂、Mingazzini 試験左下肢動揺して5秒で5cm 下垂、指鼻試験左拙劣運動分解あり、回内回外試験左拙劣、膝かかと試験左拙劣、触覚左下肢低下、構音障害軽度認め、NIHSS スコア7であった。急性発症で小脳性または感覚性協調運動障害を伴った錐体路症状、解離性感覚障害、右不全型ホルネル現象を示す脳卒中を疑い、病変は橋中下部右側もしくは延髄右内側、腹側から背側への病変を考え頭部CT 検査を施行したが、延髄、橋下部右内側に明らかな病変は認めなかった。血液検査結果を確認しrt-PA による血栓溶解療法の適応と判断した。禁忌項目に該当しないことを確認し、発症から63分後にrt-PA 投与開始となった。rt-PA 直後より活性化酸素消去薬にて神経保護を期待し麻痺改善を目指した。投与中のNIHSS スコアは投与開始時で7、15分時点2、30分時点0、以降0を維持し劇的改善を得た。再灌流を確認するためrt-PA 投与終了直後にMRI 検査を実施した。MRA で脳底動脈に50%の狭窄残存認めたが、閉塞した部位が再灌流したのではないかと考えた。以上より脳底動脈を責任血管とするアテローム血栓性脳梗塞、虚血病変は脳幹と診断した。rt-PA 投与終了後24時間経過してから、急性期再発予防治療を開始し入院から1週間後に完全寛解、独歩退院となり現在当院外来に定期受診されている。

**Key words :** recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA), アテローム血栓性脳梗塞, 抗動脈硬化治療

### はじめに

脳卒中は、戦後わが国では永らく頭部画像診断が進歩するまで死因の第1位であり、有効な治療法が乏しい疾患領域であった。だが、頭部CTやMRIの進歩、そして高血圧をはじめとする発症危険因子の管理の向上により脳卒中の死亡率は劇的に減少した。しかしながら依然なお本邦における脳血管疾患の死亡数は悪性新生物、心疾患、肺炎に次ぐ第4位である。本邦の平均在院日数は減少しているが、平成26年患者調査によると、脳血管疾患患者全体の平均在院日数は89.5日と長く、医療保険での経済的負担

は大きい。また、高齢社会に突入し、死亡率は軽減したが発症率は微増しており、後遺症を残して救命される患者数が年々増加している。

また、脳卒中は介護の大きな原因疾患となっている。平成28年国民生活基礎調査によると、介護が必要となった原因疾患では、脳卒中は16.6%を占め、認知症18.0%に次ぐ第2位である。特に要介護者においては、原因が脳卒中の割合は高く、要介護4では23.1%、要介護5では30.8%であり、未だ脳卒中は一命をとりとめても後遺症に苦しむ患者が多いことを如実に示す。そのため、脳卒中は介護保険の負担が大きいことに加え、現在介護離職が大きな社会問

題へと発展している。

脳梗塞治療は「Time is brain.」と言われるように、時間との勝負であり、速やかに診断、治療を開始しなければならない。理由として、脳は常に血流によるブドウ糖と酸素を必要とし、備蓄をしていないため、脳血流が途絶えると、脳機能が急停止する。そして脆弱である神経細胞は短時間で細胞死に至り、再生による修復はほとんどないからである。

本邦では2012年8月以降、rt-PA 静注による血栓溶解療法の適応時間が脳梗塞発症3時間以内から4.5時間以内に延長され、より多くの患者がrt-PAによる治療を受けることができるようになった<sup>1</sup>。しかし、実際の臨床現場では、脳梗塞発症2時間以内の医療機関受診例は脳梗塞全体の30%程度にすぎず、rt-PA 静注療法の施行例は、脳梗塞発症全体の2-3%に留まっているのが現状である<sup>2</sup>。今回アテローム血栓性脳梗塞超急性期に対し、病歴と診察、CT画像で診断し、迅速にrt-PA 経静脈の血栓溶解療法を行い、神経症状が劇的改善し、その後アテローム血栓症の発症危険因子管理を行い、完治および復職させることができた症例を経験したので報告する。

症例：56歳男性

主訴：左手足が動かない

現病歴：生来健康でフランス料理のシェフで連日勤務されていた。20XX年5月X日仕事を終え、帰宅の準備をしていた。急に左手足が重くなり、座ると左足が前に出せず、靴紐が両手で結べなくなった。看護師である妻と知人医師に電話し呂律が回らず脳卒中を指摘された。この時午前4時12分であった。4時56分に妻運転の自家用車で当院に来院した。車中一旦左上下肢の脱力が軽度改善するも、到着前に左手足の感覚が鈍くなり、腕や指にうまく力が入りにくかった。頭痛、二重視は認めなかった。

既往歴：高血圧（オルメテック OD錠40mg 2錠、アムロジン OD錠5mg 1錠）、糖尿病（ジャヌビア錠50mg 1錠、スーグラ錠50mg 1錠、ヒューマリンN 40仕事前40単位、就寝前40単位皮下注射）、脂質異常症（リバロ錠2mg 1錠）

家族歴：冠動脈疾患や脳卒中等なし

生活歴：飲酒業務上ワイン少々、喫煙40本×30年

身体理学所見：身長173cm 体重95kg、体温36.3℃、血圧139/93mmHg、脈拍84/分整脈、呼吸数18/分であった。眼瞼結膜蒼白や眼球結膜黄染はなかった。頸静脈怒張および頸部血管雑音認めず、また心音整音、心雑音聴取せず、呼吸清音ラ音聴取しなかった。腹部軽度膨隆かつ軟であった。下腿浮腫なく、左右足背動脈触知良好であった。

神経診察：意識清明開眼、眼球正中、眼裂左右差なかったが瞳孔右2mm 左2.5mmと左右差あり、対光反射は直接間接とも俊敏かつ完全、眼球運動制限や眼振なく、視野欠損はなかった。顔面鼻唇溝から額まで左右差なく、提舌正中であった。Barre 試験左回内くぼみ手肘落ち10秒で5cm 下垂、Mingazzini 試験左下肢動揺して5秒で5cm 下垂、指鼻試験左拙劣運動分解あり、回内回外試験左拙劣、膝かかと試験左拙劣であった。また、触覚左下肢低下していたが、痛覚と温度覚は左右差なかった。また、構音障害軽度認めたが、呼称復唱言語理解良好であり、半側空間無視や消去現象も観察されなかった。以上、NIHSS スコア7であった。

