

特 集

—脳研究の最前線—

## 脳血管障害の最新治療，SCU の役割等を含めて

<sup>1)</sup> 獨協医科大学病院 脳卒中センター

<sup>2)</sup> 獨協医科大学 内科学 (神経)

<sup>3)</sup> 獨協医科大学病院 超音波センター

津久井 大介<sup>1,2)</sup> 竹川 英宏<sup>1,2,3)</sup> 鈴木 圭輔<sup>2)</sup>

### はじめに

脳卒中は本邦の死因第4位、寝たきりの最大の原因であり、さらには高額な医療費・介護費が費やされている。このような背景のものと、2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法 (脳卒中・循環器病対策基本法)」が成立し、2019年12月1日に施行された。本法律の基本的施策の一つである「専門的な循環器病医療の提供等を行う医療機関の整備等に係る施策」では、「居住する地域に関わらず全ての国民が適切な医療を受けられる」と医療の均てん化について記載されている。

そこで本稿では、脳梗塞の標準的治療と最新治療、そして脳卒中集中治療室 (Stroke Care Unit : SCU) について概説する。

### 1. 静注血栓溶解療法

本邦で遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator : rt-PA) による静注血栓溶解療法が認可されてからすでに15年が経過し、発症4.5時間以内に対して適応となっている。

一方、脳梗塞は起床時発症 (睡眠中の発症) や、発症時を目撃されていない意識障害患者は、発症時刻が不明となるため適応がなかった。しかし、MRI (magnetic resonance imaging) の拡散強調画像 (DWI : diffusion-weighted image) で脳梗塞があり、FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery) 像に変化がない“DWI/FLAIR ミスマッチ”の有用性が注目され状況は一変した。

欧州で行われた WAKE-UP 試験<sup>1)</sup> は、起床時発症もしくは発症時刻が不明な503例を無作為化し、rt-PA 静注血栓溶解療法と偽薬を比較している。その結果、90日後の modified Rankin Scale (mRS) 0-1 の転帰良

好例は、rt-PA 群が53.3%、偽薬群が41.8%であり、交絡因子補正後も治療群が有意に良好で、症候性頭蓋内出血と死亡に差はなかった。さらに日本人を対象にした THAWS 試験<sup>2)</sup> では rt-PA 静注血栓溶解療法と偽薬の有効性、安全性ともに差はみられていない。両試験とも目標症例数に到達していないため、“DWI/FLAIR ミスマッチ”の存在だけで rt-PA 静注血栓溶解療法を推奨するものではないが、“DWI/FLAIR ミスマッチ”がある例に禁忌ではないことが証明された。

現在の日本脳卒中学会のガイドラインでは THAWS 試験の結果が反映されていないが、“DWI/FLAIR ミスマッチ”がある例は発症4.5時間以内の可能性が高いため、rt-PA 静注血栓溶解療法を考慮しても良い」とされている (図1)<sup>3)</sup>。

### 2. 新たな静注血栓溶解療法

過去にいくつかの薬について試験がなされてきたが、有効性が示されない、もしくは開発が中止されたため、現在使用可能な rt-PA はアルテプラゼだけとなっている。

一方、期待の高まっている薬もある。アルテプラゼの分子を変異させ、アルテプラゼよりも半減期が約6倍も長く、よりフィブリン特異性があり、プラスミノゲン・アクティベータを特異的かつ即時的に阻害する PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) に強い抵抗性を有するテネクテプラゼである。本薬剤は急速静注が可能であり、海外では急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法として使用されている。11,000例を対象にしたテネクテプラゼ0.4 mg/kg とアルテプラゼ0.9 mg/kg の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) では、3ヶ月後の mRS 0-1 はテネクテプラゼが64%、アルテプラゼが63%、重篤な有害事象と死亡は26%、5%で差はなかった<sup>4)</sup>。しかし、発症6時間以内に機械的血栓回収療法 (mechanical thrombecto-

