

急性脳梗塞（総説）NEJM, July16, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 令和2年7月 仲田和正

Acute Ischemic Stroke, Clinical Practice,

著者：William J. Powers, M.D.

The Department of Neurology, University of North Carolina School of Medicine

NEJM, July 16, 2020 に急性脳梗塞（Acute Ischemic Stroke）の総説（Clinical Practice）がありました。世界最新の脳梗塞総説です。

著者はノースカロライナ医科大の神経科の先生ですが、カロライナって一体どういう意味だろうと調べたところラテン語の Carolus（男性形）、「自由な男」の女性形でした。なんと英語の Charles と同じでした。

NEJM や The Lancet は大きなブレイクスルー（breakthrough）が起こり標準治療となり始めると必ず総説を組んでくれます。

「脳梗塞初療で暗記すべきコア中のコア」は次の6点です。怒涛の反復を！

- ・低血糖確認して「単純脳CT」で脳出血を除外せよ！
- ・Alteplase 投与は発症 4.5 h 以内、NIHSS 6 点以上。
- ・機械的血栓除去の画像診断は CTA か MRA だけで可。
- ・機械的血栓除去は IC か MCA (M1) 血栓で発症 ≤6h、NIHSS ≥6、ASPECTS ≥6 の時。
- ・発症 6 h ~16h で NIHSS ≥6、発症 6h から 24h で NIHSS ≥10 は alteplase 考慮。
- ・既に発症 24h 経過の場合はバファリンか、DAPT21 日間開始。

トップジャーナルの総説をフォローしていれば田舎にいても知識は常に世界最先端とすることができます。

昔は都の流行についていくのがいかに困難であったか更科日記を読むとよくわかります。数年前、更科日記の舞台、千葉県市原を訪ねました。シンゴジラが出現した東京湾のトンネルを通過して伊豆から数時間でした。

「東路の道の果てよりも、なほ奥つ方に生ひ出でたる人、いかばかりかはあやしかりけむを」で始まるのですが、常陸・上総の国の受領（ずりょう、長官）だった菅原孝標（すがわらたかすえ）の女（むすめ、名前は判らない）が10歳から50歳までの思い出を綴ったエッセイです。

母や姉から光源氏の話聞き、源氏物語を読みたくて読みたくてたまらないのですが叶いません。源氏物語成立が1004年から1012年、孝標女（たかすえむすめ）の帰京が1020年ですから出版から既に10年は経っています。

大ベストセラーであってもひとつひとつ書き写すのですから、そう簡単に手に入るものではありません。

「京に疾(と)く上げ給ひて、物語の多く候ふなる、ある限り見せ給へ。」と、薬師仏にお祈りまでしますが、ついに今から 1000 年前の 1020 年、13 歳の時に家族で京都に帰ることになります。

千葉、市原の国府の位置は現在、高台にある市原市役所辺りと推定されています。この近くに国分寺、国分尼寺跡もあり一部再建されています。高台の上からは東京湾の向こうに富士山が小さく見え千年前、菅原孝標の娘も日々こんな景色をみていたのだなあとの底から感動しました。ここを出て高台の下の「いまだち」（飯香丘八幡宮のあたり）で数日、旅の準備をしてから京都へと出発するのです。

更級日記によると寛仁 4 年（1020）年 9 月 28 日、市原を出発して苦勞の末に 12 月 24 日京都に到着します。実に 3 ヶ月もかかったのには驚きです。今なら新幹線で半日です。京の邸宅は現在の京都市中京区仲保利町塗師屋町から船屋町西部あたりの 100m 四方で、二条城の東、地下鉄烏丸御池（からすまおいけ）駅の近くです。日記には草木が生い茂り荒れ果てていたとありますが、現在は行ってみますと住居が立て込んだ都会です。

叔母がなんと櫃に入った源氏物語 50 余巻をプレゼントしてくれます。

「源氏を一の巻よりして、人もまじらず几帳の中にうち伏して昼は日ぐらし、夜は目のさめたるかぎり、火を近くともしてこれを見るよりほかのことなければ・・・」
と言うぐあい、ほとんど今時のゲーマーです。

