

進行性穿通枝脳梗塞の有効な急性期治療法の確立に向けた基盤研究

京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

講師 尾原 知行

はじめに

近年の脳梗塞の急性期治療の進歩は目覚ましく、アルテプラゼ静注療法や血管内治療（機械的血栓回収療法）などの急性期再灌流療法の出現により、脳梗塞患者の転帰は大きく改善した。しかしながら急性期再灌流療法の恩恵を受けるのは、主に主幹動脈閉塞を有する脳梗塞患者である。脳主幹動脈から分岐する小径の穿通枝の閉塞による脳梗塞（以下穿通枝梗塞）は、主幹動脈閉塞患者のように生命の危険や重度の後遺症を引き起こすことは少ないが、急性期の内科治療にもかかわらず、20-40%で神経症状（主に運動麻痺）が進行し、機能予後の悪化につながるものが問題である。特に本邦を含む東アジア地域においては、進行性穿通枝脳梗塞の代表である Branch atheromatous disease (BAD) の頻度が欧米より多いとされ、進行性穿通枝梗塞に対する有効な急性期治療の確立は、本邦において喫緊の課題である⁽¹⁾。

急性期穿通枝脳梗塞の治療に関しては、発症4.5時間以内であれば、アルテプラゼ静注療法が考慮される。ただ本治療後24時間以内は出血性合併症の懸念から抗血栓療法を行うことが禁じられている。しかしながらアルテプラゼ静注療法後、早期にしばしば神経症状増悪をきたすことが問題で、その際の抗血栓療法の早期開始は議論のあるところである。一方発症4.5時間を超えて来院する穿通枝梗塞症例では、国内外の治療ガイドラインに従えば、アスピリン、クロピドグレルの抗血小板薬2剤併用療法が推奨されるが、治療抵抗性に進行性運動麻痺を呈することが多い。そのため国内の一部の脳卒中センターでは、抗血小板療法に加えて、アルガトロバン、ヘパリンなど抗凝固薬の併用治療が行われてきた。我々の研究グループもこれまで単施設のデータとして、抗血小板薬2剤+抗凝固薬の併用療法に関する有効性や安全性を示唆する報告を行ってきた^(2,3)。しかしながら他の治療と比較した治療の有効性、安全性に関する明確なエビデンスはなく、進行性穿通枝梗塞の治療として確立してるとは言えず、急性期穿通枝梗塞に対する抗血栓療法は本邦では均霑化されていないのが現状である。

本研究では、進行性穿通枝脳梗塞の有効な急性期治療法の確立に向け、本邦における穿通枝梗塞の急性期治療の実態を明らかにするために、全国の1次脳卒中センターに治療方針に関するWebアンケート調査を行った。なおWebアンケート調査は、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を受けた研究である。（承認番号：ERB-C-1972）

結 果

本邦の900を超える日本脳卒中学会が認定する1次脳卒中センターのうち、DPCデータから算出された急性期脳梗塞診療実績上位500施設に、穿通枝脳梗塞の急性期治療に関するWeb調アンケート調査を行い、189施設から回答を得た（回答率37.8%）。回答を得た診療科の内訳は脳神経内科（63%）、脳神経外科（30%）、脳卒中診療科（7%）であった。各病院の穿通枝梗塞の年間治療実績は100例以上（40%）、50－99例（42%）、10－49例（16%）、10例未満（2%）で多くの施設が、実際に多くの急性期穿通枝梗塞を診療している施設であった。

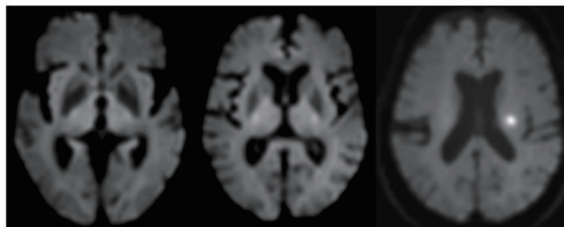
1. 発症6時間、NIHSS3点の穿通枝脳梗塞患者の急性期治療

図1のように、3症例の画像所見を提示し、まず各症例の初期治療方針を尋ねた。なお症例1は急性期進行の可能性の低いラクナ型、症例2は急性期進行の可能性の高いレンズ核線条体動脈（LSA）BAD型、症例3は急性期進行の可能性の高い橋BAD型であるが、これらの情報は回答者には提示していない。

