

# 岐阜県北部・飛騨地域における脳卒中救急医療の現状 —ハイブリッド治療（エダラボンとrt-PAの同時投与）を中心とした分析—

竹中 勝信<sup>1)</sup>、加藤 雅康<sup>1)</sup>、野中 裕康<sup>1)</sup>、林 克彦<sup>1)</sup>、山田 哲也<sup>1)</sup>、  
村井 博文<sup>1)</sup>、植松 幸大<sup>1)</sup>、吉田 隆浩<sup>2)</sup>

1) 高山赤十字病院 脳神経外科

2) 岐阜大学大学院 救急災害医学講座

**抄 録**：平成19年1月1日から平成22年12月31日の4年間、当院に脳梗塞にて入院をした1,052例中の発症3時間以内にrt-PA（Recombinant Tissue Plasminogen Activator）治療を行った48例（全患者数に対する4.6%）について、救急搬送データと急性期rt-PA治療を中心に分析した。48例の救急搬送データに関しては、発症から入電（救急隊からの報告）まで25分、入電から接触まで9分、発症から病院着まで32分、病院着からrt-PA投与まで72分、発症からrt-PA投与まで127分、発症からエダラボン投与まで96分であった。rt-PA投与を受けた48例の患者に関しては、救急外来におけるエダラボン投与時期は、rt-PAの投与前にエダラボンの投与が開始されたのは20例（41.7%）、rt-PAの投与と同時にエダラボンの投与が開始されたのは、28例（58.3%）であった。また、48例の内訳は、平均年齢 73.5歳（55歳から93歳、男性：女性 32:16）。既往歴は、高血圧47.8%（23例）、糖尿病14.6%（7例）、高脂血症16.7%（8例）、心房細動60.4%（29例）、喫煙16.6%（8例）であった。ハイブリッド治療結果としては、rt-PA投与前のNIHSSは15点であったが、rt-PA投与後のNIHSSは8点に改善した（統計学的な有意差あり（ $p < 0.05$ ））。さらに、退院時の患者における転帰をmRSで評価した。mRSが0は16.7%（8例）、1は33.3%（16例）、2が12.5%（6例）、3が12.5%（6例）、4が18.8%（9例）、5が2.1%（1例）、6が4.2%（2例）であった。頭部CT、MRA、MRIを1日もしくは2日後に再度評価した結果、再開通（完全）を認めたのは30例（62.5%）、部分的な再開通を認めたのは5例（10.4%）であった。頭蓋内出血の併発は2例（14.0%）、脳浮腫の併発は3例（6.3%）であった。脳卒中の急性期医療に於けるチーム医療（院内体制（メヂカルスタッフ等）、院外体制（救急隊、広域医療連携等）の重要性が示唆された。早期ラジカット併用によるrt-PA療法は、頭蓋内出血の低下、治療後の機能予後改善が期待できるものと考えられた。

**索引用語**：脳卒中救急搬送データ、ドリップシップ、超急性期リハビリテーション

## Synergistic effect on hybrid therapy (co-administration of rt-PA and Eदारabon) of acute cerebral ischemic stroke patients in Hida area

Katsunobu Takenaka<sup>1)</sup> Masayasu Kato<sup>1)</sup> Yuko Nonaka<sup>1)</sup> Katsuhiko Hayashi<sup>1)</sup>  
Tetsuya Yamada<sup>1)</sup> Hirobumi Murai<sup>1)</sup> Kodai Uematsu<sup>1)</sup> Takahiro Yoshida<sup>2)</sup>

1) Takayama Red Cross Hospital, Department of Neurological Surgery

2) Gifu University School of Medicine, Department of Emergency and Disaster

## I はじめに

岐阜県の北部に位置する飛騨地域（高山市、飛騨市、下呂市、白川村）は、総面積は4,177.54 km<sup>2</sup>、人口は165,610人である。当院の診療圏である高山市、飛騨市、白川村の2市1村の面積は3,326.48km<sup>2</sup>、（岐阜県の31.2%を占める）と広域医療行政地域である。その人口（平成24年統計）は、127,116人（岐阜県の6%）、高齢化率は、25.6%と多くの高齢者を抱える過疎地域である。その地域中核病院である当院は、救命救急センター・急性期病棟・回復期リハビリ病棟・老人保健施設・訪問看護ステーションを備えた地域支援病院である。高山市、飛騨市、白川村、下呂市の北部地域より当院へ脳卒中患者が24時間救急搬送されている。本報告は、当院の脳卒中診療連携体制の現況を報告するとともに、脳梗塞地域連携診療の2つの柱（急性期医療、回復期から維持期連携）のうちの急性期医療に焦点をあてて治療成績を評価した。