診断と治療の経過：上記から急性発症で小脳性または感覚性協調運動障害を伴った錐体路症状、解離性感覚障害、右不全型ホルネル現象を示す脳卒中を疑い、病変は脳幹橋中下部右側もしくは延髄右内側、腹側から背側への病変を考えた。また心電図は洞調律であり心筋虚血性変化はなかった。胸部レントゲンでは、大動脈弓や心陰影に特記すべき拡張や突出等の異常所見認めなかった。脳卒中ガイドライン2015追補2017対応版と照らし合わせ rt-PA の適応のチェックリスト（表1）の確認を行い、アルテプラゼ血栓溶解療法のインフォームドコンセントを開始した<sup>1</sup>。

同時進行で頭部CT 検査施行した（図1）。病変は延髄もしくは橋下部右内側と考えられたが、延髄、橋ともに明らかな高吸収域や低吸収域の病変は認めなかった。体重とバイタルサイン、神経学的所見再評価をし、アルテプラゼ薬剤準備を開始した。採血後25分で得られた血液検査結果を表2に示す。血小板、腎機能、血糖値、アミラーゼ、凝固ともに異常値を認めず rt-PA アルテプラゼ静脈投与による血栓溶解療法の適応と判断した。

表1 rt-PA療法の禁忌項目（1項目でも当てはまる場合は適応外）<sup>1</sup>

<p><b>a. 画像検査</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> 頭部CT写真で広範な早期虚血性変化</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 頭部CT/MRI上の圧排所見(正中偏位)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 頭部CT/MRIで出血性梗塞・くも膜下出血がある</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 胸部大動脈解離が疑われ、除外できない場合。</li> </ul> <p><b>b. 既往歴</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> 非外傷性頭蓋内出血(脳内出血、くも膜下出血のこと)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1か月以内の脳梗塞(TIAは含まない)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 3か月以内の重篤な頭部/背髄の外傷あるいは手術</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 21日以内の消化管あるいは尿路出血</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 治療薬rt-PAの過敏症</li> </ul>	<p><b>c. 臨床所見</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> くも膜下出血が疑われる</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 出血の合併(頭蓋内出血、消化管・尿路・後腹膜出血、喀血)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 収縮期血圧が<sup>1</sup>185mmHg以上である</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 拡張期血圧が<sup>1</sup>110mmHg以上である</li> </ul> <p><b>d. 血液検査</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> 血糖値異常(50mg/dl未満または400mg/dl以上)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 血小板<math>10^4/\text{mm}^3</math>以下</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> PT-INRが1.7を超える</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> APTTが延長 (前値の1.5倍以上めやすとして40秒を超える)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 重篤な肝障害(AST/ALT 300以上測定)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 急性膵炎(アミラーゼ値異常値)</li> </ul>
---	---

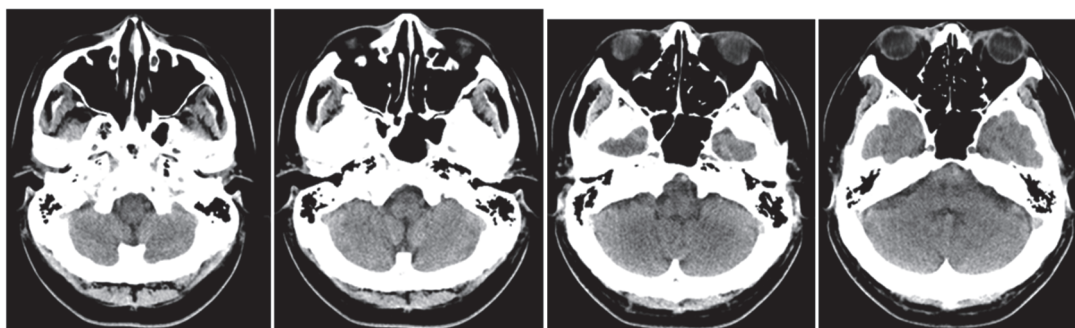


図1 画像所見 CT 来院30分後

延髄、橋ともに明らかな高吸収域や低吸収域の病変は認めなかった。

表2 来院時血液検査所見 40分後(採血後25分)

<b>【血球算定】</b>		<b>【血液生化学】</b>		<b>【凝固】</b>	
WBC	7200 / $\mu\text{L}$	CRP	0.037 mg/dL	PT(sec)	11.1 sec
RBC	$496 \times 10^4 / \mu\text{L}$	Na	138 mmol/L	PT(%)	110.4 %
HGB	15.7 g/dL	K	3.8 mmol/L	PT(INR)	0.96
HCT	45.2 %	Cl	103 mmol/L	APTT(sec)	24.9 sec
MCV	91.1 fL	BUN	18 mg/dL	APTT(cont)	29.0 sec
MCH	31.7 pg	Crea	0.99 mg/dL		
MCHC	34.7 %	eGFR	62		
PLT	$20.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$	TP	6.5 g/dL	<b>【感染症】</b>	
		T-bil	0.3 mg/dL	HBs抗原	(-)
		GOT	20 U/L	HCV抗体	(-)
		GPT	23 U/L	梅毒定性 RPR	(-)
		AMY	36 U/L	梅毒定量 TPAb	(-)
		LDH	191 U/L		
		CPK	206 U/L		
		GLU	122 mg/dL		

rt-PAの適応基準は発症から4.5時間の全ての虚血性脳血管障害患者であり、発症後4.5時間を超える場合や4.5時間以内でも表1の禁忌項目1項目でも該当すれば推奨されない。適応から逸脱したアルテプラゼ投与は出血や死亡の危険性を高めるから

である<sup>1</sup>。またrt-PAの禁忌項目として、画像検査で広範な早期虚血性変化、圧排所見、出血性梗塞がないこと、胸部大動脈解離がないことを確認した。既往歴は非外傷性頭蓋内出血、脳梗塞、外傷や出血、消化管や尿路出血、手術、rt-PAの過敏症がないこ

とを確認した。臨床所見では、くも膜下出血、出血の合併、収縮期血圧180mmHg、拡張期血圧110mmHg以上でないことを経過中確認した。血液検査では血糖、血小板、凝固、肝腎機能障害、アミラーゼの異常がないことを確認した。以上より絶対的適応と判断し、インフォームドコンセント、投与量の再確認後にアルテプラゼを溶解した。発症から63分後投与開始となった。用量は0.6mg/kgで、10%急速投与し残りを1時間で持続静脈投与した。また、rt-PA直後より脳虚血再灌流時に発生する活性酸素消去薬としてラジカット30mgにて神経保護を期待し麻痺改善を目指した。