図1

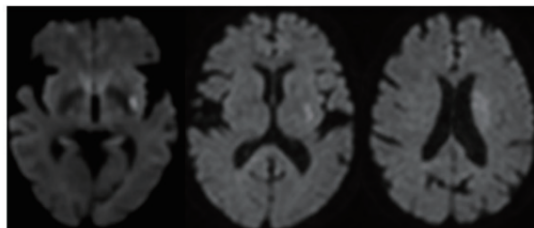
症例1

発症6時間で来院した右片麻痺を呈する70歳代の脳梗塞患者 NIHSS3点
明らかな塞栓原性心疾患や主幹動脈閉塞を認めない。
また抗血栓薬を減じる必要のある既往歴や臨床所見、検査所見を有さない。
頭部MRI拡散強調画像で、以下の所見を認める。



問1-1 初期治療として使用する薬剤を選択してください。
（初期治療：神経症状悪化後の追加治療は含まない。）

症例2



症例3

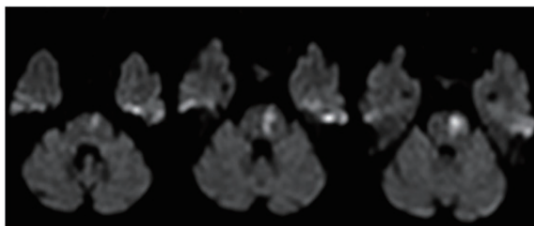
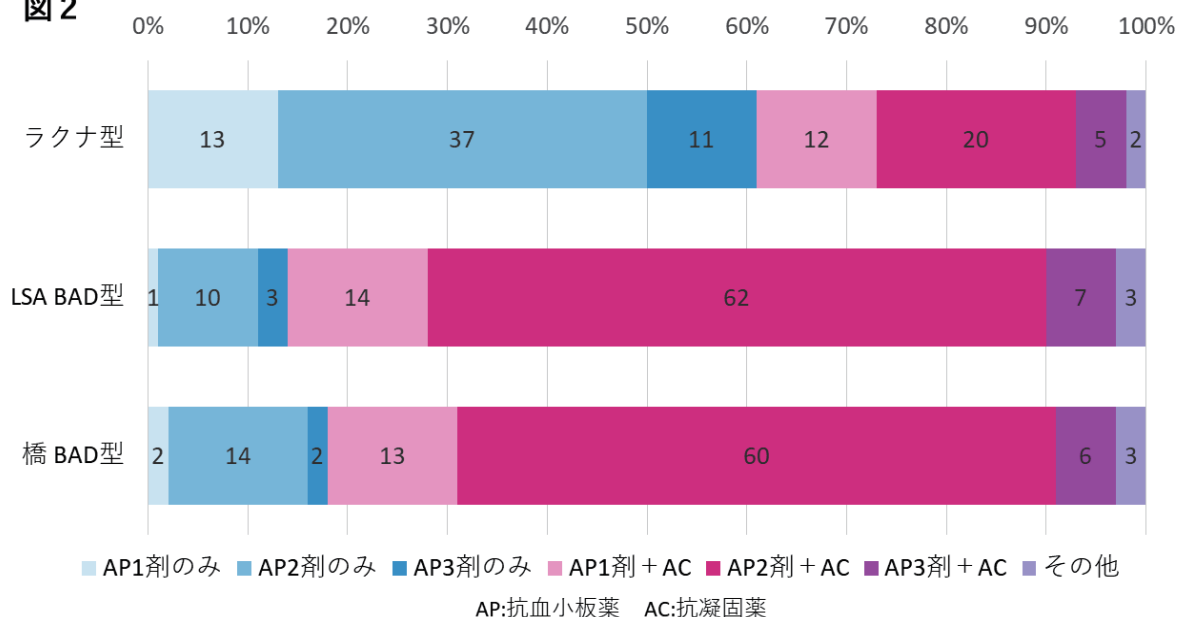