rt-PA（recombinant tissue plasminogen activator）静注療法は、脳梗塞の急性期治療として、本邦では平成17年に保険適応となった。その後、大規模臨床研究が行われた結果、本治療法の有益性が再確認され、現在では全国的な標準治療として確立している。但し、本治療により再開通が得られた場合、出血性梗塞の危険性が高まることの問題点の1つである。一方、エダラボンはラジカルスカベンジ作用を有し、脳虚血再環流直後に投与することで内皮細胞障害を抑制する効果が動物実験から確認されている。この報告はrt-PA投与による再開通後の出血性梗塞を予防できるのではないかと推測されている<sup>1)</sup>。一方で、エダラボンは脳梗塞急性期において、実臨床では一般的に使用されている治療薬の1つである。しかし、従来のエダラボン投与のタイミングは、病棟へ入院した後であり、再環流直後の効果が得られていない可能性が考えられる。以上の様な考察をもとに、我々は平成19年より、脳梗塞急性期の症例にrt-PAを投与する前にエダラボンを投与する方針とした。今回、当院の行っているハイブリッド療法（急性期薬物の同時使用）の成績と広域連携診療体制について文献的考察を加えて報告

する<sup>2,3)</sup>。

## II 対象患者

平成19年1月1日から平成22年12月31日の4年間、当院に脳梗塞にて入院をした1,052例中の発症3時間以内にrt-PA治療を行った48例（全患者数に対し4.6%）、平均年齢73.5歳（55歳から93歳）、男性：女性 32:16。既往歴は、高血圧47.8%（23例）、糖尿病14.6%（7例）、高脂血症16.7%（8例）、心房細動60.4%（29例）、喫煙16.6%（8例）について、救急搬送データと急性期のrt-PA治療を中心に分析した。

4年間の脳梗塞搬送症例数1,052名のうち48例（45.6%）が、rt-PA治療がなされた（平成24年は、脳梗塞症例数195例中57例（29.2%）が、3時間以内の搬送症例で、そのうちのrt-PAが施行された症例数は、12人（12/57（21.1%）、12/195（6.2%））と増加傾向を認めた。

## III 救急搬送データと分析方法に関して

広域救急搬送は、地域のメデカコントロール体制のもとに行政・救急隊、病院間で脳卒中の広域連携診療を展開している。具体的には、救急隊が脳卒中を疑った場合には、全例CPSS（シンシナチープレホスピタルスケール）を現地で評価し、病院への搬送の一報としてそのスコアを報告し、救急外来で速やかに対処できるようにしている。今回の調査では、連携診療により使用された救急隊の搬送データ、当院に到着時に記載された登録用紙を基に分析した。当院に搬送後、採血と点滴補液に引き続き、速やかに頭部CTを行うと共にNIHSSを評価し、脳梗塞を診断している。採血結果にて腎機能障害のないことが確認された場合、エダラボン30mgを約30分で投与した。時間的な余裕があれば、MRI、MRAが追加される。発症後3時間以内に、rt-PAを救急外来で投与した。rt-PAの治療ガイドラインに基づいて、投与後にはバイタルサイン、NIHSSの評価を行い、集中治療室での治療を継続した。1～3病日中に、頭部CTで頭蓋内出血と頭部MRAで再開通の評価を行った。退院時のmRS（modified Rankin Scale）、

集中治療室でのリハビリの開始時期、在院日数、在宅退院率、入院時の診療報酬についても分析した。

#### IV 結果

搬送データについて：48例の救急搬送データの平均は、発症から入電まで25分、入電から接触まで9分、入電から病院着まで32分、病院着からrt-PA投与まで72分、発症からrt-PA投与まで127分、発症からエダラボン投与まで96分であった（図1）。

患者背景：救急外来におけるエダラボン投与時期は、rt-PAの投与前にエダラボンを開始したのは20例（41.7%）、rt-PAの投与中にエダラボンを開始したのは、28例（58.3%）であった（図2）。閉塞部位は、前大脳動脈領域（ACA）2例（4%）、内頸動脈（IC）7例（14.5%）、中大脳動脈（MCA）37例（77%）、椎骨脳底動脈（VA-BA）（2例（4%））であった。病型は、ラクナ：アテローム：心原性＝6例（12.5%）、15例（31.2%）、27例（56.2%）であった。

再開通率：頭部MRA・MRI、頭部CTスキャンで、1～2日病日後に再評価した結果、完全再開通を認めていたもの30名（62.5%）、部分的な再開通を認めたもの5名（10.4%）であった。頭蓋内出血の併発は、2名（4.0%）、脳浮腫の併発は、3名（6.3%）であった。rt-PA投与にもかかわらず、追加治療の必要であった症例は、血管内手術治療の追加したもの7名（14.6%）、小脳梗塞後の脳浮腫により水頭症を併発しドレナージ手術治療の追加が行ったのが1例（2.1%）であった。

