

わが国の脳卒中急性期医療の進歩と 国立循環器病研究センターの貢献

豊田 一則[†]

IRYO Vol. 73 No. 12 (515–519) 2019

要旨

脳梗塞超急性期の再開通療法、すなわち静注血栓溶解療法と急性期血管内治療（機械的血栓回収療法など）は、近年治療成績が向上している。しかしながら脳梗塞患者全体に占める施行率はいまだ低く、さらなる普及を要す。再開通療法をはじめとする脳卒中治療や治療環境、患者の生活の質向上、予防、登録、研究などを進展させるための法的背景として期待される「健康寿命の延伸等を図るため脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策法案」（いわゆる脳卒中・循環器病対策基本法）が2018年12月に公布された。国立循環器病研究センターは、本誌に直結するナショナルセンターとしてこの新法を治療開発や治療実践を牽引している。

キーワード 脳梗塞、再開通療法、静注血栓溶解療法、脳卒中・循環器病対策基本法

はじめに

脳卒中はわが国の国民病であるが、長年にわたって有効な治療法を見いだせない「治らない病気」と見做されてきた。この四半世紀に至って、脳画像診断と治療薬、治療機器の開発にともない、国内外で脳梗塞超急性期を中心に治療法が目覚ましく進歩し、「如何によく治すか」を考慮できるようになった。筆者らは、わが国における脳卒中医療の近年の動向を、最近英文誌に報告した¹⁾。ここでは同報告のうち、とくに脳梗塞超急性期の再開通療法の要点を概説し、また国レベルで脳卒中医療を計画し実践する上での受け皿となる国立循環器病研究セン

ター（国循）の最新情報を併せて報告する。

脳梗塞への急性期静注血栓溶解療法

脳梗塞超急性期の再開通療法は、薬物治療である静注血栓溶解療法と、機械的血栓回収療法などの血管内治療とに大別される。静注血栓溶解療法（rt-PA 静注療法）とは、病的血栓を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, アルテプラゼ）の力で溶解して、血栓で詰まった脳動脈を再開通させ、脳の組織が決定的に傷む前に十分な脳への血流を戻す治療を指す。1990年代はじめに、

国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科 [†]医師

著者連絡先：国立循環器病研究センター 副院長 〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6-1

e-mail : toyoda@ncvc.go.jp

(2019年3月18日受付, 2019年10月11日受理)

Advances in Acute Stroke Medical Care in Japan: Contribution of the National Cerebral and Cardiovascular Center
Kazunori Toyoda, National Cerebral and Cardiovascular Center

(Received March 18, 2019, Accepted Oct. 11, 2019)

Key Words : acute ischemic stroke, reperfusion therapy, intravenous thrombolysis, Stroke and Cardiovascular Disease
Control Act

