

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 7, 2022

VOL. 386 NO. 14

Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region

S. Yoshimura, N. Sato, H. Yamaguchi, K. Ishida, M. Kinoshita, K. Toyama, Y. Matsumaru, Y. Matsumoto, K. Kimura, M. Inoue, Y. Enomoto, S. Tokunaga, K. Morita, F. Sakakibara, N. Kinjo, T. Saito, R. Ishikura, M. Inoue, and T. Morimoto

2022年、日本から発信された

新たな脳梗塞に対する治療のエビデンス

神鋼記念病院 脳卒中センターも
協力施設として参画しています。

脳神経外科 部長 上野 泰

京都大学 平成4年卒業

- 日本脳神経外科学会専門医・指導医
- 日本脳卒中学会専門医・評議員
- 日本脳神経血管内治療学会専門医
- 日本脳卒中の外科学会技術指導医
- 日本がん治療認定医機構がん治療認定医
- 日本神経内視鏡学会技術認定医
- 京都大学医学博士
- 京都大学医学部非常勤講師
- 徳島大学臨床教授



EBM を知っていますか？

みなさんは EBM という言葉をご存じでしょうか？ EBM とは「根拠に基づく医療 (evidence-based medicine)」という英語の略で、1990 年に登場した言葉です。従来の様に一人の医師の経験や勘、権威者の推奨に基づくのではなく、専門誌学会で公表された過去の臨床結果や論文を広く検索し、場合によっては新たに大規模な臨床試験を行うことにより、できるだけ客観的で最新のデータ、つまりエビデンス(=科学的根拠)を集め、統計学にも基づいて、理に適った診療・治療を行うことです。

医学は日進月歩で進化しますので、我々医師は常に最新情報を熟知しておく必要があります。近年のインターネットの発達により巨大データの管理・遠隔利用が可能となり、誰もがエビデンスを入手しやすくなりました。その結果、治療方針が医師ごとに異なるのではなく、世界中どこでも、

最新の医療が、皆等しく受けられる様になります。

逆に EBM によって、従来経験的に行われてきた標準的治療が、実は効果がないどころか患者さんにとって悪影響を及ぼす可能性がある事もわかるようになりました。

人体の生理反応や治療の効果・副作用には必ず再現性が認められるわけではなく、同じ治療でも患者さんによって結果は異なります。そのためすべての医療行為は、目の前の患者さんにとって最良の結果をもたらすために、医学的判断、つまりエビデンスに基づいて選択されなくてはなりません。そしてそのデータは疫学・統計学的にも正しい方法論に基づいた観察や実験から得られるもので、研究方法の優劣によってエビデンスレベルが異なり、最終的に勧告の強さであるグレードによって総合的に決定されます。

例をあげると、1) 行うことを強く推奨する、2) 行うことを推奨する、3) 行うことを考慮しても良いが十分な科学的根拠がない、4) 科学的根拠が無いので勧められない、5) 行わないように勧められる、などがあります。このグレードを決定するのに用いられるのが、根拠となった臨床研究データのエビデンスレベルになります。

最もエビデンスレベルが高い臨床研究は、ランダム割付によって行われた無作為比較試験になります。少なくとも1つの質の高い無作為比較試験が報告されていればガイドライン治療に推奨される要件になりますが (Level 1b)、同じようなくつかの無作為比較試験をまとめて解析したメタアナリシスであれば、さらにエビデンスのレベルは高くなります (Level 1a)。

一方、ランダム割付が行われないで標準治療と新治療を比較したり (Level 2a)、過去の標準治療の成績と比較したり (Level 2b)、過去の標準治療の成績と過去に行われた新治療の比較 (Level 3) では背景因子にバラツキが多くなり、ガイドライン治療に推奨される可能性は低くなります。さらに、治療前後の比較、対照群を置かない研究 (Level 4)、症例報告 (Level 5) などは科学的根拠が無いと考えられます。最も信頼性が低いのは「単なる専門家の意見」になります (Level 6)。

急性期脳梗塞の治療、さらに新しい時代に

さて、脳神経外科の領域の様々な治療法の進歩の中で、近年最も注目されている治療法の一つが、急性期脳梗塞に対する血栓回収療法です。

2020年の厚労省人口動態統計月報年計では脳血管障害による死亡は死因の第4位でした。近年は高血圧治療の普及により脳出血が減少する一方、死亡者数の約4分の3が脳梗塞となっています。脳血管障害は死因としては減少していますが、麻痺や脳機能障害などの後遺症が残るため、寝たきりを含む重い介護要因の実に約4割を占め、認知症を超えて第1位です。さらに長期入院が必要となり医療費高騰の原因ともなっています。