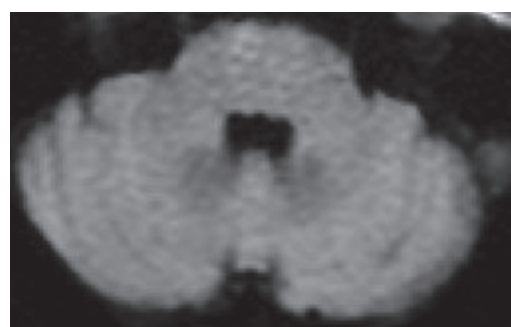
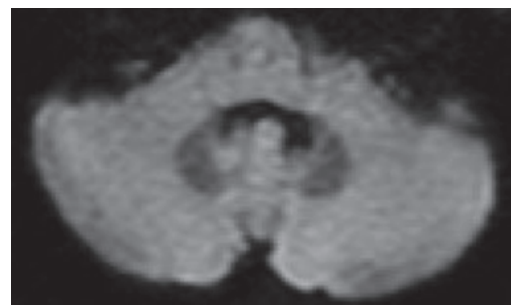
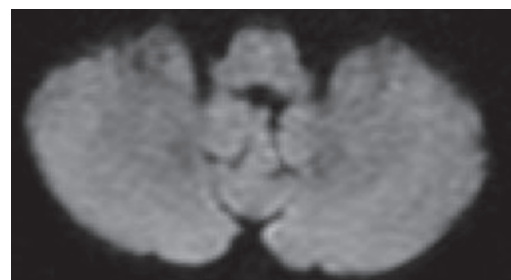
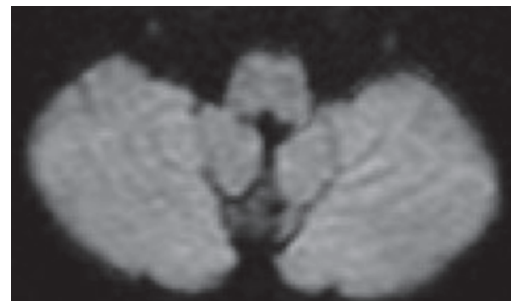
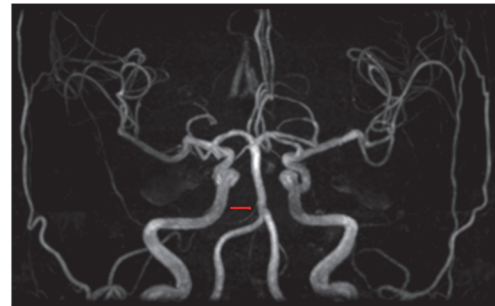
投与中のNIHSSスコアは投与開始時で7であったが、顔面麻痺、運動失調、感覚障害、構音障害の項目がなくなり15分時点2、更に30分時点0と上肢の運動(左)、下肢の運動(左)の項目も改善し、45分および60分時点でも0を維持し、劇的改善を獲得した。症状完全寛解したが閉塞血管の再灌流を確認するため、また症状の責任病巣を検出するべく、アルテプラゼ投与終了直後にMRI検査を実施した。MRI検査結果を図2に示す。MRAでは脳底動脈に50%の狭窄残存認めしたが、閉塞した部位が再灌流したのではないかと考えた。拡散強調画像では病変と予測された延髄右内側、橋下部右内側で梗塞巣は認めず劇的改善に伴い梗塞巣進展に至らなかったと考えた。入院後の持続モニターでの心電図、ホルター心電図から心房細動は検出されず、僧帽弁狭窄症や心筋梗塞等の塞栓源性心疾患はなく、脳底動脈に狭窄性病変があることから、この部位を責任血管とするアテローム血栓性脳梗塞、虚血病変は脳幹と診断した。

アルテプラゼ投与終了後24時間経過してから再発予防の治療を開始した。これはrt-PA投与24時間以内の抗血栓薬は脳梗塞再発予防に効果が有意ではなく、むしろ頭蓋内出血のリスクを著明に増やすためである<sup>1)</sup>。ベッド上安静、脱水や血液濃縮の補正する補液、呼吸、循環、栄養管理、血糖値の安定化による神経細胞障害や利尿による脱水、また抗血栓療法導入後動脈硬化のリスク管理を行い、再発を危惧する症状の変化がないことを確認した。

再発予防方策について：ここで脳血管アテローム血栓症の病態について説明する(図3)。動脈硬化の最上流はLDLコレステロールであり、これが活性酸素により酸化LDLコレステロールとなる。活性酸素により損傷された血管内皮に間隙ができここから酸化LDLが内膜中膜間に拡散し、血中の単球が追尾し(図3-1)、血管組織内マクロファージに変容し、生体にとって有害な酸化LDLコレステロールを貪食

図2 rt-PA治療直後画像所見

(画像上 MRA)脳底動脈に50%の狭窄残存を認めた。(画像下4枚 拡散強調画像)病変と予測された延髄右内側、橋下部右内側で梗塞巣は認めなかった。



することにより泡沫細胞となる(図3-2)。この泡沫細胞がプロテアーゼ、組織因子、サイトカインを放出する。放出されたそれぞれが内膜融解からプラーク破綻、凝固因子の外因系亢進となり血栓性閉塞、また周辺からの血管平滑筋細胞の病変への遊走

を促進する(図3-3)。この活性酸素は高血圧のレニン・アンジオテンシン系、高インスリン血症や高血糖グルコーススパイク、内臓肥満や喫煙によって発生するとされている。