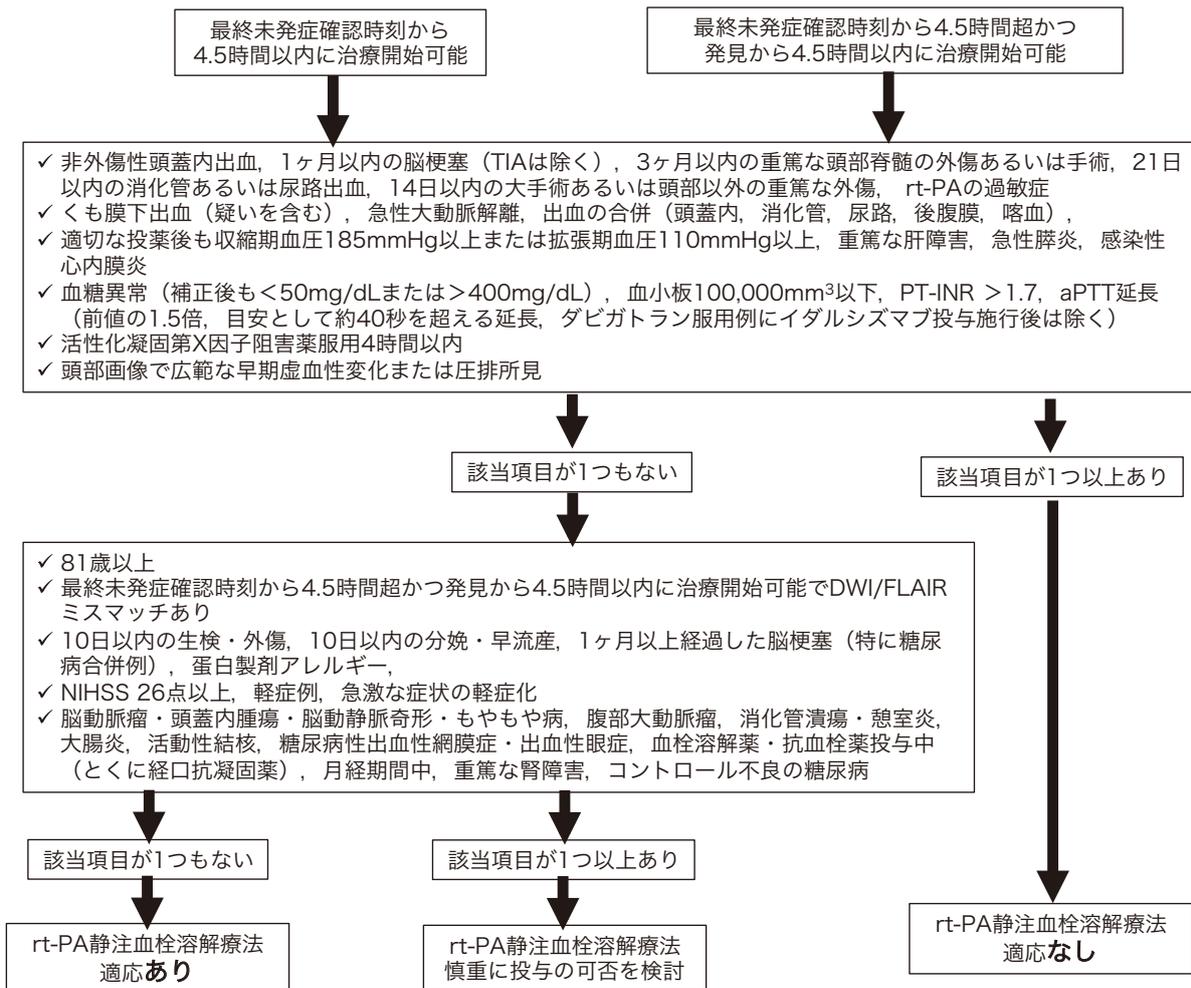


図1 rt-PA 静注血栓溶解療法の適応判断

TIA: transient ischemic attack (一過性脳虚血発作), rt-PA: recombinant tissue-type plasminogen activator (伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ), PT-INR: international normalized ratio (プロトロンビン時間-国際標準化比), aPTT: activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間), DWI: diffusion-weighted image (拡散強調画像), FLAIR: fluid-attenuated inversion-recovery (フレア画像), NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale (脳卒中重症度評価のスコア)

筆者らは慎重に投与の可否を検討する場合, 2項目以上該当する例ではrt-PAの投与は控えている。また抗凝固薬服用例ではダビガトランに対するイダルシズマブは検討すべきであるが, ワルファリンや活性化凝固第X因子阻害薬の拮抗薬投与後のrt-PA静注血栓溶解療法は推奨されていない。

my: MT) が可能な脳主幹動脈閉塞例を対象に, テネクテプラーゼ  $0.25\text{mg/kg}$  とアルテプラーゼ  $0.9\text{mg/kg}$  を比較したRCT<sup>5)</sup> では, MT施行前に閉塞動脈が還流する脳組織の50%以上の再還流もしくはMTで回収できる血栓が消失したのは, テネクテプラーゼが22%, アルテプラーゼが10%であった ( $p=0.03$ )。また90日後のmRSの中央値はテネクテプラーゼが2 (軽度の障害) に対し, アルテプラーゼは3 (中等度の障害) と前者のほうで転帰が良く ( $p=0.04$ )。症候性脳内出血に差はなかった。

### 3. 機械的血栓回収療法

デバイス先端の針金に血栓をからめて取り除くMerciリトリーバー<sup>6)</sup>時代のMTは順風満帆ではなかった。主に本デバイスを用いたRCTが3編報告されたが<sup>7-9)</sup>, 90日後の転帰はrt-PA静注血栓溶解療法と全く差がなかった。

