

治療の現状と効果—内科的治療

岡田 靖

要 旨: AHAおよびわが国の脳卒中治療ガイドラインをもとに最近の内科治療を解説した。急性期アスピリン療法が世界的に推奨されているが、わが国では独自の抗血栓薬と脳保護薬が使用され、一方で超急性期の血栓溶解療法はいまだ認可されていない。近年、頸動脈狭窄患者が増加し、内科・外科共通の治療基準の確立が望まれる。今後stroke care unitの普及とわが国の臨床データ蓄積による治療の発展が望まれる。(J Jpn Coll Angiol, 2004, 44: 225-228)

Key words: ischemic stroke, carotid stenosis, medical therapy, stroke internist

はじめに

わが国では、食生活の欧米化により動脈硬化の危険因子の内容と合併率が変化しており¹⁾、アテローム血栓性脳梗塞の割合が増えている。とりわけ頸動脈の動脈硬化性病変を有する虚血性脳血管障害患者が増加している。本シンポジウムでは脳梗塞急性期の病型に分けた内科的治療の現状と効果、頸動脈病変に対する脳神経外科とのチーム診療(21世紀型脳血管センター方式)を紹介し、今日の内科診療の課題について述べる。

脳梗塞急性期の一般的治療の現状

脳梗塞急性期の治療については、近年AHAよりガイドライン²⁾が発表されたほか、わが国でも5学会合同の治療ガイドラインの作成が進められている(2004年3月公表)³⁾。すでに急性期の治療においては、専門病棟による専門スタッフのチーム医療が急性期転帰を改善すること(stroke unitの治療効果)⁴⁾、早期リハビリテーションの効果⁵⁾が示されている。全身管理においては酸素投与は全例には必要ないが、重症例では呼吸管理を行い、SpO₂を95%以上に保つなどが推奨されている^{2,3)}。血圧管理においては大規模研究に基づく明確な基準はなく、現状では収縮期220mmHg以下、拡張期120mmHg以下、平均130mmHg以下で、また血栓溶解療法施行時は180/105mmHg以下にコントロールするこ

国立病院機構九州医療センター脳血管センター臨床研究部
脳血管内科

とが奨められている^{2,3)}。ただし重症心不全、解離性動脈瘤、高血圧性脳症などの合併症を伴う場合は例外として、より積極的な降圧を図る。降圧時もnifedipineの舌下投与や急激な降圧は避ける。最近、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)であるカンデサルタンを脳梗塞急性期(24時間以内)に投与開始すると、プラセボ群と比較して急性期の血圧値、1カ月後の転帰には差はないものの、発症1年後の心血管イベントが有意に少ないという報告⁶⁾がなされ、ARBの降圧効果以外の臓器保護作用が期待されている。今後、急性期の降圧の是非についてはさらなる臨床研究の蓄積が必要である。

抗血栓療法の現状

世界的にみると急性期の脳梗塞患者に対する標準的な抗血栓療法は、International Stroke Trial(IST)およびChinese Acute Stroke Trial(CAST)の成績を受けて、アスピリン160~300mgの48時間以内の経口投与が奨められている⁷⁾。一方、わが国では1980年代より急性期は経静脈的抗血栓薬が主流となっており、ラクナ梗塞にはオザグレルNa 160mg/日を7~14日間程度、発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞(径1.5cm以上、または意識障害、大脳皮質症状合併例)にはアルガトロバン60mg/日の持続点滴投与2日間→20mg/日を7日間の投与が一般的になっている³⁾。

急性期のヘパリン投与は、進行性脳梗塞や心原性脳

2004年5月6日受理

塞栓症の再発予防に対して従来より持続点滴投与が行われている。Cerebral Embolism Task Force (CETF) の報告⁸⁾では、急性期 2 週間以内の心原性脳梗塞の再発は 12% に及んだが、IST の大規模試験では、ヘパリンの皮下注射は虚血性脳血管障害の発症率を低下させるものの、出血性合併症を増大させ、トータルの結果として有効性が認められなかった⁹⁾。サブ解析でも非弁膜性心房細動 (NVAf) の急性期再発率は 4.9% と低く、ヘパリン使用、非使用群で差がなかった。この結果を受けて AHA のガイドラインでは、ヘパリンは深部静脈血栓の予防を目的とする場合を除いて奨められないとしている²⁾。ただしわが国ではヘパリンは皮下注射ではなく、微量点滴投与が行われていること、低用量が主流で出血性合併症も比較的少ないこと、脳梗塞全体の急性期死亡率も欧米、中国と比較して低いことから、ガイドラインでもエビデンスに乏しいが使用してもよいとされ、現実にはかなりの頻度で使用されている。今後、わが国における有効性の検証が望まれる。