図2に初期治療の選択結果の概要を示す。青で示すように、ラクナ型では抗血小板療法のみで初期治療を行うのが61%であったのに対し、LSA BAD、橋BADではそれぞれ14%、18%と少なく、約80%で抗凝固療法の併用が行われていた。急性期治療として脳卒中治療ガイドライン2021で推奨されているアスピリン、クロピドグレルの抗血小板2剤併用療法のための治療選択は、ラクナ型で22%、LSA BAD9%、橋BAD12%で、多くがガイドラインの推奨とは異なる治療を行っていた。一方で多剤併用抗血栓療法（抗凝固薬＋抗血小板薬2剤以上）は、ラクナ型、LSA BAD、橋BADでそれぞれ25%、69%、66%に選択されていた。

図2



抗凝固薬として使用される薬剤はBAD型では94%がアルガトロバンであった。またアルガトロバンの投与方法に関しては、BAD型では約40%の施設が添付文書に記載されている間欠投与は行われず、持続静注を選択していた。エダラボンはすべての症例を通じて、90%以上に使用されていた。急性期のスタチン投与に関しては、ラクナ型で20%、BAD型で38%がLDL値にかかわらず使用していた。初期治療にもかかわらず、神経症状が進行した場合での追加治療に関しては、初期治療として抗血小板療法を選択した施設では、BAD型では約70%が抗血栓薬を追加し、そのうち70%がアルガトロバン治療を選択していた。初期治療として多剤併用抗血栓療法を選択した施設でも、BAD型では約50%が更に抗血栓薬を追加していた。

2. 発症2時間、NIHSS6点の穿通枝梗塞患者の急性期治療

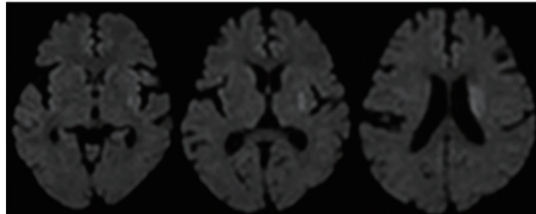
図3に示すようにアルテプラゼ静注療法の適応時間内である発症2時間で来院したNIHSS6点の頭部MRI画像を示し、アルテプラゼ静注療法の選択の有無、さらにアルテプラゼ静注療法を選択した場合、治療後2時間で神経症状増悪を認めた場合の抗血栓療法追加の方針について尋ねた。なお症例は急性期進行の可能性の高いLSA BADの症例である。

その結果、アルテプラゼ静注療法後24時間は抗血栓薬が使用できない制約があるものの、86%の施設が急性期進行の可能性の高いBAD型の穿通枝梗塞に対して、アルテプラゼ静注療法を選択した。アルテプラゼ静注療法後、神経症状の進行を認めた場合、65%は添付文書に従い、抗血栓薬を追加せずに経過を見る方針を選択したが、23%では速やかに抗血栓薬を追加、12%の施設はアルテプラゼ静注後12時間以内に抗血栓薬を追加する方針を選択した。追加薬剤としてはアスピリン、クロピドグレル、アルガトロバンが多かった。

図3

症例4

発症2時間で来院した右片麻痺の70歳代の脳梗塞患者 NIHSS6点以下のような画像を認めた。脳梗塞発症前の抗血栓薬の内服なし。アルテプラザー静注療法の禁忌項目を認めない。



問4-1 初期治療としてどちらを選択しますか？

- アルテプラザー静注療法施行
- その他の抗血栓薬で治療

アルテプラザー静注療法
86%

その他の
抗血栓薬
14%

問4-1a アルテプラザー静注療法を選択した施設にお聞きします。

投与中症状はいったん改善したが、投与終了後2時間で右片麻痺の悪化を認め、NIHSS9点になった。特に出血などは認めず、もともとの病巣の拡大による症状悪化と思われる。