「いづれの御時にか、女御、更衣あまたさぶらひたまひける中に、いとやむごとなき際にはあらぬが・・・」

彼女が夢中になった源氏を現在もそのまま読むことができることにはつくづく感動します。

昔は「田舎の三年、京の昼寝」と言って田舎と都会では随分情報量が違いました。現在はネット環境のお陰で田舎にいても都会に遅れるなんて思うことは全くなくなりました。

今回の NEJM 急性脳梗塞総説、重要点は次の 11 点です。

- ① 脳卒中はまず血糖測定で低血糖否定。「単純脳 CT」で脳出血否定！
- ② Alteplase の 3 ヶ月後予後 OR : 3h 内投与 1.75、3-4.5h 投与 1.26。脳出血発生 6.8%。
- ③ 発症 4.5-9h 経過後の alteplase 投与は 3 カ月予後 OR1.61 で効果あり。
- ④ DWI は不可逆的範囲 (core)、PWI (T-max>6s) との差が penumbra (救済可能域)。
- ⑤ IC/MCA (M1) 血栓で 6h 内、NIHSS \geq 6、ASPECTS \geq 6 の時、機械的血栓除去 OR2.49。

- ⑥ 単純 CT で中大脳動脈の梗塞範囲決定、ASPECTS \geq 6 点で機械的血栓除去適応。
- ⑦ 機械的血栓除去の画像は CTA か MRA で十分。腎不全では TOF-MRA（造影不要）を。
- ⑧ 機械的血栓除去は alteplase を併用せよ。吸引血栓除去も同等の効果（2019 判明）。
- ⑨ 発症 6-24 時間でも機械的血栓除去は有効（2018 年判明）。
- ⑩ 発症 24h 経過後バファリンまたは 21 日間 DAPT 使用。alteplase 投与時は 24h 以後に。
- ⑪ 24h 心モニター、S_O2 \geq 94%、38 度以上熱源精査・解熱、BG140-180、BP \leq 180/105。

脳梗塞治療は 1995 年頃から alteplase (tPA : グルトパ、アクチバシン) が使われかなりの予後改善が見られていました。

しかし 2016 年頃より、内頸動脈や中大脳動脈 M1 部分の血栓に対し alteplase + 機械的血栓除去 (mechanical thrombectomy) の有効性が明らかとなりました。また 2019 年には吸引血栓除去 (aspiration thrombectomy) もそれに劣らぬことがわかり脳梗塞のプラクティスが大きく変化してきました。

1. 脳卒中はまず血糖測定で低血糖否定。「単純脳 CT」で脳出血否定！

当、西伊豆健育会病院のような小病院に、脳卒中疑いの患者さんがきたら、まず血糖を測定して低血糖を否定した後（低血糖で半身麻痺も起こる）、脳出血否定のために単純 CT を撮ります。「簡単、速い、出血に高感度」だからです。「簡単、速い、安い」の簡単レシピみたいです。脳梗塞治療は時間依存性 (time sensitive) であり小病院で悠長に造影 CT や MRI など撮ってはなりません。Alteplase (グルトパ、アクチバシン) 投与決定に脳単純 CT 以外の画像診断は不要です。

また機械的血栓除去決定に画像は CTA か、MRA で十分です。機械的血栓除去の際には大腿動脈から心臓、大動脈弓、総頸動脈、中大脳動脈までの血管造影が必要ですから、当院で「脳だけの、なんちゃって造影 CT」を撮るのは、専門病院にとっては迷惑千万な話です。どうせ再撮影が必要になるからです。

2. Alteplase の 3 ヶ月後予後 OR : 3h 内投与 1.75、3-4.5h 投与 1.26。脳出血発生 6.8%。

脳梗塞発症時刻の決定は必須です。

慣習的に「発症時刻は最後に患者が正常であった時刻」です。ただ朝起きたら麻痺していた場合の発症時刻はよくわかりません。

発症時刻は就眼前かもしれないし就眠中かもしれません。

神経欠損の測定はNIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) により行います。0点(症状なし)から42点(最重症)であり多いほど重症です。憶えるべき数字は「6点」です。5点以下なら治療しません。6点以上から治療開始です。

https://okayama-gmc.or.jp/shimin/application/files/1215/5366/8042/board_nihss.pdf

(NIHSS、岡山市立総合医療センター) この3ページ目の表を救急室に貼っておくと便利です。当院ではこれとASPECTSの表を裏表にラミネートして救急室に置いております。

