

脳卒中（総説）The Lancet, July11, 2020

（付けたり：戦場アフガンでの米軍衛生兵の治療）

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2021 年 10 月

Stroke (Seminar)

著者

Prof. Bruce CV Campbell, Melbourne Brain Center, University of Melbourne, Australia

Prof. Pooja Khatri, Department of Neurology, University of Cincinnati

NEJM, Sept9, 2021 の巻頭論文「Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units」には度肝を抜かれました。

脳卒中で CT を搭載した救急車 (MSU) で即座の単純 CT を撮って脳出血を除外することにより、血栓溶解療法 (tPA) を従来より 36 分早めることができたというのです！

tPA 投与の限界は 4.5 時間、血栓回収は 6 時間以内です。

脳梗塞治療はますます時間依存性 (time sensitive) になってきました。

そう言えば 1 年前ですが Lancet の 2020 年 7 月 11 日号のセミナー「脳卒中」総説が積ん読になっていたことを思い出し読んでみました。

たいへん判り易かったのでまとめてみました。

The Lancet, 2021. July 総説「脳卒中」最重要点は下記 17 点です。

- ① tPA4.5 時間内投与 (NIHSS $\geq$ 6 点) で施行群 35.3%、コントロール群 30.1%が無-軽症に。
- ② 脳卒中最大のリスク因子は高血圧、他に喫煙、糖尿、高脂血症、座業、心房細動。
- ③ 脳梗塞 (IC, MCA-A1) で 6h 内血栓回収群 46.0%、コントロール群 26.5%が無-軽症に。
- ④ Alteplase (ケルトパ, アクチバシ) は 1 割静注後 9 割点滴、tenecteplase は 1h 点滴で楽ちん。
- ⑤ 神経保護剤 (ozagrel/edaravone 等) は動物で有用でもヒト使用に至ったものはない。
- ⑥ 小病院では単純 CT で出血否定、後方病院で単純 CT, CTperfusion, CTangio 連続撮影。
- ⑦ 機械的血栓除去は IC か MCA (M1) 血栓で発症 $\leq$ 6h, NIHSS $\geq$ 6, ASPECTS $\geq$ 6 の時
- ⑧ LVO 発見は「上肢麻痺+VAN (視力、失語、半側空間無視)」、特に失語と無視。
- ⑨ 脳出血で唯一エビデンスのある治療は sBP $<$ 140 の降圧。
- ⑩ 高血圧: 深部穿通枝出血, Amyloid angiopathy: 脳表出血, 60 歳未満出血: 血管奇形。
- ⑪ 脳出血で手術は主流でないが最小侵襲手術 (日本発) 有効かも。抗凝固薬は中和を。
- ⑫ Stroke Unit での治療は原因に関わらず予後を改善する。強化血糖管理に利益なし。
- ⑬ 脳梗塞予防に降圧 (退院前) を。卵円孔閉鎖は 60 歳以下で有効。強力スチン推奨。
- ⑭ 梗塞発症 24h-3 週 DAPT 投与を。NVAf には DOAC。抗凝固禁忌時は左心耳閉鎖。
- ⑮ 発症 2 週内で頸動脈内膜剥離有効 $>$ Stent。60 歳未満で原因? 時、卵円孔閉鎖有効。
- ⑯ 心房細動で脳出血後、抗血栓薬再開で出血増えぬ。4-8W 後にワファリンより DOAC を。
- ⑰ 脳卒中発症 24h 内のリハ有害。constraint-induced movement therapy そこそこ有効。

1. tPA4.5 時間内投与 (NIHSS $\geq$ 6 点) で施行群 35.3%、コントロール群 30.1%が無-軽症に。

血栓回収療法は世界の多くの地域で不可能ですが血栓溶解療法なら可能です。

tPA (alteplase、アチバシ、グルトパ)投与は当初 Ninds part A and B trial では、脳梗塞での投与は 3 時間以内でしたが 4.5 時間に延長されました。3 時間以内投与で 4 人に 1 人が改善、3-4.5 時間で 7 人に 1 人が改善します。ただし症状に支障のない群での使用に利益はありません。

【tPA(alteplase、アチバシ、グルトパ)の成績】

- 0-3h 内施行で mRS 0(無症状)-1 (軽度障害) になった患者
tPA 施行群 32.9%, コントロール群 23.1%, OR1.75 (1.35-2.27) , AD 9.8%
- 0-4.5h 内施行で mRS 0-1 になった患者
tPA 施行群 35.3%, コントロール群 30.1%, OR1.26(1.05-1.51), AD5.2%
- 0-4.5h 内施行での死亡率
tPA 施行群 16.9%, コントロール群 15.9%, OR1.14(0.95-1.36), AD1.0%(p=0.96)

なお mRS(modified Rankin Scale)とは下記の通りです。

- 0 : 症状なし
- 1 : 明らかな障害なし
- 2 : 軽度障害
- 3 : 中等度障害 (歩行は介助なし)
- 4 : 中-高度障害 (要介助)
- 5 : 寝たきり
- 6 : 死亡

tPA 使用は NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) により判断します。
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 点以下なら投与しません。6 点以上から治療開始です。
NIHSS $\geq$ 6 点以上の時、alteplase を 4.5 時間以内に投与することにより障害を減らせます。
ラクナ梗塞であっても投与です。

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)

小生、この辺の凝固線溶の知識が全くあやふやでしたので、tPA が起こす「線溶」について復習しました。血管が傷害されるとまず血小板が集まり血小板血栓を作り損傷部分を塞ぎこれを一次血栓といいます。次にトロンビンによりフィブリノゲンがフィブリンに変化して血小板血栓上にフィブリンのガッチリした膜を作りこれを二次血栓と言います。

出血が一旦治まると血栓は邪魔なので元の血管に戻す修復が始まります。
周囲の血管内皮細胞から tPA(tissue plasminogen activator)が放出され、tPA と プラスミノゲン (普段不活性) がフィブリンに結合しプラスミンが産生されます。