ハイブリッド治療結果・転帰およびリハビリテーション：

rt-PA投与前のNIHSS15点であったが、rt-PA投与後のNIHSS8点に改善した（投与前後の点数には統計学的有意差あり（ $p<0.05$ ））（図3）。退院時のmRSの0:16.7%（8例）、1:33.3%（16例）、2:12.5%（6例）、3:12.5%（6例）、4:18.8%（9例）、5:2.1%（1例）、6:4.2%（2例）であった（図4a,4b）。

在宅へ退院されたのは35例（72.9%）であった。平均在院日数は51日で、平均入院診療報酬

2,147,788円であった。全例、集中治療室でリハビリが開始されており、その開始時期は、入院当日は13例（27%）、2～3日目は26例（54.2%）、4～7日は3例（6.3%）、回復し実施されなかったのは6例（12.5%）であった。

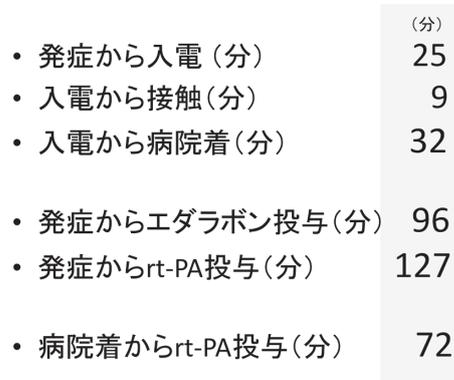


図1 脳卒中48例の救急搬送データ

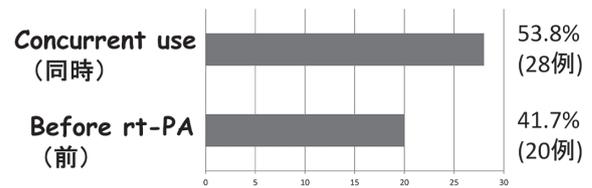


図2 ラジカットの投与タイミング

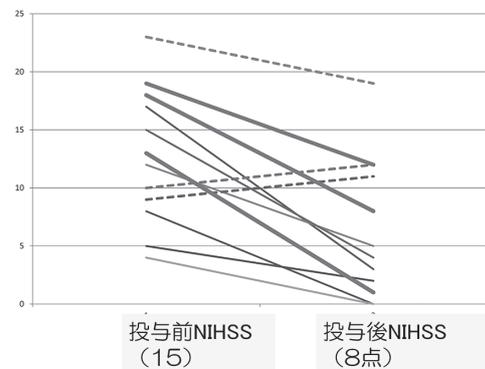


図3 rt-PA 静注療法後の転帰 (NIHSS)

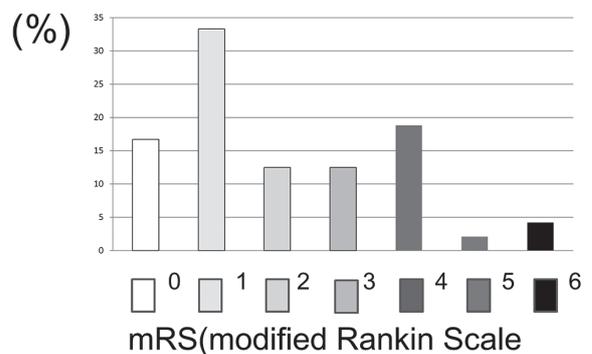


図4a 退院時の臨床評価

| modified Rankin Scale | 参考すべき点   |
|-----------------------|--|
| 0                     | まったく症状がない  |
| 1                     | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である   |
| 2                     | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である  |
| 3                     | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である   |
| 4                     | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには「介助」を必要とするが、通常歩行 <sup>1)</sup> 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには「介助」を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である |
| 5                     | 通常歩行 <sup>1)</sup> 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには「介助」を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である                                  |
| 6                     | 常に誰かの「介助」を必要とする状態である   |
| 6                     | 死亡   |

図4b 退院時の臨床評価

## V 考察

### 1. ハイブリッド治療に関して

脳梗塞の急性期治療として、本邦では平成17年に、rt-PA静注療法が始まった。rt-PAの保険適応後、大規模研究が行われ、rt-PA静注療法における治療成績が各施設より報告され、従来の治療と比較して、明らかに患者の予後、日常生活動作の改善をもたらすことが確認された。rt-PAは血管に詰まった血の塊を溶かす血栓溶解剤であるが、再開通が得られた血管から出血しやすくなるという副作用がある。つまり、本治療には、投与後の出血性梗塞という患者の予後を悪化させる問題がある。現時点での頭蓋内出血の予測は難しく、その予防のためにも可及的早期に開始すべきであり、発症から3時間以内(4.5時間に延長された)を超えた場合には投与は禁忌となる。また、投与後の嚴重な血圧管理により、重篤な出血は回避できるとの報告もあるが、確立された予防策は見出されていない。我々は、エダラボンのラジカルスカベンジ作用が、脳梗塞後の再開通に伴う内皮細胞障害を抑制するという動物実験の報告をうけ、過去4年にわたり実臨床においてrt-PAを開始する前後に、エダラボンを投与している。今回の報告では、本治療法により有意な再開通率が得られ、発症3カ月後のmRSにおける予後良好(0および1)の割合が、50%であったことが、特筆される<sup>4)</sup>。