NIHSS \geq 6点以上の時、アルテプラゼを脳梗塞発症4.5時間以内に投与することにより障害を減らすことが確認されました。ラクナ梗塞であっても投与です。

なおアルテプラゼ投与前の画像診断は単純脳CT以外不要です。

一方アルテプラゼを投与しないのは、障害のない場合や、NIHSSが5点以下、出血リスクが高い時、CT上広汎な不可逆的損傷がある場合です。

アルテプラゼを発症3時間以内に投与した場合の3ヶ月後の予後のORは1.75、発症3から4.5時間以内投与の予後OR1.26で、4.5時間以内投与と言ってもやはり早いほど良いのです。なおOR(odds ratio、オッズ比)とはORが1の時、両者の事象の起こりやすさが同じ、1より大きければ両者較べて事象が起こりやすいという意味です。

なおアルテプラゼ(グルトパ、アクチバシン)投与量は海外では0.9mg/kgですが、国内では発症4.5時間以内に34.8万IU/kg(0.6mg/kg)静注、上限3480万IU/kg(60mg)です(2020年現在)。

なおalteplase投与時、血圧は185/110以下、注入中の血圧は最初の24時間は最低180/105以下でなければなりません。まあ180/105以下と覚えておきましょう。患者はICUかstroke unitに入院させます。

血液生化学検査は、凝固障害の罹患率は少ないので異常を疑う根拠がなければ検査が出そろふ前にalteplaseは投与すべきとのことです。

ただし脳内大出血がalteplase群で6.8%、コントロール群で1.3%に見られ、alteplase群は出血によるmRankin scale悪化が見られましたので注意が必要です。

なおModified Rankin Scaleとは次のようなものです。

要するに日常生活のADL(activity of daily life)で0点(無症状)~6点(死亡)までです。

【Modified Rankin scale】

- 0) 全く症候が無い。
- 1) 症候はあっても明らかな障害はない。
- 2) 軽度の障害：身の回りは自立。

- 3) 中等度の障害：ADL 自立だが外出には介助。
- 4) 中等度から重度の障害：歩行、食事、トイレに介助。持続的介助は不要。
- 5) 重度障害：寝たきり、失禁。
- 6) 死亡

なお日本国内では使用されていませんが Tenecteplase という tPA (tissue plasminogen activator) があります。
Alteplase との間に有意差はありませんが、まだ十分な head to head 試験がありません。

アルテプラーゼの脳梗塞発症 4.5 時間以内投与の RCT 詳細は下記の通りです。

【Alteplase、脳梗塞発症 4.5 時間以内投与の RCT】

- ・ RCT (Lancet 2014;384:1929-35) では alteplase (アクチバシン、グルトパ) 0.9mg/kg(最大 90 mg)を脳梗塞発症 4.5 時間 (最初の 1 分でその 10%を投与) 以内投与により脳梗塞による障害を減らすことが確認されました。
なお国内では 0.9mg/kg でなく、発症 4.5 時間以内に 34.8 万 IU/kg (0.6 mg/kg) 静注、上限 3480 万 IU/kg (60mg) です (2020 年現在)。
- ・ alteplase の利益は時間依存性であり発症 3 時間以内投与で、9 つの RCT の meta-analysis では 3 カ月後の予後良好群 (modified Rankin 0 か 1) は alteplase が 32.9%、コントロール群で 23.1% (adjusted odds ratio 1.75; 95%CI 1.35-2.27) でした。
つまり発症 3 時間内投与で 3 カ月後予後 OR1.75 です。
- ・ 一方、alteplase 投与が発症 3 から 4.5 時間では、予後良好群は alteplase が 35.3%、コントロール群 30.1% (adjusted odds ratio 1.26; 95%CI, 1.05-1.51) でした。
つまり発症 3-4.5 時間投与で OR1.26 です。

3. 発症 4.5-9h 経過後の alteplase 投与は 3 カ月予後 OR1.61 で効果あり。

では発症時刻がわからない患者に対しアルテプラーゼを投与したら一体どうなるのでしょうか？ つまり朝起きたら脳梗塞を発症していて既に 4.5 時間以上経過しているような場合です。これには WAKE-UP trial があります。結果から言うと発症 4.5-9 時間経過後であっても OR1.61 で効果はあったのです。投与する意味はあるのです。
ただし機械的血栓除去が可能であるのならその方が良いとのこと。

【WAKE-UP trial の詳細】 暇ならお読みください。

- ・ WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-UP Stroke) trial では、発症時刻不明の脳梗塞で、最後に正常だったときから 4.5 時間以上経過