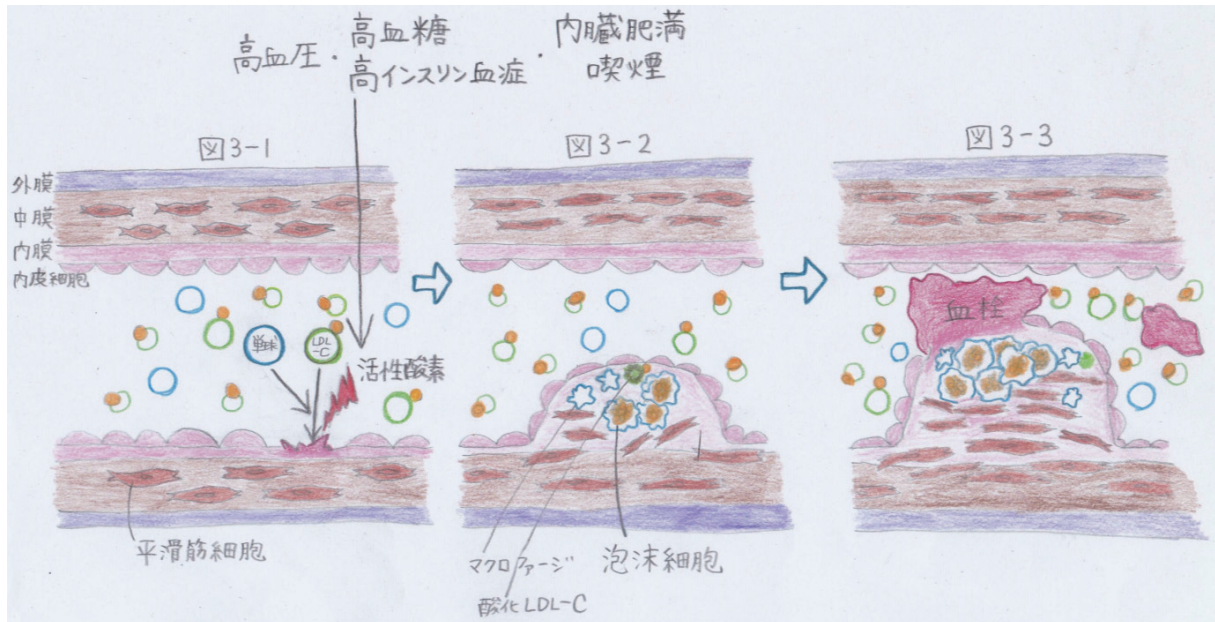


図3 脳血管アテローム血栓症の病態

これら基礎医学データと臨床研究をもとに24時間後からの急性期再発予防治療を考えた。抗血栓療法としてトロンビン阻害薬かつ抗血小板作用のあるアルガトロバン(スロンノン)60mgと抗血小板療法としてサイクロオキシゲナーゼ阻害薬アスピリン(バイアスピリン錠)300mgにて高度狭窄部位の血小板およびフィブリン血栓の再形成予防を行った。LDLコレステロールを主とする脂質低下薬として強力かつ即効性のあるとされるスタチンであるアトロバスタチン(リピトール)10mg、血糖コントロール薬としてインスリンのスライディングスケール法で食前200mg/dl以上の高血糖を速効型インスリンで調整、かつ動脈硬化性疾患の再発予防に有用とされるビグアナイドであるメトフォルミン(メトグルコ)1000mgと持効型インスリンであるランタスソロスター4単位併用、いわゆるBOT治療を選択した。インスリン抵抗性改善作用がクラス効果として有する降圧薬としてARBであるオルメサルタン(オルメテックOD錠)40mg、禁煙、栄養士による栄養指導実施(食生活は規則正しくリズムをつける。糖質制限として、米飯100g→180g程度を増やす、1日1食→3食になるようにする、野菜料

理を増やす、味の濃いおかずが増えすぎないように心掛ける、減塩にする)を実施した。以上を行い入院から1週間後に完全寛解、独歩退院となった。

退院後当院外来に定期受診。退院後1-3ヶ月の治療の状況は、半月後受診時処方バイアスピリン錠200mg、リピトール錠10mg、メトグルコ錠500mg 4T朝夕食後、ランタスXR注ソロスター朝40単位、夕40単位。1ヶ月後受診時処方バイアスピリン錠200mg中止、タケルダ配合錠1T、オルメテックOD錠40mg開始。2ヶ月後受診時にて下痢の訴えあり、スタチンによる副作用を考慮リピトール錠10mg中止、メトグルコ錠500mg 2T朝夕食後に減量、3ヶ月後受診時下痢残存がありメトグルコ錠250mgに減量し、現在に至っている。

## 考 察

本症例では画像所見は単純CTのみでありMRIは行わずにrt-PA投与した。MRIを実施しなかった理由は、アルテプラゼ静注療法は、発症から4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行うことが原則可能であるが、発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期

待て来院から遅くとも1時間以内が良いとされているからである。実際、本症例では発症から63分でrt-PA 静注療法開始することができた。発症3時間以内rt-PA 療法の有効性を示したデータでは、北米、EU、日本全てにおいて、ほぼ完治が4割に至るという結果がでている<sup>3,4</sup>。必要最低限の画像診断で、時間を浪費しないということが大切なのであり、AHA 治療ガイドライン2018脳梗塞急性期にも強調された。本院では当時救急災害棟から本館のMRI 検査実施までに、救急災害棟から本館への移動往復に10分、ベッド移動と撮影時間20分と30分以上のロスを要した。本年4月からの救急災害棟 MRI 開業がこの点を改善させると思われる。

なお発見時刻は発症時刻ではない。本症例ではフランス料理のシェフという職業上、時計を見る習慣があり、発症時刻を把握できた。しかし、発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする。

また単純CTを用いて、頭蓋内出血を除外し、早期虚血性変化を評価するだけで十分であり、脳血管評価は必須ではないこともMRIを行わなかった理由の1つである。

以上より現時点ではわれわれは病歴と神経診察、患者さんの背景から脳梗塞超急性期という臨床診断が確定している場合、MRIはrt-PA投与終了後に実施すべきであると考えた。本症例も、rt-PA投与終了直後に実施し脳底動脈に50%狭窄残存あるも、再灌流したことを示唆する画像所見が認められ、再発予防治療に非常に有効となった。

現在、脳梗塞超急性期治療はrt-PAに加えてrt-PAと血管内治療のハイブリッド治療、rt-PA投与不可の症例による血管内治療がある。血管内治療とは、rt-PA療法単独では血流再開できない大きい血栓による脳主幹動脈(内頸動脈、中大脳動脈起始部、脳底動脈)閉塞がある際に緊急血管造影に続く血栓吸引療法やステントを使用して血栓を絡めとる血栓除去術を示す。この血管内治療は発症6時間以内に行うことで良好な結果を得るため、この治療も時間を浪費せず、迅速に行う必要がある<sup>1</sup>。

本症例のように脳卒中患者には併存疾患に高血圧、糖尿病、脂質異常症を有することがしばしばあり、これらのコントロールを行うことが重要とされている。

アテローム血栓症脳梗塞予防として動脈硬化、アテローム血栓症の最上流である合併脂質異常症すなわち高LDLコレステロール血症やLDL/HDL比の是正に対して脂質低下薬スタチンの投与を行うことも大切である。EPA製剤やエゼチミブの併用も