プラスミンはフィブリン膜を溶かし、更に単球、マクロファージがフィブリン膜に囲まれた血小板を貪食して血栓は溶解します。

2013 年頃から出血外傷の初期にトラネキサム（トランサミン）が使われるようになりました。

米軍では戦場での出血外傷にはトラネキサムを現在ルーチンに使用しています。

また 2015 年のパリ同時多発テロでは救急車内で救急隊員により投与されています。小生、救急救命東京研修所で講義をしているのですが救急隊員のほとんどは出血外傷での輸液制限やトラネキサムのことをまだ知りません。

トラネキサムはプラスミノゲンに結合しフィブリンへの結合を阻害して血栓を持続します。重症外傷時の悪性過線溶を抑制し出血を防ぐのです。

トラネキサムは日本人の岡本歌子（東京女子医専卒、現東京女子医大）が 1962 年に発見したものです。小生が研修医の頃からあり、効いているのか、効いてないのかわからない薬くらいにしか思っていなかったのですが、こんな古い薬が 2013 年に復活し全世界で使われるようになったというのも驚きです。

最近、小生「Red Platoon: A True Story of American Valor, Clinton Romesha, Dutton, 2016」という本を読みました。英語ですが Kindle で 1400 円でダウンロードできます。Platoon とは小隊のことです。

2009 年 10 月アフガニスタンの前哨基地 Keating で米軍の小隊がタリバン数百名に包囲され 14 時間の絶望的戦闘で米兵 50 名の内、8 名戦死、27 名が負傷しました。2009 年時点、実際の戦場で衛生兵達によりどのような治療が行われていたのか詳細に描かれていました。

この中の多発外傷で戦死した Specialist（特技兵）Stephan Lee Mace の実際の顔写真はネットで見るができます。この時点ではトラネキサムはまだ使用されていません。

生き残りの兵士たちにはオバマ大統領がホワイトハウスで自ら Medal of Honor（名誉勲章：1861 年以来、米軍で最高位の勲章）を授与しています（年金も支給される）。田舎町で名誉勲章受章者が出ると全米の観光地になったりメインストリートに受賞者の名前が付けられたり博物館ができたりと大騒ぎになります。

今まで骨髓内輸液は下腿骨穿刺しか知りませんでしたが、FAST1（ネットで検索すると写真が出てきます。BCG に使うような多数針のスタンプみたいなのを胸骨柄に打ち込みます）や spiral shaped needle（コルク栓抜きのような注射針）などが使用されていることに驚きました。

確かに若年者の緻密な骨に針を打ち込むにはこの方が容易かもしれません。

また衛生兵達は頸静脈や大腿静脈で普通にラインを取っています。

以前、GE 社のエコーが無駄に頑丈にできているので不思議に思ったのですが戦場での使用を想定しているとのことでした。

以下、Red Platoon からの引用です。

フロイトが Mace の戦闘服を裂き体を露出した。銃弾の破片は腹部を貫通、右で腸が断裂、骨盤骨折があり腰部に 7 個の銃弾片、大腿にも 7 個あった。左下腿は粉碎骨折、上下肢に多数の裂創、右足関節はわずかな組織で下腿にぶら下がっていた。上下肢の脈拍は触れなかった。

衛生兵 2 名は Mace の静脈路確保を上下肢、鼠経、頸部で試みたができなかったため FAST1 を胸骨に打ち込んだ。これは懐中電灯様の多数針の器具である（圧をかければ最大 125ml/分で輸液可能）。このルートから Hextend（血漿代用剤、デンプン製剤、6%Hetastarch in Lactated Electrolyte）の輸液を行った。これが終わるころ FAST1 からの輸液ができなくなったため spiral-shaped needle を右下腿に打ち込んだ。

新鮮血は Keating のような前哨基地には置いてない。安定した電力供給がなく血液を冷蔵できないからだ。攻撃される時は発電機が真っ先に狙われる。このような場合、第二次大戦前から兵士から兵士へ直接の輸血が行われる（buddy-to-buddy transfusion）。衛生兵 Cordova は今まで経験はなかったが訓練はされていた。

しかし昨日その輸血キットを処分したばかりだった。衛生兵 Courville が「ちょっと待て！昨日は木曜日。つまり今日は金曜日だ！」と叫んで飛び出した。ムスリムでは金曜日は安息日でありゴミ出しは行わない。そして Courville はゴミ袋からそのキットを見つけて駆け戻ってきた。A 型 Rh+ の者が 3 名いた。

Mace の下腿骨に挿入した corkscrew-shaped needle で Floyd の血液を輸血した。速度が遅かったので power infuser を輸血袋につけた。Courville は Mace の全身の静脈をくまなく探し上腕になんとか挿入した。しかし Mace の意識が回復し腕を動かしたため外れてしまった。そこでなんとか Mace の外頸静脈に挿入し Floyd の血液を Mace に入れることができた。効果は劇的だった。

Mace のバイタルと意識は回復し冗談を言うようになり下肢の痛みを訴え「タバコを呉れ」と言った。しかし輸血バッグが終わりに近づくと再び意識は遠のいた。次に Hobb の血液を入れ、再び Mace の意識は短時間戻ったが輸血が終わると同時に再び意識を失った。

ヘリ、ブラックホークが到着した。Mace は低体温予防ブランケット（hypothermia kit）に包まれて保温されヘリへ搬入された。負傷兵後送ヘリ（medevac）のフライト外科医、Brenden McCriskin 大尉（captain）が同乗していた。午後 8 時 11 分ヘリは離陸した。

夜間、漆黒の闇の中、重症患者をブラックホークで搬送することは極めて困難である。兵士はヘルメットと暗視ゴーグルを着用した 50 ポンド（22.7 kg）のギア（gear）と

アーマー(防弾チョッキ、4kg)を装着している。ヘリの中は極めて狭くまたヘリは銃撃を避けるため急旋回、左右へ傾く。

患者の脈を触知することはほぼ不可能であり聴診もできず会話もできない。

McCrinsky 大尉は「感覚を奪われた医療、sensory-deprived medicine」と自嘲していた。彼にとって最も役立つ医療器具はペンライトでありこれを口に咥えてわずかな薄明りの中で Mace の評価をするしかなかった。