その後, カテーテルの先端についたステントで血栓を絡め取るステントリトリーバーを主に使用し, rt-PA静注血栓溶解療法を中心とした内科治療との比較が立て続けに報告され (表1)<sup>10-16)</sup>, MTの有効性が示された。

表1 機械的血栓回収療法の RCT

	MR CLEAN <sup>10)</sup>	EXTEND-IA <sup>11)</sup>	ESCAPE <sup>12)</sup>	SWIFT PRIME <sup>13)</sup>	REVASCAT <sup>14)</sup>	THRACE <sup>15)</sup>	PISTE <sup>16)</sup>
症例数	500	70	316	196	206	385	65
NIHSS (中央値, MT/内科治療)	17/18	17/13	16/17	17/17	17/17	18/17	14/18
rt-PA (% , MT/内科治療)	87/91	100/100	72.7/78.7	100/100	68.0/77.7	100/100	100/100
発症～rt-PA 投与までの時間 (分, 中央値, MT/内科治療)	203/242	127/145	110/125	110.5/117	117.5/105.0	150/153	4.5 時間以内
デバイス	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR/ 吸引カテーテル
発症から穿刺までの時間 (分, 中央値)	260	210	12 時間以内	224	269	250	6 時間以内
3ヶ月後 mRS 0-2 (%, 中央値, MT/内科治療)	33/19	71/40	53/29	60.2/35.5	43.7/28.2	53.0/42.1	51.0/40.0
症候性脳内出血 (%, MT/内科治療)	7.7/6.4	0/6.0	3.6/2.7	1.0/3.1	1.9/1.9	2.0/2.0	0/0
3ヶ月以内の死亡 (%, MT/内科治療)	18.9/18.4	9.0/20.0	10.4/19.0	9.0/12.0	18.4/15.5	13.0/12.0	21.2/12.5

RCT: randomized controlled trial (無作為化比較試験), NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale (脳卒中重症度評価のスコア), rt-PA: recombinant tissue-type plasminogen activator (伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ), mRS: modified Rankin Scale (主に運動機能に重点を置いた脳卒中重症度スケール), MT: mechanical thrombectomy (機械的血栓回収療法), SR: stent retriever (ステントリトリーバー)

また 1,287 例のメタ解析 (HERMES 研究) では, ステントリトリーバーの併用は 3 ヶ月後の mRS を有意に良好な方向にシフトさせ (調整共通オッズ比 2.49), 転帰良好 (mRS 0~2) はステントリトリーバー併用群が 46.0%, 非併用群が 26.5%, さらに死亡は前者が 15.3%, 後者が 18.9%, 5 日以内の症候性頭蓋内出血は前者が 4.4%, 後者が 4.3% と差はなく, ステントリトリーバーの有効性と安全性が証明された<sup>17)</sup>.

一方, 108 例を対象に rt-PA 静注血栓溶解療法単独と rt-PA 静注血栓溶解療法に吸引カテーテルによる血栓回収を加えた RCT である THERAPY<sup>18)</sup> の結果では, 3 ヶ月後の mRS 0-2 は吸引カテーテル併用群が 38.0%, rt-PA 単独群が 30.4%, 症候性頭蓋内出血と死亡は前者が 9.3%, 12%, 後者が 9.7%, 23.9% と吸引カテーテルによる MT は rt-PA 単独治療と差は得られていない。

このように MT はステントリトリーバーが主体となっているが, 吸引カテーテルとステントリトリーバーの比較試験である ASTER<sup>19)</sup> と COMPASS<sup>20)</sup> では両デバイスに差がないことが証明された。このため, 現在ではステントリトリーバー単独, 吸引カテーテル単独の ADAPT (A Direct Aspiration First Pass Technique) 法, 両者を併用した combined technique の 3 つの方法のうち, 術者が適切な方法を選択して治療がなされている。

さらに新たなステントリトリーバーの開発<sup>21,22)</sup> や, 吸引カテーテルにステントリトリーバーを組み合わせるシステム<sup>23)</sup> など様々なデバイスの開発が進んでおり, より一層治療成績の向上が期待される。

#### 4. rt-PA 静注血栓溶解療法と機械的血栓回収療法の併用

MT の技術, デバイスの進化に伴い, rt-PA 静注血栓溶解療法を MT に先行して施行すべきかどうか, という疑問がだされている。しかし, 13 編のメタ解析<sup>24)</sup> では, rt-PA の併用は MT 単独と比較し, 高い再開通率が得られ (オッズ比 1.46), 3 ヶ月後の mRS が 0-2 となる例も多くなり (オッズ比 1.27), さらに死亡率も低下 (オッズ比 0.71) していた。一方, 発症 4.5 時間以内の前方循環系脳梗塞を有する中国人を対象とした RCT<sup>25)</sup> では, 3 ヶ月後の mRS は共に 3 (中央値) で, 最終的な再開通は MT 単独群が 79.4%, rt-PA 併用群が 84.5%, 症候性頭蓋内出血と 3 ヶ月後の死亡は前者が 14.3%, 17.7%, 後者が 20.0%, 18.8% と全く差がなかった。しかし本報告の対象患者には中大脳動脈 M2 部閉塞が約 10% 含まれていることには注意を要する。すなわち, 内頸動脈や中大脳動脈本幹部閉塞においては rt-PA を併用した方が良さそうであるが, 末梢動脈閉塞例では症例数が少なく MT 単独治療を推奨するものではない。