(94%は起床時脳卒中に気付いた) した 503 人をランダムに alteplase 群とコントロール群に分け、症状確認から 4.5 時間以内に投与を開始しました。

DWI (MRI) で異常信号、FLAIR (フレイアー、Fluid Attenuated Inversion Recovery) で正常、梗塞範囲が MCA (中脳動脈) 範囲の 1/3 以下、NIHSS \leq 25 点、血栓除去術の予定がない時としました。

なお脳梗塞が画像で診断できるのは DWI (MRI) と単純 CT は発症 1-3 時間後、T2-FLAIR は 3-6 時間後です。T2-FLAIR で脳梗塞を確認できたらもはや手遅れで不可逆なのです。

90 日後に modified Rankin scale が 0 か 1 だったのは alteplase 群 53%、コントロール群 42%、OR1.61; 95%CI, 1.09-2.36 でした。

このように就眠後、あるいは就眠の中間時刻から 4.5 から 9 時間であっても alteplase 群の効果はあったのです。

perfusion CT や DWI (MRI) +perfusion MRI で、penumbra 対 core 比 1.2 以上、core volume $<$ 70ml でのプール解析 (pooled analysis : 複数研究の元データを集めての再解析) では 90 日後に modified Rankin が 0 か 1 だったのは、alteplase 群 36%、コントロール群 29% (adjusted OR 1.86; 95%CI, 1.15-2.99) でした。

4. DWI は不可逆的範囲 (core) 、PWI (T-max $>$ 6 秒) との差が penumbra (救済可能域) 。

なお DWI (MRI の diffusion weighted image) は脳梗塞の不可逆的範囲 (core) を描出します。つまり DWI で光っている部分はもはや救済不可能なのです。

脳梗塞が DWI で確認できるのは発症後 1-3 時間、T2-FLAIR で確認できるのは 3-6 時間ですが FLAIR で確認できたならその範囲は、もはや手遅れです。

一方 perfusion MRI や perfusion CT で造影剤の遅延出現範囲 (penumbra) は救済可能 (salvageable) 範囲になります。なお penumbra とは皆既日食の時、太陽が地球で覆われた真っ黒な部分からはみ出た半影部分のことを言います。

DWI で光る部分は不可逆的な core 部分で治療しても救済不能です。治療により core (日食の真っ黒なところ) 以外の penumbra (日食の半影部分) が救済可能なわけです。MRI perfusion で T-max (time-to-time maximum 最大濃度到達時間 $>$ 6 秒) は penumbra 領域に最も高い感度、特異度を示すようです。

日食、月食と言えば小生、伊能忠敬を思い出します。伊能忠敬は幕府の命により日本全国を測量して歩き海岸線地図を 1821 年に完成させました。大日本沿海輿地 (よち、大地のこと) 全図と言います。

緯度は北極星の高度で簡単にわかりますが経度の確定には忠敬も随分悩んだようです。経度を調べるのに、月食の開始時刻を下田と江戸で同時に測定することを考えつきました。しかし月食は年に何度もありませんし曇ったり雨の日もあります。晴天で月食という千載一遇のわずかな機会をとらえて計測したのです。

1日24時間を10000分(ぶ)とした時、下田と江戸とで35分81の時間差があったことから、 $X/35 \text{分} 81 = 360/10000 \text{分}$ の式より、江戸と下田の経度差は1度1892即ち1度17分と計算しました。

望遠鏡で月を見ながら月食開始時刻を測定したのでしょう。

しかしそれでも時計がそれほど正確でなかったため伊能忠敬の地図に、現在の人工衛星からの地図を重ねると緯度は正確ですが、経度はわずかにずれています。

伊能忠敬の地図は大正時代まで帝国陸軍測量部地図として利用されていました。またこの地図は江戸時代、シーボルトが海外に持ち出そうとしてシーボルトは日本から追放されました。以前「ペリー提督日本遠征記」を読んでいたら、江戸湾航行中、ペリーがこのシーボルトの地図の写しを参考にしているのには大変驚きました。実際にこの地図が海外に漏れていたとは知りませんでした。シーボルト事件は未遂に終わったとばかり小生思っていました。確かに日本の国防上、大きな問題だったわけです。

