



鶴岡市立荘内病院 医学雑誌

第30巻/2019

The Medical Journal of Tsuruoka Municipal Shonai Hospital

巻頭の言葉

院 長 鈴 木 聡

特集 特定行為に係る看護師の研修を修了して 1

- 認定看護師による「特定行為に係る看護師の研修」受講からの取り組み 副院長兼看護部長 原田あけみ
 当院における活動 特定 集中ケア認定看護師 三浦良哉
 病院・地域における活動 特定 皮膚・排泄ケア認定看護師 梅本貴子

原著・研究・症例

- 閉鎖孔ヘルニア46例の検討 15
 外 科 太田依璃子
- ニボルマブ投与後に細胞障害性抗癌剤単剤投与が2度奏功した肺癌の1例 21
 呼吸器科 河上 英則
- 荘内病院脳神経外科の50年 27
 脳神経外科 佐藤 和彦
- 急性期脳梗塞に対するアルガトロバン高用量療法の経験 37
 脳神経外科 佐藤 和彦
- 乳幼児の「おしゃぶり」と不正咬合 45
 小 児 科 布施 理子
- TKA術前計画CT検査におけるSDの増加が三次元術前計画システムに及ぼす影響 51
 放射線画像センター 佐藤 大樹
- 当院救急外来看護師の代理意思決定支援の現状と課題 59
 看護部 救急センター 小南亜矢子
- Family Centered Careに活かせる情報収集を目指して-入院時情報用紙の改訂を検討して 65
 看護部 NICU・GCU 菅原 留美
- エンジンバラ産後うつ病調査票高得点者のリスク因子の分析 73
 看護部 4階西入院棟 梅津 和佳
- 体内固定用金属製スクリューの向きがSEMAR画像に与える影響について 79
 放射線画像センター 大澤 由瑛

2018年 学術活動業績 85

原著 · 研究 · 症例

閉鎖孔ヘルニア46例の検討

太田依璃子 白幡 康弘 捧 貴幸
山井 大介 島田 哲也 坂本 薫
鈴木 聡

鶴岡市立荘内病院 外科

要 約

2006年11月から2017年10月までに当科で経験した閉鎖孔ヘルニア46例を対象とし、その背景因子、臨床的特徴、診断、治療、転帰等についてretrospectiveに検討した。性別は女性45例、男性1例で、平均年齢は85.6歳、平均BMIは 17.0 ± 2.77 であった。初発症状は腸閉塞症状が87.0%と最多で、Howship-Romberg徴候を認めたのは13.0%であったが、37.0%に大腿部痛を認めた。全例がCT検査（以下CT）で確定診断されていた。41例が手術治療を選択されており、内34例が緊急手術であった。27例が術中嵌頓を認め、内5例に腸管穿孔を認めた。嵌頓解除方法は牽引法22例、水圧法3例、用手圧迫法2例だった。また12例で腸管切除術を施行した。11例で術後人工呼吸器管理を要し、また、何らかの合併症を来したのは19例だった。閉鎖孔ヘルニアは高齢痩身女性に好発し、特徴的所見に乏しく、確定診断まで時間がかかることが多いとされる疾患である。腸閉塞症状や高齢者の大腿部痛を認めた場合には、本症を念頭におき早期にCTを行うことで、閉鎖孔ヘルニアの早期診断・治療のみならず、予後改善が可能と考えられた。

Key word : 閉鎖孔ヘルニア、高齢女性、緊急手術、地域性

はじめに

閉鎖孔ヘルニアは稀な骨盤内ヘルニアであり、全ヘルニアの約0.073%¹⁾、全閉塞性ヘルニアの0.4%を占める²⁾とされている。発症機序としては、腹腔内の腸管や脂肪織等が閉鎖孔内にある約 2×1 cmの閉鎖管に嵌入することで、腸閉塞症状や病状進行による腸管壊死・腸管穿孔を発症する。閉鎖孔ヘルニアは、典型的には高齢の痩せた女性に多く、加齢に伴い閉鎖孔周囲の支持組織である脂肪織の体積が減少し、閉鎖孔が開大することに起因するとされている³⁾。本症例は発症頻度

が低いこと、閉鎖孔が深部に位置すること、典型的な症状や徴候がないこと等の特徴を有し、閉鎖孔ヘルニアを臨床症状から確定診断することは困難である。また閉鎖孔ヘルニアの確定診断の遅滞は、術後の生命予後低下を招く可能性があり、早期診断が極めて重要とされる。今回我々は、閉鎖孔ヘルニアの臨床像の特徴を明らかにする目的で、当科で11年間に経験した閉鎖孔ヘルニア46例についてretrospectiveに検討したので、報告する。

対象及び方法

対象は、当科において2006年11月から2017年10

A review of 46 cases of obturator hernia
Eriko OHTA, Yasuhiro SHIRAHATA, Takayuki SASAGE, Daisuke YAMAI, Tetsuya SHIMADA,
Kaoru SAKAMOTO, Satoshi SUZUKI

月に経験した閉鎖孔ヘルニア46例である。上記症例について、年齢、性別、BMI、併存疾患、妊娠歴、部位、初発症状、Howship-Romberg徴候の有無、術前診断、CT所見、発症から手術までの時間、手術の有無、嵌頓様式、腸管損傷の有無、腸管切除の有無、術式、修復方法、術後在院日数、術後合併症、転帰について検討した。また、発症24時間以内に確定診断できた症例群（以下24時間以内群）と、24時間超であった症例群（以下24時間超群）の腸管切除率、術後人工呼吸管理比率、術後合併症率について検討した。また、腸管切除群と腸管非切除群の術後人工呼吸管理比率、術後合併症率について検討した。検定はFisher's exact testを用い、P値0.05以下を有意とした。

結 果

平均年齢は85.6歳（55-98歳）、平均BMIは17.0 ± 2.77（12.17-23.78）であった。女性が45例、男性が1例で、女性45例中、緊急手術が施行されたのは34例、待機手術は7例であった。女性4例と男性1例は、その患者の全身状態・背景等から主治医の判断により手術未施行となった（図1）。全症例中42例に手術時併存疾患を認めた。併存疾患としては、高血圧が47.8%と最多で、次いで悪性腫瘍26.1%、心房細動15.2%、心不全・認知症・

大腿骨骨折13.0%、脳梗塞10.9%、弁膜症8.7%等であった。女性症例においては、出産経験があった11例中の平均出産回数は2.5回であった。発症患側は、右側28例（60.9%）、左側11例（23.9%）、両側7例（15.2%）であった。初発症状は、腸閉塞症状が39例（84.8%）と最も多く、大腿部痛が4例、食思不振が1例であった。診察時の症状としてHowship-Romberg徴候を認めたものは6例、大腿部痛は17例であった。全症例においてCTが施行され、全例CTで確定診断された。発症から確定までに要した時間は3-720時間であった。34例に緊急手術が施行されたが、7例は、患者の全身状態や嵌頓解除後もしくは嵌頓を認めなかった等の理由から待機手術が選択された。ヘルニア嵌頓を認めたのは27例で、嵌頓の形状はRichter型22例、全係蹄型19例であった。術中嵌頓解除方法は、用手牽引法が22例、水圧法が3例、用手大腿圧迫法が2例であった。また手術時所見で、腸管損傷を5例に認めた。病変部へのアプローチ方法は、開腹17例、経後腹膜経路15例であり、9例は手術当初経後腹膜経路でアプローチしたが術中に開腹アプローチへ移行された。腸管壊死や穿孔等を理由に、腸管切除を要したのは12例であった。ヘルニア門修復方法は、Mesh使用26例、単純閉鎖+臓器縫着11例、単純閉鎖のみが3例であり、1例は未修復だった。術中呼吸状態の悪化を認め

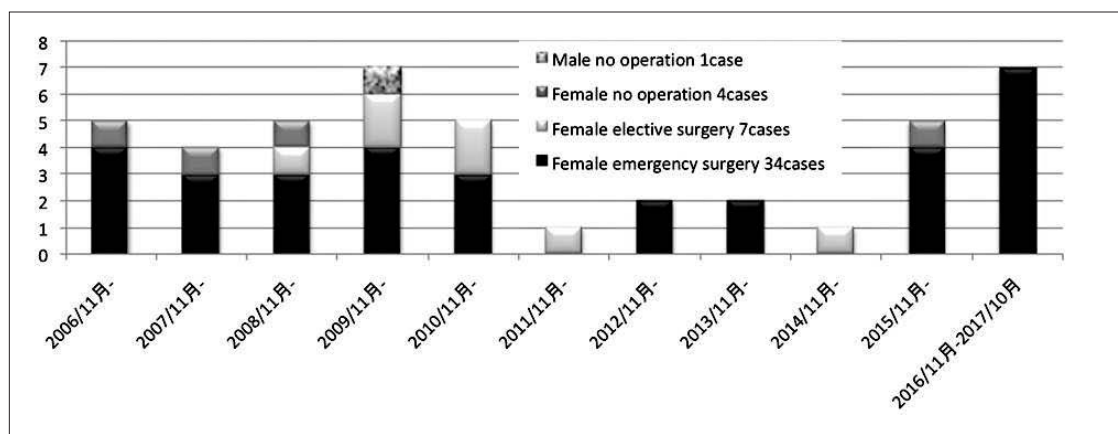


図1 年次別閉鎖孔ヘルニア患者数

た11例が術後人工呼吸器管理を要した。術後19例に合併症を認め、創感染が7例と最多であった。術後平均在院日数は25.1日（7-99日）で、退院先は自宅が18例、慢性期病院転院が11例、施設退院が6例、死亡退院が1例であった。