表2 最終未発症確認時刻から6時間を超えた機械的血栓回収療法のRCT

対象	DAWN <sup>29)</sup>	DEFUSE3 <sup>30)</sup>
	発症6~24時間	発症6~16時間
	内頸動脈または中大脳動脈主幹部閉塞 ・80歳以上でNIHSS 10以上, 虚血コア体積 21 mL未満 ・80歳未満でNIHSS 10点以上, 虚血コア体積 31 mL未満 ・80歳未満でNIHSS 20以上, 虚血コア体積 51 mL未満	内頸動脈または中大脳動脈主幹部閉塞 ・虚血コア 70 mL未満 ・低灌流領域と虚血コア体積の比>1.8 ・低灌流領域と虚血コア体積の差>15 mL
症例数	206	182
NIHSS (中央値, MT/内科治療)	17/17	16/16
虚血コア体積 (中央値, MT/内科治療)	7.6 mL/8.9 mL	9.4 mL/10.1 mL
最終未発症確認時刻から 無作為化までの時間 (中央値)	12.2 時間/13.3 時間	10.9 時間/10.7 時間
3ヶ月後 mRS 0-2 (MT/内科治療)	49%/13%	45%/17%
症候性脳内出血 (MT/内科治療)	6%/3%	7%/4%
3ヶ月以内の死亡 (MT/内科治療)	19%/18%	14%/26%

RCT ; randomized controlled trial (無作為化比較試験), NIHSS ; National Institutes of Health Stroke Scale (脳卒中重症度評価のスコア), MT ; mechanical thrombectomy (機械的血栓回収療法), mRS ; modified Rankin Scale (主に運動機能に重点を置いた脳卒中重症度スケール)

## 5. 機械的血栓回収療法の time window と適応動脈

MTは原則発症8時間以内の急性期脳梗塞でrt-PA静注血栓溶解療法が適応外またはrt-PAで再開通が得られなかった患者に対して本治療は承認されている。しかし、多くの報告は内頸動脈または中大脳動脈主幹部閉塞例を対象に、発症6時間以内に施行されており、MTは発症6時間以内の超急性期治療として認知されてきた。加えてHERMES研究の副次解析<sup>26)</sup>では、発症からMT開始(動脈穿刺)までの時間が遅いほど、また再開通までに時間がかかるほど3ヶ月後の転帰は不良であり、1秒でも早い治療開始、再開通の獲得が重要である。では発症から6時間以上経過した例はMTの恩恵を全く受けられないのだろうか。

この疑問に対しては前述のEXTEND-IA<sup>11)</sup>、ESCAPE<sup>12)</sup>、SWIFT PRIME<sup>13)</sup>が一つの答えとなる。ESCAPEは発症から動脈穿刺までの時間が12時間以内であり、脳梗塞の範囲を推定するASPECTS (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score)<sup>27,28)</sup>が6点以上と中等度の梗塞巣が予想され、かつCT angiographyで側副血行路が存在している例を対象に試験が行われた。EXTEND-IAとSWIFT PRIME

は共に発症から動脈穿刺までの時間が6時間以内であるが、CTやMRIで灌流画像解析、つまり脳梗塞巣のコア(虚血コア)体積と低灌流領域を自動解析ソフトウェアであるRAPIDで解析し、虚血コア体積と低灌流領域に乖離がある症例も対象に試験がなされている。いずれも前述したように治療成績は良好であり、虚血コア体積と低灌流領域の乖離、ミスマッチがある症例は治療対象となり得ることを示している。さらにRAPIDを用い、最終未発症確認時刻から6~24時間を対象にしたDAWN試験<sup>29)</sup>、6~16時間を対象としたDEFUSE3試験<sup>30)</sup>が報告された。共に内頸動脈または中大脳動脈主幹部閉塞例が対象であり、いずれもMT群は内科治療よりも3ヶ月後の転帰は良好で、症候性頭蓋内出血や死亡の発生率に差はなかった(表2)。このようにMTの治療適応は「最終未発症確認時刻」という概念から「脳組織の状態, target mismatch」という考えに大きくシフトした。しかし、発症4.5時間を超えてtarget mismatchが確認された症例に対するrt-PA静注血栓溶解療法の併用は検討が必要である。また、target mismatchが小さい、すなわち虚血コア体積が大きい症例においても錐体路や言語中枢など機能的に重要な部分が救われれば患者は恩恵を得る可能性があり<sup>31)</sup>、広範囲な虚血コア体積を有する症例に対するRESCUE-Japan