Mace は外頸静脈にラインを挿入され、下肢 3 か所に駆血帯を巻かれ(駆血帯は退役軍人たちにより市民レベルで導入され現在米国で広く使用されています)酸素投与、腹部には包帯が巻かれていた。外科医 McCrinsky 大尉ができたのは心モニターと輸液袋の交換、駆血帯の確認、そして Mace に話しかけることだけだった。Mace は出血性ショックの最後の段階だった。意識はあったが血圧は大尉が生存患者で今までみた最も低い血圧だった。Mace が知りたがっていたのは自分の状態でなく Keating 基地の戦友たちがどうしているかだった。

ヘリが Bostick に着陸すると同時に 60 秒で外傷テントに搬入され外科医と看護婦により初期評価が行われ、即座に緊急手術を行うことになった。

Mace はこの時まで意識清明で Keating 基地の様子を知りたがり自分が元気であることを戦友たちに知らせよう大尉に依頼した。

「帰国したら Coors Light ビールをあなたに送りますよ」と言って Mace は眼を閉じた。

次の 2 分で気管挿管、麻酔がかけられ外科チームが手術準備を始めた。午後 9 時 30 分に Mace の手術を開始した。Mace の小腸のほぼ全てと左結腸は銃弾で貫通しており右腎臓も出血していた。手術開始 30 分で心停止を起こした。左開胸で心マッサージが行われたが回復しなかった。カルテによると死因は体幹、腸、副腎の多発銃創による大量出血であった。

Mace は予定ではヘリで Bostick の病院へ搬送されさらに Bagram を経てドイツの Landstuhl(フランクフルト近郊)の戦傷ケアセンター (central clearing site)、最終的にワシントン郊外の Walter Reed in Bethesda へ搬送されるはずであった。

*イラク、アフガンの戦傷兵がいかに野戦病院で治療されドイツの Landstuhl を経て米国に移送されるかの special report が NEJM, Dec. 27, 2007 年にありました。

下記の西伊豆健育会病院のまとめは当時の第一次安倍内閣、首相官邸内閣危機管理室での勉強会にも使われました。なおこの中に出てくる出血に対する rFVIIa (recombinant factor VIIa)は現在使われません。

これに代わり 2013 年頃からトランサミンが使用されるようになったのです。

https://nishizu.gr.jp/wp-content/uploads/sites/24/2025/03/conference-24_12.pdf

負傷米兵の治療と移送 (西伊豆早朝カンファ)

Special Report: Military-Civilian Collaboration in Trauma Care and the Senior Visiting Surgeon Program, NEJM, Dec. 26, 2007 (西伊豆早朝カンファ)

Keating の米兵 50 人の内、27 名負傷、8 名が戦死した。

アフガン兵は 48 人の内、5 人死亡、8 人受傷、15 人が逃亡した。

彼等の多くは任務を捨て戦闘中ずっと隠れていた。米兵を憤激させたのは翌日

アフガン兵をヘリで収容しようとした際、荷物を改めたところ米兵の所有物

(デジカメ、ヘッドフォン、雑誌、エネルギードリンク、キャンディ) が見つかり

米兵が死に物狂いで戦っている最中、宿舎で盗みを働いていたことが判ったことであつた。

この本の中で通信システムについても書かれていました。

一番信頼性のあるのは SATCOM という衛星通話システム(電話)でした。

しかしこれは一対一の通話しかできません。そこで普段は主に tac-chat で通信します。

これは司令部に 42 インチ(93×52cm)の平面スクリーンが掛けられ、このモニターにあらゆる部署からのテキストメッセージが同時表示されスクロールできます。

これはそのまま戦闘記録にもなります。要するに LINE の大型のようなものです。

国内の災害でもこんな tac-chat みたいなものがあれば大変便利だなあと思いました。

東海大地震に備えての大規模訓練で衛星電話を使用しましたが意外に通じにくいのに失望しました。また通話中に頻回に途切れるので簡潔に話す必要があります。

また衛星電話って肩にかけて歩きながら話せるのかと思っていましたが、アンテナを

南中の空に向けて固定しなければなりません。すると忙しい中、1 人電話番号が必要なのです。

Keating での戦闘中、tac-chat のスクリーンにこんな表示がされました。

- Keating in heavy contact : キーティング激戦中
 - We have mortars pinned down and fire coming from everywhere.
- 迫撃砲ダウンしあらゆる方向から火力攻撃されつつあり
- Truck One is almost black on ammo (ammunition). 1 番トラック、ほぼ弾薬尽きた。
 - We need air ASAP (as soon as possible) . 即座に空軍支援を。
 - We are taking casualties. 死傷者続出中。
 - GET SOMETHING UP! 何とかしてくれ!

tPA の話に戻りますが、alteplase(recombinant human tissue plasminogen activator)は人工的に作られた tPA でプラスミノゲンをプラスミンに代謝して血栓を溶解します。

alteplase (アチバシ、グルトパ) 0.9 mg/kg の使用量は小規模スタディによるものですが、この総説では日本での使用量は 0.6 mg/kg であるとして注目されています。