また、発症から確定診断まで24時間以内群と24時間超群で比較検討を行ったが、緊急手術となった34例の内、24時間以内群は14例であった。腸管切除を要したのは24時間以内群21.4%、24時間超群40.0%、術後人工呼吸器管理を要したのは24時

間以内群28.6%、24時間超群25.9%だった。24時間以内群の64.3%、24時間超群の50.0%の症例で術後何らかの合併症を認めた。腸管切除率、術後合併症率は24時間以内群で低かったが、いずれも有意差は認めなかった(図2)。腸管切除群と腸管非切除群と比較すると、腸管切除群の81.8%、腸管非切除群の43.6%が術後合併症を認め、腸管切除群の54.5%、腸管非切除群の16.7%が術後人工呼吸器管理を要した。腸管切除群は有意に術後合併症、人工呼吸率が高かった(図3)。

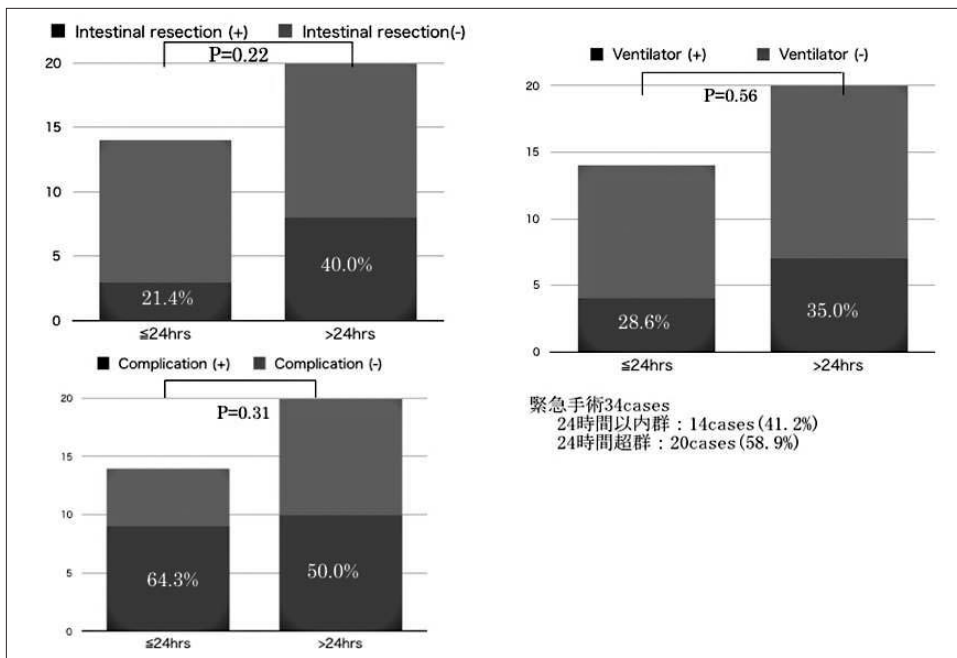


図2 24時間以内群と24時間超群での腸管切除、術後人工呼吸器、術後合併症の割合

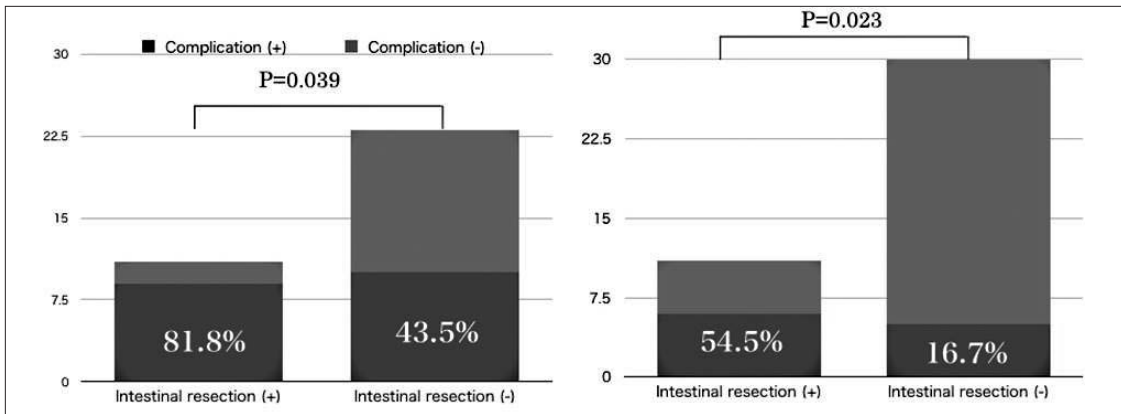


図3 腸管切除と術後合併症、術後人工呼吸の比率

考 察

閉鎖後ヘルニアは恥骨と内外閉鎖筋との間にある閉鎖孔をヘルニア門とし、閉鎖管内に陥入する内ヘルニアであり、全ヘルニアの約0.073%、全閉塞性ヘルニアの約0.4%と、比較的稀なヘルニアである。高齢で痩せ形の多産女性に好発し、閉鎖孔ヘルニアの95%は女性とされる。その理由としては、加齢により体重が減少し、骨盤内の脂肪織が減少して閉鎖管の間隙が拡大すること、男性に比べ女性では骨盤腔の傾斜が大きく横径も大きいこと、閉鎖管に腸管が陥入しやすいこと、出産を繰り返すことで骨盤の支持組織が脆弱になることなどが考えられている⁴⁾。自験例でも、46例中45例が女性であり、平均BMIも 17.0 ± 2.77 と痩せ形であった。発症患側は右側に多いとされ、自験例でも60.9%が右側であった。患側が右側に多い理由としては、左側ではS状結腸の存在がヘルニア門への小腸の陥入を防ぐためとされている⁵⁾。

初発症状は腸閉塞症状が約90%とされているが、Richter型の場合では、初期には食思不振や軽度の嘔気・腹痛のみで急激な腸閉塞症状を呈しにくいことや、自然還納により症状軽快することもある等の理由から、発症から検査・診断まで日数を要するとの報告もあり⁶⁾、注意を要する。閉鎖孔ヘルニアに特徴的とされるHowship-Romberg徴候であるが、陽性率は30-66.4%と報告に幅がある^{7,8)}。自験例ではHowship-Romberg徴候を認めたものは13.0%と低値であったが、一方で37.0%が大腿部痛を訴えていた。1983年にMezianeらにCTによる術前診断の報告⁹⁾がなされる以前は、Howship-Romberg徴候を閉鎖孔ヘルニアの主な診断根拠としており、その当時の術前正診率は14.8%とされていたが、CTが普及した近年では、術前正診率は80%超まで改善している⁴⁾。自験例でも全例が、CTにて恥骨筋と内外閉鎖筋の間に嵌頓した腸管を類円形の腫瘤像として認め、術前

正診率は100%であった。

一般的に、閉鎖孔ヘルニアと診断された場合は、原則全例手術適応である。病変部へのアプローチ方法は、開腹、径後腹膜経路、腹腔鏡下手術などが挙げられるが、近年では腹腔鏡下手術が増加傾向にある。しかし、腹腔鏡下手術では、嵌頓腸管整復時に腸管損傷を来す可能性が高いと言われており、熟達した腹腔鏡操作が必要である。整復法としては、非観血的用手圧迫法、術中の用手牽引法、水圧法等がある。術中の愛護的整復法として水圧法が推奨されているが¹⁰⁾、腸管拡張が顕著で腸管壁が脆弱な場合、ネラトンチューブをヘルニア門へ挿入する際に腸管損傷を回避することが困難なことも多い。自験例では用手牽引法が81.5%と最も多かったが、用手牽引法や水圧法でも整復困難な嵌頓症例に対しては、開腹下での用手大腿圧迫法が、特に腸管損傷予防の点で有効であり、腸管穿孔をきたすことなく整復可能であった。ヘルニア門修復法については、無処置の場合の再発率は約0-7%と報告されているため¹¹⁾、根治手術としてヘルニア門の閉鎖をすることが望ましい。ヘルニア門の閉鎖方法としては、Mesh使用、臓器縫着、単純閉鎖等の方法が挙げられる。腸管切除を行った場合、十分な洗浄で感染予防が可能との報告もある¹²⁾が、人工物であるMeshの体内留置は細菌感染の危険性があり、常に念頭に置く必要がある。以上の理由より、当科では、腸管切除を行った場合には基本的にMeshは使用しない方針としている。