考慮する。なお、脳卒中予防としては十分検討されていないが、冠動脈疾患二次予防に対してはLDLコレステロール管理目標は100mg/dl未満であり、the lower, the betterの考えに基づき、高リスク病態(急性冠症候群、糖尿病合併例、家族性高コレステロール血症)では70mg/dl未満と動脈硬化治療ガイドライン2017年版で改定されている<sup>5</sup>。

次に高血圧に対しては、超急性期は降圧がペナンプラへの灌流圧を低下させ梗塞巣進展させる危険があるが、慢性期は脳卒中の発症最大危険因子であるため、緩徐に降圧を導入していく必要がある。目標血圧は140/90mmHg、後期高齢者や両側内頸動脈狭窄症例では150/90mmHg以下を目標として、再発予防を行う。長時間作用型カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、少量の降圧利尿薬を第一選択とすると脳卒中治療ガイドライン2015、高血圧治療ガイドライン2014に記載されている<sup>16</sup>。高度の高血圧に対する降圧は原則クラスに関わらず降圧度に比例して脳卒中予防効果を得ることができる(the lower, the better)。冠動脈疾患合併例ではβ遮断薬、心不全や糖尿病合併例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬を、クラス効果を期待して選択する。

糖尿病に対する治療では低血糖発作を回避して、インスリン抵抗性の改善や食後高血糖の修正かつ低血糖発作を予防し、HbA1cを7%未満とする安定的な血糖管理を持続型インスリン・GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬やビッグアナイド薬、ピオグリタゾン等による経口血糖降下薬で行う。糖尿病治療ガイドライン2015によると、高齢者、認知機能低下、ADL低下の症例におけるHbA1c目標値を低血糖誘発危険の少ない薬物療法下では8.0%未満としている<sup>7</sup>。本症例ではフランス料理の現役シェフという職業のため、定時に薬物療法を行うことは困難であることを考慮し、血糖コントロールとして、ビッグアナイド+持続型インスリンのBOT治療(basal supported oral therapy)を導入することにより、安定的な血糖コントロールをできるようにした。そして、血糖管理は高血圧と脂質異常症とを総合的に管理することが重要であることを強調したい。

再発予防治療も重要となる。微小血管病変は高血糖に起因した内皮細胞障害によって起きる。そのため糖尿病は微小血管病による腎症をもたらすため、透析を回避し腎症の進展を遅らせることが治療の目標となる。厳格な血糖コントロールと血圧を130/80mmHg未満に管理することが重要である<sup>7</sup>。発症初期ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬、ア

ンジオテンシン受容体拮抗薬が蛋白尿の進展および腎機能低下の抑制に有効である。尿蛋白が持続的に陽性になると、蛋白制限食を開始して、尿蛋白の減少および腎障害の進行抑制をはかり、腎不全への進展を遅らせる必要がある。血圧も125/75mmHg未満に管理することが重要である。一方、大血管病として心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈病変があるが、これは高血糖だけでなく、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙が原因と考えられており、全てのリスク因子を管理する必要がある<sup>7,10</sup>。

これらを踏まえ本症例では24時間後からの急性期再発予防治療として以下の治療を行った。抗血栓療法トロンビン阻害薬・スロンノン60mg、抗血小板療法バイアスピリン錠300mg、脂質低下薬ストロングスタチン・リピトール10mg、血糖コントロール薬としてインスリンのスライディング→ビグアナイド(メトグルコ1000mg) + 持効型インスリン(ランタスソロスター 4 単位)、降圧薬無治療からAngiotensin Receptor Blockage (ARB)・オルメテック OD 錠40mg を開始した。また退院前に食事指導と禁煙指導を行った。退院後の現在は、仕事前と就寝前の薬物治療は継続できている。禁煙も成功したが、食事に関しては、職業の関係もありコントロール不良であり減量もあまりできていないため、今後の課題である。

### おわりに

アテローム血栓性脳梗塞超急性期について、時間を浪費せず、必要最低限の検査を行い、速やかに診断、治療を開始することで、一命をとりとめるだけでなく、後遺症を軽減でき、経済面や社会面での問題解消につながる。

### 指導医からのコメント

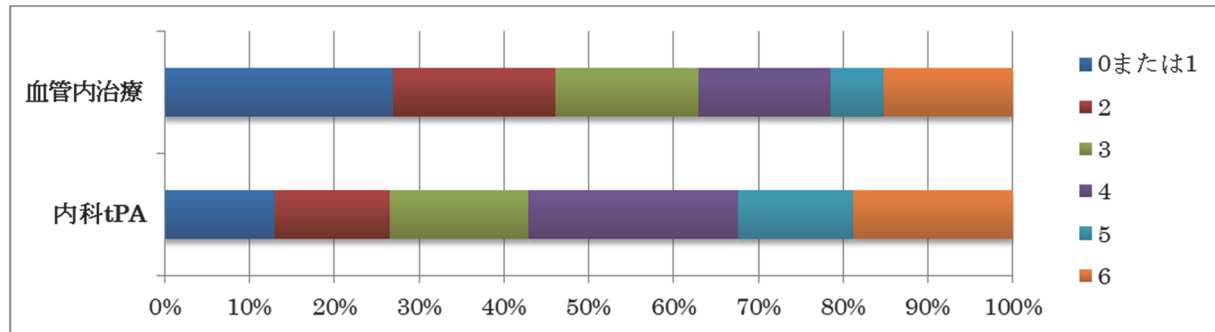
本稿筆頭筆者は初期研修医であり、腎臓内科学を専攻するため幅広く内科一般の初期研修を行い、救急災害センターにおける救急診療として、脳卒中・神経救急を選択した。指導医とともに深夜に搬送さ

れた脳卒中患者に颯爽と現れ迅速な診断と治療を行い、患者を夜明けまでに救った一匹オオカミの女医の自らの診療の振り返りをガイドラインと照らし合わせた報告である。コメントとしては、脳梗塞超急性期アルテプラゼ治療における最新トピックスを、これからの内科専門医に向けた研修と大学院での腎臓病に関する研究への路への饒としたい。最新の科学的根拠に基づき日々の救急診療において鍛錬することだけが良医への道である。