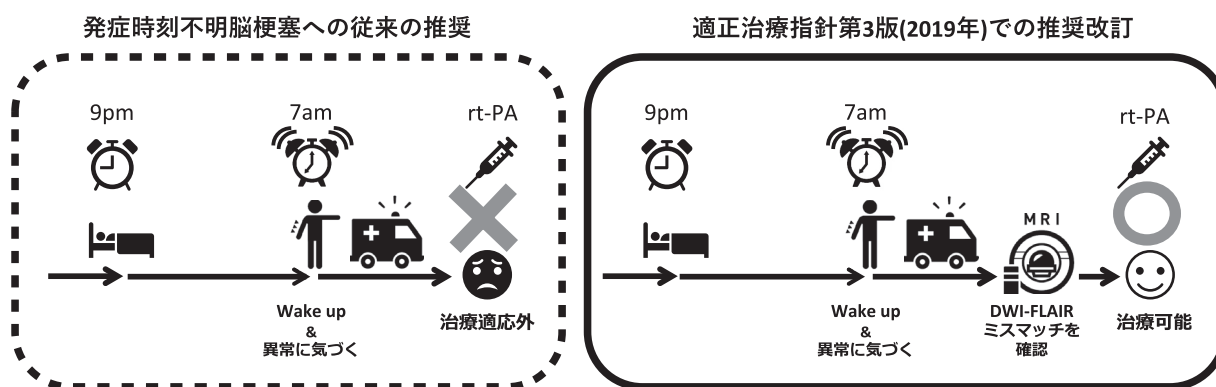


図1 発症時刻不明脳梗塞患者への静注血栓溶解療法推奨の改訂

わが国はデテプラゼという血栓溶解薬を用いて世界の治療開発競争を先導し、多施設共同の研究グループがデテプラゼの適正投与量を確認する臨床試験を行って、現場での応用間近に迫った²⁾。しかしその後同薬の開発が中止され、現在世界共通で用いられているアルテプラゼを開発した米国で1996年に脳梗塞患者への治療応用を始めた後も、わが国では長年にわたってこの治療が認められなかった。その理由の一つに、rt-PAに特有の副作用である頭蓋内出血への強い懸念があった。日本人は他民族に比べて頭蓋内出血の発症率が高いため、日本人患者を対象とした治療データで安全性を示す必要があった。2002年にわが国独自の臨床試験J-ACTを行い³⁾、2005年に国内でこの治療が承認された。

国内承認後も日本脳卒中学会を中心に、静注血栓溶解療法の安全な普及を図るさまざまな取り組みが行われた。脳卒中全体の治療ガイドラインと別に、静注血栓溶解療法のみを取り扱った適正治療指針が2005年の承認時に公表され、その後の治療環境の変化に合わせて2012年に第二版、2019年に第三版が改訂公表された⁴⁾。この治療指針を教材にした適正使用講習会も毎年各地で開かれ、2018年からはeラーニングに方式を替えて、広く啓発活動が行われた。静注血栓溶解療法に関する各地の施設からの研究論文が国際誌に掲載されるようになり、国循を中心に行った多施設共同観察研究のSAMURAI rt-PA登録研究も、わが国独自の治療結果の特徴を世界に発信することに貢献した⁵⁾⁶⁾。2018年は国内で約17,000件の治療が行われたと推定され、これは急性期脳梗塞患者全体の7-8%に当たると考えられる。治療施行率の地域差などが問題視され、今後もさらに普及に努める必要がある。

治療普及の阻害要因に、頭蓋内出血の副作用を避

けるなどの理由で脳梗塞発症時刻が明らかで発症後4.5時間までに治療を受けられる患者のみに、適応が限られる点が挙げられる。適正治療指針第三版では、最新の海外臨床試験WAKE-UPの結果に基づいて⁷⁾、発症時刻不明の脳梗塞患者でも、運動麻痺などの神経症候に気づいた後4.5時間以内に撮影した頭部MRIでDWI-FLAIRミスマッチ所見〔拡散強調画像 (diffusion-weighted image : DWI) で同定される早期虚血変化所見に見合った異常所見が、FLAIR画像ではまだ出現していない現象〕を認める場合には、発症後4.5時間以内に相当する状態と判断して静注血栓溶解療法を行えることを、新たに推奨した (図1)。

脳梗塞への機械的血栓回収療法

脳梗塞への急性期血管内治療は、頭蓋内に到達可能なマイクロカテーテルの開発を端緒に、その後ステント型脳血栓回収機器や血栓吸引機器の開発にもなって飛躍的に治療成績を向上させた。アルテプラゼにみられたほどの海外承認からの遅延はなかった。また血栓溶解療法に比べて出血合併症の危険が低いことなどから、最近では画像所見などの特殊な条件を満たせば最長で発症後24時間まで治療開始可能となった。血栓溶解療法の普及と同様に、関連学会で適正治療指針を作成、適宜改訂し⁸⁾、血管内再開通療法講習会を頻回に行って、安全な治療の普及を図った。わが国における超急性期脳梗塞に対する血管内治療の治療効果を科学的に検証するRESCUE-Japan Projectによれば、急性期血管内治療件数は2016年7,702件、2017年10,360件、2018年12,482件と大きく伸び、2018年の件数は急性期脳梗塞患者全体の約6%に当たると考えられる。静注血