今回の研究において自験例では、24時間以内群は24時間超群に対して腸管切除率、術後人工呼吸器管理比率、術後合併症率において有意差を認めなかった。しかし、腸管切除群は腸管非切除群に対して有意に術後合併症率、術後人工呼吸器管理比率が低値であった。我々は、発症後の早期診断が、腸管切除を回避し、術後早期の回復と合併症の回避を可能にするかと予測していたが、発症から確定診断まで24時間という時間軸設定では、これらを

証明できなかった。この要因としては、同じ閉鎖孔ヘルニアであっても、症例ごとの既往症や術前ADL、主訴を訴える能力の差及びヘルニア嵌頓のレベルの差など、個々のバリエーションに依存する要因が大きいものと推測され、今後の更なる検討を要すると考えられた。

当院は、面積が1311km²と日本で7番目に広大な市の公立病院で、市人口12.6万人、医療圏人口15万人をカバーしている地理的条件より、発症から当院受診までに多くの時間を要する特徴がある。当地域における高齢化率、後期高齢者率も、全国平均の26.3%、12.9%に比べ、鶴岡市は31.9%、26.3%と高く、当院を受診する患者群における閉鎖孔ヘルニアの有病率も高いことが考えられるが、今後より一層の地域社会の高齢化に伴い、閉鎖孔ヘルニア発症数のさらなる増加が予想される。

閉鎖孔ヘルニアの正確な術前診断は困難とされてきたが、文献の報告のごとく、我々もCTを用いることで全例術前診断を行う事が可能であった。高齢患者が腸閉塞症状や大腿部痛を訴えた際には、閉鎖孔ヘルニアを念頭に置き、速やかにCT撮影を行うことが、本症の早期診断に有用で、生命予後を改善できる可能性があるかと推測された。

結 語

今回当科で経験した閉鎖孔ヘルニア46例について、その発症から経過時間・術後経過・生命予後等について検討した。高齢化社会の進行に伴い、今後更なる閉鎖孔ヘルニア症例の増加が予想される。高齢者が腸閉塞症状や大腿部痛を訴えた場合には、閉鎖孔ヘルニアを常に念頭において早急にCT検査を行うことで、早期診断、予後改善につながると考えられた。

本内容は、2018年7月の第73回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Bjork KJ, Mucha P, et al: Obturator hernia. Surg Gynecol Obstet; 167:217-222,1998
- 2) Rogers FA:Strangurated obturator herunia. Surgery 48:394-403,1960
- 3) 河野 哲夫, 日向 理, 他: 閉鎖孔ヘルニア—最近6年間の本邦報告257例の集計検討—. 日臨外会誌 63:1547-1852,2002
- 4) 田中 覚, 三好 和祐, 他: CTで術前診断した閉鎖孔ヘルニアの1例:本邦報告498例の検討. 大阪医大誌 65:35-39,2006
- 5) 伊藤 元博, 國枝 克行, 他: 閉鎖孔ヘルニア4例の臨床的検討. 岐阜県総合医療センター年報 27:31-33,2006
- 6) 工藤 秀穂, 古川 清憲, 他: CTにて術前診断し得た閉鎖孔ヘルニア. 日腹部救急医学会誌 29:517-520, 2009
- 7) 日野 恭得, 山城 守也, 他: 閉鎖孔ヘルニアの診断と治療. 外科 42:816-820,1980
- 8) 池田 宏国, 辻 和宏, 他: 閉鎖孔ヘルニア10例の臨床的検討. 臨外 60:787-789,2005
- 9) Meziane MA, Fishman EK, et al: Computed tomographic diagnosis of obturator foramen hernia. Gastrointest Radiol 8:375-377,1983
- 10) 高山 哲郎, 天田 憲利, 他: 生食注入法とmesh plugを用い腹腔鏡下修復術を施行した閉鎖孔ヘルニアの1例. 手術 60:387-390,2006
- 11) 宮田 潤一, 米山 桂八, 他: 異時性に両側発症した閉鎖孔ヘルニアの1例および本邦報告例の統計的検討. 臨外 39:1641-1644,1984
- 12) 猪野 満: 閉鎖孔ヘルニア術式の検討—10例の経験から—. 日臨外会誌 61:3404-3406, 2000

ニボルマブ投与後に細胞障害性抗癌剤単剤投与が 2度奏功した肺癌の1例

河上 英則

鶴岡市立荘内病院 呼吸器科

要 旨

進行期肺癌患者に細胞障害性抗癌剤の単剤投与が行われることがあるがその毒性に比して得られる効果は十分とは言えない。最近では免疫チェックポイント阻害剤を使用する機会も増えてきており、免疫チェックポイント阻害剤投与後に細胞障害性抗癌剤単剤投与を行うことで単剤化学療法の奏効率が上昇することが報告されている。症例は遺伝子変異陰性の進行期肺腺癌の58歳女性である。3次治療でニボルマブを5コース投与したが効果はなく、原発巣、リンパ節転移の増大、癌性心膜炎による心嚢液貯留が認められた。その後ゲムシタビンによる化学療法を行ったところそれらの著明な改善を認め約1年間安定(stable disease: SD)を維持していた。その後縦隔リンパ節腫脹に伴う上大静脈症候群を認め緩和照射を行ったが縦隔リンパ節転移の再増大を認め、腎臓、副腎への転移も認めた。患者の希望がありニボルマブの再投与を2コース行ったが効果はなかった。しかしその後ビノレルピンを投与したところそれらの著明な縮小を認めた。免疫チェックポイント阻害薬が無効であってもその後の単剤化学療法が奏功した場合、細胞障害性抗癌剤を変更した際に同様の効果を期待できる可能性が考えられた。また、放射線治療の後に免疫チェックポイント阻害薬の再投与が行われたことが同様の効果が得られた理由の一つとして考えられた。

Key words : 免疫チェックポイント阻害剤、ニボルマブ、細胞障害性抗癌剤、肺癌、単剤化学療法

諸 言

進行期肺癌患者の化学療法として最近では免疫チェックポイント阻害剤を使用する機会が増えている。免疫チェックポイント阻害剤の効果が得られなかった患者に対しては細胞障害性抗癌剤による単剤化学療法を行うことがあるが、奏効率(ORR)は6-8.6%に過ぎず無増悪生存期間(PFS)2.7-3.4カ月であることが報告されており¹⁻⁴⁾、その毒性に比べ得られる効果は十分とはいえない状況である。一方、免疫チェックポイン

ト阻害剤投与後の細胞障害性抗癌剤による化学療法の効果についていくつかの後ろ向き研究が報告されている。それによるとORR25-63%、PFS4-6カ月といずれの報告例でも細胞障害性抗癌剤のみの治療と比較して効果が高かったことが報告されている⁵⁾⁻⁹⁾。今回我々は遺伝子変異陰性の進行期肺腺癌の患者に対してニボルマブ投与後の単剤化学療法が異なる抗癌剤で2度奏功した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

Treatment of lung cancer with monotherapy using cytotoxic anticancer drugs twice following nivolumab administration: A case report
Hidenori KAWAKAMI

症 例

症例は58歳、女性。既往歴に十二指腸潰瘍と高血圧がある。家族歴に特記すべき事項なし。喫煙歴はない。X-3年8月に胸部痛を自覚し近医を受診したところ胸部X線で左下肺野に結節影を指摘され当科を受診した。胸部CTで左下葉に30mmの結節影を認め気管支鏡検査で腺癌と診断した。EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子はともに陰性であった。左肺門リンパ節腫脹と胸骨、肋骨への転移も認めcT1cN1M1c、stageIVと診断した。X-3年10月からシスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブによる化学療法を4コース行い原発巣と左肺門リンパ節転移の縮小を認めRECISTで部分奏功 (partial response: PR) と判定した (縮小率33%)。その間に胸骨の痛みが強くNSAIDやオピオイドによるコントロールが不良であったため緩和照射 (30Gy/10f) を行った。高血圧と鼻出血の副作用を認めたことと、本人の希望がありベバシズマブは投与せず、その後はペメトレキセド単剤による維持療法を行った。その後のCTで原発巣と左肺門リンパ節転移の再増大を認め、CEAも上昇傾向となり、RECISTでも進行 (progression disease: PD) となったこと、またペメトレキセドによる腎機能低下もみられたため投与を終了した。X-2年5月からドセタキセルを3コース、X-2年7月からエルロチニブを開始したがいずれも効果なく、原発巣、左肺門リンパ節転移の増大に加え、縦隔リンパ節転移の出現、骨転移の増悪も認められ RECIST-PDと判定し、X-2年8月からニボルマブを開始した。5コース投与したが原発巣、リンパ節転移の増大に加え、癌性心膜炎による心嚢液貯留も認められ (図1A)、CEAも上昇傾向のためRECIST-PDと判定し、X-2年11月からゲムシタピンを開始した。その後CEAの低下を認め4コース終了後のCTでは原発巣、リンパ節転移の縮小と心嚢