2017年度からは、rt-PA 療法0.6mg/kg 単独では溶かしきれない大きい血栓による脳主幹動脈閉塞、すなわち内頸動脈や中大脳動脈起始部、脳底動脈閉塞の場合、緊急血管造影に続く血栓吸引療法やステントにより血栓を絡めとる血栓除去術(血管内治療とよぶ)が迅速かつ確実にい、多くの重症脳梗塞患者が劇的に改善、救命され、社会復帰される治療が標準となっている。この血管内治療を受けるため、初期対応した救急病院から発症早期に rt-PA 点滴を行いながら脳卒中センターへ搬送する Drip, Ship and Retrieve という欧米式地域連携治療もすでに近畿大学では応需可能としている。この血管内治療は発症 6 時間以内に行われると良好な結果を得るため、1 分でも早く脳卒中センターに患者さんが搬送されることが最も大切である。そのため rt-PA 治療も時間のロスがないように30-40分以内に開始し、次のステップに駒を進めるように大急ぎでやっている。この血管内治療はすでにメタ解析が報告されその普遍性が示され、虚血性脳卒中の患者に対し、発症から 6 ~ 8 時間内に血栓除去法などの血管内治療を行うほうが rt-PA 静注療法を含む内科的治療のみを行った場合に比べ、発症90日以内の機能的転帰は良好であると、2015年以降に発表された 5 試験のメタ解析で示されている(図4)<sup>11</sup>。現在、脳梗塞超急性期治療は、rt-PA に加えて血管内治療のハイブリッド治療、また rt-PA が投与できない症例に対して血管内治療が目覚ましい良好な成績が示され、現場の医療も大きく変容した。

図4 血管内治療メタ解析

上段が血管内治療，下段が内科治療を行った群である。mRS の0-2が内科治療群と比べ血管内治療群では有意に増加した<sup>11</sup>。なお，modified Rankin Scale 0：全く症状なし，1：軽微の症候があるが日常生活や仕事は可能，2：軽度の障害で，自立歩行可能で身の回りのことは介助なく生活できる，3：杖歩行等中等度の障害で何らかの介助が必要とする，4：歩行や日常生活，食事やトイレに介助が必要，5：重度の障害で寝たきりまた常に介助を必要とする，6：死亡 一般にt-PA 無治療となった症例でのmRS 0-1は45%である。

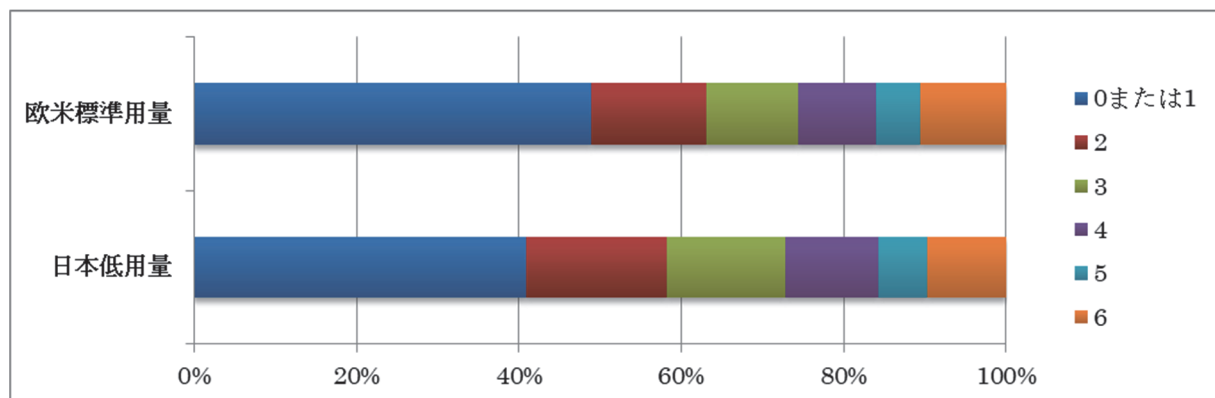


なお，この日本人向けの投与量は0.6mg/kg と欧米アジア諸外国の投与量 0.9mg/kg と比べて，2/3 となっており，日本人は高血圧性脳内出血が多い人種であり，血栓溶解療法における重篤な出血性変化が多いとされ減量となっている。しかし，この減量投与に関して再評価がされた。ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) 研究が報告された<sup>12</sup>。急性虚血性脳卒中患者への血栓溶解療法として，組織プラスミノゲン・アクティベーター (rt-PA) アルテプ

ラーゼの日本人仕様量0.6mg/kg 静脈内投与を日本以外諸外国量0.9mg/kg 投与と比較したところ，死亡または90日後の神経機能障害については非劣性を示すことができなかった(図5)。我が国では，欧米の臨床研究のデータをそのまま活用するのではなく，頭蓋内出血や出血性梗塞の危惧が日本人では高いため，いわゆる低用量アルテプラーゼを採択してきたが<sup>8</sup>，諸外国でもこの安全性と有用性が示された<sup>12</sup>。

図5 ENCHANTED 研究

上段が諸外国の0.9mg/kg 投与，下段が日本オリジナル0.6mg/kg 投与であり，欧米人でも日本人用量で同等の成績と少ない副作用が報告された<sup>12</sup>。



さて，現場では起床時発症の脳梗塞の場合，最終未病時間を発症時間とすることになっており，たとえば夜11時就寝，朝4時トイレに行こうとして倒れ午前5時に搬入された場合，発症時間は午後11時から午前4時の間であり，発症6時間となりアルテプラーゼは投与できない。しかし，午前4時だとすれ

ば発症1時間である。みすみす治せる症例を見捨てることになるのではないのでしょうか？このような起床時発症や最終確認時間から6-24時間経過した症例でも，脳画像検査により「すでに梗塞になっている部位，虚血中心部」よりも「まだ生存しており，再灌流すれば助かるが，しなければ梗塞となる，