ペリーは下田、横浜、函館を訪れてこんなことを言っています。

「実際のおよび機械的技術において日本人は非常に器用であることがわかる。

・・彼らの完璧な手工技術は驚くべきものである。・・ひとたび文明世界の過去および現代の知識を習得したならば、日本人は将来の機械技術上の成功をめざす競争において強力な相手になるだろう」 下田では日本人は特に米国の医学書、科学書を欲しがったとのことでした。

また下田では夜、吉田松陰と金子重之助が死罪覚悟で、小舟で密かにペリーのポーハタン号を訪ねます。世界を旅して見聞したいと言うのです。

二人が教養ある日本人であることは一目でわかります。

しかしペリーは日本との関係が悪化することを恐れて申し出を断り

2人は失意のうちに海岸に戻り逮捕され最終的に安政の大獄で死罪となります。

ペリーは「日本人は間違いなく探求心のある国民であり・・あの不運な2人の行動は同国人の特質であると思うし国民の激しい好奇心をこれほどよく表しているものはない。この日本人の性向を見れば、この興味深い国の前途はなんと可能性を秘めていることか。そして付言すれば、なんと有望であることか」と記しています。ペリーはこの2人が死罪にならぬよう助言したようです。

小生、昨年夏休みに山口県萩市を訪れました。吉田松陰と金子重之助は、萩の野山獄と岩倉獄に収容されました。野山獄は士分を対象とした上牢、岩倉獄は足軽以下の小者、町民を収容しました。道路を隔てて相接しています。金子はここで25歳で死亡しています。

松陰は在獄1年2ヶ月の間に実に600冊以上の書物を読み、獄中でも孟子の講義を行い、講孟割記（こうもうさつき）として今に残されています。講談社学術文庫にあります。

松下村塾も訪ねましたがその小ささ、質素さに驚きました。松陰がここで講義したのはわずか2年程です。

この間に久坂玄瑞、高杉晋作、吉田稔麿、入江九一、伊藤博文、山形有朋、前原一眞、山田顕義、品川弥次郎らの錚々たるメンバーを輩出したのです。久坂、高杉、吉田、入江の4人を松門四天王と言います。

小さな玄關がありここから彼らは出入りしたのだなあと感動でした。

俊英を輩出するにはハードなんて関係ない、ソフト（教育）なんだなあをつくづく思いました。松陰の基本姿勢は「飛耳長目」でした。「正しい判断を下すには常に情報の収集と分析が大切でそこから自分のすべきことが見えてくる」というのが彼の信念でした。

刑場で呼び出しの声を聴いた松陰の絶筆が次の句です。

「此の程に思い定めし出立は きょうきくこそ嬉しかりける」

DWIによる虚血性コアと penumbra を示す Tmax の差から penumbra 領域が判ります。

これを DWI (diffusion weighted image) -PWI(perfusion weighted image) mismatch と言います。調べてみると、このミスマッチが1.8より大きいと t-PA や機械的血栓除去などの再灌流療法の予後が良好とされるようです。

ですから発症4.5から9.0時間経過していても alteplase 静注の利点はありますが、機械的血栓除去が可能であるならばその方がよいとのこと。

5. IC/MCA(M1)血栓で6h内、NIHSS \geq 6、ASPECTS \geq 6の時、機械的血栓除去 OR2.49。

2016年頃明らかになったのは alteplase 単独に比べ機械的血栓除去併用の成績の良さです。

機械的血栓除去はコントロールに比し症状改善のORは2.49でした。

機械的血栓除去を行う適応は、内頸動脈か中大脳動脈(M1:水平部分)の血栓で、脳梗塞発症6時間以内、NIHSS6点以上、ASPECTS6点以上の時です(Stroke 2019;50(12):e344-e418)。

【alteplase+機械的血栓除去の RCT】

- ・ 5 つの RCT を併せると (2016 The Lancet:387, 1723-31) 発症 90 日後に mRankin 0 から 2 であった患者の率は機械的血栓除去の方がコントロールに比し高かったのです。(46.0%対 26.5% : adjusted OR 2.49; 95%CI 1.76 - 3.53)。
ただし両群とも患者の 85%は alteplase 投与を受けていました。