液の減少を認めRECIST-PR (縮小率56%) と判定した (図1B)。CEAも基準値以下まで低下し、ゲムシタピン投与は11コース行いその間のCTではRECISTで安定 (stable disease: SD) を維持していた。X-1年9月のCTで原発巣と肺門縦隔リンパ節転移の再増大を認めRECIST-PDとなったことからテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムを開始、X-1年12月からイリノテカンを1コース行ったが、リンパ節転移の増大による嘔声や嚥下障害、上大静脈症候群による顔面から上肢の浮腫も見られるようになったためいずれもRECIST-PDであった。その後縦隔リンパ節に対してX年1月から60Gy/30fの緩和照射を行った。本人の希望があり腎機能も改善していたことからX年2月からペメトレキセドを再開し3コース行いRECIST-SDであったが腎機能の低下により継続できなかった。その後放射線照射後の縦隔リンパ節転移の再増大がみられ、ニボルマブの再投与について本人により希望がありX年5月から2コース行った。しかし縦隔リンパ節転移の増大や右肺門リンパ節転移、両肺転移、右腎転移、右副腎転移などが認められ (図2A) CEAも上昇傾向でRECIST-PDと判定し、X年6月からビノレルピンを開始した。2コース後の評価で縦隔リンパ節転移、右肺門リンパ節転移、右腎、右副腎転移は縮小しRECIST-PR (縮小率47%) であった (図2B)。4コース終了後も安定しており初診から3年以上経過し長期生存を得ている。

考 察

進行期肺癌患者の化学療法として最近では免疫チェックポイント阻害剤を使用する機会が増えてきている。免疫チェックポイント阻害剤の効果が得られなかった患者に対しては細胞障害性抗癌剤による単剤化学療法を行うことがあるが、奏効率 (ORR) は6-8.6%に過ぎず無増悪生存期間 (PFS) 2.7-3.4カ月であることが報告されており¹⁻⁴⁾、そ

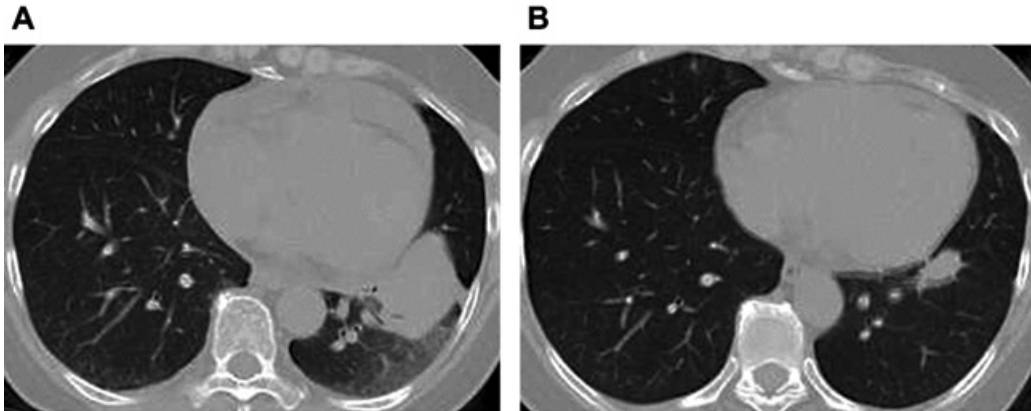


図1 ニボルマブ投与後のゲムシタビンによる化学療法の効果

A:ゲムシタビン投与前。左下葉の原発巣の増大と癌性心膜炎による心のう水の増加を認める。

B:ゲムシタビン4コース終了後。左下葉の原発巣の縮小と癌性心膜炎の改善を認める。

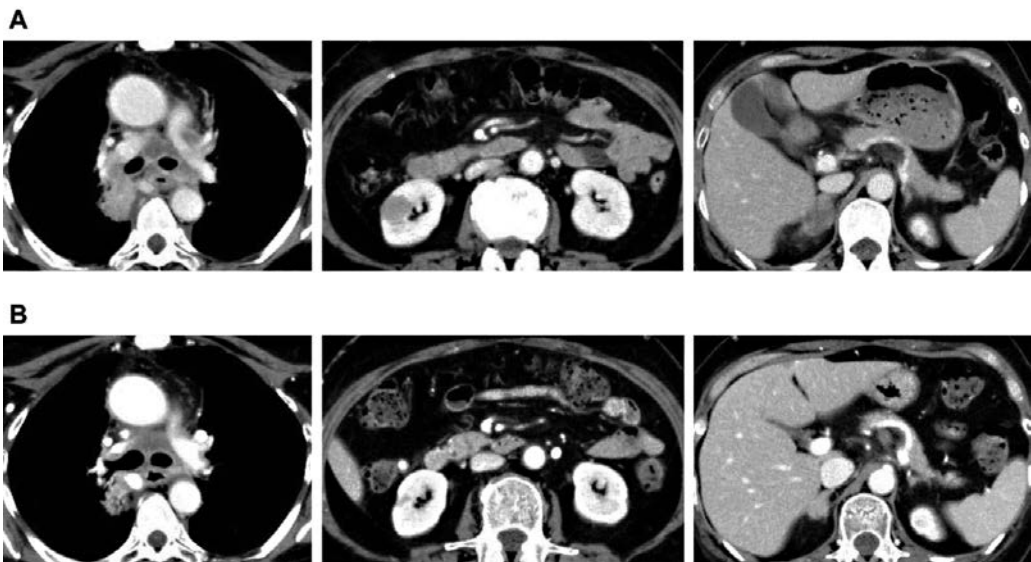


図2 ニボルマブ投与後のビノレルビンによる化学療法の効果

A:ビノレルビン投与前。縦隔リンパ節転移の増大、右腎転移、右副腎転移を認める。

B:ビノレルビン2コース終了後。縦隔リンパ節、右腎、右副腎転移の縮小を認める。

の毒性に比べ得られる効果は十分とはいえない状況である。本例でも初回化学療法として行ったシスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブがRECIST-PRであったが、それ以降の単剤化学療法はゲムシタビンとビノレルビン以外は奏功しなかった。ゲムシタビンとビノレルビンが奏功した理由として、どちらも免疫チェックポイント阻害

剤終了後に投与されている点や、その後の腫瘍の縮小率の高さやその効果の持続期間を考慮すると細胞障害性抗癌剤単独の効果ではなく免疫チェックポイント阻害剤との相乗効果が考えられた。免疫チェックポイント阻害剤投与後の細胞障害性抗癌剤による化学療法の効果についていくつかの後ろ向き研究が報告されている。それによると

ORR25-63%、PFS 4 – 6 カ月といずれの報告例でも細胞障害性抗癌剤のみの治療と比較して効果が高かったことが報告されている⁵⁻⁹⁾。Ogawaraらはニボルマブが無効であった症例で腫瘍内の制御性T細胞 (Treg) やT cell immunoglobulin and mucin domain-containing 3(TIM-3) 陽性細胞の発現が認められたことを報告しておりこれらの細胞の存在がニボルマブによる細胞障害性T細胞の活性化と腫瘍の縮小効果を妨げたのではないかと考察している。さらにその後の細胞障害性抗癌剤が奏功した機序については、細胞障害性抗癌剤によりTregが抑制されたことで、ニボルマブにより活性化された細胞障害性T細胞の機能が回復したためではないかと考察している¹⁰⁾。また、Parkらは細胞障害性抗癌剤により癌細胞の死滅から腫瘍抗原やdanger-associated molecular patterns (DAMPs) が放出されることと、その後の抗癌剤による抗原提示の強化や共刺激分子の発現のアップレギュレーション、PD-L1などの抑制性分子のダウンレギュレーションなどがCD 8陽性T細胞の活性化を促進し抗腫瘍効果を高めたのではないかと報告している⁹⁾。すなわちニボルマブ投与後の細胞障害性抗癌剤による化学療法は、免疫増強効果と抑制効果にそれぞれ影響を及ぼしそのバランスを改善することで抗腫瘍効果を得るのではないかと考えられた。本例でもこれらの要因により腫瘍の縮小が得られた可能性があるが、ニボルマブ投与終了後長期間経過して投与された細胞障害性抗癌剤はすべて無効であったことを考えると、Schvartsmanらの考察にあるように抗PD 1抗体への暴露によって誘発されたT細胞プールが増加している、もしくは抗PD 1抗体がまだ残存している時期に細胞障害性抗癌剤が投与されることが効果を得るうえで必要である可能性が示唆された⁷⁾。しかし、免疫チェックポイント阻害剤投与後の細胞障害性抗癌剤による治療が奏功しない症例もある。Ogawaraらはニボルマブ無効後に細胞障害性抗癌剤を投与した8例の後ろ向き研

