

原 著

アテローム血栓性梗塞の早期治療は予後改善に 有効であるか?

—脳卒中急性期患者データベースを用いた検討—

獨協医科大学 内科学 (神経)

江幡 敦子 竹川 英宏 大門 康寿

島根大学 医学部 神経・血液・膠原病内科学

小林 祥泰

要 旨 脳梗塞の早期治療は重要だが、超急性期のtissue plasminogen activator (t-PA) の他に、早期治療の有効性は証明されていない。われわれは、t-PA 適応のないアテローム血栓性梗塞の早期治療の有効性について検討した。対象はJSSRS脳卒中急性期患者データベースに登録された127例のアテローム血栓性梗塞で、発症から当院到着までを発症—来院時間とし、発症3～6時間の早期来院、6時間以降の非早期来院に分類し、退院時のmodified Rankin Scale (mRS) およびNIHSS改善度を求めた。退院時mRSに差はなかったが、NIHSS改善度はそれぞれ 1.9 ± 3.5 、 1.6 ± 6.4 であり、早期来院で有意に改善した。近年、“Brain Attack”の重要性が唱えられているが、t-PA 適応に外れた場合でも早期に来院、治療をすることの重要性の一部を裏付けたものと考えられた。

Key Words : 脳梗塞, アテローム血栓性梗塞, 予後, 発症来院時間, JSSRS

緒 言

現在、急性期脳梗塞治療に関しては、血栓溶解療法をはじめとした、さまざまな治療法が開発・検討されていることは周知の事実であり、特に、発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対する組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator : t-PA) の静脈内投与が有効であると報告されている^{1, 2)}。わが国においても2005年10月より使用が可能となり、発症3時間以内のt-PA治療可能²⁾な脳梗塞は、症状の劇的な改善が期待でき、国際的にも脳血管障害は“Brain attack”として早急に治療を開始することの重要性が強調されている³⁾。

しかし、例えばへき地医療では、脳卒中専門病棟^{4, 5)}を有する専門病院への搬送が不可能であったり、また、

搬送中にt-PAの治療適応時間 (therapeutic time window) である3時間を過ぎてしまう例もあり、このような治療適応時間を過ぎた対象に対し早期治療の意味を明確に呈示することは、啓発活動の上で重要な事項である。さらに、発症6時間以内のt-PA投与や^{6, 7)}、ウロキナーゼの選択的局所血栓溶解療法の有効性も示唆されており⁸⁾、この見地からも、いわゆる遅着患者における早期治療の有効性評価が重要と考えられる。

小林らは、日本人における脳卒中予防、治療等の評価と標準化に必要なEBM (evidence based medicine) を確立するため、全国レベルの大規模かつ継続的な脳卒中急性期患者データバンクを構築することを目的に、1999年より脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study ; JSSRS) を開始し、すでに一定の評価を得ている⁹⁾。

病型別に脳梗塞を見ると、ラクナ梗塞は症状が軽度の場合が多く、心原性脳塞栓症は入院時より重症であり、t-PA適応外²⁾になった場合、治療にかかわらず悪い転帰をとる例が多いと考えられる¹⁰⁾。一方、アテローム血栓性塞栓を含むアテローム血栓性梗塞は軽症例であって

平成17年11月30日受付、平成17年12月14日受理

別刷請求先：竹川英宏

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 内科学 (神経)

も治療開始後に症状の増悪を認める場合も多く、早期治療の有用性が最も期待される病型である。

われわれは、アテローム血栓性梗塞を“Brain attack”のターゲットとし、therapeutic time window を過ぎ、t-PA 適応外となった症例、すなわち超急性期治療遅着患者であっても、可能な限り迅速な治療の効果をみる、すなわち発症6時間以内に治療開始することの有用性につき、JSSRS脳卒中急性期患者データベースを用い検証を行った。

対象・方法

対象は、2002年4月から2004年3月に獨協医科大学病院 神経内科に入院し“JSSRS脳卒中急性期患者データベース”に登録した、発症7日以内の急性期脳梗塞患者連続492例を用いた。研究の主旨から、超急性期治療の対象となりうる発症3時間以内来院例、発症時間不明例、一過性脳虚血発作、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、病型分類不能例は除外した。