表3 機械的血栓回収療法の指針

発症/最終未発症確認時刻から 0~6 時間		
NIHSS 0~6	DWI-ASPECTS 10~6	グレード A
なし	DWI-ASPECTS 6~3	グレード C1
発症/最終未発症確認時刻から 6~16 時間		
NIHSS ≥10	DWI-ASPECTS 10~7	グレード A
NIHSS ≥6	DWI-ASPECTS 7, 6, (5)	グレード B
発症/最終未発症確認時刻から 16~24 時間		
NIHSS ≥10	DWI-ASPECTS 10~7, (6)	グレード B

グレード A: 行うよう強く勧められる, グレード B: 行うよう勧められる, グレード C1: 行うことを考慮しても良いが, 十分な科学的根拠がない

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale (脳卒中重症度評価のスコア),

DWI: diffusion-weighted image (拡散強調画像),

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (脳梗塞の大きさを推定するスコア)

LIMIT 試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03702413) が進行中である。

一方, 前述したように MT の報告はほとんどの対象が前方循環系であるが, 後方循環系の脳梗塞である脳底動脈閉塞 (basilar artery occlusions: BAO) の検討もされている。発症 8 時間以内の BAO を対象に MT と内科治療を比較した RCT の BEST 試験<sup>32)</sup> の ITT (intention to treat) 解析結果は, 3 ヶ月後の自立歩行可能 (mRS 0-3) 例は MT 群が 42%, 通常治療群が 32% であり差はなかったが, プロトコル違反例などを除いた per protocol 解析では MT 群 42%, 内科治療群 26% と有意に MT の有効性が示されている。このほか BAO を対象とした BASICS 試験<sup>33)</sup> が進行中であり結果が待たれるところである。また BAO は前方循環系と異なり適切な target mismatch による適応は確立されていない。Alemseged らは<sup>34)</sup> 172 例を対象に後方視に CT angiography のスコア化を行い, 良好な側副血行路の存在で短い距離の閉塞である場合, 発症 6 時間以上でも MT が有効である可能性を示している。

本邦では RAPID 導入施設は少ないが, これらの結果を踏まえ MRI の拡散強調像による ASPECTS と脳卒中重症度により, 前方循環系脳梗塞は最終未発症確認時刻から最大 24 時間まで, 特に症状が重く虚血コア体積が小さい症例は 16 時間まで MT を行うことが推奨されている (表 3)<sup>35)</sup>。

## 6. 神経保護薬の併用

本邦では脳保護薬としてエダラボンの使用が可能である。PROTECT4.5 研究は<sup>36)</sup> 日本人約 10,000 例を対象

とし, rt-PA 静注血栓溶解療法とエダラボンの併用効果, 安全性をみた RCT である。本結果では, rt-PA とエダラボンの併用はエダラボン単独と比較し 3 ヶ月後の転帰良好 (mRS 0-1) 例が多く, 症候性脳内出血が少なかった。さらに rt-PA にエダラボン併用の有無を後方視的に観察した検討においても<sup>37)</sup>, 非併用群 (136 例) は併用群 (132 例) と比較し出血性梗塞や発症 14 日までの重症度が高かった。このため, 発症 4.5 時間以内の rt-PA 静注血栓溶解療法に対してもエダラボンを併用することが多い。またエダラボンの投与時期を検討した YAMATO 研究<sup>38)</sup> では, rt-PA 静注血栓溶解療法開始前もしくは rt-PA 投与中にエダラボンを併用した早期併用群 (78 例) と再開通後に併用した遅発併用群 (83 例) を比較し, 再開通率, 3 ヶ月後の転帰および症候性脳内出血に差はないことを証明している。

一方, 新たな神経保護薬の開発も進んでいるが, その多くは動物実験で梗塞巣縮小など有効性が示唆されているものの, 実臨床ではまだエダラボン以外の有効な薬剤はない。しかし実際のヒトを対象にプロテアーゼ受容体 1 アゴニストを用いた RHAPSODY 試験<sup>39)</sup> や NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) 受容体活性化因子阻害薬 NA-1 の有効性をみる ESCAPE-NA1 試験<sup>40)</sup> が行われており, rt-PA 静注血栓溶解療法や MT との併用で患者が得られる恩恵が高まることが期待される。