脳血管障害を減少させるためには、まずは予防が重要で、次いで高血圧や脂質異常症などの管理、心房細動などへの抗凝固療法の徹底が重要です。しかし、万が一脳梗塞を発症した場合でも最新の

急性期治療法の進歩により、早く治療を受ければ治る可能性も見えてきました。

脳梗塞の内科的治療 rt-PA 静注療法

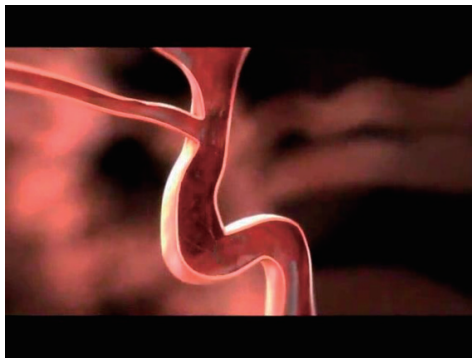
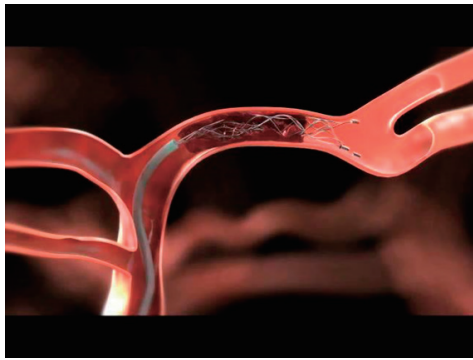
急性期脳梗塞の内科的治療には組織プラスミノーゲン活性化因子 (rt-PA) の静注療法が有効です。1995年のNINDS研究により、発症3時間以内の急性期脳梗塞に対するrt-PA有効性が証明され、わが国でも2005年10月から保険適用となりました。その後2008年のECASS III研究でrt-PA静注療法が発症4.5時間の脳梗塞にも有効であることが証明され、日本でも2012年9月から発症4.5時間までの脳梗塞に適応が拡大されました。しかし実際の臨床現場では脳梗塞のわずか3-5%の人にしかrt-PA静注療法が行えていないのが現状です。残念ながら投薬療法だけでは救えません。そこで最近注目されているのがカテーテルを用いた血栓回収療法です。

血管内治療、血栓回収療法の選択肢

脳主幹動脈が閉塞する急性期脳梗塞では、梗塞の範囲も広く、二次的な脳浮腫・出血性梗塞を来すことから、発症早期に閉塞血管の再開通が得られないと生命予後や機能予後が極めて不良となります。そこでrt-PA静注療法が行えない例やrt-PAの無効例に対し、カテーテルを用いた血管内治療を行い血栓回収・血流再開療法が行われています。

最新の武器、ステント型血栓回収機器

2010年のMerciリトリーバー、2011年のPenumbraシステムの承認以降、急性期脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法が積極的に行われるようになりました。2014年にはステント型血栓回収機器であるSolitaire FRやTrepo Pro、ReViveが導入され、閉塞部位でステントを開き、そのままステントごと血栓を回収します。発症8時間以内の急性期脳梗塞に対する成績は再開通率が実に90%、3ヶ月後日常生活自立度は47%と極めて良好でした。こういった医療機械(デバイス)の進歩により、迅速・確実に血栓が回収できるようになりました。



図：Solitaire FR

ただ従来のアルテプラゼ（rt-PA）静注療法などの内科的な治療法と、血栓回収療法のどちらが優れているかのエビデンスには様々な紆余曲折がありました。

■ ホノルルショック

2013年2月に、米国のホノルルで開催された国際脳卒中学会ではIMS III試験、SYNTHESIS expansion試験、MR-RESCUE試験の3つの大規模ランダム化比較試験（RCT）の結果が公表されましたが、いずれの試験でも血栓回収療法の内科的治療に対する優位性は示されませんでした。デバイスの発展による血栓回収術の飛躍的な進歩と、実際の臨床の現場で患者さんが目の前で良くなっていく様を目の当たりにして、その治療法の有効性を確信していた我々脳外科医は、大変なショックを受け、「ホノルルショック」と呼びました。

有効性が証明できなかった要因として「閉塞血管の評価をせずに症例を選択したこと」「旧来のデバイスによる再開通率が低かったこと」、「治療開始 / 再開通までに時間がかかり過ぎていたこと」などが指摘されました。