1989年にCaplanにより提唱された、①梗塞は一つあるいは数本の穿通動脈の領域に局限しており脳表に接している、②虚血の経過と伸展に伴い、臨床的には一過性脳虚血発作あるいは漸次増悪、階段状に増悪する徴候を呈する、③非侵襲的血管検査、心臓検査、血管撮影によって明らかな主幹動脈の閉塞病変や塞栓源となる心疾患を認めない、④過去および現在で高血圧および高血圧による臓器障害を認めない、という特徴を認めるBranch Atheromatous Disease (BAD)¹¹⁾はNational Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee Classification of Cerebrovascular Diseases III (NINDS-III)分類¹²⁾のアテローム血栓性梗塞とラクナ梗塞の間に位置する病態と考えられ、本病型も今回の検討より除外し、アテローム血栓性塞栓を含むアテローム血栓性梗塞127例を対象とした(図1)。

脳卒中急性期患者データベースの登録項目より、性別、年齢、発症—来院時間、確定診断、脳梗塞発症前modified Rankin scale (mRS)¹³⁾、危険因子(糖尿病、高血圧、高脂血症)、入院後再発の有無、入院後進行の有無、責任血管(内頸動脈系、椎骨脳底動脈系)、治療内容、リハビリテーション開始日、アテローム血栓性塞栓の割合、入院日数、退院時mRS、入院時National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁴⁾、退院時NIHSS改善度(入院時NIHSS—退院時NIHSSで算出)の項目を使用し検討を行なった。

脳卒中診断は全例、脳卒中学会専門医を中心とした脳卒中診療チームが初診、治療にあたり、頭部computed tomography (CT)、頭部magnetic resonance imaging

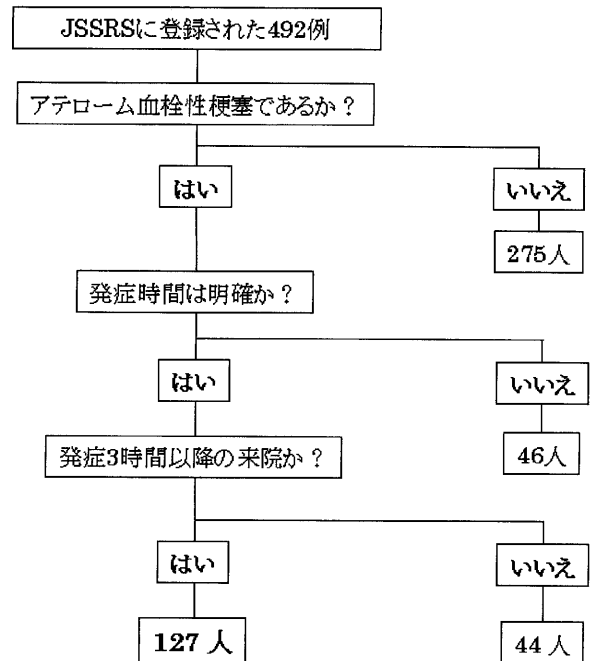


図1 対象患者のアルゴリズム

JSSRSに登録された492名のうち発症時間が明確であったアテローム血栓性梗塞127例を対象とした。

(MRI), magnetic resonance angiography (MRA)、心電図、Holter心電図、頸部血管エコー図、経胸壁心エコー図、下肢静脈エコー図、経食道心エコー図、経頭蓋エコー図を施行し診断した。病型分類は、NINDS-III分類¹²⁾、the trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類¹⁵⁾の両者を用いた。すなわち、心原性脳塞栓症は、TOASTにある心原性危険因子(表1)を有するものとし、アテローム血栓性梗塞は、主幹動脈の狭窄(血管径の50%以上)または閉塞を伴う1.5 cm以上の梗塞とした。アテローム血栓性塞栓は、突然発症、突発完成で、心原性危険因子がなく、頸部・頭部主幹動脈に高度狭窄や頸動脈エコー図で不安定プラーク、潰瘍¹⁶⁾などを認めるものとし、画像所見上、塞栓機序が疑われるものとした。ラクナ梗塞は主幹動脈に狭窄がなく、穿通枝領域の1.5 cm未満の梗塞とした。

急性期治療については、アルガトロバン、オザグレリナトリウム、エグラボン、グリセロールを保険適応内で使用し、入院時より再発予防としてアスピリン100 mgないしチクロピジン200 mgの投与を行った。

発症—来院時間は、発症時間が明らかなもので、症状出現から当院到着までの時間とした。分類は、前述のように発症6時間以内のt-PAや^{6,7)}、ウロキナーゼの選択的局所血栓溶解療法⁸⁾の報告より、発症6時間以内の早期来院・治療の有効性を見るため、早期来院群(発症3