アルテプラザー静注治療後の症状悪化に関して、この時点で抗血栓薬を追加しますか？

速やかに
抗血栓薬
23%

12h以内に
抗血栓薬
12%

24時間以内は抗血栓薬投与しない
65%

考 察

本研究のWebアンケート調査では本邦を代表する多くの1次脳卒中センターから回答を得ることができ、本邦における穿通枝梗塞の急性期治療の実態を明らかにすることができた。その結果、特にBAD型の穿通枝脳梗塞では多くの脳卒中センターで脳卒中治療ガイドラインや承認用法を逸脱した治療が行われていることが明らかになった。すなわちBAD型穿通枝梗塞の初期治療において、約70%でアルガトロバン+抗血小板療法2剤以上の多剤併用抗血栓療法が行われ、アルガトロバンの投与方法も約40%の施設で承認用法用量と異なる投与が行われていた。さらに症状が進行した際には約50%でさらに抗血栓薬を追加していた。

近年脳血管障害における抗血栓薬の多剤併用は、慢性期においては脳卒中予防効果を高めずに、出血性合併症を増やすことがわかっており、可能な限り単剤を使用とするのがトレンドである。穿通枝梗塞の急性期治療において、3剤を越える多剤併用抗血栓療法が多くの施設で行われている現状は、本邦における多くの脳卒中センターがいかに穿通枝梗塞の急性期治療に難渋しているかを反映する結果であるとともに、多くの臨床医が多剤併用抗血栓療法の出血性合併症のリスクより、進行抑制の効果を認識している証左であると推察される。

我々のグループは、単施設のヒストリカルデータとの比較で、アルガトロバンを含む多剤併用抗血栓療法が1か月後の機能予後改善に寄与することを報告した⁽²⁾。また急性期多剤併用療法の出血性合併症を調査し、1週間ほどの短期間であれば、出血性合併症が低頻度であることを示した⁽³⁾。しかしながら穿通枝梗塞におけるアルガトロバンを含む多剤併用抗血栓療法の効果や安全性を示す強いエビデンスはない。多くの脳卒中センターですでに穿通枝梗塞に対して使用されている現状が本アンケート調査で明らかになったことにより、新たな臨床試験を組むべきかどうかは今後検討していく必要があるが、少なくとも多施設大規模観察研究で、アルガトロバンを含む多剤併用療法の有効性、安全性のデータを取得する必要があると考えられる。また本研究の結果からは、未だ穿通枝脳梗塞における急性期治療はアンメットニーズの高い領域であり、新たな治療薬の探求の必要性も示唆された。

要 約

本邦の診療実績の多い1次脳卒中センターを対象とした穿通枝梗塞における急性期治療に関するアンケート調査において、多くの施設で特にBAD型穿通枝梗塞に対して、アルガトロバンを含む強力な多剤併用療法が行われている実態が明らかになった。これまで本邦における急性期の穿通枝梗塞に関する治療方針の実態を明らかにした研究はなく、穿通枝梗塞の治療方針を確立していく上において貴重なデータであり、今後穿通枝梗塞における急性期多剤併用療法の有効性、安全性についての大規模なデータ収集が必須と考えられた。

文 献

1. Petrone L, Nannoni S, Del Bene A, Palumbo V, Inzitari D. Branch atheromatous disease: A clinically meaningful, yet unproven concept. *Cerebrovasc Dis.* 41 (1-2) :87-95, 2016
2. Yamamoto Y, Nagakane Y, Makino M, Ohara T, Koizumi T, Makita N, Akiguchi I. Aggressive antiplatelet treatment for acute branch atheromatous disease type infarcts: a 12-year prospective study. *Int J Stroke.* 9 (3) :E8, 2014.
3. Nagakane Y, Tanaka E, Ashida S, Kojima Y, Ogura S, Maezono K, Yamamoto Y. Safety of dual antiplatelet therapy with argatroban in patients with acute ischemic stroke. *Brain Nerve.* 70 (5) :557-562, 2018.