究において、細胞障害性抗癌剤が無効であった群では、腫瘍内に浸潤した免疫細胞におけるPD-1発現が奏功群と比較して高かったと報告している。すなわち無効群では細胞障害性抗癌剤による相乗効果で抑制が解除されたにもかかわらず、細胞障害性T細胞の疲弊化が重度であったためニボルマブによる細胞障害性T細胞が活性化せず腫瘍の縮小につながらなかったと考察している⁵⁾。一般的に慢性的な腫瘍抗原の暴露によりT細胞が疲弊することが知られており、本例でも長い臨床経過を考慮するとその可能性はあったと考えるが、疲弊の程度が軽度であったことが治療に反応し抗腫瘍効果を認めた要因の一つであったとも考えられる。さらに本例では2度行われた放射線治療の影響もあるのではないかと考えた。放射線治療による免疫への影響として腫瘍の抗原特異的T細胞のプライミングや活性化の促進、内因性CD 8陽性T細胞やNK細胞の腫瘍内への移動の促進、腫瘍免疫環境や癌細胞表面抗原の調節効果などが報告されている¹¹⁾。免疫チェックポイント阻害薬の再投与について、Nikiらは初回治療で効果のあった例で再度効果を得られる可能性が高いことが報告している。さらに初回治療中の免疫関連有害事象の存在は免疫チェックポイント阻害薬の再チャレンジの有効性の予測因子となり得ると報告しており、再投与までの期間は3カ月以内が望ましいのではないかと報告している¹²⁾。初回治療で効果が認められなかった場合には通常ニボルマブが再投与されることはないが、最近悪性黒色腫に対して放射線治療後に再投与した際に腫瘍の縮小が得られた症例が報告されている^{13,14)}。これらは無効であったはずのニボルマブの効果が放射線治療により改善することを示唆している。Nikiらの報告の中でも初回治療で無効であったものの再投与で有効であった症例があり、再投与前に放射線治療を行っていることからそのアブスコパル効果による影響があったのではないかと考察している¹²⁾。本例でもニボルマブは無効であったがニボルマブと細胞

障害性抗癌剤の相乗効果に対して、2回の放射線治療が効果に影響した可能性はあると考えられた。

結 論

遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌において免疫チェックポイント阻害剤が無効でもその後の細胞障害性抗癌剤が奏功することがある。その場合異なる細胞障害性抗癌剤でも同様の効果が期待できる可能性があり、特にその前に放射線治療が行われていた場合は免疫チェックポイントの再投与も検討してもよいと考えられた。

本例は第109回日本呼吸器学会東北地方会・第139回日本結核病学会東北支部学会（2019年9月14日）において発表した。

文 献

- 1) Girard N, et al : Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: Identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol* 4(12):1544-1549, 2009
- 2) Geng ZY, et al: Third-line therapy in advanced non-small cell lung cancer. *JBUON* 18(4):899-907, 2013
- 3) Lee DH, et al: Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 16(4):1307-1314, 2010
- 4) Jiang J et al: Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 50(4):582-588,2011
- 5) Ogawara D, et al: Presence of few PD-1-expressing tumor-infiltrating immune cells is a potential predictor of improved response to salvage chemotherapy following nivolumab for non-small cell lung cancer: An exploratory case series. *Thorac Cancer* 9(10):1305-1311,2018
- 6) Leger PD, et al: Response to salvage chemotherapy following exposure to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 35(15 Suppl):abstract 9084,2017
- 7) Schwartsman G, et al: Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 112:90-5,2017
- 8) Grigg C, et al: Clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy after immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 35(15 Suppl):abstract 9082,2017
- 9) Park SE, et al: Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 13(1):106-111,2018
- 10) Ogawara D, et al: Remarkable response of nivolumab-refractory lung cancer to salvage chemotherapy. *Thorac Cancer* 9(1): 175-180,2018
- 11) Wall T, et al: Radiation effects on antitumor immune response: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol* doi 10: 1758834017742575,2018
- 12) Niki M, et al: Immune checkpoint inhibitor re-challenge in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Oncotarget 9(64):32298-32304,2018

13) Kato J, et al: Successful rechallenge with nivolumab therapy after radiotherapy in mucosal melanoma. J Dermatol 46(2):e72-e73,2018

14) Kasuya A, et al: Case of renal metastasis of melanoma successfully controlled by a combination therapy of nivolumab and radiation. J Dermatol 45(9):e246-e247,2018

荘内病院脳神経外科の50年

佐藤 和彦

鶴岡市立荘内病院 脳神経外科

要 約

1968年（昭和43年）11月、荘内病院に脳神経外科が開設されて昨年で50年になったが、この機会に荘内病院脳神経外科の50年について総括をした。1999年に一度、荘内病院脳神経外科の30年について総括したが、その後の20年で脳卒中治療ガイドラインを初めとした各種ガイドラインの制定・改定、介護保険の開始、脳梗塞超急性期のtPA血栓溶解療法、脳血管内手術の確立、さらに「脳卒中・循環器病対策基本法」の成立などがあり。社会にあっては高齢化が進行し人口減少社会となった。この間、鶴岡地区では荘内病院を中心に、「超急性期脳卒中パス」や「脳卒中地域連携ITパス」を導入して一定の効果をみてきた。今後は「脳卒中・循環器病対策基本法」を受けADLや終末期を見据えた、循環器科医や、かかりつけ医、介護との連携が重要になると考える。

Key words : 脳血管内手術、超急性期脳卒中パス、脳卒中地域連携ITパス

はじめに

1968年（昭和43年）11月、荘内病院に脳神経外科が開設されて昨年で50年になったが、この機会に荘内病院脳神経外科の50年について総括をしたと考えた。

1999年、荘内病院医誌第10巻に「荘内病院脳神経外科の30年」と題して寄稿したが、脳神経外科開設当時から残る資料は手術台帳のみであったため、実質的には30年間の手術分析であった。1999年からの20年間では、2004年に脳卒中治療ガイドライン第一版が出版されエビデンスが重視されるようになった。2005年には介護保険が始まり、2005年10月から発症3時間以内の脳梗塞に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクチバー

ター（tPA）静注による血栓溶解療法（以下、tPA血栓溶解療法）がアメリカから9年遅れて開始され、脳卒中における超急性期治療の重要性が改めて認知された。

その機会に当院では救急隊と協力して「超急性期脳卒中パス」を開始した。さらに2008年、鶴岡地区医師会の先生達と共同して「鶴岡地区脳卒中地域連携ITパス」を作成し、生活期まで続くデータベースを皆で入力し、脳卒中の再発予防と日常生活動作（ADL）の低下予防に取り組んできた。同じ2008年、荘内病院に神経内科医が赴任し脳卒中チームに加わってくれた。今回の分析では、手術に関する分析と、その後に進めてきたこれら脳卒中パスについても紹介したい。

方 法

〈脳神経外科手術について〉

前回は1998年10月までの分析だったが今回、1998年から2018年までを年毎に集計し、開設年1968年11月からの2ヶ月は1969年に加えて5年ごとに分析した。

この20年で最も大きな変化は脳血管内手術が始まったことで、くも膜下出血や内頸動脈狭窄症などが血管内手術でも治療できるようになった。新たに始まった脳血管内手術について分析し、開創術と血管内手術に分かれる脳動脈瘤と頸部内頸動脈狭窄症について、開創術数と血管内手術数の推移を分析した。

前回の1999年は台帳から手術を以下の11種類に分類し、手術数の変化を分析していた。

- ① 脳動脈瘤と脳動静脈奇形（AVM）に対する手術
- ② 脳・脊髄腫瘍の摘出術
- ③ 水頭症手術（脳室ドレナージと髄液シャント術）
- ④ 脳内出血に対する血腫除去術
- ⑤ 頭部外傷に対する手術
- ⑥ 慢性硬膜下血腫に対する手術
- ⑦ 頭蓋形成術
- ⑧ 血行再建術（バイパス術と頸動脈内膜剥離術）
- ⑨ 神経痛に対する神経切断術
- ⑩ 神経減圧術（顔面痙攣と三叉神経痛）
- ⑪ その他

その後の20年で最も大きな変化は脳血管内手術が始まったことだが、後頭蓋窩の破裂脳動脈瘤などは脳血管内手術の良い適応である。2019年時点で庄内地域で脳血管内手術が可能な施設は当院だけなので、酒田・飽海地域からも患者が転送されてくる。そのため以前の分析とは診療圏が少し異なっている可能性がある。今回は以下の(1)–(13)に分類した。脳動脈瘤はくも膜下出血（SAH）を

発症した(2)破裂脳動脈瘤と、SAHを起こしていない(3)未破裂脳動脈瘤に分類したが、開設当初の手術台帳からは破裂動脈瘤か未破裂動脈瘤か、急性期なのか慢性期なのか分からない場合が多い。CT設置が1979年（昭和54年）だが、破裂動脈瘤の慢性期治療が多かったと推定される。前回分類した頭蓋形成術はその他に入れ、バイパス術と頸動脈内膜剥離を分けて記載した。