表1 TOAST分類における心原性塞栓源危険因子

高度危険因子 (以下のうちひとつでもあれば probable)	
人工弁	
心房細動合併僧帽弁狭窄	
左房血栓	
洞不全症候群	
4週以内の心筋梗塞	
左室血栓	
拡張型心筋症	
左室壁無動症	
左房粘液腫	
感染性心内膜炎	
中等度危険因子 (以下のうちひとつでもあれば possible)	
僧帽弁逸脱	
僧帽弁輪石灰化	
心房細動非合併僧帽弁狭窄	
左房もやもやエコー	
心房中隔瘤	
卵円孔開存	
心房粗動	
孤立性心房細動	
生体弁	
非細菌性血栓心内膜炎うっ血性心不全	
左室壁運動障害	
4週以上6ヶ月以内の心筋梗塞	

これらの疾患を認める場合には、心原性塞栓と診断した。

～6時間)、非早期来院群(6時間以降)の2群に分類した。統計処理は、Statcel (OMS, 埼玉, 日本)を用い、Mann-Whitney's U testおよび χ^2 独立性の検定のうち適切な方法を使用し、 $p < 0.05$ で有意とした。

結 果

対象全例では男性73名(66.2 ± 10.0歳: 平均年齢 ± SD)、女性54名(70.8 ± 10.2歳)であった。早期来院群は32名で男性22名、女性10名、平均来院時間4.6 ± 0.8時間(± SD, 中央値4.6)、非早期来院群は95名で男性51名、女性44名、平均来院時間35.7 ± 29.9時間(± SD, 中央値26.0)であった。

両群間の背景をみると、性別($p = 0.10$, χ^2 独立性の検定)、年齢($p = 0.90$, Mann-Whitney's U test)、発症前mRS($p = 0.71$, Mann-Whitney's U test)、入院時NIHSS($p = 0.15$, Mann-Whitney's U test)、危険因子($p = 0.38$, χ^2 独立性の検定)、入院後進行($p = 0.57$, χ^2 独立性の検定)、入院後再発($p = 0.44$, χ^2 独立性の検定)、責任血管($p = 0.60$, χ^2 独立性の検定)、アテローム血栓性塞栓($p = 0.42$, χ^2 独立性の検定)、リハビリテーション開始日($p = 0.90$, χ^2 独立性の検定)、入院日数($p =$

表2 患者背景

	早期来院群	非早期来院群
発症来院時間 (hr) (中央値: mean ± SD)	46: 46 ± 0.8	26.0: 35.7 ± 29.9
性別 (男性/女性)	22 / 10	51 / 44
年齢 (mean ± SD)	70.4 ± 10.2	67.4 ± 10.3
発症前mRS (mean ± SD)	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5
入院時NIHSS (mean ± SD)	5.4 ± 6.7	5.4 ± 5.4
危険因子 (例)		
糖尿病のみ	0	7
高血圧のみ	15	31
高脂血症のみ	1	4
多因子	11	40
その他 (喫煙など)	5	13
入院後進行 (例) (あり/なし)	4 / 28	13 / 82
入院後再発 (例) (あり/なし)	1 / 31	1 / 94
責任血管 (例) (内頸動脈系/椎骨脳底動脈系)	26 / 6	77 / 18
アテローム血栓性塞栓 (例)	0	3
リハビリテーション開始日 (例)		
施行なし	4	17
3日以内	4	11
7日以内	19	55
14日以内	5	11
21日以内	0	1
入院日数 (日) (mean ± SD)	25.6 ± 16.4	23.3 ± 14.4

年齢、重傷度、危険因子、進行、再発、責任血管、リハビリテーション、入院日数などに有意差はなかった。

0.40, Mann-Whitney's U test) に差は認めなかった(表2)。また、治療内容においても両群間に有意な差はなかった($p = 0.18$, χ^2 独立性の検定)(表3)。

退院時mRSの結果は、早期来院群1.8 ± 1.5 (mean ± SD)、非早期来院群1.7 ± 1.4であり、両群間に有意差は認めなかった($p = 0.70$, Mann-Whitney's U test)。

一方、NIHSS改善度(入院時NIHSS—退院時NIHSSで算出)では、早期来院群で1.9 ± 3.5、非早期来院群で1.6 ± 6.4であり、早期来院群で有意にNIHSSの改善がみられた($p < 0.05$, Mann-Whitney's U test)(図2)。