6. 単純 CT で中大脳動脈の梗塞範囲決定、ASPECTS \geq 6 点で機械的血栓除去適応。

機械的血栓除去が必要かどうかは ASPECTS で推定します。

単純 CT を撮ったら early CT sign から MCA (中大脳動脈) 梗塞範囲を ASPECTS でカウントします。ASPECTS で注意すべきは 10 点満点 (MCA に梗塞なし) からの梗塞部分の引き算であって、足し算ではありません。10 点が梗塞なし、0 点が最重症で MCA 全ての梗塞です。ASPECTS 6 点以上が機械的血栓除去の適応です。

<http://www.osaka-njm.net/info/data/aspects>

(Early CT sign と ASPECTS、阪大・脳循環グループ)

発症前の症状が Modified Rankin 0 (症状なし) か 1 (症候あっても障害なし) の患者で、脳梗塞 (内頸動脈か中大脳動脈 M1 の水平部分の血栓) 発症 6 時間以内で NIHSS 6 点以上、ASPECTS 6 点以上に対して機械的血栓除去は RCT でエビデンスがあるのです。発症 6 時間以内、NIHSS 6 点以上、ASPECTS 6 点以上と「6 揃い」であることに注意です。

ただ early CT sign って難しいよなあと思います。小生でんで自信がありません。心眼を開いて、CT のわずかな低濃度や浮腫から梗塞範囲を決めるなんて、非専門医の能力を超えています。学生の時、授業中横の奴が寝ているので突っついたところ「心眼を開いて聞いている」との返事でした。イビキをかいていたのに。

7. 機械的血栓除去の画像は CTA か MRA で十分。腎不全では TOF-MRA (造影不要) を。

機械的血栓除去には CTA か MRA が必要ですが画像診断はこの二つのいずれかで十分です。DWI (MRI) や perfusion MRI、perfusion CT などは不要です。腎不全の場合は造影剤を使用しない time-of-flight (TOF) MRA を使います。TOF-MRA とは造影剤を使用せず動脈の血液を流入効果で高信号 (白くする) にする方法です。だけど血栓除去中は造影透視が必要なわけですよええ。

機械的血栓除去の適応は発症 6 時間内、NIHSS 6 点以上、ASPECTS 6 点以上と、3 つの 6 ですから覚えやすいです。そう言えば昔、オーメン (The Omen) というホラー映画 (1976 年) があり 6 月 6 日 6 時に産まれた悪魔の子ダミアンの頭に 666 というアザがありました。

666 はヨハネの黙示録第 13 章 18 に出てくる数字です。「知恵のある者は獣の数字を数えよ。それは人間の数字であってその数字は 6 6 6 である。」

黙示録はヨハネの預言書で「悪の破滅と神の国出現による善の勝利を描く」と言うのですが、読んでいて一体、何を言いたいのかさっぱりわかりません。

友人が 6 月 6 日が誕生日だということで「この辺に 666 って書いてあるんじゃないかね？」と頭を指したところ「ダミアンかよ」と知っていました。

8. 機械的血栓除去 alteplase を併用せよ。吸引血栓除去も同等の効果（2019 判明）。

機械的血栓除去は alteplase と同様、その効果は時間依存性であり 6 時間以内です。なお機械的血栓除去単独は alteplase+機械的血栓除去の併用に比し 20%弱、成績が悪化したとのことです。このスタディで alteplase 開始から鼠経穿刺までの遅延時間中央値は 30 分でした。つまり、このスタディでは地方の病院で alteplase 投与してからの転送例は含まれなかったのです。

現在のガイドラインでは機械的血栓除去が決定していなくても alteplase は投与可能なら使用しています。更にデータが蓄積されるまで alteplase + 機械的血栓除去の併用が望ましいとのことです。

なお 2019 年に判ったのは、直接の血栓吸引も機械的血栓除去に劣らなかったことです（2019 COMPASS, The Lancet 2019;393;998-1008）。

高価な機械的血栓除去に較べて血栓吸引は格段に安上がりでしょうから、これからは吸引に代わっていくのでしょうか？

9. 発症 6-24 時間でも機械的血栓除去は有効（2018 年判明）。

では発症 6 時間以後に機械的血栓除去を行ったら一体どうなるのでしょうか？

これには 2018 年に発表された DAWN (NEJM 2018) と DEFUSE (NEJM 2018) の二つのトライアルがあります。結論から言うと、発症 6-24 時間後でも機械的血栓除去は有効だったのです。

しかしそうは言っても早ければ早いほど良いわけがこの総説では機械的血栓除去は 6 時間以内としています。6 時間から 24 時間経過していたら alteplase 使用もやむなしです。