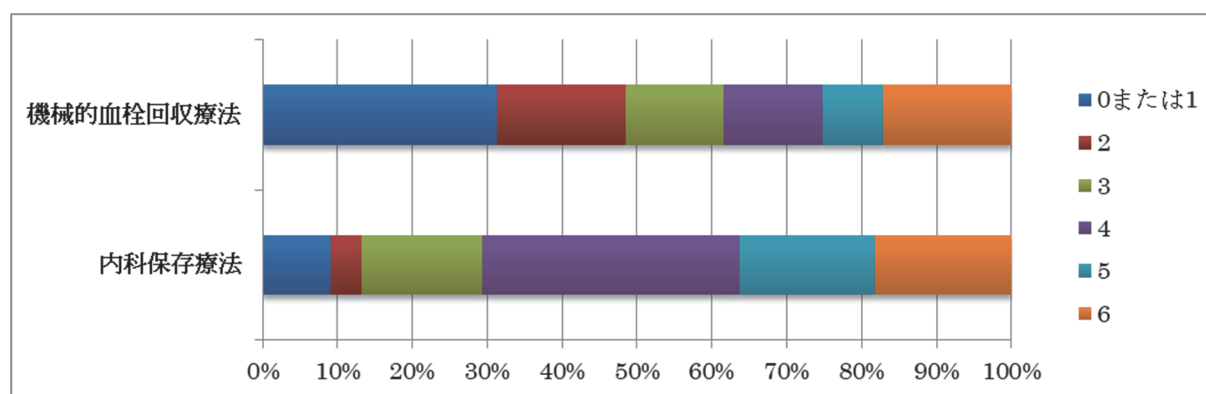


崖っぷち領域、ペナンブラ」が多く存在する場合、血行再建により、救命および機能転帰が良くなったと DAWN (英単語で夜明けを意味する) 研究が2018

年新春に報告され、脳卒中治療の新しい時代の夜明けとされた (図6)<sup>13</sup>。

図6 DAWN 研究

発症 6-24時間の発症時間の脳梗塞、中大脳動脈または内頸動脈閉塞の脳梗塞でペナンブラが広範囲で存在していることを画像で示した症例を2群に分けて治療に当たった。上段が機械的血栓回収療法、下段が内科保存療法であり、圧倒的な差で社会復帰 mRS0-1、家庭復帰 mRS3を血管内治療群が優位であった<sup>13</sup>。

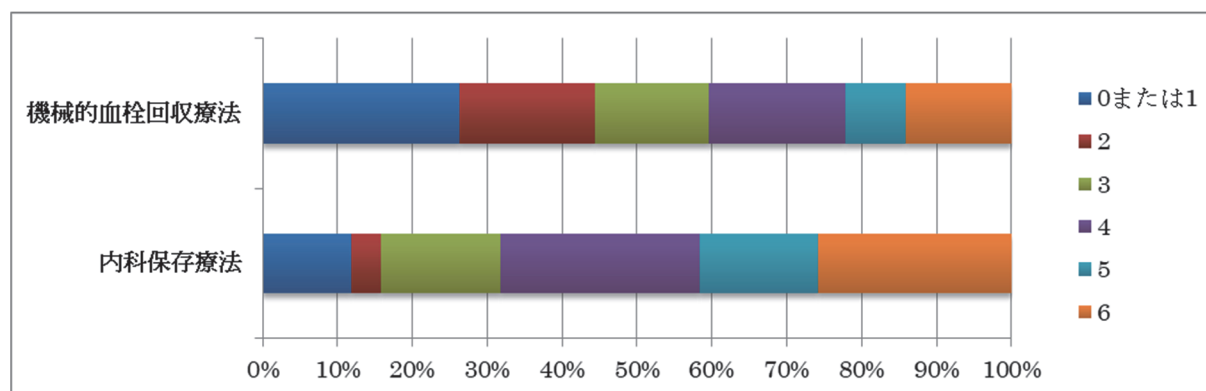


また、このペナンブラを検出する画像ソフトを駆使し、発症 6-16時間以内であれば、確実に梗塞脳を救うことができると再度 DIFUSE-3 研究が報告となった (図7)<sup>14</sup>。アルテプラゼが助けることがで

きなかった、見逃し見捨ててきた患者を救済できる (英語動詞で defuse する) 時代となった<sup>14</sup>。American Heart Association (AHA) 脳梗塞急性期治療ガイドラインが刷新されている<sup>15</sup>。

図7 DEFUSE-3研究

上段が発症 6-16時間以内の脳梗塞症例における機械的血栓回収療法、下段が内科保存療法であり、圧倒的な差で社会復帰 mRS0-1、家庭復帰 mRS3、死亡率軽減 mRS6すべてを血管内治療群が優位であった<sup>14</sup>。



脳梗塞超急性期アルテプラゼ・機械的血栓除去術における抗凝固療法中の症例は治療後出血性合併症の危険が高く、アルテプラゼ適正使用指針においても、慎重投与とされている。また、投与前に血液凝固指標 PT および APTT 値を用いて禁忌項目として安全な治療ができるようにしている。日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関

する推奨」作業部会より、抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨文が2017年晩秋に示された。直接作用型経口抗凝固薬のうちダビガトランや従来型経口抗凝固薬ワルファリンへの中和薬が新たに国内で承認されるなど、抗凝固療法の使用環境が激変し、さらに主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞患者への機械的血栓回収療法に科学的根拠が蓄積されて静注血栓溶解療法を含めた急性

期再開通治療戦略もより迅速に中継ぎとして変わりつつある。このため抗凝固薬服薬患者への治療適応の見直しがされ、直接作用型経口抗凝固薬の最終服用後4時間以内であることが確認できた場合には静注血栓溶解療法の適応外とみなしたこと、および各抗凝固薬の効果緊急正して後に静注血栓溶解療法を行うことの特例治療に言及された(日本脳卒中学会 <http://www.jsts.gr.jp/img/guideline20171222.pdf>)。

ワルファリン内服中症例では PT-INR が1.7を超えている場合、ヘパリン投与中症例における APTT が前値の1.5倍、目安として40秒を超えている場合、アルテプラゼ投与禁忌として(表1)、それぞれプロトロンビン複合体製剤(ケイセントラ)や硫酸プロタミンによる中和による是正後に再開通療法(アルテプラゼや機械的血栓回収療法)は推奨されない。治療中に脳梗塞再発をしていることは凝固能が非常に亢進していることが予想され、中和薬による血栓再発を起こしやすいからだ。ダビガトラン内服症例では、その抗凝固能の指標とされる APTT が前値の1.5倍、目安として40秒を超えている場合、アルテプラゼ投与禁忌である。またダビガトランの最大血中濃度到達時間は1-4時間であるので、服薬直後の APTT 値は正常範囲を示すため、服用後4時間以内の場合凝固指標に関わらずアルテプラゼは禁忌である。しかし、この条件であっても特異的中和薬であるイダルシズマブ(プリズバインド)を用いて中和することを併用してのアルテプラゼ投与やその後の血管内治療のハイブリッド治療を考慮しても良いとなった。具体的には、まずイダルシズマブを5g 静脈投与、その後アルテプラゼを開始、この時点で採血を行い凝固マーカーが延長していた場合はアルテプラゼ持続投与を中止する。また、血管内治療単独症例では術中頭蓋内出血合併症や鼠径穿刺部の血腫を認めた場合イダルシズマブを投与する。一方、Xa 阻害薬(リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)服用中で PT-INR が1.7以上、APTT が前値の1.5倍、目安として40秒を超えている場合、アルテプラゼ投与禁忌である。またこの指標を満たさなくとも服薬後4時間以内が確認できた場合はアルテプラゼ投与禁忌である。一般に抗凝固療法中の患者への機械的再開通療法はその有効性が危険性を上回るかどうかを慎重に判断した上で、承認されているデバイスの添付文書に従って施行することが推奨されると記載されている。