考 察

前述したように、t-PAがわが国でも認可され、発症3時間以内の超急性期脳梗塞は予後改善が期待でき^{1, 2)}、脳卒中は“Brain Attack”として、専門機関への早期来院、救急搬送が啓発されている³⁾。

表3 急性期治療内容

	早期来院群 (例)	非早期来院群 (例)
アルガトロバン	8	15
アルガトロバン・グリセロール併用	6	7
アルガトロバン・エダラボン併用	8	29
アルガトロバン・グリセロール・エダラボン併用	10	27
オザグレルナトリウム	0	13
オザグレルナトリウム・エダラボン併用	0	1
エダラボン	0	1
グリセロール・エダラボン併用	0	2

早期来院群と非早期来院群で治療内容を比較すると、有意な差は認めなかった。

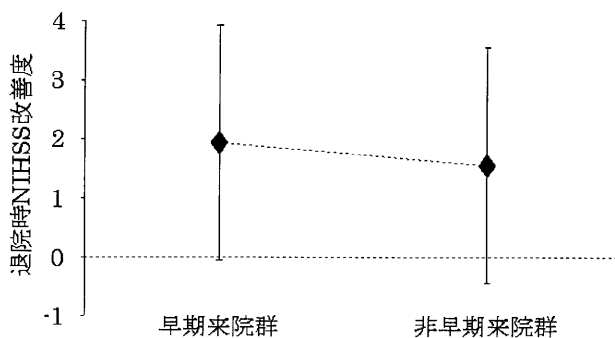


図2 退院時NIHSS改善度

早期来院群は非早期来院群と比較して、有意に改善度が高かった。

本研究の目的から外れるため結果は呈示しなかったが、研究期間中の発症3時間以内来院例は42例で、NIHSS 22点以下のt-PA投与の適応可能と考えられる症例が38例(90.4%)であり、NIHSS 23点以上の例においても、退院時NIHSS改善度は 6.8 ± 6.9 (mean \pm SD)と、t-PAの有無に関わらず、超早期来院例における超早期治療の重要性が再確認されている(投稿中)。

一方、アテローム血栓性梗塞は、突然発症を呈するアテローム血栓性塞栓もあるが、排尿などの夜間起床時発症も多く認められており、患者が症状に気づいた時点でt-PAの治療適応時間(発症3時間以内)を過ぎてしまう例も少なくなく、また、わが国の傾向として、発症6時間以内に来院する例が多いとの報告もある¹⁷⁾。このような対象が早期治療により良い転帰をとることが本研究の目的と仮説であった。

脳卒中に限らず、多くのcommon diseaseにおける大規模検討では、適切なデータベース構築による疫学的調査が有用であることは議論の余地がない。わが国では脳卒中予防、治療等の評価と標準化に必要なEBMを確立するため、JSSRSが開始され⁹⁾、2004年7月現在、当院

を含めた全国115施設が参加し、解析例数は16280例にのぼる。われわれは、このJSSRS脳卒中急性期患者データベースを利用し、早期来院治療の有用性を検討した。

一般的に、脳卒中の予後増悪因子には、糖尿病などの危険因子¹⁸⁾、リハビリテーション¹⁹⁾などがあるが、本検討では患者背景に有意な差は認めなかった。

一方、治療効果の検討は、発症3ヶ月後のmRS、Barthel indexなどが用いられる場合が多い²⁰⁾。しかし、これらは慢性期の機能を評価する順序尺度であるため、退院時の脳梗塞による症状の改善度を算出するのは困難であると考えられた。そこでわれわれは、退院時mRSおよび、再発例などの脳梗塞発症以前の障害を除去し、急性期治療による退院時の改善度を明確にするためNIHSSの改善度の両者を使用して解析を行った。

本検討の結果、t-PAの適応のない早期来院群(発症3~6時間来院群)は、発症6時間以降の来院である非早期来院群と比較し、退院時mRS(発症3ヶ月以内)では両群間に差はなかったものの、NIHSSの改善度では早期来院群で有意に改善を認めた。

本結果はmRSに有意差がなく、発症3ヵ月後の評価でもないため、今後の更なる研究が必要であることは否めないが、われわれの結果は、発症6時間以内の早期来院・早期治療により、症状の改善が期待できると考えられ、たとえt-PA適応に外れてしまった例であっても、発症6時間以内の早期来院による早期治療、すなわち“Brain attack”の重要性を一部確認したと考えられる。