急性期血栓溶解療法

経静脈的血栓溶解療法については、発症 3 時間以内の tPA 投与の有効性が確認されている。わが国ではかつて alteplase の静注で有効性を証明し、超急性期の血栓溶解療法の分野では世界をリードしていたものの、開発中止となり、現在に至っている。現在 alteplase 0.6mg/kg (米国の 3 分の 2 の用量) での多施設オープン試験が進行中であり、好結果が期待されている。一方、選択的動注による血栓溶解療法は PROACT-II¹⁰⁾ の発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞に対する有効性を受けて、わが国では turokinase を用い、プラセボを対象とした MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan (MELT Japan) が進行中である。本試験では登録から実施までの困難性、経静脈的投与に優る有効性が出せるか、適切な time window の決定など、今後の課題があるものの、近年の脳血管カテーテル技術の華々しい進歩と tPA の認可が期待される中でさらなる検討を加えていく必要がある。

脳保護療法

脳保護薬については、これまで欧米で多数の薬剤が臨床試験において有効性なしとされてきた。カルシウム拮抗薬、グリシン受容体拮抗薬、抗酸化薬 tirilazad、

グルタミン酸受容体拮抗薬などである。AHA ガイドラインでは脳保護作用が期待される薬剤の投与は、急性期の治療法として推奨されるべき明確な根拠はないとしている。一方、わが国ではエダラボンの静脈内投与が発症 72 時間以内の脳梗塞患者の予後を改善したことから¹¹⁾、発症 24 時間以内の治療法として 2002 年 6 月から認可されている。エダラボン 60mg/日の投与が行われるが、比較的小規模な臨床研究のエビデンスに基づいて認可された薬剤であり、今後、医師指導の大規模臨床研究などによりさらなるエビデンスの蓄積が望まれる。このほか抗浮腫薬高張グリセロールについては急性期死亡を減少させるものの、治療効果は大きくはなく、長期的予後に関する効果は明らかでないといわれている。

頸動脈高度狭窄病変に対する内科的治療とチーム医療の必要性

頸動脈狭窄が NASCET 70% 以上の狭窄病変を有する患者において、一定の条件下では外科治療が優ることが知られている¹²⁾。一方、近年頸動脈に対する血管内治療もカテーテルの改良、技術の進歩に伴い、急速に進歩しており、より重症例への適応も期待されている¹³⁾。これらの条件をみたさない症例、activity of daily living (ADL、日常生活動作) の低い症例、より軽度の狭窄例については内科的治療が奨められる。高齢者、複雑な血管合併症を有する患者が多いことから、絶対的な手術適応と考えられる患者は少ない。この場合、外科と内科とで同一の症例を共通の基準で治療方針を決定していくシステムが望まれる¹⁴⁾。九州医療センター脳血管センターでは、21 世紀型脳血管センターとして頸動脈狭窄患者に内科外科のチーム医療を行っている。1 年 8 カ月間に脳血管内科に入院した 1,134 例のうち、急性期入院症例からの頸動脈有意狭窄患者の検出は約 10% (435 例中 41 例) であり、一方他院で超音波ないし MR 血管撮影で指摘され、待機的に入院する症例からは 164 例と 4 倍の頻度で入院する。これらの中から共通の基準で手術に回った症例は 94 例 (45.8%) であった。Sundt のリスク分類に基づいて特に急性期の血管撮影の実施以前には必ず超音波検査でスクリーニングを行うことや進行性の急性期症例 (stroke in evolution, crescendo TIA) などの選択は慎重に行っている。一方、症候性で高度狭窄病変を有する場合、TIA であれば、可

