

# 脳卒中治療 Controversy

編集

木村和美

日本医科大学脳神経内科学大学院教授

# 脳卒中治療 Controversy 発刊にあたって

私は、30年以上、脳卒中診療に携わっているが、脳卒中の治療にエビデンスが確立してない脳卒中 Controversy が多いことを実感している。この30年で、rt-PA 療法、血栓回収療法、DOAC と新しい治療法が確立し患者の転帰が大きく改善したことは言うまでもない。多くの症例は、治療ガイドラインに沿って治療を行っているが、1例1例、年齢、性、既往歴、危険因子や病態が異なり Controversy ばかりである。患者背景が異なり、なかなかガイドライン通りには治療はできないのが現状である。私は、毎朝、前日に入院した患者のカンファレンスを行っている。1例1例、治療方針を議論しているが、色んな意見がでてくる。どれもが正しいようにも思うし、どれも間違っているようにも思える。正解がないのが、脳卒中治療と言ってよいかもしれない。rt-PA 治療や血栓回収療法の適応はなかったのか？ 抗凝固薬か抗血小板薬なのか？ 血圧や糖尿病はどう管理するか？ スタチンは必要か？ CASをするのか CEAか？ 減圧開頭するのকাশないのか？ バイパスをするのকাশないのか？ このように、多くの脳卒中診療に Controversy が存在する。そこで、現在、考えられる脳卒中診療での多くの Controversy を取り上げ、わが国で活躍されている脳卒中専門医に依頼し、ご意見・考え方をいただいた本が、この「脳卒中治療 Controversy」である。これまでにない画期的な企画であり、脳卒中診療の神髄に迫る本であるといえる。この本は、多くの脳卒中診療に携わっている医師に、非常に興味深く読まれ、脳卒中診療の考え方や治療方針の決定に大いに役立つだろうと確信している。読者の中には、この意見は、おかしいのではないかと疑問がある場合は、ぜひ、ご遠慮なく教えていただきたい。よろしくお願いいたします。

最後に、読者は、エビデンスが確立してない脳卒中 Controversy がたくさんあることを実感するであろう。しかし、脳卒中 Controversy を、一つでも減らすことが今後の脳卒中診療においては大切である。脳卒中 Controversy を減らすには、臨床研究を行うことが必須である。多くは、RCTを行わないと解決しない。この本は、RCT 研究のネタ本とも言える。この本が、多くの脳卒中診療に携わっている医師・研究者に購読していただき、診療や研究にお役にたてれば幸いである。ぜひ、脳卒中 Controversy を一つでも減らしたいものだ、と切に、願う。

2023年2月

日本医科大学脳神経内科  
木村和美

## 血栓回収療法前に rt-PA 療法を行うべきか？

鈴木健太郎

rt-PA 療法をスキップして血栓回収療法を行うことは考慮してもよいと考える。ただし現在はエビデンスが確立していないことを理解する必要はある。

当院では血栓回収療法を速やかに施行できる環境を前提とし、高齢、広範囲梗塞、発症から時間が経過している症例など出血のリスクが高いと思われる症例では血栓回収療法単独施行を検討している。

My Answer

### Controversy をひも解く ▶

アルテプラゼを用いた rt-PA 療法は、脳卒中治療ガイドライン 2021 において推奨度 A の治療法であり、発症から 4.5 時間以内に治療可能な脳梗塞例に対しては基本的に投与することが勧められている。また、『経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第 4 版』の中でも「rt-PA 静注療法の適応を有する患者に対して、未承認の rt-PA 薬を使用することや rt-PA 静注療法そのものを省略して脳血栓回収機器を用いた血管内治療を行うことは、本指針策定時点では有効性と安全性が確立していないため、研究目的での実施以外は慎まねばならない」と記載されている。

それではどのような状況下でも rt-PA 療法は行うべきなのか。現在 golden standard となっている rt-PA 療法も、主幹動脈閉塞例に限って検討すると、投与早期の再開通率は低い。木村らの報告によると、rt-PA 療法後 24 時間の閉塞血管別完全再開通率は内頸動脈 14.3%、中大脳動脈 M1 43.3%であったが、rt-PA 療法後 1 時間ではそれぞれ 4.5%、16.7%と低く<sup>1)</sup>、主幹動脈閉塞例に対する早期再開通率は低いことが想像できる。さらに、海外のメタ解析では梗塞巣の 30%を超える出血のリスクは、プラセボの 1.7%と比較し、rt-PA 静注療法後は 5.9%と 3 倍以上に増えることが報告されている<sup>2)</sup>。

