

## 脳梗塞急性期

富山大学附属病院 神経内科  
診療准教授 田口 芳治

脳梗塞とは脳組織を還流する血管の閉塞または狭窄により脳組織への酸素やブドウ糖の供給が途絶え、脳組織が壊死に陥る疾患である。脳組織はエネルギーの予備能がほとんどないため、脳虚血に陥ると短時間にエネルギー代謝障害を生じ、細胞死へ進んでいく。脳梗塞急性期には重度の虚血により不可逆的損傷に陥った梗塞巣 (ischemic core) の周囲に、機能障害を来しているが不可逆的損傷に至っていない領域 (ischemic penumbra) が存在する。脳梗塞急性期治療のターゲットの一つとして、ischemic penumbra 領域の梗塞巣への移行を阻止することがあり、血管閉塞により刻々と進んでいく脳組織障害を阻止するために脳梗塞の急性期治療の重要性が強調され、“Brain Attack” や “Time is Brain” の概念が提唱されている。脳梗塞急性期の主な治療としては、超急性期 (発症 3 時間以内) の経静脈的血栓溶解療法、発症 8 時間以内のカテーテルを用いた脳血管内治療、脳血流の改善を目的とした抗血栓療法、虚血状態に陥った脳組織を保護する目的の脳保護薬がある。本稿では、おもに経静脈的血栓溶解療法と脳保護療法に焦点をあて、現在の治療状況と問題点、今後の展望を概説する。

血栓溶解薬である遺伝子組み換えによる tissue-type plasminogen activator (t-PA) は、plasminogen を plasmin に変換し fibrin の分解活性を高め、血管内の病的血栓を溶解し、閉塞した血管を再開通させる目的で開発された。t-PA 投与により早期に再開通が生じることにより、ischemic penumbra を救済し、脳梗塞巣の拡大を阻止することが可能となる。日本では米国に 10 年遅れて 2005 年 10 月 1 日より発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞例に対して経静脈的血栓溶解療法 (t-PA 静注療法) が承認され、承認から 2 年間に推定 1,095 施設 8,334 例に t-PA 静注療法が行われた。市販後 2 年間の全国調査 (Japan Alteplase post-Marketing Registration Study: J-MARS) では、発症 3 ヶ月後の完全自立した症例 (mRS 0-1) は 33% で、死亡例は 17%、症候性頭蓋内出血 3.5% であった。欧米では t-PA の投与量が 0.9mg/kg であるのに対して日本では 0.6mg/kg で認可されたが、日本の t-PA 治療成績は海外の成績と同程度である。t-PA 静注療法は脳梗塞急性期治療の大きな切り札として期待されたが、承認から 6 年が経過し新たなエビデンスや問題点が明らかとなってきた。一つには現在 t-PA 静注療法を受けている症例は脳梗塞患者全体の 2~3% に留まっており、治療開始時間の再検討が行われている。既に欧米では European Cooperative Acute Stroke Study III の結果より発症 4.5 時間以内まで適応が拡大している。また、t-PA 静注療法を施行しても予後が改善しない要因として内頸動脈閉塞例や治療前に MRI で既に広範囲に梗塞巣がみとめられる例などが明らかとなっている。これらの症例に対しては、t-PA 静注療法と血管内治療との併用治療が検討されている。新世代の t-PA としては、desmoteplase の臨床試験が行われていたが、第Ⅲ相臨床試験で効果を示せず、現在臨床試験は

中断している。また、最近第Ⅱ相臨床試験において現在使用されている alteplase に対して tenecteplase の有効性が報告されている。今後、血栓親和性が高く、神経毒性の低い、新たな t-PA の開発に期待したい。

脳梗塞超急性期治療として血栓溶解療法の他にもう一つの治療が虚血にさらされた脳組織を保護する脳保護療法がある。脳保護薬は therapeutic time window (治療可能時間域) を延長させ、この時間内に血流改善を行うことにより ischemic penumbra の救済が可能となる。現在使用できる脳保護薬は日本で開発され 2001 年 6 月に認可された edaravone のみである。edaravone は脳虚血-再開通時に生産され、細胞膜障害や脳浮腫を引き起こすフリーラジカルを除去して脂質過酸化を抑制する作用により脳神経細胞の酸化的障害を抑制し脳保護作用を示す。日本における多くの施設では既に t-PA 静注療法と edaravone 投与を併用し、therapeutic time window を延長させるのみではなく、症候性脳出血の合併症を抑制する可能性も検討されている。脳保護薬は t-PA 静注療法の有効性を高める切り離せないパートナーであり、今後新たな脳保護薬が開発されることに期待したい。

## 略歴

氏名 田口 芳治 (たぐち よしはる)

### 学歴および主な職歴

1989年 岐阜県立加茂高等学校理数科卒業  
1995年 富山医科薬科大学医学部医学科卒業  
1995年 富山医科薬科大学第2内科医員  
1997年 静岡赤十字病院神経内科医員  
2002年 富山医科薬科大学大学院医学研究科卒業  
2004年 富山医科薬科大学第2内科 助手  
2005年 富山医科薬科大学附属病院神経内科 助手  
2006年 同 診療講師  
2011年 富山大学附属病院神経内科 診療准教授

### 主な専門分野

脳卒中学、臨床神経内科学、老年医学

### 学位・資格

医学博士、日本内科学会総合内科専門医・指導医、日本神経学会専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医、日本老年医学会専門医・指導医、日本頭痛学会専門医

### 所属学会

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本脳循環代謝学会、日本頭痛学会、日本老年医学会、日本リハビリテーション医学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会

### 連絡先

〒930-0194 富山市杉谷 2630  
富山大学附属病院神経内科  
TEL 076-434-7309  
FAX 076-434-5033  
Email: ytagu@med. u-toyama. ac. jp