小病院から専門病院への転送は時間との戦い (time sensitive) です。造影 CT だの MRI で時間を無駄にしてはなりません。

【発症 6 時間以後の機械的血栓除去のトライアル】

- DAWN trial : NEJM 2018;378:11-21

このトライアルでは発症 6 時間以後の機械的血栓除去が行われました。

発症 6-24 時間の患者選択には、NIHSS 10 点以上、perfusion CT や DWI+perfusion MRI などから決定しました。

機械的血栓除去で 90 日後 mRankin が 0 から 2 点だったのは 49%、コントロール群 13% (adjusted difference 33%, 95%CI 21-44) で、6-24 時間経過していても有効だったのです。

- DEFUSE 3 trial : NEJM2018;378:708-18

(Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution) 3 trial では発症後 6 から 16 時間で、perfusion CT や DWI と perfusion MRI で core と penumbra の面積に大きな差 (ミスマッチ) があり、かつ NIHSS 6 点以上としました。

90 日後 mRankin が 0 から 2 だったのは機械血栓除去で 45%、コントロール群 17% (RR 2.67; 95%CI, 1.60-4.48) とやはり機械的血栓除去は有効だったのです。

10. 発症 24h 経過後はファリンまたは 21 日間 DAPT 使用。alteplase 投与時は 24h 以後に。

発症して既に 24 時間経過している場合はもはや脳梗塞は完成していますから治療は抗血小板剤の投与のみという事になります。

アスピリン単剤が良いのですが、21 日間は DAPT (抗血小板剤 2 種類投与: clopidogrel + aspirin) でも良いようです。DAPT 投与法は下記をご覧ください。

なおアルテプラーゼを投与した場合は、出血リスクを減らすため抗血小板剤投与は 24 時間遅らせます。

【脳梗塞に対するアスピリンや DAPT (aspirin + clopidogrel) のトライアル】

- Chinese Acute Stroke Trial : Stroke 2000 ; 31:1240-9

この 2000 年のトライアルは実に中国 4 万人での RCT です。

アスピリン 160-300 mg の脳梗塞後 48 時間内投与はプラセボと比し脳梗塞再発、死亡を減ずる (アスピリン群 8.2%、コントロール群 9.1%、P=0.001) という確実なエビデンスがありますから必ず投与します。国内では脳梗塞にはバファリン 81 mg を 1 錠から 4 錠です。

- DAPT (Clopidogrel + Aspirin) のトライアル: NEJM, 2013:369:11-9

これは 2013 年中国の DAPT のトライアルです。

NIHSS 3 点以下の患者で DAPT (dual antiplatelet therapy : 抗血小板剤 2 種類併用) 21 日間投与した場合、90 日内の脳卒中 (出血または梗塞) 再発は、DAPT 群 8.2%、コントロール群 11.7% (HR 0.69, 95%CI 0.56-0.84) でした。

この違いは 1 年後でも維持され、再発は DAPT 群 10.6%、コントロール群 14.0% ; HR 0.78; 95%CI, 0.65-0.84 でした。

なお DAPT の投与法は clopidogrel (プラビックス) 初期量 300mg の後、75 mg/日に aspirin 初期量 75-300 mg の後 75 mg に減量して 21 日、以後は aspirin よりも clopidogrel 75mg/日です。国内ではプラビックスは ACS には 300 mg での開始が認められていますが、脳梗塞では 1 日 1 回 50-75 mg となっています (2020 年現在)。

なお心房細動で抗凝固剤使用患者で脳梗塞発症 48 時間以内の死亡、不具者 (disability) はアスピリン群に比し低くはなかったとのこと。

サブグループ解析では、心房細動で脳梗塞発症後 48 時間内でヘパリン投与開始、14 日間で、脳梗塞再発はヘパリン群 2.3%、ヘパリン無し群 4.9% でした。

ただし脳出血リスクはヘパリン群 2.8%、ヘパリン無し群 0.4% で高く、半年後の死亡リスクはヘパリン無し群と変わらなかった。心房細動で脳梗塞起こした時、ヘパリンは投与してもしなくても変わらぬようです。

1 1 . 24h 心モニター、S02 \geq 94%、38 度以上熱源精査・解熱、BG140-180、BP \leq 180/105。

脳梗塞の一般的治療としては、最初の 24 時間は心モニターし、S02 94% 以上に保ちます。38 度以上は熱源を検索し、解熱剤投与します。血糖は 140-180 に保ちます。