その一方で、末梢閉塞例に対する rt-PA 療法後の再開通率は高く、血栓回収療法に先行投与した場合、中大脳動脈の末梢である M1 遠位部や M2 閉塞例では、近位部閉塞と比較し初回撮影時の再開通率が高いことが報告されている<sup>3)</sup>。つまり、主幹動脈閉塞例に先行投与することで、末梢の残存血栓を溶解する作用を期待することができる。

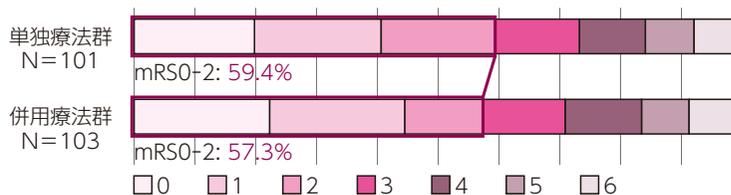
このように考えると、ひとことで急性期脳梗塞といっても、閉塞血管の有無や閉塞部位により、その効果や最適な治療方法は異なることが想像できる。それではなぜ血管内治療に先行して rt-PA 療法を行うことが一般的なのか。その原因は、過去の MR CLEAN<sup>4)</sup>をはじめとした血栓回収療法の有効性を示したランダム化比較研究が、rt-PA 療法の適応例に対して、基本的には rt-PA を先行投与した上で行われたからに他ならない。

## The reason why ▶

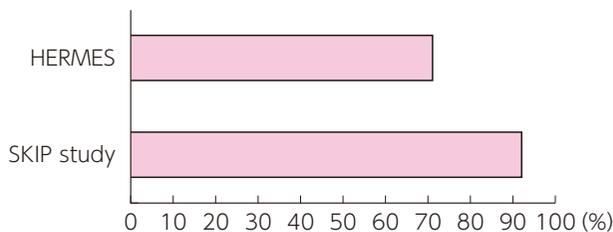
この疑問に終止符を打つために行われたのが、SKIP 研究である。SKIP 研究は、日本医科大学の木村和美教授と、筑波大学の松丸祐司教授を主任研究者として、2017 年 1 月より本邦の 23 施設が参加して行われた。

SKIP 研究では 18 歳以上、NIHSS スコア 6 点以上、ASPECTS 6 点以上、主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞および中大脳動脈 M1）を有する rt-PA 療法適応例を対象とした。対象患者を血栓回収療法単独群と rt-PA 療法＋血栓回収療法の併用療法群に割付けし、90 日後の転帰良好（modified Rankin Scale 0-2）と発症 24 時間以内の頭蓋内出血の割合を比較した。

90 日後の転帰良好例、死亡率は血栓回収療法単独群 59.4%、7.9% に対し併用療法 57.3%、8.7% と差を認めなかったが、主要評価項目である血栓回収療法単独群の、併用療法に対する転帰良好の統計学的な非劣性は示されなかった（ $P=0.18$ ）**図1**。発症 24 時間に NIHSS 4 点以上悪化をきたした症候性頭蓋内出血（SITS-MOST 基準）は血栓回収療法単独群 8%、併用療法群 12% であり有意差は認めなかった（ $P=0.02$ ）が、全頭蓋内出血はそれぞれ 33.7%、50.5% と、rt-PA 療法をスキップすることで有意に出血が減少する結果であった（ $P=0.02$ ）。本研究は有効再開通（TICI $\geq$ 2B）の割合が 92% であり、2016 年に初期の血栓回収療法の有効性を示した 5 つの論文をまとめた HERMES collaboration<sup>5)</sup>の 71% と比較し、著明な進歩を認める。この血栓回収療法の進歩も、rt-PA 療法のスキップを検討する上で、知っておくべき事項と考える **図2**。



**図1** 90 日後 modified Rankin Scale



**図2** TICI $\geq$ 2b の割合



## NOTE

SKIP 研究の他に同様の研究は世界で 5 つ行われた。すでに中国から報告されている DIRECT-MT 研究<sup>6)</sup>、DEVT 研究<sup>7)</sup>では、血栓回収療法と rt-PA 療法の併用療法に対する血栓回収療法単独