- (1) 脳動脈瘤と脳動静脈奇形（AVM）に対する手術（前回①に対応）
- (2) 破裂脳動脈瘤（前回分析ではなし、(1)の細分類）
- (3) 未破裂脳動脈瘤（前回分析ではなし、(1)の細分類）
- (4) 脳腫瘍（前回②に対応）
- (5) 水頭症（前回③に対応）
- (6) 脳出血（前回④に対応）
- (7) 外傷（前回⑤に対応）
- (8) 慢性硬膜下血腫（前回⑥に対応）
- (9) バイパス手術（前回⑧の一部に対応）
- (10) 頸動脈内膜剥離術（前回⑧の一部に対応）
- (11) 神経切断／減圧術（前回の⑨⑩に対応、近年神経切断術は行っていない）
- (12) その他の開創術（前回の⑪に対応）
- (13) 脳血管内手術（前回分析ではなし）

〈超急性期脳卒中パスについて〉

時間を節約するため救急隊が脳卒中を疑った場合、現場で発症時刻を確認して、当院救急センターに連絡し、患者搬入前に脳卒中専門医（脳卒中チーム）に連絡し、パスに従って迅速に患者評価を行い、適応のある方に必ずtPA血栓溶解療法が検討されるようにパスを作成した。脳出血や既往歴などで禁忌項目を発見すると誰でもパスを中止できるようにした。

〈鶴岡地区脳卒中地域連携ITパスについて〉

鶴岡地区医師会が主体となり、荘内病院に入院

した全脳卒中患者をIT化したデータベースに登録し、回復期病院だけでなく、かかりつけ医の生活期までITパスを繋げ、発症から5年間のデータベースを作成した。脳卒中の再発と日常生活動作(ADL)の低下を可視化して、速やかに医療・リハビリテーション・介護に繋げるようにした。月に1回、荘内病院で会合を持ち顔の見える関係を作り、医師会にデータマイニング委員会を設置しデータを分析し結果を冊子にして地域だけでなく山形県や厚労省にも配布した。

結 果

〈脳神経外科手術について〉

【表1】は前回の分析に習って、1998年以降の各手術数を示している¹⁾。前回は1998年10月までとしたため、今回は1998年を含めた21年間の記録で2000年から脳血管内手術が加わっている。各手術で数が多いところを網掛けで示したが総手術、脳動脈瘤手術は減少傾向にある。詳細は【表3】の5年毎の手術内容で分析した。この中で脳動脈瘤は脳神経外科の主要な手術対象だが脳血管内手術でも治療するためこの表の数字が動脈瘤の全手術数ではない。

【表2】は、2000年に始まった脳血管内手術内容の年次推移と、5年毎の推移をしめす。どの施設でも同じだろうが、当初は主幹動脈閉塞に対する局所線溶療法が主で、本格的に治療を始めたのは2003年以降である。その後破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤、頸部内頸動脈狭窄症に対する手術が増加した。近年は頸部内頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術(CAS)は少し減り、主幹動脈閉塞に対する急性期血栓回収術が増加している。5年毎の分析でも同様のことが言える。

【表3】は荘内病院脳神経外科50年の手術内容を5年毎に、1期-10期としたものだが【表1】と異なり脳動脈瘤について脳血管内手術を行った場合も含めている。つまり破裂脳動脈瘤も未破裂

動脈瘤の場合も、開頭術と血管内手術を合わせた数字が記載してある。開設当初の手術台帳からは破裂動脈瘤か未破裂動脈瘤か分からない場合が多いのはやむを得ない。当初は外傷と痛みに対する神経切断術が多い。その後脳出血手術が増加し、昭和51年に手術が100件を超えているが、CT導入が1979年(昭和54年)であることを思うと大変な苦労が偲ばれる。CTが導入された3期以降は脳腫瘍が増加したが、最近では原発性脳腫瘍を大学病院に依頼することが多く減少してきた。くも膜下出血は7-8期に多かったがその後減少、未破裂脳動脈瘤は8期以降同程度である。高齢化に伴って慢性硬膜下血腫と頸動脈内膜剥離術は増加、新しく始まった脳血管内手術は8期以降同程度で推移している。

【表4】は、脳動脈瘤と頸部内頸動脈狭窄症について、開創術数と血管内手術数の年次推移と5年毎の推移をしめした。動脈瘤については破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤で、開頭術と脳血管内手術に分けて記載し、それぞれの計と、その合計を記載した。やはりくも膜下出血の手術は減少傾向であり、未破裂脳動脈瘤は同程度だが、動脈瘤全体では減少傾向である。頸部内頸動脈狭窄症については当初、頸動脈ステント留置術(CAS)を多く行ったが、その後、頸動脈内膜剥離術(CEA)の効果が目に見え、CASも適応を厳密にして選択されている。

〈超急性期脳卒中パスについて〉

超急性期脳卒中パスの導入によって庄内南部地域の急性期脳卒中は当院に集約された。

山形県脳卒中登録に比べて当院では脳梗塞患者のtPA血栓溶解療法の施行率が高い²⁾。

脳梗塞以外の患者も混じるため脳卒中チームの呼び出しに対するtPA血栓溶解療法の施行率は高くないが、これらも脳疾患である可能性が高く無駄な呼び出しとは言えないし、パスが中止されて

もそれまでの一連の活動はtPA血栓溶解療法の良い訓練になる。

〈鶴岡地区脳卒中地域連携ITパスについて〉

当初は回復期病院に情報をつなぐための地域連携パスであり、登録をしないとリハビリ転院が大幅に遅れるため当院に入院した全脳卒中患者が登録された。さらに生活期までITでつながることでデータベースへの入力が無駄にならないため早期入力が進み、荘内病院の在院日数は他の地域に比べて短いことが分かった。脳卒中を荘内病院に集中させたため当院で登録された脳卒中が、ほぼ庄内南部地域での脳卒中となるため、地域での発症数、再発率、院内死亡率などが診療科の垣根を越えて明らかになった³⁾。データの悉皆性を高めるために、脳神経外科と神経内科では年に1回、病院で画像診断とADLの評価、内服薬の確認などを行っている。生活期での再発やADLの変化も分析できるようになり、比較的若い年齢層では血圧を130/—mmHg以下にコントロールされた群の再発率が低いこと、ITパスに連携した方が、ITパスに連携できなかった場合よりも再発率が少ないことなどが分かってきた⁴⁾。

考 察

1968年（昭和43年）11月に、泉谷浩先生が赴任され荘内病院に脳神経外科が開設された。

筆者は1990年（平成2年）に赴任して約30年になるため、前回の30年の分析は赴任後10年弱の時点で荘内病院脳神経外科の歴史を振り返る意味があった。その後の20年で脳血管内手術が始まり、くも膜下出血については開頭手術よりも良好な成績が報告されている⁵⁾。そのため、国内でも大規模施設では脳血管内手術の比率が高まっている。しかし地方では症例数が少ないため脳血管内手術の備品を常備することは容易でなく限界があると思われ、当院も脳血管内手術は開頭手術の半分以

下にとどまっている。脳血管内手術でも、脳血管閉塞を伴う脳梗塞に対する血栓回収療法は非常に緊急性が高く、治療の為の機器は業者の御厚意で病院に保管して頂いている。脳血管内治療学会も血栓回収療法の国内での均てん化を重要なテーマとして掲げており、脳血管内治療専門医が居ない酒田地区との連携を強化している。

超急性期脳卒中パスと鶴岡地区脳卒中地域連携ITパスは一定の成果を上げてきたと考えており、超急性期脳卒中パスについては血栓回収療法を念頭に24時間までの時間延長と、適応年齢の拡大（現在90才まで）を図っているがADL等を加味した更なる検討が必要と考えている。脳卒中地域連携ITパスは既に内科も含んだ全年齢に適応されているが酒田地域との連携について検討されている。

2018年、「脳卒中・循環器病対策基本法」が成立し、循環器科や、ADLや終末期を見据えた介護との連携や、意識の共有が求められると考えている。

謝 辞

脳血管内手術の御指導を頂いた江面正幸先生、業者の皆様にご礼申し上げます。

2008年から一緒に病棟をもち脳卒中チームに加わって頂いた神経内科、丸谷宏先生に感謝いたします。また、2018年11月10日、荘内病院脳神経外科開設50周年記念式典に104名の方々に御参列をいただきました、この場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) 佐藤和彦：荘内病院脳神経外科の30年。鶴岡荘内病院医誌 10：31-35, 1999
- 2) 佐藤和彦, 遠藤広和, 他：救急隊からの通報で救急センター看護師が開始する急性期脳卒中

- パス. 日本クリニカルパス学会誌20(1):15-21, 2018
- 3) 三浦一郎, 丸谷宏, 他: 維持期施設における脳卒中地域連携電子化パスの運用とデータ解析. 日本クリニカルパス学会誌 14(1):45-48,2012
- 4) 丸谷宏, 佐藤和彦, 他: 医療と介護の融合を支える新たな脳卒中地域連携ICTパスの取り組み. 日本クリニカルパス学会誌 (投稿中)
- 5) Molyneux AJ, Kerr RS, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizer, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet 366:809-817, 2005