## 7. 再生医療

脳卒中の後遺症の軽減, 日常生活の維持にはリハビリテーションが非常に重要である。近年ではロボット・リハビリテーションの開発が進んでおり, 本邦ではトヨタ社が開発協力したウエルウォークや Cyberdyne 社の HAL がある。また患者の脳活動をリアルタイムで記録し, それをフィードバックとして患者に提示するニューロフィードバックも有効性が示唆されている。

これらに加え, 脳梗塞では再生医療が開始されつつある。Honmou ら<sup>41)</sup> の腸骨から採取した骨髓液から自家骨髓間葉系幹細胞を培養して点滴静注する方法や, Taguchi ら<sup>42)</sup> の骨髓液から骨髓単核球を培養し投与する方法が進行している。また昨今では網膜細胞の移植で注目されているヒト iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) を用いた基礎研究も進行している<sup>43)</sup>。

リハビリテーションのさらなる進歩に加え, とくに脳梗塞では再生医療で後遺症の劇的な改善が得られる時代が近い将来訪れるかもしれない。

## 8. 脳卒中集中治療室

脳卒中は急性期から「多職種からなる専属のチームが

表4 脳卒中専用病棟の分類

● SCU	脳卒中急性期の病態が不安定な時期に高度な集中治療を行う集中治療室。診療報酬上の算定は発症から14日以内とされている。
● 急性期集中治療型 SU	他疾患と明確に分離された「脳卒中専門病棟(病床)」で、急性期のみを診療する。通常7日以内の入院。
● 急性期+安定期リハビリ型	「脳卒中専門病棟(病床)」があり、専属の「脳卒中チーム」が配置され、急性期および数週間程度(必要なら数ヶ月)のリハビリテーションを行う。
● 安定期リハビリ型 SU	急性期以降のリハビリテーションを含む診断・治療を行う。数週間の入院(必要に応じ数ヶ月入院)。
● 神経疾患一般の診療とリハビリ型病棟	脳卒中に限定せず他の神経疾患の治療、リハビリテーションを行う病棟(一般的な脳神経内科病棟や脳神経外科病棟)
● 移動脳卒中チーム型	脳卒中専用病棟(病床)はないが、院内で明確に認知されている「脳卒中治療チーム」が各病棟に出向いて診断と治療を行う。
● 一般病棟混在型	脳卒中は他疾患と混在して入院し、「脳卒中治療チーム」もない。

SCU: stroke care unit (脳卒中集中治療室, 脳卒中専門病棟の一つ), SU: stroke unit (脳卒中ユニット, 脳卒中専門病棟の一つ)

表5 脳卒中集中治療室入院医療管理料の施設基準

- ✓ 病院の治療室を単位として行う
- ✓ 病床数は30床以下
- ✓ 脳神経内科または脳神経外科の経験を5年以上有する専任医師が常時1名以上院内に配置されている\*
- ✓ 常時入院患者3名に対して1名以上の看護師が配置されている
- ✓ 常時理学療法士または作業療法士が1名以上配置されている
- ✓ 脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血患者が概ね8割以上入院している
- ✓ 画像診断が常時行える体制など十分な専用施設を有する
- ✓ 救急蘇生装置, 除細動器, 心電計, 呼吸循環監視装置など必要な器械・器具を有する

\*院外にいる経験年数5年以上の専任医に常に連絡が取れ、専任医は頭部の詳細な画像や検査結果など診療上必要な情報を院外から確認することが可能で、必要に応じて病院に赴くことができる体制が確保されていることを条件に、夜間および休日の脳神経内科医または脳神経外科医は、経験年数3年以上の専任医でも認められる。

配属され、他疾患と明確に区分された脳卒中専用の病棟(病床)であるStroke Unit (SU)で治療を行うことが推奨されており、メタ解析で死亡および寝たきりとなる率の低下が証明されている<sup>44)</sup>。その分類は表4に示すように急性期集中治療型、急性期+安定期リハビリ型、安定期リハビリ型があり、SUを有さない施設の医療体制は神経疾患一般の診療とリハビリ型や移動脳卒中チーム型、一般病棟混在型のいずれかで脳卒中診療がなされている<sup>45)</sup>。

一方、SCUの明確な定義はないが、冠疾患集中治療室と同様な意味合いで捉えられることが多い。すなわち、SUをより発展させ、かつ急性期の病態が不安定な時期に高度な集中治療を提供する脳卒中専用の集中治療室を意味する。本邦ではSUに対して診療報酬はないが、

SCUは脳卒中ケアユニット入院医療管理料の算定が可能である。しかし、本管理料を取得するための施設基準は厳しく、特に医師の常時配置(脳神経内科または脳神経外科の経験を5年以上有する専任の医師が24時間365日いること)は容易でないため、2016年当初はSCU加算を取得していた施設は120施設もなかった。その後2016年の診療報酬改定(表5)で医師の配置が緩和され、条件を満たせば休日夜間は経験年数が3年以上の専任医師でも認められるようになった。昨今では画像伝送システムも発達しており、今後本邦でもSCUを設置する病院が増えることが期待される。