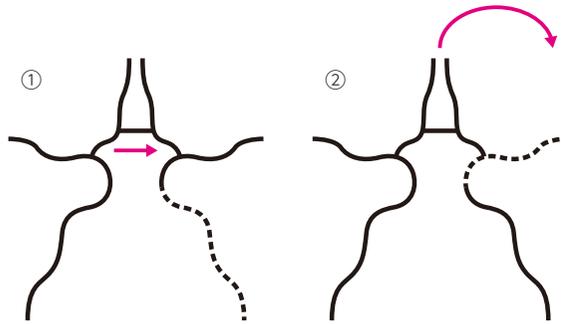
**表1** 血栓回収療法単独施行の有効性を検討した6つの研究

|                          | SKIP    |      | DIRECT-MT   |      | DEVT    |      | MR CLEAN-NO IV |      | SWIFT DIRECT |      | DIRECT SAFE                 |      |
|--------------------------|---------|------|-------------|------|---------|------|----------------|------|--------------|------|-----------------------------|------|
|                          | 単独群     | 併用群  | 単独群         | 併用群  | 単独群     | 併用群  | 単独群            | 併用群  | 単独群          | 併用群  | 単独群                         | 併用群  |
| 実施施設                     | 日本      |      | 中国          |      | 中国      |      | ヨーロッパ          |      | 北アメリカ, ヨーロッパ |      | オーストラリア, ニュージーランド, 中国, ベトナム |      |
| 閉塞血管                     | ICA, M1 |      | ICA, M1, M2 |      | ICA, M1 |      | ICA, M1, 近位M2  |      | ICA, M1      |      | ICA, M1, M2, BA             |      |
| 症例数                      | 101例    | 103例 | 327例        | 329例 | 116例    | 118例 | 273例           | 266例 | 201例         | 207例 | 148例                        | 147例 |
| 転帰良好 (90日後 mRS ≤ 2)      | 59%     | 57%  | 36%         | 37%  | 54%     | 47%  | 49%            | 51%  | 57%          | 65%  | 55%                         | 61%  |
| 90日後死亡                   | 8%      | 9%   | 18%         | 19%  | 17%     | 18%  | 21%            | 16%  | 11%          | 8%   | 15%                         | 16%  |
| 有効再開通率 (TICI grade ≥ 2B) | 90%     | 93%  | 79%         | 84%  | 86%     | 86%  | 79%            | 83%  | 90%          | 96%  | 89%                         | 89%  |
| 全頭蓋内出血                   | 34%     | 50%  | 38%         | 42%  | 22%     | 32%  | 36%            | 36%  | 29%          | 34%  | 21%                         | 22%  |
| 症候性頭蓋内出血                 | 8%      | 12%  | 4%          | 6%   | 6%      | 7%   | 6%             | 5%   | 1%           | 5%   | 3%                          | 5%   |

施行の90日後転帰に関する非劣性が示されている。それに対しMR CLEAN NO IV研究<sup>8)</sup>, SWIFT DIRECT研究, DIRECT SAFE研究ではSKIP研究と同様に統計学的な非劣性は示されなかった**表1**。今後この6つの研究を統合解析する予定であり, 最終的な答えが出るものと思われる。