■ ナッシュビルホープ 血栓回収療法の有効性が証明！

その後、前述した迅速・確実に血栓が回収できるデバイス、ステント型血栓回収機器が導入され、これらの問題点を克服すべく計画されたRCTのMR CLEANが2014年10月に公表され、ついに内科的治療に対する血栓回収療法の有効性が証明されました。そして2015年2月に米国のナッシュビルで開催された国際脳卒中学会でさらに3つのRCT ESCAPE、EXTEND-IA、SWIFT PRIMEでも有効性が証明され、我々は「ナッシュビルホープ」と呼びました。その後さらにスペインからもう一つのRCTであるREVASCATも加わり、これら5つのRCTの結果により、米国心臓協会（AHA） / 米国脳卒中協会（ASA）のガイドラインが改訂され、急性期脳梗塞に対する血栓回収療法は一定の条件を満たした場合「受けるべき治療」として推奨されました。



このように血栓回収療法は、2010年最初のデバイスが導入されてから5年で、一旦は有効性が否定されながら、大逆転で肯定されるという劇的な経過を辿って今や「行うべき治療」として認識されています。

ただこのガイドラインで示された一定の基準とは、

- a. 発症前の mRS が 0-1 点
- b. rt-PA 静注療法を発症後 4.5 時間以内に受けた急性期脳梗塞
- c. 内頸動脈または近位中大脳動脈閉塞
- d. 年齢が 18 歳以上
- e. NIHSS が 6 点以上
- f. ASPECT が 6 点以上
- g. 血管内治療（鼠蹊部の穿刺）が発症後 6 時間以内に可能

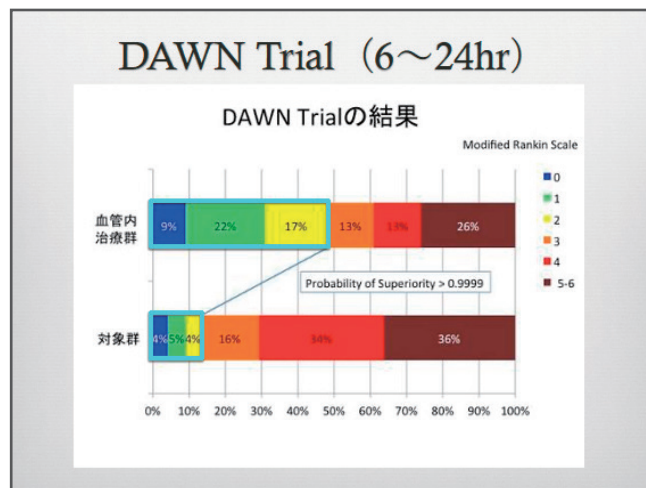
というかなり限られたものでした。実際の臨床の現場では厳密にこの条件を満たす症例は全体の 9.4% 程度にしかならず、実に 9 割の患者が血栓回収療法を受けられないこととなります。しかし実際に臨床の現場では、多少条件を満たしていなくても、より広い患者さんに対し血栓回収療法が行われており、また良好な結果が得られていました。

そのため、次のステップとして実際の臨床の現場に則した、より広い患者さんに適応できる新たな臨床データの確立が急務となってきました。

治療時間の拡大 DAWN 研究

発症から 6 時間以上経過した症例の中にも、明らかに血栓回収療法により回復される患者さんが多く見られました。発症からの時間は、最終健在確認時間、つまり最後に正常であったことが客観的に確認された時からの時間、とされているのですが、実際に脳梗塞が起こった瞬間に周りに誰かいるケースは稀で、例えば朝起きて麻痺があることに気づくような場合も多くあります。それが実際は発症直後なのか、あるいは数時間前なのか、はたまた前日寝た直後なのかは正確にはわかりません。しかし規定上は、これらは全て最後に正常であった状態が確認された時点を発症とするので、前日の夜、就寝前発症となり、すでに半日経過していることにされてしまうのです。そこで 2018 年に発表された DAWN 研究では発症から 6~24 時間の主幹動脈閉塞の症例の中で、重症度と虚血に陥った脳の体積のミスマッチにより症例を選択して治療を比較した結果、転帰良好例が血栓回収治療群で有意に多いことが示されました。同様に

DEFUSE 3 試験でも、発症後 6~16 時間の症例で、同様に血栓回収療法群で転帰良好例が多いことが示されました。これを受けて、2018 年の AHA/ASA ガイドラインでは発症 6~16 時間が Class I、16~24 時間以内が Class IIa の推奨となり、日本の適正使用指針でも 16 時間以内の血栓回収療法はグレード A、24 時間以内もグレード B の推奨となり、血栓回収療法の治療の窓が大きく広がりました。