RCT で 0.6mg/kg は 0.9mg/kg に劣らず有症状の脳出血は 2%から 1%に減少しました。

出血ハイリスク群では 0.6mg/kg 使用の動きもあります。しかし 2020 年 6 月時点で

日本以外では alteplase は 0.9 mg /kg、最大 90.0 mg で 10%量を bolus 注入の後、90%を 1 時間で投与します。

2. 脳卒中最大のリスク因子は高血圧、他に喫煙、糖尿、高脂血症、座業、心房細動。

驚くのは2016年のThe Lancet、Global burden of diseaseによると世界で生涯4人に1人が脳卒中を発症するのだそうです。

世界で毎年9600万人の脳梗塞と4100万人の脳出血が発生します。

先進国では比較的一定の発生ですが後進国、中進国で増加しています。

脳卒中の90%は修正可能なリスク因子に由来します。

就中（なかんづく）、最大の脳梗塞、脳出血のリスク因子は高血圧です。

喫煙、糖尿病、高脂血症、運動をしないこと（physical inactivity）、心房細動も重要なリスク因子です。

3. 脳梗塞（IC, MCA-A1）で6h内血栓回収群46.0%、コントロール群26.5%が無-軽症に。

この数年で脳梗塞治療は大きく進歩、血栓溶解、血栓回収の効果が確立されました。

当、西伊豆健育会病院でも急性脳卒中患者で悠長にMRIを撮るなんてことはほぼなくなりました。当院から後方病院まで救急車で1時間～1時間40分かかります。来院してFAST（Face, Arm, Speech, Time to act）症状から脳卒中を疑ったら即座に採血、単純CTを撮り低血糖と脳出血を否定します。脳卒中の89%は顔、腕、会話のいずれかの症状があります。

更に 上肢麻痺+VAN（上肢麻痺、視力、失語、半側空間無視）からLV0（エルボー：large vessel occlusion：内頸動脈、中大脳動脈M1血栓）を疑ったらヘリ手配します。
しかし夜間はヘリは使えません。

4.5時間内に血栓溶解を行うに必要な画像は単純CTのみ（脳出血の否定）であり、また6時間以内に血栓回収を行うに必要なのはCT造影だけです。追加画像撮影で再灌流治療を遅らせてはなりません。また血栓回収を行うには大動脈弓から脳までの造影も必要ですから、当院で脳だけの「なんちゃって造影CT」を撮るなど、後方病院にとっては迷惑千万な話です。造影CTを撮り直さなければならないからです。

ましてや CT灌流（perfusion）画像は発症4.5時間を超えた場合に血栓溶解が有効か否か、MR perfusion diffusion mismatch（救済不可能なDWIで光る範囲とFLAIRで光る救済可能なpenumbraを含む範囲とのミスマッチ）は更に6時間を越えて血栓回収が有効か（上限24h）の判断に使う（FLAIRは4.5時間以後でないと脳梗塞がわからない）のですから血栓回収を行う後方病院でやれば良い話です。

MRIの DWI（細胞浮腫で細胞外の水が圧迫されブラウン運動制限）で判るのは最短で39分で最も敏感であり、発症6時間以内陽性率90%ですぐわかります。

DWIは急性期から高信号になり7日で最大、3週続きます（脊髄梗塞は1週！）。

しかし penumbra 確認の FLAIR は 4.5 時間位経たないとわかりませんから初期対応の病院で MRI は撮るべきではありません。時間の無駄です。

MRI で T2 と FLAIR で梗塞は高信号で写り 24h 内に 80%わかりますが残念ながら 2-4h 内はわかりません。T2 は梗塞で 7-30 日で最大の高信号となります。

この 5 年ほどで脳梗塞の最大の進歩はなんといっても血栓回収療法の劇的効果が明らかになったことです。ただ現在のところ血栓回収療法は tPA を行った後で行うことになっています。tPA を省略できるかの RCT が進行中です。

血栓回収療法 (endovascular thrombectomy) は当初 2013 年のいくつかの trial では効果がなかったのですが、2015 年の 5 つの trial でその決定的効果が実証されました。

下記はその有効だった 5 つのトライアルをまとめた 2016 年 Lancet のメタ解析です。

最終的に mRS 0 (症状なし) ないし中等症 (介助不要) に改善したのは、発症 6 時間以内の血栓回収群で 46.0%、コントロール群で 26.5%の効果で絶対差 19.5%と、血栓回収群が圧倒的成績で死亡率も少なかったのです。

ただし逆に言うと血栓回収が成功したとしても LV0 (エルボー : large vessel occlusion) 患者の半数は自立できません。

【発症 0-6 時間以内の血栓回収療法のアウトカム】

- ・ mRS 0-1 (症状なし～軽度) : 治療群 26.9%, コントロール群 12.9%, OR2.72 (1.99-3.71), AD14.0%
- ・ mRS 0-2 (症状なし～中等) : 治療群 46.0%, コントロール群 26.5%, OR2.71 (2.07-3.55), AD19.5%
- ・ 死亡率 : 治療群 15.3%, コントロール群 18.9%, OR0.73 (0.47-1.13), AD3.6%

(Thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. Lancet 2016;387:1723-31)

メタ解析では ER 到着後、再灌流開始まで 4 分毎に 100 人に 1 人が悪化し、時間との勝負です。1 時間で 15 人、2 時間で 30 人がバタバタと悪化していくのです。

当、西伊豆健育会病院のような小病院で発症数時間の急性脳卒中に単純 CT 以外の無駄な画像診断は行うべきではありません！

ただ 2018 年のトライアルでは発症 24 時間以内の血栓回収でも有効例がありました。無症状患者に対する血栓回収の効果は症例数が少なくさだかではありません。

血栓回収の効果があるのは内頸動脈閉塞と中大脳動脈 M1 (水平部分) です。そこから上方へ分枝した M2 部分ではリスクも高くなり利益は減じ血栓溶解療法の効果が高くなります。小血管の血栓回収は技術的に難しく (そりゃそうだろう) 血管損傷のリスクも高くなります。なお脳底動脈の血栓回収の RCT は少なく効果ははっきりしません。

血栓回収は不可逆的脳損傷範囲 (ischaemic core、dead tissue) の周囲の可逆的範囲 (penumbra, tissue at risk) の救済を行うものです。Ischaemic core に有用かははっきりしません。なお penumbra とは皆既日食で太陽の全てが月で覆われたその周辺の薄明るい部分のことです。

この ischaemic core はふつう DWI (diffusion weighted image) で描出される範囲に相当します。ただ最近の研究では DWI の範囲に可逆的な部分 (salvageable) もあることがわかりました。