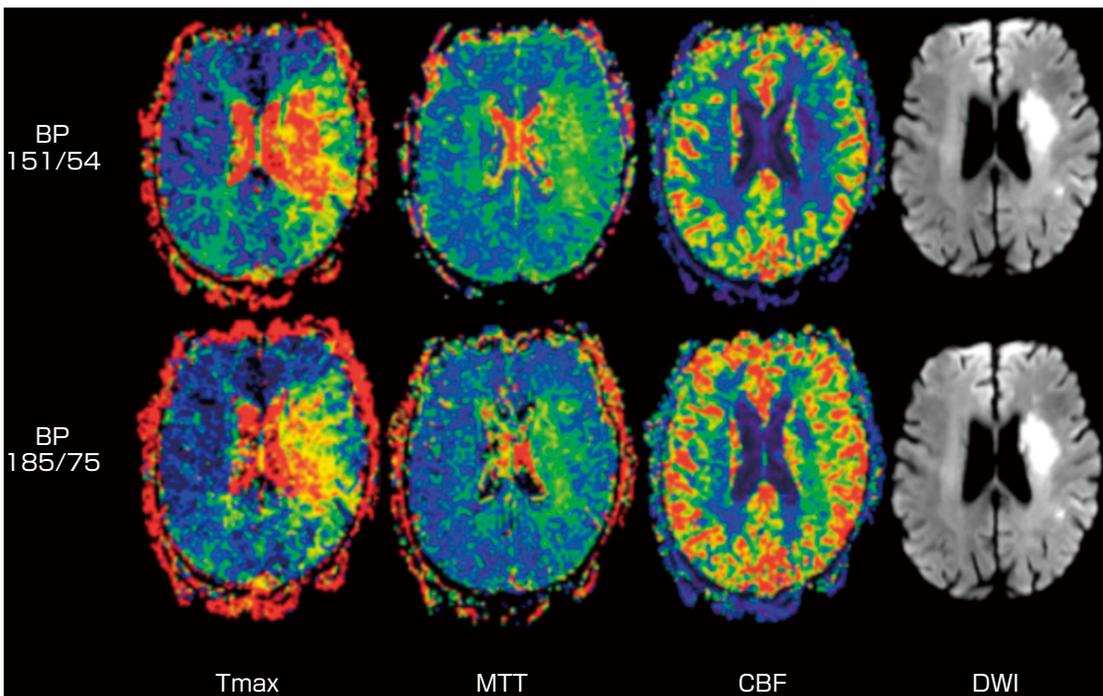
**文献**

- 1) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol.* 2009; 62: 287-92.
- 2) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363: 768-74.
- 3) Seners P, Turc G, Naggara O, et al. Post-thrombolysis recanalization in stroke referrals for thrombectomy: incidence, predictors, and prediction scores. *Stroke.* 2018; 49: 2975-82.
- 4) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11-20.
- 5) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016; 387: 1723-31.
- 6) Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1981-93.
- 7) Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325: 234-43.
- 8) LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1833-44.



**図1** 昇圧を考慮してもよい可能性のあるパターン

側副血行路の具体例。①内頸動脈起始部の高度狭窄または閉塞、内頸動脈錐体部などの高度狭窄や閉塞など、前交通動脈を介した側副血行が認められる。②内頸動脈末端や中大脳動脈 M1 での高度狭窄または閉塞など、同側前大脳動脈や後大脳動脈から leptomeningeal anastomosis を介した側副血行が認められる。



**図2** 昇圧して側副血行が増えた具体例での MRI 画像

左中大脳動脈閉塞症例。上段は、平均血圧 83 mmHg での MRI 灌流画像。下段は、同患者にフェニレフリンを静注し 10 分後に平均血圧 112 mmHg と上昇した時の MRI 灌流画像。昇圧後に MTT が短縮し、CBF が改善している。BP: blood pressure, MTT: mean transit time, CBF: cerebral blood flow, DWI: diffusion weighted imaging

フェニレフリンを静注してから搬送してもらおうなど、MT 前の昇圧が有用な可能性も指摘されている<sup>17)</sup>。実際に昇圧することにより、MTT が短縮し、CBF が改善したということを示した報告もある **図2**<sup>18)</sup>。

Controversy Point  
23

# 脳梗塞急性期の治療に持続点滴は必要か？

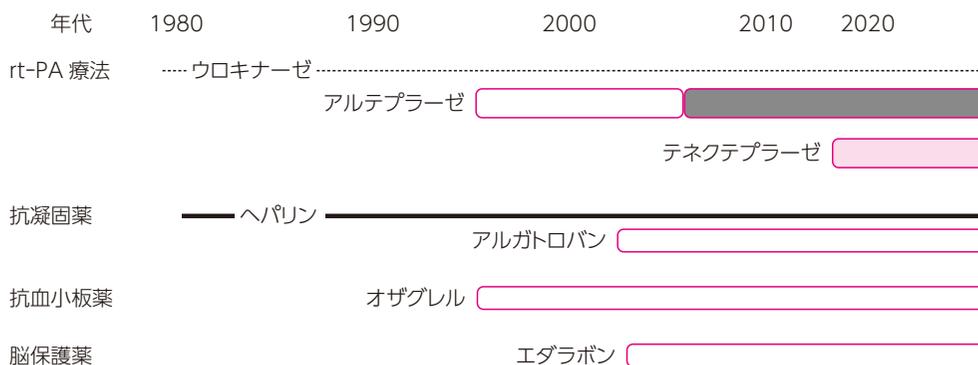
北川一夫



意識障害または嚥下障害、その可能性がある場合、発熱している場合は1週間以内を目途に持続点滴が必要である。

## Controversy をひも解く ▶

脳梗塞急性期にはわが国ではアルガトロバン、エダラボン、オザグレル、ヘパリンなどの点滴治療薬が頻用されてきており、そのため神経症状が軽微であっても持続点滴を行っていることが多い **図1**。一方海外に目を向けると上記の薬剤の中で使用されているのはヘパリンだけであり、かつヘパリンには頭蓋内出血リスクを高めることが報告されているので、持続点滴は水分補給、栄養補給が経口摂取か経鼻胃管から行うことができない場合に限定されていると思われる。上記のうちエダラボン、オザグレルは原則的に間欠投与であるが、最初の2日間のアルガトロバン、ヘパリンは原則として持続点滴が必要となる。アルガトロバン、エダラボン、オザグレルなどの経静脈的な薬剤投与が必要かどうかは、また別の議論が必要