末梢の細い血管に対する血栓回収療法

中大脳動脈末梢 (M2) 以遠の細い血管に対する血栓回収療法は、これまでは出血性合併症が多く推奨されていませんでしたが、日本の RESCUE-Japan Registry 2 では、事後解析ですが血栓回収療法の有効性が示されました。その後、HERMES Collaboration のサブ解析でも M2 以遠の細い血管においても血栓回収療法の有効性が示されています。

このようにナッシュビルホープによって有効性が確立した血栓回収療法は、その後より広い適応で治療の有効性が示され、治療の窓がますます広がってきました。

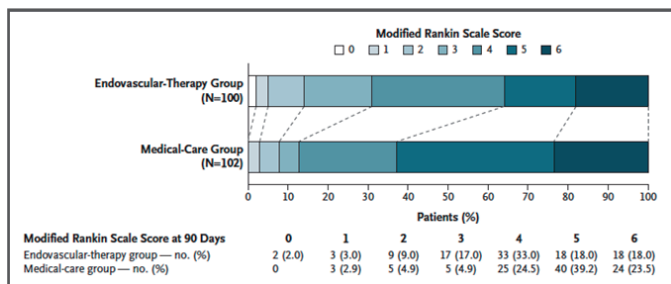
2022 年 我が国から発信された新しい脳梗塞治療に関するエビデンス「RESCUE-Japan LIMIT 試験」

さて、それではすでに脳梗塞が広く出てしまった症例ではどうでしょうか。これまで治療前の脳梗塞の出現範囲としては ASPECT 6 点以上 (ASPECT は 10 点満点で、点数が低いほど

脳梗塞の範囲が広がります)が推奨とされ、すでに広い範囲に脳梗塞が起こった患者さんに対して、血栓回収療法は行われてきませんでした。

2018年、日本で兵庫医大の吉村紳一先生、神戸市立医療センター中央市民病院の坂井信幸先生を中心に、ASPECT、3~5点の広範囲に脳梗塞を有する患者に対する血栓回収療法の有効性を検討するRCTが進められました。

対象患者は発症から6時間以内、またはMRI FLAIR画像で早期変化を認めない発症24時間以内の患者で、内科治療群と血栓回収療法群に無作為に割り付けて比較検討しました。第一線で急性期脳梗塞に対する血栓回収療法を行なっている全国45施設との共同研究で、203例がエントリーされ、最終的な分析では血栓回収療法群が内科的治療群に比較し、90日後のmRSが優位に改善することが示されました。この結果は、RESCUE-Japan LIMIT試験として、世界的に権威があるThe New England Journal of Medicine (NEJM)誌に掲載されました。



このようなメジャーな治療法のRCTが、我が国から発信されたことは特筆すべきことで、歴史に残る成果と言えます。この全国45の限られた共同施設に、我々神鋼記念病院も参画しており、

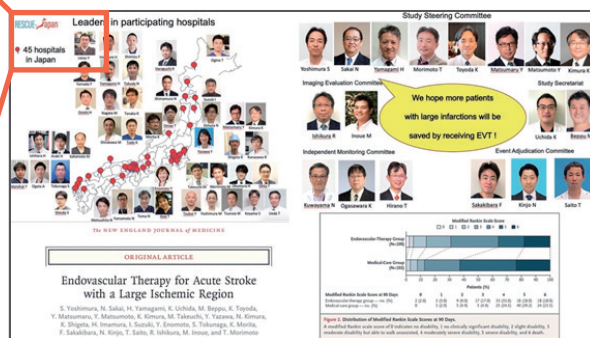
Leaders in participating hospitalとして、チームを代表して脳神経外科部長の上野 泰が掲載されました。非常に名誉あることとであり、これからもチーム一丸となって、急性期脳梗塞の患者さんに対する血栓回収療法を、より積極的に進め、救急対応システムの改革・治療時間の短縮・確実な手術手技の確立を目指していきたいと思います。

それと同時に、全国的な医療レベルの地域格差をなくすために、治療できる病院をセンター化し、患者搬送もシステム化することで、迅速に治療を開始できるようにすること、また実施医を教育し、専門医の少ない地域に赴き、現場で新たな術者を育成してくなどのシステム作りも着々と進んでいます。

当院では常勤の脳神経外科医8名中6名が脳血管内治療専門医の資格を取得しており、24時間、365日いつでも迅速に血栓回収療法ができるように院内態勢を構築しています。