及的速やかに手術を依頼している。また巨大動脈瘤合併例、腎障害進行例では待機的保存的治療を優先している。

急性期治療の世界標準と日本の現状と課題

すでに述べたようにわが国では抗血栓療法において、アスピリン以外の経静脈的抗血栓薬が一般化している。今後、急性期治療のクリティカルパスの普及、早期離床の推進、cost-effectivenessの研究などが進むことで徐々にアスピリンの経口投与が普及する可能性がある。一方、経静脈性の抗血栓薬には脳血流改善作用も期待されており、現在、医師主導の臨床試験等での併用効果などが研究されている。さらに新たな経口抗血小板薬の認可、また開発も進んでおり、急速に進歩するステント技術への併用などにも配慮し、アスピリンをベースにした経口抗血小板薬の組み合わせ療法の有効性も今後確認していく必要がある。

stroke care unitについては、わが国では次第に普及しつつあるものの、段階的な安静度の拡大や病型に分けた早期離床などについては明確な根拠はない。さらに有効性を検証していく必要がある。

すでに効能・効果が再評価された脳循環代謝改善薬についても世界標準では脳梗塞後遺症治療薬としては使用されていない。包括医療が進む中で、わが国における今後の位置づけを確立する必要がある。

求められる脳血管内科医の育成

脳卒中急性期の治療において、内科・外科治療のcontroversyを論ずるには、同じ土俵で同じ患者を診る必要がある。内科で評価して、外科に手術を依頼するという、消化器科や循環器科では常識的な診療システムを脳血管分野でも確立する必要がある。そのためには、現状では人材が不足しているものの、外科医とチーム医療が組める脳血管内科医を数多く育成する必要がある。脳卒中は救急疾患であり、かつ全身血管病の脳への現れとして捉え、神経学のみならず、基礎疾患としての循環器、代謝内分泌領域、止血血栓・老年医学、リハビリテーション学、外科的適応まで熟知して、脳外科医とともに対応できるフットワークを身につけた内科医の育成が求められている。24時間対応、治療優先主義を掲げてチーム医療を行う内科医の育成は焦眉の急務である。

文 献

- 1) 藤島正敏：高齢者の心血管病 久山町研究から一。日老医誌, 1999, **36**: 16-21.
- 2) Adams HP, Adams RJ, Brott T et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. Stroke, 2003, **34**: 1056-1083.
- 3) 篠原幸人, 脳卒中合同ガイドライン委員会他編：脳卒中治療ガイドライン2004, 協和企画, 東京, 2004.
- 4) Ronning OM, Guldvog B: Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: A quasi-randomized controlled trial. Stroke, 1998, **29**: 586-590.
- 5) Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systemic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. BMJ, 1997, **314**: 1151-1159.
- 6) Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al: The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke, 2003, **34**: 1699-1703.
- 7) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC et al: Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. Stroke, 2000, **31**: 1240-1249.
- 8) Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol, 1986, **43**: 71-84.
- 9) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet, 1997, **349**: 1569-1581.
- 10) Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolase in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA, 1999, **282**: 2003-2011.
- 11) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group: Effect of a novel free radical scavenger, Edaravone (MCI 186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovas Dis, 2003, **15**: 222-229.
- 12) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med, 1991, **325**: 445-453.
- 13) Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC et al: Stent angioplasty for cervical carotid artery stenosis in high-risk symptomatic NASCET-ineligible patients. Stroke, 2000, **31**: 3029-3033.
- 14) 岡田 靖, 岸川和裕, 藤本 茂他：脳血管内科からみた頸動脈血行再建術適応症例の選択基準。脈管学, 2002, **42**: 803-807.

Contemporary Medical Treatment for Acute Ischemic Stroke and Its Effect

Yasushi Okada

Department of Cerebrovascular Disease, Cerebrovascular Center
and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Key words: ischemic stroke, carotid stenosis, medical therapy, stroke internist

Recent advances in medical treatment for ischemic stroke were introduced. Various intravenous anti-thrombotic therapies and radical scavengers for an acute ischemic stroke are recommended in Japan, while aspirin is a standard measure of protection, and no drugs for brain protection is available except tissue plasminogen activator at the hyper-acute stage in Europe and America. For the patient with symptomatic severe carotid stenosis, surgical indication should be discussed with stroke internists and neurosurgeons, and be reached a decision by mutual consent. For the future, clinical data in Japanese stroke trials should be collected to set workable guidelines and more stroke internists are needed for organized stroke care units.
(J Jpn Coll Angiol, 2004, **44**: 225–228)