表 1 1998年（平成10年）以降の手術件数

西暦 (下2桁)	和暦 (平成)	総 計	A V M + 動脈瘤	破 裂 脳 動脈瘤	未 破 裂 動脈瘤	脳 腫 瘍	水 頭 症	脳 出 血	外 傷	慢 性 硬 膜 下 血腫	バ イ パ ス 術	頸 動脈内 膜剥離	神 経 減 圧 術	そ の 他	開 創 手 術 計	血 管 内 手 術
98	10	135	35	31	4	12	27	6	5	29	1	0	0	20	135	0
99	11	131	36	28	6	10	37	6	4	26	1	0	0	11	131	0
00	12	168	41	38	3	5	50	8	6	37	1	0	0	16	163	5
01	13	162	43	36	5	4	45	8	12	19	0	0	1	26	158	4
02	14	165	38	28	8	8	51	12	9	24	0	0	0	17	159	6
03	15	189	48	34	13	12	38	15	14	40	0	1	0	17	185	4
04	16	151	48	34	13	10	40	8	9	26	0	1	0	17	146	5
05	17	159	36	30	5	15	30	5	4	43	0	2	1	17	153	6
06	18	125	31	26	3	6	15	8	5	39	0	0	4	1	107	18
07	19	170	28	22	5	9	34	6	8	42	1	1	4	8	141	29
08	20	142	28	25	2	2	24	5	11	35	2	1	2	6	116	26
09	21	125	25	19	5	3	12	3	2	36	1	0	1	10	96	29
10	22	139	25	18	6	2	20	7	5	46	0	1	1	11	118	21
11	23	122	16	13	3	4	13	4	6	36	2	0	0	15	96	26
12	24	135	21	17	3	4	26	5	8	38	0	4	0	10	116	19
13	25	164	23	17	6	6	31	4	6	46	0	7	1	18	142	22
14	26	126	25	19	5	6	21	4	8	34	0	5	3	8	114	12
15	27	96	20	15	4	2	14	5	2	28	0	2	2	5	79	17
16	28	116	20	14	6	2	18	5	8	36	0	1	0	5	95	21
17	29	114	20	16	2	4	18	1	4	36	0	1	0	4	88	26
18	30	127	19	9	8	5	16	9	2	46	0	5	0	2	104	23
網掛閾値		150	30	30	10	10	30	10	10	30	5	5	5	—	150	20

2000年から血管内手術が開始された

表2 血管内手術の内容 (CAS：頸動脈ステント留置術)

西暦 (年)	和暦 (平成)	局所 血栓 溶解	椎骨 動脈 解離	破裂 脳動 脈瘤	未破 裂動 脈瘤	硬膜 A V F	腫 瘍	血 管 攣 縮	C A S	血 栓 回 収	そ の 他	計
2000	12	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	5
2001	13	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	4
2002	14	3	0	2	0	0	1	0	0	0	0	6
2003	15	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	4
2004	16	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	5
2005	17	0	1	1	2	0	0	1	0	0	1	6
2006	18	0	0	10	6	0	0	0	1	1	0	18
2007	19	1	3	3	9	4	0	0	7	1	1	29
2008	20	1	0	9	7	1	0	0	7	1	0	26
2009	21	1	1	8	13	0	0	0	5	0	1	29
2010	22	0	0	9	7	1	0	0	4	0	0	21
2011	23	0	3	8	5	0	0	0	5	5	0	26
2012	24	0	3	7	2	1	0	0	3	3	0	19
2013	25	0	0	6	6	0	1	0	1	7	1	22
2014	26	0	1	2	3	1	1	0	0	4	0	12
2015	27	0	0	4	6	1	1	0	1	4	0	17
2016	28	0	0	8	11	0	0	0	0	2	0	21
2017	29	0	3	10	4	2	0	0	1	6	0	26
2018	30	0	2	5	3	2	1	0	3	7	0	23
網掛閾値		5										20
5年毎の血管内手術の内容												
2000-2003		9	2	3	0	1	2	1	1	0	0	19
2004-2008		2	4	24	27	6	0	1	13	3	2	84
2009-2013		1	7	38	33	2	1	0	18	15	2	117
2014-2018		0	6	27	27	6	3	0	5	23	2	99
網掛閾値		5	5	20	20	5	5	5	10	10	5	100

表 3 脳神経外科設置後 5 年ごとの手術内容

<1983年ころまでの脳動脈瘤は破裂か未破裂かの区別が不明確>

第何期 (5年毎)	西暦 (5年毎)	和暦 (開始年)	総 計	A V N + 動脈瘤	破 裂 脳 動脈瘤	未 破 裂 動脈瘤	脳 腫 瘍	水 頭 症	脳 出 血	外 傷	慢 性 硬 膜 下 血腫	バ イ パ ス 術	頸 動脈 内 膜 剥離	神 経 切 断 / 減 圧	そ の 他	血 管 内 手 術
1	1968-73	S43	156	1	1	0	13	17	0	47	13	0	0	27/	48	0
2	74-78	S49	514	91	?	?	29	117	47	70	38	2	0	23/	105	0
3	79-83	S54	702	123	87?	22?	69	173	75	59	42	25	2	21	113	0
4	84-88	S59	579	110	87	19	60	111	49	42	52	0	1	14	148	0
5	89-93	H 1	615	149	112	36	69	95	22	49	90	1	1	11	125	0
6	94-98	H 6	622	143	119	22	59	128	20	38	121	4	1	7	102	0
7	99-2003	H11	815	209	167	35	39	221	49	23	146	2	1	1	87	19
8	2004-08	H16	747	220	161	55	42	143	32	37	185	3	5	11	49	84
9	09-13	H21	685	179	122	56	19	102	23	27	202	3	12	3	63	117
10	14-19	H26	579	158	100	52	19	87	24	24	180	0	14	5	24	99
網掛閾値			700	200	150	50	50	200	40	40	150	10	10	10	—	50

CTは1979年（昭和54年）導入、MRIは1991年（平成3年）導入

破裂脳動脈瘤は減少傾向、慢性硬膜下血腫と頸動脈内膜剥離術は増加傾向

表4 脳動脈瘤と頸部内頸動脈狭窄症に対する、開創術と血管内手術の割合
(AN：動脈瘤、IVR：血管内手術、CEA：頸動脈内膜剥離術、CAS：頸動脈ステント留置術)

西暦 (年)	和暦 平成	破裂脳動脈瘤			未破裂動脈瘤			AN 計	頸部内頸動脈狭窄		
		開頭	IVR	計	開頭	IVR	計		CEA	CAS	計
2001	13	36	1	37	5	0	5	42	0	0	0
2002	14	28	2	30	8	0	8	38	0	0	0
2003	15	34	0	34	13	0	13	47	1	1	2
2004	16	34	1	35	13	3	16	51	1	0	1
2005	17	30	1	31	5	2	7	38	2	0	2
2006	18	26	10	36	3	6	9	45	0	1	1
2007	19	22	3	25	5	9	14	39	1	7	8
2008	20	25	9	34	2	7	9	43	1	5	6
2009	21	19	8	27	5	13	18	45	0	5	5
2010	22	18	9	27	6	7	13	40	1	4	5
2011	23	13	8	21	3	5	8	29	0	5	5
2012	24	17	7	24	3	2	5	29	4	3	7
2013	25	17	6	23	6	6	12	35	7	1	8
2014	26	19	2	21	5	3	8	27	5	0	5
2015	27	15	4	19	4	6	10	29	2	1	3
2016	28	14	8	22	6	11	17	39	1	0	1
2017	29	16	10	26	2	4	6	32	1	1	2
2018	30	9	5	14	8	3	11	25	5	3	8
網掛閾値		20	6	25	10	10	10	30	5	5	5
1999年から5年ごと											
1999-2003		164	3	167	35	0	29	202	1	1	2
2004-08		137	24	161	28	27	55	206	5	13	18
2009-13		84	38	122	23	33	56	178	12	18	30
2014-18		73	27	100	25	27	52	152	14	5	19
網掛閾値		100	30	150	30	30	50	200	10	10	20

SAHは減っている、SAHの血管内手術は増加傾向だがCLの半分以下、未破裂動脈瘤手術は不変
頸部内頸動脈狭窄症に対する手術は増加傾向、最近CASよりもCEAが増加

急性期脳梗塞に対するアルガトロバン高用量療法の経験

佐藤 和彦¹⁾ 山田 裕樹¹⁾
丸谷 宏²⁾ 遠藤 広和³⁾

- 1) 鶴岡市立荘内病院 脳神経外科
2) 同 神経内科
3) 日本海総合病院 脳神経外科

要 旨

脳梗塞に対する治療は、rt-PA血栓溶解療法や、主幹動脈閉塞に対する血管内治療など進歩しており、脳卒中治療ガイドラインでエビデンスが示されている。しかし、これらは発症からの時間や部位など適応が厳密なため治療が出来ないことも多い。アルガトロバン高用量療法は2010年頃から東北の1病院から発表されてきた治療法で、広く適応可能で安全性も高いとしている。追試されるべき報告と思われるが、rt-PA血栓溶解療法や血管内治療と同じ時期であったためか注目されることは少なかった。進行性脳卒中などの治療に難渋していた中でアルガトロバン高用量療法を知り、患者の同意のもとで治療を行い、安全性と有効性について検討した。特に安全性については問題があれば中断するとしていたが問題はなく、文献的にも安全な治療と考えられた。