この総説にははっきりした目標数値は書かれていませんが、調べてみると再灌流の適応になるのは Ischaemic core volume < 60-70ml、ミスマッチ比 > 1.8、ミスマッチ体積 $\geq$ 15ml くらい時のようです。

ischemic core が大きい場合 (>70ml または >100ml)、血栓回収に意味があるのかははっきりせずトライアルが進行中です。なお、この体積の計算は、脳損傷範囲を仮想球体と考えると、球体体積は $(4/3)\pi r^3$ です。 π (3.14) は 3 に近いので、 $4 r^3$ となります (家内が「随分アバウトなのね」と言っておりました)。

r (半径) = R (直径) / 2 ですから球体体積は $R^3/2$ で近似されます。

ですから損傷部体積は (縦×横×高さ) / 2 で近似します。

4. Alteplase (ゲルトパ®, アクハシシ) は 1 割静注後 9 割点滴、tenecteplase は 1h 点滴で楽ちん。

tenecteplase (国内未発売) は組み換え DNA 技術 (recombinant DNA technology) により alteplase から作られました。脳梗塞患者の多くは転送が必要です。

alteplase は用量の 1 割静注後、残り 9 割を 1 時間で点滴と面倒ですが、tenecteplase は半減期が長く 1 回投与 (1 時間点滴) で良いので楽ちんです。

Alteplase よりも分解されにくく fibrin 特異性が高く、alteplase と同等に安全で LVO (large vessel occlusion) でより再灌流率が高いそうです。

また alteplase は半減期が短く血漿濃度を保てぬことがあります。ヨーロッパ、米国、オーストラリアでは tenecteplase はガイドラインに含まれました。

MSU (mobile stroke unit) で救急車内で tPA を使用するなら救急隊にとっても tenecteplase の方が楽でしょう。Simple is the best です。

また発症 4.5 時間以後に tenecteplase と血栓回収療法を組み合わせるトライアル (TIMELESS) が進行中です。

血栓回収療法で溶解を省略できるかのトライアルが行われていますが、現在のスタンダードはまず血栓溶解療法を行ってからできるだけ早く血栓回収療法を行います。

5. 神経保護剤(ozagrel/edaravone 等)は動物で有用でもヒト使用に至ったものはない。

国内では脳梗塞治療に ozagrel sodium(カタクロット、キサンボン)や edaravone (ラジカット)、citicoline(ニコリン)、ATP (アデフォス)、meclofenoxate(ルシドリール)、ifenprodil(セロクラール)等が使用されていますが世界的には使用されていません。

この総説によると「神経保護剤 (neuroprotection) には多くの trial があったが動物実験で効果があっても実際にヒトでの有効使用に至ったものはなかった (Many neuroprotection trials did not translate the seemingly potent effects in animal models to humans)。 Nerinetide(glutamate 毒性を減ずる)などが phase 3 であるが統計的有意差はない」の 2, 3 行でお願いします。当、西伊豆健育会病院でも使用しておりません。

6. 小病院では単純 CT で出血否定、後方病院で単純 CT, CTperfusion, CTangio 連続撮影。

問題は患者が就寝時元気で、起床時に脳梗塞を発症していた場合、はたして発症 6.0 時間以内であるのか判らぬことです。脳卒中の発症時刻の定義は患者が最後に健常だった時とします。

発症時間の判らぬ脳梗塞患者が果たして血栓溶解、血栓回収の対象となるのかの選択に 2019 年、perfusion CT や MRI の使用が確立されました。

脳出血診断は単純 CT がゴールド・スタンダードで素人でも即座に否定できます。
MRI での脳出血診断はだいぶ難しくなります。

一方、脳梗塞の場合、単純 CT で 3-6h で early CT sign(濃度低下、レンズ核不明瞭化、insular ribbon sign, dense MCA sign, 脳溝の消失)などから見当が付きます。
24h 経過すれば脳梗塞は CT でほぼ全てわかりますが既に手遅れです。

単純 CT→CT perfusion(ヨード造影剤使用)→CT angiogram の 3 つの連続撮影は慣れたチームなら連続 15 分で得ることができます。

ここで下記、オランダの Radiology Assistant の「Imaging in Acute Stroke」をご覧ください。脳梗塞の画像診断が素晴らしく解りやすくまとめられています。心の底から感動です。

世界には教え上手がたくさんいるものだなあと感心します。小生、全科の画像で疑問がある時はまずこのサイトを見ております。

<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia/imaging-in-acute-stroke>
(Radiology Assistant , Imaging in acute stroke)

上記サイトには脳梗塞初期の CT early signs (濃度低下、レンズ核不明瞭化、insular ribbon sign, dense MCA sign) や、わずか 15 分で可能な単純 CT→CT perfusion

→CT angiogram もまとめられています。MRI の diffusion perfusion mismatch(DWI で描出される回復不能虚血範囲、その周辺の回復可能な penumbra の範囲とのミスマッチ)も一目で理解できます。Penumbra があれば再灌流の適応だけど、もし DWI と perfusion image の面積が同じなら再灌流の適応はないのです。

急性期脳卒中では、まず単純 CT で脳出血があれば画像診断はそこで終了です。脳出血がなければ続いて CT perfusion を行い欠損 (perfusion defect : 普通 CBF, cerebral blood flow 正常の 30%未満) と penumbra (造影剤遅延 Tmax>6 秒)を確認します。続いて CT angiogram を行い LV0(large vessel occlusion)の脳血栓部位を確定します。この一連の検査が上記サイト (Radiology Assistant) によると慣れたチームならわずか 15 分で可能だと言うのです。

MRI も diffusion と FLAIR を撮ることにより虚血部 (不可逆) と penumbra(可逆)との差がわかります。しかし脳梗塞で FLAIR が陽性になるのに 4.5h 位かかり初期ではよくわかりませんから当院のような病院では MRI は行うべきでないと思います。Penumbra (救済可能範囲) があれば再灌流の適応だけど、もし DWI と perfusion image の面積が同じなら適応はないのです。