急性期脳梗塞に対する治療は、我々脳外科医だけでなく、救急車の受け入れ、迅速な診断と治療法の決定、そして実際に病院に搬送されてから、最短時間で検査・カテーテル室に移動し、いち早く治療を始めるために、御紹介元の先生・ナース・医療事務・救急部・当直のレジデントなど、さまざまな皆様のご協力がなくてはできません。

これまでの皆様のご協力に心から感謝すると同時に、今後ともご支援の程何卒宜しくお願い申し上げます。



// 引用 //

- The New England Journal of Medicine. "Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region" <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118191>

- RESCUE-Japan Study <http://www.rescue-japan.jp/>

今回の開業医探訪は、中央区野崎通で往診専門クリニックとして運営している「岩本診療所 こうべ往診クリニック」へ訪問致しました。

岩本診療所

こうべ往診クリニック



診療を開始されてどれくらいになりますか？

出身地であった神戸での開業を考えていた時に、在宅医療に触れる機会がありました。往診専門の診療所の準備を進め、2014（平成26）年に開院しました。現在8年目に入っています。

どのような患者さんの訪問診療をされていますか？

私と妻を含めた常勤医師4名、看護師4名、管理栄養士2名、事務2名で運営しています。東灘区から兵庫区までを訪問範囲としており、ご相談があれば対応するよう努めています。疾患は問わず受け入れています。がんの方が半数以上を占めています。

岩本診療所 こうべ往診クリニック

〒651-0054
神戸市中央区野崎通4丁目2番17号
TEL：078-200-4141

院長：岩本 善嵩
副院長：熊野 晶文
常勤医：岩本 典子・島屋 真希

| 診療時間 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 | 日 |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 9:00～18:00 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | / | / |

診療にあたり

心掛けていることは何ですか？

ご本人やご家族の希望に寄り添いながら、いかに穏やかに過ごして頂けるか。訪問診療をしていると自然とそういう気持ちになってきます。また、病状が変化していくなかで病院へ紹介すべきか往診を続け自宅で診ていくべきかの判断が必要となる場面が出てきます。病状の見極めが非常に重要で、本人にとって何が一番なのかを考えるようになりました。大変な部分もありますが、やりがいも大いに感じています。

ひとこと

現在の場所が手狭になってきたため、約100m先に新築移転を計画中です。これからの若い世代の育成や世代交代も視野にいれながら、更に充実した体制作りを目指していきたいと考えています。また、引き続き地域の訪問看護ステーションやケアマネジャーと密に連携を図りながら、地域とともに歩いていける在宅療養支援診療所を目指して取り組んでいきます。

地域医療連携室からのお知らせ

1 令和4年度 地域医療連携交流会

『地域医療連携交流会』を次の日程で開催させていただきます。※Web(Zoom)開催

開催日時：10月20日（木）18時30分～20時

※ 演題などの詳細につきましては、改めてご案内させていただきます。

2 診察申込書の送付について

紹介予約患者さんの窓口受付をスムーズに行うため、予約票と併せて診察申込書をFAX送信しております。紹介状・予約票と併せてお渡し頂き、ご自宅等で事前にご記入頂くようお願い致します。

3 選定療養費の金額変更について

診療報酬改定にともない、選定療養費（初診）を次の通り変更させていただきます。ご紹介の際には紹介状を作成のうえ地域医療連携室にて予約をお取り頂きますようお願い致します。

2022年9月30日まで
5,000円（税込）



2022年10月1日より
7,000円（税込）

Contents

■2022年、日本から発信された新たな脳梗塞に対する治療のエビデンス

■開業医探訪

■インフォメーション

■神鋼記念病院理念

公益性を重んじ、質の高い医療を通して皆様に愛される病院を目指します。

■基本方針

1. 快適な医療環境と医療設備を整え、安全で質の高い医療を提供します。
2. 患者さんの人格や価値観を尊重し、プライバシーを守ることを約束します。
3. 断らない救急医療を目指し、地域社会の信頼と期待に応えます。
4. 地域の医療機関や行政との連携を密にし、切れ目のない医療サービスの提供に努めます。
5. 高い医療技術を持った人間性豊かなスタッフを育成します。

社会医療法人神鋼記念会
神鋼記念病院

〒651-0072 神戸市中央区脇浜町1-4-47

TEL:078-261-6711（代表）

FAX:078-261-6726

URL:https://shinkohp.jp

発行責任者：理事長 山本 正之

編集責任者：神鋼記念病院広報委員長

松本 元

講演会などの
詳しい情報はこちらから！！

神鋼記念病院

検索

https://shinkohp.jp