観血的処置のための抗血栓薬の一時中断や中和、またその再開について述べる。脳血管障害既往抗血

栓薬服用中の患者における観血的手技や外科手術時の抗血栓薬中止のめやすは、脳梗塞発症時期とその病型分類により異なる。抜歯や体表小手術、内視鏡的生検等止血操作が容易な手技においては抗血栓薬を中止しないことを最初に強調したい<sup>1</sup>。また、脳梗塞発症直後から3カ月以内の外科手術は周術期の脳梗塞再発や心血管事象発症率は高いため、当該外科手術により得られる患者利点との総合評価を行う必要がある。脳梗塞を既往とする症例は、再発予防のため抗血栓薬、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に対して抗血小板薬、心原性脳塞栓症に対して抗凝固薬が投与されている。手術のため抗血栓薬を休薬することにより、再発のリスクが高まり、脳梗塞からの時期により約3-12%の割合で周術期に脳梗塞を発症する危険があると報告されている<sup>16</sup>。不安定なプラークを有するアテローム血栓性脳梗塞はハイリスク群とされ、観血的手術時における生体内の凝固亢進・易血栓傾向や脱水、遷延する血圧低下は脳梗塞・一過性脳虚血発作の発症率を高めるためと考えられる。また、脳梗塞後抗血栓薬中止して非心臓手術以外のすべての一般外科手術を受けるまでの期間が短いほど、たとえ侵襲度の高低に関わらず高くなるとされている。脳梗塞/心筋梗塞や心臓死を含めた重篤な有害心脳血管イベントはそれぞれ、術後3カ月以内12%/18%、6カ月以内4.5%/7.3%、1年以内1.8%/4.1%、1年以上で1.4%/3.3%であり、脳卒中非既往例では0.08%/0.4%であったことから、発症3カ月以内の術後脳梗塞や循環器疾患イベントは高いことを肝に銘じる<sup>16</sup>。そのため、脳梗塞後から発症3カ月以内の手術は回避できるものであれば待機する。悪性腫瘍の場合、術前に化学療法・放射線治療等による腫瘍の縮小を計る。以上から、高度の出血リスクを有する手術(完全な止血機能を要する大手術、心臓外科手術、脳外科手術、腹部手術、重要臓器に関連する手術、腰椎麻酔など)およびそれ以下の中等度の手術に関して、予定されている外科手術により患者さんが得られる利点と、合併症としての脳梗塞や心血管イベントの危険度を勘案し、総括的臨床利点を考慮して手術適応およびその時期を決定する。抗血小板薬はその生物薬理学的半減期から、シロスタゾール(プレタール)は4日前に、アスピリン(バイアスピリン)は7日前に、クロピドグレル(プラビックス)は術前7-14日前に休薬して手術を計画することを推奨する。また、その根拠を診療録に記載するべきである。ヘパリンや抗血小板作用のあるオザグレルナトリウムによるブリッジの有用性は全く示されていない。脳卒中治療ガイドライン2015追補2017では、出血時の対処が容

易な処置や小手術の施行時は、抗血小板薬の内服続行が勧められている<sup>1</sup>。出血高危険度の消化管内視鏡治療の場合は、血栓塞栓症の発症リスクが高い症例では、アスピリンまたはシロスタゾールへの置換を考慮すると記載されている。術後管理として、意識障害、言語障害や片麻痺の症状に注意して観察する。脱水を予防するべく適切な量の輸液を行う。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから可及的速やかに抗血栓薬を再開する。抗血小板薬は術前投与量を経口で再開し、ヘパリンブリッジングはしない<sup>1</sup>。

以上、アテローム血栓性脳梗塞超急性期治療の新しいトレンドを含めて概説した。詳しくは American Heart Association (AHA) 脳梗塞急性期 AIS (Acute ischemic stroke) 治療ガイドラインが刷新されているので参考にされてみては<sup>15</sup>。

#### 文 献

1. 日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2017] 委員会編. 脳卒中ガイドライン2015追補2017対応版. 東京：協和企画, ISBN978-4-87794-194-9, 2017
2. 小林祥泰編. (2015) 脳卒中データベース2015. 東京：中山書店, ISBN978-4-521-74092-8, pp130-151
3. Toyoda K et al. (2009) Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients. General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register SAMURAI Study Investigators. *Stroke* 40: 3591-3595
4. Nakagawara J et al. (2010) Thrombolysis With 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Routine Clinical Practice. The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41: 1984-1989
5. 日本動脈化学学会編 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017版. 東京：日本動脈硬化学会, ISBN978-4-907130-04-6, 2017
6. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編 高血圧治療ガイドライン2014. 東京：日本高血圧学会, ISBN978-4-89775-322-5
7. 日本糖尿病学会編 糖尿病診療ガイドライン2016. 東京：日本糖尿病学会, ISBN978-4-524-25857-4
8. Nakagawara J et al. (2010) Thrombolysis With 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Routine Clinical Practice. The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41: 1984-1989
9. Toyoda K et al. (2009) Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients. General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register SAMURAI Study Investigators. *Stroke* 40: 3591-3595
10. Ueki K et al. (2017) Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 951-964
11. Goyal M et al. (2016) Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387:1723-31
12. Anderson CS et al. (2016) Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 374: 2313-2323
13. Nogueira RG, et al. (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New Engl J Med* 378: 11-21
14. Albers GW, et al. (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New Engl J Med* 378: 708-718
15. Powers WJ et al. (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49:e46-e110
16. Jorgensen ME, et al. (2014) Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *JAMA* 312: 269-277

利益相反：堀川有希子なし 大槻俊輔なし