筆者らが勤務する獨協医科大学病院は、急性期集中治療型SUおよび移動脳卒中チーム型による専門的治療がなされていた。栃木県では診療情報を医療機関の間で共

有して役立てる県全域のネットワーク (とちまるネット) が稼働している。獨協医科大学病院は Human-Bridge (富士通) を使用して本ネットワークに参加しているため、このシステムを用いた遠隔画像診断が可能であった。この遠隔画像診断の使用が関係委員会で承認され、獨協医科大学病院では 2020 年 5 月に SCU が開棟し、同年 9 月より診療報酬の算定を行なっている。まだ設置されて日が浅いため、患者の転帰改善への寄与、死亡率の減少といった有効性の解析はできていないが、在院日数の減少、すなわち早期に脳卒中の病型診断がなされ、速やかに回復期リハビリテーション病院へ転院する患者数が増加している。

### おわりに

本稿では活性化凝固第 X 因子阻害薬であるリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの拮抗薬であるアンデキサネット アルファ<sup>46)</sup> による治療や、脳卒中の一次・二次予防、認知症との関係などについては触れていないが、これらの分野も過去と大きく異なり進歩している。また、脳卒中医療の均てん化を行うため、日本脳卒中学会是一次脳卒中センターの認定を開始した。その要件は SU (または SCU) を有し、24 時間 365 日 rt-PA 静注血栓溶解療法が可能で、MT が実施または実施できる施設への緊急転送マニュアルを有することとなっている。今後、血栓回収脳卒中センターや包括的脳卒中センターの認定が開始される予定であり、専門医療機関での専門的な治療の普及に加え、急性期に関する研究も促進されることが期待される。

### 参考文献

- 1) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al : MRI-Guided Thrombolysis for Stroke With Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* **379** : 611-622, 2018.
- 2) Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al : Thrombolysis With Alteplase at 0.6 Mg/Kg for Stroke With Unknown Time of Onset : A Randomized Controlled Trial. *Stroke* **51** : 1530-1538, 2020.
- 3) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改定部会 : 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版. <https://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA03.pdf> 2019.
- 4) Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al : Tenecteplase Versus Alteplase for Management of Acute Ischaemic Stroke (NOR-TEST) : A Phase 3, Randomised, Open-Label, Blinded Endpoint Trial. *Lancet Neurol* **16** : 781-788, 2017.
- 5) Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al : Tenecteplase Versus Alteplase Before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* **378** : 1573-1582, 2018.
- 6) Smith WS, Sung G, Saver J, et al : Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke : Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* **39** : 1205-1212, 2008.
- 7) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al : Endovascular Therapy After Intravenous t-PA Versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* **368** : 893-903, 2013.
- 8) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al : Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* **368** : 904-913, 2013.
- 9) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al : A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* **368** : 914-923, 2013.
- 10) Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al : A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* **372** : 11-20, 2015.
- 11) Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al : Endovascular Therapy for Ischemic Stroke With Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* **372** : 1009-1018, 2015.
- 12) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al : Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* **372** : 1019-1030, 2015.
- 13) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al : Stent-retriever Thrombectomy After Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* **372** : 2285-2295, 2015.
- 14) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al : Thrombectomy Within 8 Hours After Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* **372** : 2296-2306, 2015.
- 15) Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al : Mechanical Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Alteplase Alone After Stroke (THRACE) : A Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol* **15** : 1138-1147, 2016.
- 16) Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al : Endovascular Therapy for Acute Ischaemic Stroke : The Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) Randomised, Controlled Trial. *J Neurol Neu-*