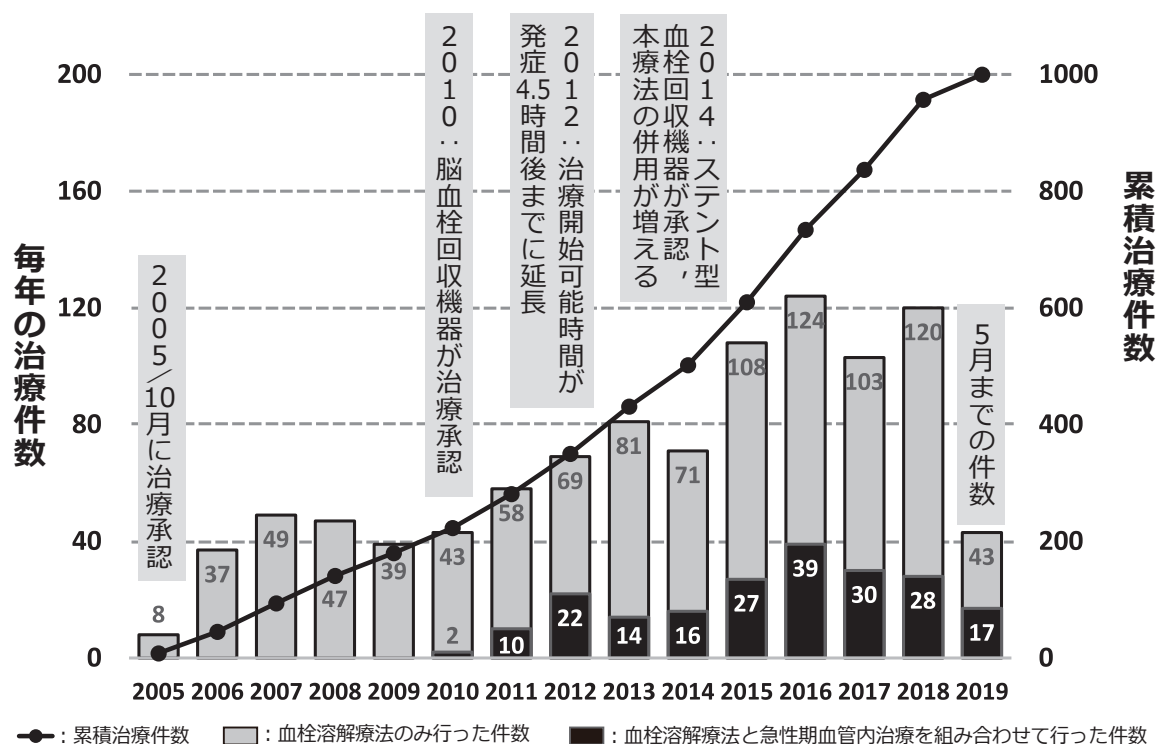


図2 国循における静注血栓溶解療法の治療件数

濃色の縦棒は血栓溶解療法と急性期血管内治療（機械的血栓回収療法など）を組み合わせで行った件数を示す

栓溶解療法や機械的血栓回収療法をより多くの患者に適切に施行できるよう、日本脳卒中学会を中心に機能別の各種脳卒中センターの認定作業が始まっている。

脳卒中医療への法整備

脳卒中が国民病であるにもかかわらず、同じ国民病の癌と比べて一般への啓発や治療体制整備が進んでいない一因に、脳卒中医療を統括する基本法が存在しなかったことが挙げられる。2006年のがん対策基本法成立を受けて、日本脳卒中協会を中心に検討を重ね、2009年に脳卒中对策基本法の要綱案を公表したが法制化を果たせず。近年では心臓血管病対策と併せたより広い法案として成立に向けた地道な運動を重ねた結果、2018年末の臨時国会で「健康寿命の延伸等を図るため脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策法案」（いわゆる脳卒中・循環器病対策基本法）として可決、公布された（<http://houseikyoku.sangiin.go.jp/bill/pdf/h30-105.pdf>）⁹⁾。

この法案は、以下の8つの基本的施策を定めている。

(1) 啓発及び知識の普及、禁煙・受動喫煙の防止の

取組の推進等の循環器病の予防等に係る施策。

- (2) 循環器病を発症した疑いがある者の搬送及び医療機関による受入れの迅速かつ適切な実施を図るための体制の整備、救急救命士・救急隊員に対する研修の機会の確保等に係る施策。
- (3) 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。
- (4) 循環器病患者及び循環器病の後遺症を有する者の生活の質の維持向上に係る施策。
- (5) 循環器病患者等に対する保健・医療・福祉に係るサービスの提供に関する消防機関、医療機関等の連携協力体制の整備に係る施策。
- (6) 循環器病に係る保健・医療・福祉の業務に従事する者の育成・資質の向上に係る施策。
- (7) 循環器病に係る保健・医療・福祉に関する情報（症例情報その他）の収集・提供を行う体制の整備、循環器病患者等に対する相談支援等の推進に係る施策。
- (8) 循環器病に係る研究の促進等に係る施策。