さらに、将来的に現在より有効な脳保護療法が適応可能になり、出血性梗塞などの合併症が予防されれば、t-PAによるtherapeutic time window適応拡大にも繋がる可能性があるとも考えられ、本研究をふまえ、より一層“Brain attack”の重要性を啓発する必要があると考えられる。

最後に本研究にご尽力をいただいた獨協医科大学神経

内科医局員一同に深謝いたします。

参考文献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, **333** : 1581-1587, 1995.
- 2) Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke : a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, **27** : 1711-1718, 1996.
- 3) Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. : "Brain attack" the rationale for treating stroke as a medical emergency. *Neurosurgery*, **34** : 144-157, 1994.
- 4) Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al : Do Stroke Units save lives ? *Lancet*, **342** : 395-398, 1993.
- 5) Indredavik B, Fjaertoft H, Ekeberg G, et al : Benefit of an extended stroke unit service with early supported discharge. A randomized, controlled trial. *Stroke*, **31** : 2989-2994, 2000.
- 6) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, **274** : 1017-1025, 1995.
- 7) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*, **352** : 1245-1251, 1998.
- 8) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al : PROACT : a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*, **29** : 4-11, 1998.
- 9) 小林祥泰 : 日本人における Brain attack の現状と将来の予測. *臨床神経*, **41** : 1049-1051, 2001.
- 10) 山田 猛 : 病型別にみた入院時重症度と退院時予後との関係. 小林祥泰監修 : 脳卒中データバンク 2005. 東京, 中山書店, pp 32-33, 2005.
- 11) Caplan LR. : Intracranial branch atheromatous disease : A neglected, Understudied, and underused concept. *Neurology*, **39** : 1246-1250, 1989.
- 12) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke*, **21** : 637-676, 1990.
- 13) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al : Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, **19** : 604-607, 1988.
- 14) Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al : Measurements of acute cerebral infarction : A clinical examination scale. *Stroke*, **20** : 864-870, 1989.
- 15) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*, **24** : 35-41, 1993.
- 16) 高木誠 : 脳梗塞. 臨床病型の特徴. アテローム血栓性脳梗塞. *神経内科*, **58** : 206-214, 2003.
- 17) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al : Analysis of 16, 922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis*, **18** : 47-56, 2004.
- 18) Arboix A, Rivas A, Garcia-Eroles L, et al : Cerebral infarction in diabetes : clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurol*, **5** : 1-9, 2005.
- 19) 奈良聡一郎, 渡邊哲郎, 蜂須賀研二 : 脳血管障害のリスクハビリテーション (急性期・慢性期). *神経内科*, **58** : 598-604, 2003.
- 20) 寺山靖夫 : 脳卒中評価スケール. *神経内科*, **58** : 574-587, 2003.

**Is Early Treatment of Atherothrombotic Infarction Available for Improvement of Prognosis ?
: Study Using the Japanese Standard Stroke Registry Study Database of Acute Ischemic Stroke**

Atsuko Ebata¹⁾, Hidehiro Takekawa¹⁾, Yasuhisa Daimon¹⁾ and Syotai Kobayashi²⁾

¹⁾ *Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine*

²⁾ *Department of Internal Medicine III, Shimane Medical University*

Early treatment of cerebral infarction is important, however, the effect of such treatment has not been established yet except for hyperacute treatment using tissue plasminogen activator (t-PA). We investigated the outcome of early treatment at the hospital for stroke care. The study subjects were 127 patients based on a Japanese Standard Stroke Registry Study (JSSRS) database with atherothrombotic infarction admitted 3 hour later after onset. Patients were divided into two groups based on the time from onset of clinical features of stroke to hospital admission : the early visit group (3–6 hr) and late visit group (>6 hr). All patients were assessed by modified Rankin Scale (mRS) and NIH Stroke Score (NIHSS). There were no significant

differences of mRS at discharge. However, the degree of improvement of NIHSS score at discharge were 1.9 ± 3.5 and 1.6 ± 6.4 , respectively. Patients of the early visit group showed significantly better improvement compared with the late visit group. At special hospital for stroke care, patients with onset–visit period of < 6 hr showed significantly better improvement at discharge. Since the importance of the concept of “Brain Attack” was argued recently, our results confirm the importance of early admission and delivery of intensive care on prognosis of stroke patients.

Key Words : cerebral infarction, atherothrombotic infarction, prognosis, onset–visit period, JSSRS