- ..... 保険適用はあるがほとんど使用されていない
- 日本、海外ともに適応があり、使用される場合がある
- ◻ 海外では適応があるが、日本では使用できない
- ◼ 日本、海外とも強く推奨されている
- ◻ 日本では適応があり使用できるが、海外では承認されていない

**図1** 国内外で脳梗塞急性期に使用される経静脈的治療薬の変遷

わが国では海外で認可されていない経静脈的投与が可能な抗凝固薬（アルガトロバン）、抗血小板薬（オザグレル）、脳保護薬（エダラボン）が存在する

だが、本稿では間欠的に静脈投与を行う薬剤で、投与期間以外はブロックしている場合は持続点滴に含めないとして議論する。

現在ガイドラインで強く推奨されている抗血栓療法は、心原性脳塞栓症では発症後おそくとも2週間以内の経口抗凝固薬（適応があれば直接経口抗凝固薬）の開始、非心原性脳梗塞ではできるだけ早期からのアスピリン、クロピドグレルの抗血小板薬2剤併用療法であり<sup>1)</sup>、その他の薬剤の推奨度は低い。以下に持続点滴のメリットとデメリットをあげてみる。

#### ◆メリット:

- ① アルガトロバン、ヘパリンの使用が可能: アテローム血栓性脳梗塞や branch atheromatous disease (BAD) で神経症状の増悪、脳卒中再発が高いと想定される場合は最初の2日間はアルガトロバンを持続点滴使用可能である。アルガトロバンは経静脈的な投与が可能な抗凝固薬で、動脈血栓症においてヘパリンと同程度の抗血栓効果を期待し出血リスクの少ない薬剤としてわが国で使用されているが、国際的には使用されておらずその有効性も高いエビデンスを有しているわけではない<sup>2,3)</sup>。しかしアテローム血栓性脳梗塞やBADで入院してからしばしば神経症状が増悪している患者を経験している臨床現場では、現在使用可能な薬剤として用いているのが現状である。ヘパリンは脳梗塞急性期ではメタ解析でも出血リスクが梗塞予防効果と相殺され有用性は証明されておらず、第一選択として用いられることは少ない<sup>4)</sup>。しかしその抗凝固効果は即効性、有効性において他の経口抗凝固薬に優るため、比較的軽症の心原性脳塞栓症でとくに心腔内に血栓が認められ非常に再発リスクが高いと考えられる場合には使用することが可能である。
- ② 誤嚥および誤嚥性肺炎を予防: 脳梗塞急性期の合併症のなかでも転帰を規定する重要な要因の一つに誤嚥および誤嚥性肺炎の合併があげられる<sup>5)</sup>。概ね脳卒中発症10人に1人が肺炎を併発するとされている。したがって嚥下障害またはその可能性の高い患者では、経鼻胃管を挿入して薬剤（特に抗血小板薬）や栄養、水分を補給することになるが、いきなり水分を多量に補給すると嘔吐、誤嚥のリスクを念頭にあげる必要がある。誤嚥の疑いのある患者では、持続点滴を併用することにより脱水、血液濃縮を予防しつつ嚥下評価を行い徐々に経口摂取に切り替えていくことができる。
- ③ 経静脈的な降圧薬の投与が可能: 脳出血急性期には持続点滴で経静脈的にニカルジピンを投与し降圧管理を行うことが一般的である<sup>6)</sup>。一方、脳梗塞急性期は原則として降圧しないが収縮期血圧が220 mmHg以上になればニカルジピンの持続点滴での降圧が推奨される。またrt-PA療法や血行再建療法を実施する際にも収縮期血圧を180 mmHg以下に保つためニカルジピンの持続点滴が行われる。
- ④ 神経症状増悪時、再発時、急変時の対応の開始を迅速にできる: 脳梗塞急性期は神経症状が動揺しやすく、重症の症例では脳浮腫の進行、出血性梗塞の発生などにより急変の可能性も高い。また高齢者では静脈ラインの確保が困難な症例も多いため、留置していたラインが閉塞して再挿入が必要な場合には急変時の対応が遅れることが想定される。