### 2. 当院の治療成績と脳卒中の救急搬送に関して

各地域における脳卒中に限定した救急搬送時間に関する報告は明らかでないが、今回集計された48例の救急搬送結果の、発症から入電まで25分、

入電から接触まで9分、入電から病院着まで32分という集計結果は、当地域は、広域な医療圏であるにもかかわらず迅速な搬送体制が確立していることを示唆していると考えている。さらに、山岳部に位置する地域からは、点滴による補液やラジカートを投与しつつ(Dripping Ship法)やドクター同乗のヘリコプターにより当院へ搬送されていることも治療結果の向上に寄与していると考えている。

当院での良好な治療成績が得られた理由として、ハイブリッド治療の効果だけではなく、地域救急搬送体制と到着後の院内連携体制の標準化により、治療開始までの時間短縮につながり(図1)、結果として治療成績の向上に寄与した可能性も推察される。rt-PA静注療法は、脳卒中に精通した医師が複数いて、CTやMRIが24時間使える脳卒中集中治療室(SCU)がある病院で治療を受けるのが望ましいとされる。当院の特徴として、SCU(ストロークケアユニット)の代わりに、ICUを使用していること、また、入院の当日もしくは、2、3日目より、積極的なリハビリテーション(リハビリ)を行っていること、院内に回復期リハビリ病棟を併設しているため急性期病院として、より長期に継続してリハビリを行い得る利点があるが、治療の成績向上に結び付いている可能性も示唆された。

当研究の問題点としては、1. rt-PA治療後の血管内治療の症例数が少ないこと。2. 全例がエダラボンの併用であるが、2重盲検比較試験ではない点が挙げられる。このことは、今後の課題であり、追加症例の必要性とともに、他施設の結果を踏まえて比較検討したい<sup>5,6,7,8)</sup>。

## VI 結語

飛騨地域の脳卒中救急搬送は広域にもかかわらず、迅速かつ適切におこなわれていた。平成19年1月1日から平成22年12月31日、当院に脳梗塞にて入院をした1,052例中の発症3時間以内にrt-PA静注療法を行った48例(4.6%)に対しハイブリッド治療を行い、退院時の患者における転帰mRSが0と1の割合が50%に上った。脳卒中の急性期医療に於けるチーム医療(院内体制(メヂカルス

タッフ等)、院外体制(救急隊、広域医療連携等)が適切に機能していると考えられた。

## Ⅶ 謝辞

平成22-25年度、飛騨保健所生活習慣病連携推進事業の支援に感謝いたします。

## 参考文献

- 1) Nonaka Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. : Combination effects of normobaric hyperoxia and edaravone on focal cerebral ischemia-induced neuronal damage in mice. *Neurosci Lett.* 2008 441:224-228.
- 2) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.
- 3) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y, the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke.* 2006;37:1810-1815.
- 4) Etsuro Mori, MD; Kazuo Minematsu, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Takenori Yamaguchi, MD; Makoto Sasaki, MD; Teruyuki Hirano, MD; for the J-ACT II Group Effects of 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase on Vascular and Clinical Outcomes in Middle Cerebral Artery Occlusion Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II) *Stroke.* 2010;41:461-465
- 5) Lukic-Panin, Violeta; Deguchi, Kentaro; Yamashita, Toru; Shang, Jingwei; Zhang, Xuemei; Tian, FengFeng; Liu, Ning; Kawai, Hiromi; Matsuura, Tohru; Abe, Koji : Free Radical Scavenger Edaravone Administration Protects against Tissue Plasminogen Activator Induced Oxidative Stress and Blood Brain Barrier Damage : *Current Neurovascular Research,* 2010, 7: 319-329
- 6) Alfonso Ciccone, M.D., Luca Valvassori, M.D., Michele Nichelatti, Ph.D., Annalisa Sgoifo, Psy.D., Michela Ponzio, Ph.D., Roberto Sterzi, M.D., and Edoardo Boccardi, M.D. for the SYNTHESIS Expansion Investigators : Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke : *N Engl J Med* 2013; 368:904-913
- 7) Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, Kobayashi K, Sakai K, Inoue T, Iguchi Y, Shibazaki K. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients-a preliminary study.*J Neurol Sci.* 2012 15;132-136.
- 8) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T; J-MARS Investigators. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke.* 2010 41:1984-1989.