本日の総説のまとめを Radiology Assistant の画像を見ながら読んで頂ければ脳卒中の対処を速習できます。

7. 機械的血栓除去は IC か MCA (M1) 血栓で発症 $\leq$ 6h, NIHSS $\geq$ 6, ASPECTS $\geq$ 6 の時

機械的血栓除去の適応は IC (内頸動脈) か MCA (中大脳動脈の M1) 血栓で発症 $\leq$ 6h、NIHSS $\geq$ 6h、ASPECTS $\geq$ 6 の時です。「すべて 6」と覚えます。

ASPECTS とは中大脳動脈領域を 10 に分け 10 点 (正常) から単純 CT での虚血範囲を引き算します。中大脳動脈全て侵されたら 0 点になります。

しかし我々素人にはなかなか難しく、小生もからつきし自信がありません。

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

(Early CT sign と ASPECTS score、阪大・脳循環グループ)

8. LV0 発見は「上肢麻痺+VAN (視力、失語、半側空間無視)」、特に失語と無視。

素人による脳卒中の発見には FAST (Face, Arm, Speech, Time to act) が提唱されています。顔、腕の麻痺、ろれつが回らない、の 3 つを見たら急いで (time) 病院へという訳です。脳卒中の 89%は顔、腕、会話のいずれかの症状があります。

右半身麻痺と失語があればよくある左中大脳動脈の病変でしょうし、嘔気、嘔吐、めまい、意識低下は後方循環系を疑います。

では救急隊や我々がいかにしてLV0 (エポバー: large vessel occlusion) 即ち、内頸動脈 (IC) と中大脳動脈 (MCA) の M1 (水平部分) 梗塞を理学所見から即座に発見するかです。

いろいろと方法はありますが、簡単なのは「上肢麻痺と VAN (Vision 視野、Aphasia 失語、Neglect 半側空間無視) の検出」です。

これはLV0 検出に感度 1.0、特異度 0.90、Accuracy0.92 と一番高いようです。

中大脳動脈の M1 (水平部分) からは細いレンズ核線条体動脈がでます。

レンズ核線条体動脈は内包上部から放線冠にかけての皮質脊髄路を栄養しますから、M1 近位で閉塞すると重度の上下肢麻痺 (上>下) が起こります。

もし M2 (M1 の後、垂直に上行する部分) での閉塞なら皮質脊髄路は損傷を免れ運動麻痺は上下肢とも軽度のはずです。

ただし運動麻痺はかならずしも LV0 (large vessel occlusion) とは限らず内包、大脳皮質、脳幹病変等、複数の病変で起こりえます。

次に VAN(vision, aphasia, neglect) です。

まず視野(vision)ですが普通、脳底動脈や後大脳動脈閉塞で視野欠損が起こります。

ただしこれはあまり血栓回収の対象にはなりません。内頸動脈、中大脳動脈は眼球から視放線へ至る視路への血液供給を行うため閉塞で同名性視野欠損（特に視野下半部）の障害が起こります。しかし病院前（prehospital）の場面で半盲はともかく 1 / 4 盲の検出は实际的ではありません。

中大脳動脈支配で劣位半球（右）なら半側空間無視 (neglect : 縁上回、角回、上縦束、中側頭回病変) や pusher 現象 (島病変 : 健側肢で接触面を押して麻痺側へ倒れる) が起こります。半側空間無視を調べるには、指を追視できない、半側を無視する等で確認します。

もし優位半球（左）なら失語 (aphasia : Broca 野なら運動性失語、Wernicke 野なら感覚性失語) が起こります。

失語の確認は話せない (Broca 病変)、「目を閉じて、握って」を理解できない (Wernicke 病変) を確認します。

下記の論文には「LV0 の検出には失語と半側空間無視の 2 つ (皮質症状) だけで感度 0.91、特異度 0.70」とありました。これなら楽ちんです。

・ Large Vessel Occlusion in Acute Stroke, vol49, No.10, 2018

9. 脳出血で唯一エビデンスのある治療は sBP<140 の降圧。

脳出血の治療はまるで進歩していません。源頼朝は脳出血で死んだようですが鎌倉時代からあまり進歩していないところでしょうか。

唯一エビデンスのあるのは初期に収縮期血圧を 140mmHg 以下に下げることだけです。それでも絶対リスク減少 (absolute risk reduction) は 3.6%に過ぎません。

【収縮期血圧降下のアウトカム】

・ mRS 3-6 で 治療群 52.0%, コントロール群 55.6%, OR0.87 (0.75-1.01), AD3.6% (p=0.059)
(Anderson CS, et.al, Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage. NEJM, 2013;368:2355-65)

10. 高血圧:深部穿通枝出血, Amyloid angiopathy:脳表出血, 60 歳未満出血:血管奇形。

脳出血の最大の原因は高血圧による深部穿通枝出血で脳基底核、小脳、橋部、視床です。他の脳出血の大きな原因として amyloid angiopathy がありますが老人での脳表面の脳葉出血が典型的で 55 歳以上、特に 70-80 歳が多いようです。脳表面に指を広げたような出血が見られます。この時 MRI の T2*では脳皮質に microbleeds、haemosiderosis が見られます。amyloid angiopathy がある場合、抗凝固薬開始で脳出血再発リスクが高いため鑑別が必要なのです。

60 歳未満の出血では血管奇形 (arteriovenous malformation, cavernous malformation, dural arteriovenous fistula) 、脳転移癌の否定も必要です。

脳出血すると 2 週位まで浮腫がおこり mass effect を起こしますが、この浮腫は thrombin と鉄が大きな役割をするのだそうです。

11. 脳出血で手術は主流でないが最小侵襲手術 (日本発) 有効かも。抗凝固薬は中和を。

脳出血に対する手術治療は結果が不均一 (heterogenous) で主流とは言えません。しかしこの総説によると日本で最小侵襲手術がルーチンに行われそのメタ分析では結果良好であったとして注目されています。下記のような具合です。