国循の最新の話

国立循環器病研究センター（国循）は、脳卒中と

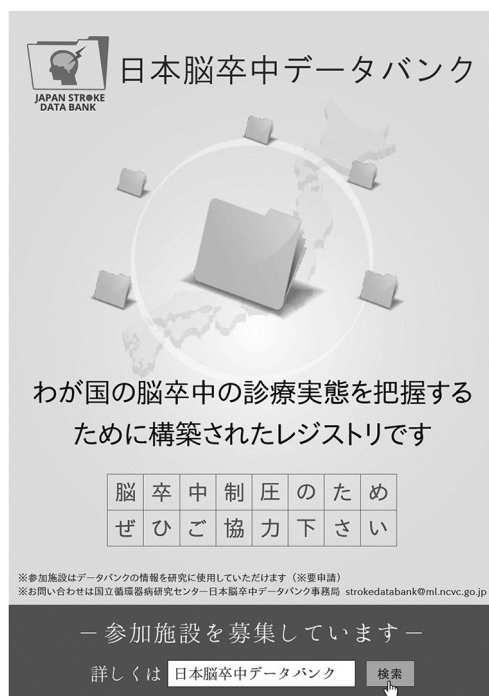


図3 日本脳卒中データバンク事業のパンフレット

心臓血管病の双方の診療・研究に携わる、世界に類例をみないユニークな施設で、国内2番目のナショナルセンター（国立高度専門医療研究センター）として1977年に大阪府北部、吹田市の千里ニュータウン内に設立された。2019年にJR新大阪駅から程近い吹田市JR岸辺駅北口の貨物操車場跡地に、病院と研究所を一棟に収めた巨大な新施設を建て、4月より新研究所が始動、また7月より新病院での診療を始めた。脳卒中・循環器病対策基本法に直結するナショナルセンターとして、基本法公布と時機を合わせて新たな船出を迎えることができた。

基本法の条文には、国循の名が二度出てくる。医療機関の整備等について、「国及び地方公共団体は、循環器病患者及び循環器病患者であった者に対し良質かつ適切な医療が提供され、並びにこれらの者の循環器病の再発の防止が図られるよう、国循、前項の（専門的な循環器病に係る医療の提供等を行う）医療機関その他の医療機関等の間における連携協力体制の整備を図るために必要な施策を講ずるものとする」と、また情報収集提供体制について「国及び地方公共団体は、・・・国循及び循環器病に係る医療技術に関する学術団体の協力を得て、全国の循環器病に関する症例に係る情報の収集及び提供を行う体制を整備するために必要な施策を講ずるよう努めるものとする」と書かれている。国循は基本法の期

待に応えるべく、脳卒中と心臓血管病の双方を研究し診療する全国モデル施設として、治療開発や治療実践を牽引している。前述した静注血栓溶解療法について、2019年5月に単施設での治療件数が1,000件を超えた（図2）。情報収集に関して、国循の脳血管内科と循環器病統合情報センターは、脳卒中患者の登録事業として日本脳卒中データバンク事業を管理運営し、近い将来の国内悉皆的脳卒中登録を考える上での礎石となり得るであろう（図3）。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

〔文献〕

- 1) Toyoda K, Inoue M, Koga M. Small but Steady Steps in Stroke Medicine in Japan. J Am Heart Assoc 2019 ; 8 : e013306.
- 2) Mori E. Safety and efficacy of 0.6 mg/kg rt-PA: optimum rt-PA dose revisited. Ann N Y Acad Sci 2012 ; 1268 : 108-12.
- 3) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial. Stroke 2006 ; 37 : 1810-5.
- 4) 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訂部会. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 2019年3月. 脳卒中 2019 ; 41 : 205-46.
- 5) Toyoda K, Koga M, Naganuma M et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. Stroke 2009 ; 40 : 3591-5.
- 6) Nezu T, Koga M, Kimura K et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA : SAMURAI rt-PA Registry. Neurology. 2010 ; 75 : 555-61.
- 7) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al. MRI - guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med 2018 ; 379 : 611-22.
- 8) 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. 経皮経管的脳血栓回収機器 適正使用指針 第3版 2018年3月. 脳卒中 2018 ; 40 : 285-309.
- 9) Nakayama H, Minematsu K, Yamaguchi T et al.

Stroke and Cardiovascular Disease Control Act was approved in Japan : comprehensive nationwide approach for prevention, treatment and patients support. Int J Stroke 2019 Sep 3 [Epub ahead of print] .