- rosurg Psychiatry **88** : 38-44, 2017.
- 17) 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* **387** : 1723-1731, 2016.
  - 18) Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al : Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* **47** : 2331-2338, 2016.
  - 19) Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al : Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion : The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* **318** : 443-452, 2017.
  - 20) Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, et al : Aspiration Thrombectomy Versus Stent Retriever Thrombectomy as First-Line Approach for Large Vessel Occlusion (COMPASS) : A Multicentre, Randomised, Open Label, Blinded Outcome, Non-Inferiority Trial. *Lancet* **393** : 998-1008, 2019.
  - 21) Kahles T, Garcia-Esperon C, Zeller S, et al : Mechanical Thrombectomy Using the New ERIC Retrieval Device Is Feasible, Efficient, and Safe in Acute Ischemic Stroke : A Swiss Stroke Center Experience. *AJNR Am J neuroradiol* **37** : 114-119, 2016.
  - 22) Sakai N, Imamura H, Adachi H, et al : First-in-man Experience of the Versi Retriever in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg* **11** : 296-299, 2019.
  - 23) Behme D, Kowoll A, Mpotsaris A, et al : Multicenter Clinical Experience in Over 125 Patients With the Penumbra Separator 3D for Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg* **8** : 8-12, 2016.
  - 24) Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al : Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients : A Meta-Analysis. *Stroke* **48** : 2450-2456, 2017.
  - 25) Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al : Endovascular Thrombectomy With or Without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* **382** : 1981-1993, 2020.
  - 26) Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al : Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke : A Meta-analysis. *JAMA* **316** : 1279-1288, 2016.
  - 27) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al : Validity and Reliability of a Quantitative Computed Tomography Score in Predicting Outcome of Hyperacute Stroke Before Thrombolytic Therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet* **355** : 1670-1674, 2000.
  - 28) Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, et al : Imaging of the Brain in Acute Ischaemic Stroke : Comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76** : 1528-1533, 2005.
  - 29) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al : Thrombectomy 6 to 24 Hours After Stroke With a Mismatch Between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* **378** : 11-21, 2018.
  - 30) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al : Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours With Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* **378** : 708-718, 2018.
  - 31) Rebello LC, Bouslama M, Haussen DC, et al : Endovascular Treatment for Patients With Acute Stroke Who Have a Large Ischemic Core and Large Mismatch Imaging Profile. *JAMA Neurol* **74** : 34-40, 2017.
  - 32) Liu X, Xu G, Liu Y, et al : Acute Basilar Artery Occlusion : Endovascular Interventions Versus Standard Medical Treatment (BEST) Trial-Design and Protocol for a Randomized, Controlled, Multicenter Study. *Int J Stroke* **12** : 779-785, 2017.
  - 33) van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al : The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) : Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials* **14** : 200, 2-13.
  - 34) Alemseged F, Von der Hoeven E, Di Giuliano F, et al : Response to Late-Window Endovascular Revascularization Is Associated With Collateral Status in Basilar Artery Occlusion. *Stroke* 2019, inpress.
  - 35) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会 : 経皮経管の脳血栓回収用機器 適正使用指針 第4版. <http://jsnet.website/contents/%93K%90%B3%8Eg%97p%8Ew%90j/%8Co%94%E7%8Co%8A%C7%93I%94%5D%8C%8C%90%F0%89%F1%8E%FB%97p%8B%40%8A%ED%93K%90%B3%8Eg%97p%8Ew%90j%91%E64%94%C5200331%81%8D%C5%8FI%8>

- 1j.pdf
- 36) Yamaguchi T, Awano H, Matsuda H, et al : Edaravone With and Without .6 Mg/Kg Alteplase Within 4.5 Hours After Ischemic Stroke : A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *J Stroke Cerebrovasc Dis* **26** : 756-765, 2017.
- 37) Lee XR, Xiang GL : Effects of Edaravone, the Free Radical Scavenger, on Outcomes in Acute Cerebral Infarction Patients Treated With Ultra-Early Thrombolysis of Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Clin Neurol Neurosurg* **167** : 157-161, 2018.
- 38) Aoki J, Kimura K, Morita N, et al : YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy). *Stroke* **48** : 712-719, 2017.
- 39) Lyden P, Pryor KE, Coffey CS, et al : Final Results of the RHAPSODY Trial : A Multi-Center, Phase 2 Trial Using a Continual Reassessment Method to Determine the Safety and Tolerability of 3K3A-APC, A Recombinant Variant of Human Activated Protein C, in Combination With Tissue Plasminogen Activator, Mechanical Thrombectomy or Both in Moderate to Severe Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol* **85** : 125-136, 2019.
- 40) Tariq S, Sah RG, Chan L, et al : Recanalization Following Endovascular Treatment and Imaging of Perfusion, Regional Infarction and Atrophy to Understand Stroke Evolution-NA1 (REPERFUSE-NA1). *Int J Stroke* **15** : 343-349, 2020.
- 41) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al : Intravenous Administration of Auto Serum-Expanded Autologous Mesenchymal Stem Cells in Stroke. *Brain* **134** : 1790-1807, 2011.
- 42) Taguchi A, Sakai C, Soma T, et al : Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation for Stroke : Phase1/2a Clinical Trial in a Homogeneous Group of Stroke Patients. *Stem Cells Dev* **24** : 2207-2218, 2015.
- 43) Oki K, Tatarishvili J, Wood J, et al : Human-induced Pluripotent Stem Cells Form Functional Neurons and Improve Recovery After Grafting in Stroke-Damaged Brain. *Stem Cells* **30** : 1120-1133, 2012.
- 44) No authors listed : Collaborative Systematic Review of the Randomised Trials of Organised Inpatient (Stroke Unit) Care After Stroke. *Stroke Unit Trialists' Collaboration. BMJ* **314** : 1151-1159, 1997.
- 45) 上原敏志, 古田興之介, 古賀政利, 他 : 脳卒中急性期診療に関する全国調査について. *脳卒中* **31** : 467-471, 2009.
- 46) Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al : Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* **380** : 1326-1335, 2019.