【脳出血に対する手術治療のアウトカム】

- ・ 死亡/disability : 治療群 59.4%, コントロール群 55.6%, OR0.87 (0.75-1.01), AD3.6% (p0.059) (mRS 3-6 の患者で)
- ・ 死亡率 : 治療群 27.3%, コントロール群 31.8%, OR0.82 (0.69-0.97), AD4.5%
- ・ 発症 0-8h 内手術:治療群 70.3%, コントロール群 79.2%, OR0.59 (0.42-0.84), AD8.9%
- ・ 最小侵襲手術で死亡/disability:治療群 47.4%, コントロール 65.4%, OR0.59 (0.42-0.84), AD18.0%

現在、血腫拡大が止まってから血腫にカテを入れ alteplase を注入する MISTIE 、ENRICH、EVACUATE trial が進行中です。

なお重症浮腫に対し半頭蓋切除で死亡、障害を減ずることができます。
また大きな小脳梗塞浮腫での後頭蓋窩切除による脳幹・第4脳室除圧は救命処置です。

抗凝固薬の中和は脳内出血のもう一つの手段です。中和剤は下記の通りです。

- ・ワーファリン：ビタミンK、prothrombin factor 製剤

新鮮凍結血漿より prothrombin factor 製剤の方が血腫形成が少ない

- ・未分化ヘパリン：プロタミン

- ・Dabigatran (トロンビン阻害、プラザグサ)：idarucizumab(プリズバインド、203,626 円/瓶)

- ・Apixaban (抗 Xa, エリキュース)：andexanet alfa(国内未発売)

- ・Rivaroxaban(抗 Xa, イグザレルト)：andexanet alfa(国内未発売)

抗血小板薬を内服している患者や手術を行わなかった患者に血小板輸血を行うと悪化することがあり免疫活性化によると思われるそうです。

凝固正常の脳内出血に対してトラネキサムと recombinant activated factor VII 投与は有効ではありませんでした。

トラネキサムは外傷性脳出血で3時間以内に投与すると死亡率が減少します。

12. Stroke Unit での治療は原因に関わらず予後を改善する。強化血糖管理に利益なし。

エキスパートの医師、看護師、医療チームによるエビデンスに基づく stroke unit での治療は全年齢、重症度、脳卒中のタイプに関わらず予後を改善します。

看護も何事も基本をキチッと押さえるということでしょう。

これにより誤嚥性肺炎、静脈血栓、褥瘡を予防し早期リハを開始できます。

発熱、血糖管理、嚥下に対するプロトコール化されたナース管理で死亡率が減少します。

ただし強化血糖管理の2019年のトライアルは何の利益もありませんでした。

【Stroke unit での治療による死亡、重症化 modified Rankin Scale 3-6】

- ・Stroke unit 群：52.4%, コントロール群 60.9%, OR 0.75(0.66-0.85), 絶対差 8.5%

(Langhorne, et. al, Organized inpatient(stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2020;4:CD000197)

13. 脳梗塞予防に降圧（退院前）を。卵円孔閉鎖は 60 歳以下で有効。強力スタチン推奨。

脳梗塞の二次予防ですが心房細動検出に 24 時間ホルターでは不十分で 3 年記録できる loop recorder（植込み型ループレコーダー、Medtronic の Reveal LINQ は植え込み当日から条件付きで MRI 可能）などの方が診断確率（yield）が高いとのこと。
発作性 Af は植え込み後 1 カ月以後に検知できることが多いそうです。

60 歳以下で脳梗塞の原因が不明な場合、卵円孔閉存治療は脳卒中の予防に有効であり経皮的閉鎖が可能です。

これにより 1 年当たり脳卒中リスクが 1%減少し経年的には有意な減少となります。
卵円孔閉存の診断は agitated saline（攪拌生理食塩水）静注による心エコーで心内シャントを検出できます。60 歳以下で脳梗塞の原因が見つからぬ場合、卵円孔閉存の経皮的閉鎖は RCT で推奨されています。Af が起こる（2.4%）ことがあります但し普通一過性です。
患者は前もって DAPT（aspirin+clopidogrel）を 3-6 カ月投与して device による血栓を防ぎます。卵円孔閉存に心房中隔の動脈瘤が併存する場合脳卒中再発リスクが高くなります。

降圧は重要であり下限はありません。収縮期血圧 9mmHg 低下で脳梗塞は 23%（95%CI 10-35）相対リスク減少（RRR）します。1 つのトライアルで BP<120 は BP<140 よりも脳卒中は減少しました。降圧のタイミングははっきりしませんが脳卒中発症 30 時間後の降圧は予後を改善しませんでした。退院前からの降圧が良いだろうとのこと。

降圧薬の種類よりどれだけ血圧が下がるかの方が重要です。
減量、運動、塩分制限、果物摂取、低脂肪乳製品、節酒を推奨します。

脳梗塞患者のほとんどに強力スタチンを推奨です。LDL<69mg/dl は<88.9-108.3mg/dl との比較で以後の心血管イベントが減ります。
スタチン不耐性の場合は ezetimibe を使用できますが心血管イベントのアウトカムのエビデンスは弱いそうです。PCSK9 阻害薬はトライアルでは強いエビデンスがありますが高価です。

14. 梗塞発症 24h-3 週 DAPT 投与を。NVaf には DOAC。抗凝固禁忌時は左心耳閉鎖。

脳梗塞では心房細動が無い場合は抗血小板薬推奨です。
梗塞発症 24 時間から 3 週間の DAPT(aspirin+clopidogrel)は再発を減らします。
長期 DAPT は脳出血リスクが増え利益がありません。3 週過ぎたら 1 種類にします。
Aspirin は以前は第 1 選択でしたが、clopidogrel か aspirin-dipyridamole が aspirin より優れます。

NVaf(non-valvular Af: 機械弁がないか中等-重症 MS)で腎不全がなければワーファリンよりも DOAC(direct oral anticoagulants)が脳出血リスク少なく推奨です。

へーと思ったのは Af 患者で抗凝固療法が禁忌の場合、左心耳の手術的閉鎖は有用だそうです。

15. 発症 2 週内で頸動脈内膜剥離有効>Stent。60 歳未満で原因？時、卵円孔閉鎖有効。

頸動脈内膜剥離（carotid endarterectomy）は頸動脈の 70-99%閉塞での選択肢ですが 50-69%の症候的閉塞でも有意差があります。典型的には発症 2 週以内に行われ それ以後では利益は急減します。