では血圧はどうしたらよいのでしょうか？

発症後 48-72 時間で血圧 220/120 以下で、alteplase 投与や機械的血栓除去をしないのであれば降圧しても死亡率、不具率 (disability) は改善しないのだそうです。

それでも脳梗塞発症最初の 24 時間は血圧を 15% 下げるとは合理的だそうです。

機械的血栓除去のトライアルでは血圧 185/110 以上の患者は除外しており、術中は 180/105 以下に保ちました。

まあ術中と術後 24 時間は血圧 180/105 以下とするのが妥当であろうとのこと。

歩行不能の患者では下肢の間欠的空気圧迫を推奨です。

また誤嚥予防のため嚥下困難の有無を確認します。

脳、小脳の広汎な梗塞は最初の数日ハイリスクです。

意識障害がある場合開頭除圧で改善する可能性がありますので脳外科に紹介します。

この総説には下記のような冒頭症例があります。さて皆様ならどうする？

【症例】

62 歳右利きの健康男性が突然の言語障害、右半身不全麻痺発症 (目撃あり) の 1 時間後受診。

意識清明、中等度失語、右顔面麻痺、右半身の不全麻痺と軽度触覚低下。血圧 160/95、血糖 79mg/dl、体温 37.2 度。既往歴なし、内服無し。単純 CT で左島皮質 (insular cortex) の軽度濃度低下。あなたの治療は？

この著者の回答は次の通りです。

患者は左中大脳動脈の脳梗塞があり発症 4.5 時間以内で alteplase の禁忌はないので直ちに投与する。CTA または MRA を撮るが、できなければ直ちに機械的血栓除去の可能な病院へ搬送する。内頸動脈または中大脳動脈の M1 部分の閉塞があれば直ちに機械的血栓除去を行う。まだ発症 6 時間以内なのでその他の画像診断は不要である。血圧は 180/105 以下に保ち ICU か stroke unit 入院とする。

それでは「脳梗塞初療で暗記すべきコア中のコア」は次の 6 点です。怒涛の反復を！

- ・低血糖確認して「単純脳 CT」で脳出血を除外せよ！
- ・Alteplase 投与は発症 4.5 h 以内、NIHSS 6 点以上。
- ・機械的血栓除去の画像診断は CTA か MRA だけで可。
- ・機械的血栓除去は IC か MCA (M1) 血栓で発症 ≤ 6 h、NIHSS ≥ 6 、ASPECTS ≥ 6 の時。
- ・発症 6 h ~ 16h で NIHSS ≥ 6 、発症 6h から 24h で NIHSS ≥ 10 は alteplase 考慮。
- ・既に発症 24h 経過の場合はバファリンか、DAPT21 日間開始。

さらに余力あらば重要点は次の 11 点です。

- ① 脳卒中はまず血糖測定で低血糖否定。「単純脳 CT」で脳出血否定！
- ② Alteplase の 3 ヶ月後予後 OR : 3h 内投与 1.75、3-4.5h 投与 1.26。脳出血発生 6.8%。
- ③ 発症 4.5-9h 経過後の alteplase 投与は 3 カ月予後 OR1.61 で効果あり。
- ④ DWI は不可逆的範囲 (core) 、PWI (T-max >6 s) との差が penumbra (救済可能域) 。
- ⑤ IC/MCA (M1) 血栓で 6h 内、NIHSS ≥ 6 、ASPECTS ≥ 6 の時、機械的血栓除去 OR2.49。
- ⑥ 単純 CT で中大脳動脈の梗塞範囲決定、ASPECTS ≥ 6 点で機械的血栓除去適応。
- ⑦ 機械的血栓除去の画像は CTA か MRA で十分。腎不全では TOF-MRA (造影不要) を。
- ⑧ 機械的血栓除去は alteplase を併用せよ。吸引血栓除去も同等の効果 (2019 判明) 。
- ⑨ 発症 6-24 時間でも機械的血栓除去は有効 (2018 年判明) 。
- ⑩ 発症 24h 経過後バファリンまたは 21 日間 DAPT 使用。alteplase 投与時は 24h 以後に。
- ⑪ 24h 心モニター、SO₂ $\geq 94\%$ 、38 度以上熱源精査・解熱、BG140-180、BP $\leq 180/105$ 。