Carotid stenting は解剖が不適切な時、endarterectomy 後の再発、周術リスクの高い時に 行われます。stenting は endarterectomy より 周術期の脳卒中リスクが高くなります。 例外は 70 歳以下の場合です。

また stenting は頸動脈に直接経皮的に行った方が、血流を逆流させることができ、 大腿動脈から大動脈弓経由するよりも脳卒中リスクが少なく好まれます。

また 60 歳以下で脳梗塞の原因が見つからぬ場合、経皮的卵円孔開存閉鎖は RCT で 推奨されています。この場合心房細動が起こる（2.4%）ことがあります但普通一過性です。 この際、患者には前もって DAPT（aspirin+clopidogrel）を 3-6 カ月投与して device による血栓を防ぎます。卵円孔開存に心房中隔の動脈瘤が併存する場合、 脳卒中再発リスクが高くなります。
心房細動患者で抗凝固療法が禁忌の場合、左心耳の手術的閉鎖は有用です。

16. 心房細動で脳出血後、抗血栓薬再開で出血増えぬ。4-8W 後にワファリンより DOAC を。

脳出血の原因は CT 造影で動脈瘤、動静脈奇形（AVM）はわかります。
脳出血した後、3 カ月後に造影 MRI を行えば血腫に併存する動脈瘤、AVM を否定 できます。MRI で深部穿通動脈病変や amyloid angiopathy も否定できます。
amyloid angiopathy がある場合、MRI（T2*）で microbleeds や脳皮質の hemosiderosis が見られますが、抗凝固薬開始で脳出血再発リスクは高いので鑑別が 必要なのです。

これらの患者では左心耳の経皮的閉鎖（卵円孔経由でカテを左心耳に入れてステント付き バルーンを膨らませる）が適応になります。

脳出血後の降圧は二次予防の主流（mainstay）です。収縮期圧を 9mmHg 下げると 脳出血リスクは 50%（95%CI 26-27）低下します。下限はありません。

脳出血後に抗血栓薬を使用しないことは合理的に見えますが動脈硬化が併存することも 多く RESTART trial では脳出血患者でそれまで内服していた抗血栓薬を継続群と中止群で 比較しました。抗血栓薬投与は脳出血再発に有意差はありませんでした
(adjusted HR 0.51, 95%CI 0.25-1.03, P=0.060)。

従って抗血栓薬投与で脳出血再発が増えるわけでもありません。ただし再開する場合、 ワファリンより DOAC の方が脳出血リスクは少ないようです。
再開時期ははっきりしませんが 4-8 週位が妥当かもしれません。

脳出血を起こした心房細動患者で抗凝固薬再開の RCT (ASPIRE) が行われています。
メタ解析では再開の方に分があります。ただしこれには医師が迷う交絡因子も多いのです。
どちらにしても抗凝固薬を抗血栓薬に代えることに利点はありません。
機械弁がある場合血栓リスクは高いのですが抗凝固薬開始時期ははっきりしません。
脳出血後 1-2 週が妥当かもしれません。

17. 脳卒中発症 24h 内のリハ有害。constraint-induced movement therapy そこそこ有効。

トライアルでは脳卒中発症 24 時間以内のリハは有害でした。
constraint-induced movement therapy (健肢を拘束して患肢を使うことに慣れさせる)
は RCT でエビデンスのあった数少ないリハですが disability をはっきり減ずるほどの
有意差はありません。

それでは The Lancet, 2021. July 総説「脳卒中」最重要点 17 点の怒涛の反復です。

- ① tPA 4.5 時間内投与 (NIHSS ≥ 6 点) で施行群 35.3%、コントロール群 30.1%が無-軽症に。
- ② 脳卒中最大のリスク因子は高血圧、他に喫煙、糖尿、高脂血症、座業、心房細動。
- ③ 脳梗塞 (IC, MCA-A1) で 6h 内血栓回収群 46.0%、コントロール群 26.5%が無-軽症に。
- ④ Alteplase (ケルトパ, アクチバシン) は 1 割静注後 9 割点滴、tenecteplase は 1h 点滴で楽ちん。
- ⑤ 神経保護剤 (ozagrel/edaravone 等) は動物で有用でもヒト使用に至ったものはない。
- ⑥ 小病院では単純 CT で出血否定、後方病院で単純 CT, CTperfusion, CTangio 連続撮影。
- ⑦ 機械的血栓除去は IC か MCA (M1) 血栓で発症 $\leq 6h$, NIHSS ≥ 6 , ASPECTS ≥ 6 の時
- ⑧ LVO 発見は「上肢麻痺 + VAN (視力、失語、半側空間無視)」、特に失語と無視。
- ⑨ 脳出血で唯一エビデンスのある治療は sBP < 140 の降圧。
- ⑩ 高血圧: 深部穿通枝出血, Amyloid angiopathy: 脳表出血, 60 歳未満出血: 血管奇形。
- ⑪ 脳出血で手術は主流でないが最小侵襲手術 (日本発) 有効かも。抗凝固薬は中和を。
- ⑫ Stroke Unit での治療は原因に関わらず予後を改善する。強化血糖管理に利益なし。
- ⑬ 脳梗塞予防に降圧 (退院前) を。卵円孔閉鎖は 60 歳以下で有効。強力スタチン推奨。
- ⑭ 梗塞発症 24h-3 週 DAPT 投与を。NVAf には DOAC。抗凝固禁忌時は左心耳閉鎖。
- ⑮ 発症 2 週内で頸動脈内膜剥離有効 $>$ Stent。60 歳未満で原因? 時、卵円孔閉鎖有効。
- ⑯ 心房細動で脳出血後、抗血栓薬再開で出血増えぬ。4-8W 後にワファリンより DOAC を。
- ⑰ 脳卒中発症 24h 内のリハ有害。constraint-induced movement therapy そこそこ有効。