Key words : 脳梗塞、rt-PA血栓溶解療法、進行性脳卒中、BAD、アルガトロバン高用量療法

はじめに

アルガトロバンは1996年にわが国で開発され、2004年3月、日本初の脳卒中治療ガイドラインで既に、発症48時間以内の脳血栓症に対してGrade Bで推奨されていた抗凝固療法である。しかし、慢性期治療では脳血栓症には抗血小板剤が推奨され、抗凝固療法が推奨されているのは心原性脳塞栓症である。

2005年11月、発症から3時間以内の脳梗塞に対して、組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA: アルテプラゼ) 静注による血栓溶解療法

(以後tPA療法) がアメリカから9年遅れて開始されたが、前年に発表された脳卒中治療ガイドライン2004の中で、脳梗塞急性期治療についてGrade Aで推奨されていたのは、まだ保険適応外のtPAとアスピリンのみであった。しかしアスピリンのNNT (number needed to treat: 一人の患者に治療効果を認めるために何人の治療が必要か) は3週間投与で111であり、2004年当時は有効な治療はなかったと言って良い。

tPA療法は有効性も高いが発症から時間が経過するほど出血性梗塞も増えるため多くの禁忌項目があり、1つでも禁忌項目があれば治療できない、また禁忌項目以外にも多くの慎重投与項目があっ

Some Experiences of High-dose Argatroban Therapy for Acute Ischemic Stroke
Kazuhiko SATO, Yuuki YAMADA, Hiroshi MARUYA, Hirokazu ENDO

て1つでも該当すると十分な説明と同意が必要とされる。許容時間は当初発症後3時間までとされていたが、2012年10月、静注血栓溶解療法適性治療指針第2版で4.5時間に延長され、2019年3月から起床時発症例を念頭に第3版が発表された。

このような中で2010年頃からアルガトロバンの全量を数時間で投与することで、脳血栓症だけでなく心原性脳塞栓症に対しても、安全で有効な治療ができると東北の1病院から報告された¹⁾⁻⁷⁾。tPAを投与できない患者や途中から進行する患者については有効な治療がなかったため患者家族に説明・同意をいただいた上でアルガトロバンを短時間に集中投与し、安全性と有効性について検討した。

脳梗塞に関する一般的事項について

▲脳梗塞の分類

脳梗塞は軽症の方から、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症に分類され前2者を合わせて脳血栓症といい、心原性脳塞栓症とは治療薬が異なる場合が多い。

▲進行性脳卒中について

様々な急性期治療を行っても、神経症状が悪化する脳卒中を進行性脳卒中と総称するが、発症後48時間以内の症状悪化は4-43%にみられるとされ、進行性脳卒中を来す脳梗塞は、主幹動脈狭窄、心原性脳塞栓症、分枝粥腫型梗塞(Branch atheromatous disease: BAD)が代表である。

▲BADについて

BADは穿通枝領域の梗塞だが、同じ穿通枝梗塞と比較的予後良好のラクナ梗塞とは異なり、穿通枝起始部の小粥腫による梗塞で、麻痺が治療に抵抗して進行しやすい。完成した梗塞巣がラクナより大きい主幹動脈の所見は乏しく、時に完全麻痺に進行するBADかラクナかを初診時に区別することは難しい。J-BAD registryやSTOP BAD研究などでも決定的な治療はない。tPAは無効で、アルガトロバン、エダラボン、シロスタゾー

ルなどの多剤併用治療が有望と報告された^{9),10)}。

▲出血性脳梗塞について

脳血管が閉塞すると血管も障害されるため、血流が再開すると出血して出血性脳梗塞を来すことがあり、特に心原性脳塞栓症でよく見られる。血行再開を期待する治療ではその頻度が増加する、tPA療法が認可されたNINDS研究でも36時間以内の頭蓋内出血率はプラシボ群3.2%に対してtPA投与群で10.6%と3倍以上増加しており、tPA療法で適応遵守を求められる大きな要因となった。

方 法

脳卒中治療ガイドライン2004は2009、2015と改訂され、2017年に2015追補が発表され主幹動脈(内頸動脈または中大脳動脈M1部)閉塞に対する脳血管内治療がGrade Aで推奨されるようになった。この間tPA療法はGrade Aで推奨され続けていたため、tPA療法の適応者はtPAを優先した。アルガトロバン高用量療法は石橋らの方法に準じて30mgを15分で投与後、30mgを20分×3回、30mgを30分×2回、30mgを60分と漸減し計210mg以下としたが、すでにアルガトロバンを投与して急速注入に切り替えた場合も含めた。方法は文書で提示説明し同意書を頂いて開始した。安全性と有効性の評価について、安全性は出血性変化が出現した場合は-、出血がない場合は+とし、有効性は症状が改善した場合や閉塞血管が翌日まで再開通した場合を+、症状改善や再開通がない場合を-、症状が改善したとは言えないが悪化しないことが評価しうると考えた場合は±とした。

症 例 提 示

【症例1】67M、BAD症例

心房細動、脳卒中歴あり、Warfarin内服中。2016/12/3具合が悪く救急車を呼んだが改善したと言いつつ来院せず。12/4夕方、呂律障害あり歩け

なくなったが40分くらいで改善。12/5朝食後、フラツキあり紹介で入院、PT-INR; 2.15。MRIで右放線冠梗塞ありMRA所見なし。エダラボン開始、Warfは継続。12/7左麻痺が進行、PT-INR:2.08、16:00アルガトロバン高用量療法開始、21:00には麻痺は改善。心房細動あるが今回は脳血栓症(BAD)。Warfarin服用中だが出血なく安全性+、BADの進行が停止しており有効性+。(図1、A,B)

【症例2】79F、BAD症例

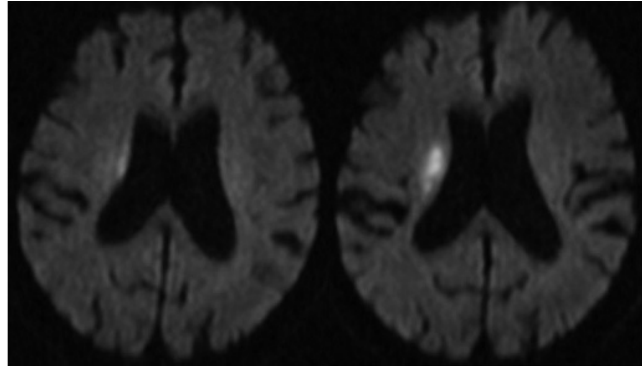
2019/12/11、7時起床時～右不全麻痺、MRIで左被殻に淡い梗塞 MRA は所見なし。パファリン 162mg内服し神経内科入院、エダラボン、アルガトロバン通常投与で治療開始。12/12、22時(39時間後)麻痺が進行し最終的に完全麻痺。12/13アルガトロバン30mgを急速注入したが、麻痺の改善なし。その後、VFあり、エダラボンとアルガトロバン中止。アスピリンとアルガトロバン使用中に急速投与したが出血なく安全性+、有効性-。(図1、C,D)

【症例3】57F、肺癌、中大脳動脈M1閉塞

2016/12/18、進行性肺癌患者、全失語、右全麻痺発症、NIHSS=16。MRIで左頭頂葉散在性塞栓MRAは左M1閉塞。エダラボン投与、発症50分後tPA開始、麻痺は一時的に改善したが再度悪化。tPA後6時間25分後にアルガトロバン高用量療法を行ったが再開通なし。担癌患者であり血管内手術は施行せず。tPA投与後だが出血なく安全性+、有効性-。(図2、A,B)

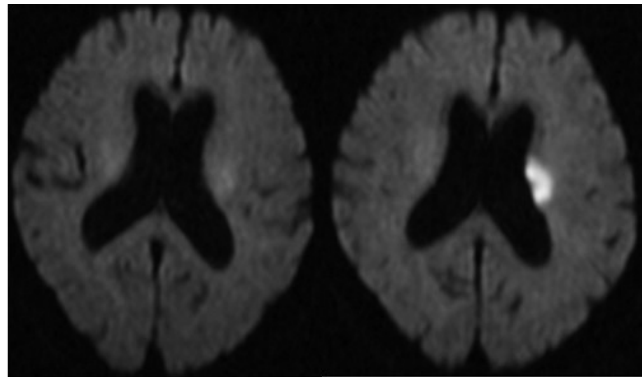
【症例4】84F、内頸動脈閉塞

2016/12/23 左片麻痺で最終未発症から4時間39分後搬入。JCS 10、中等度左片麻痺、NIHSS 15 心房細動あり、抗凝固剤ダビガトランの服用が不規則。MRI:右放線冠に淡い梗塞巣MRA:右内頸動脈が頸



A、【症例1】治療前

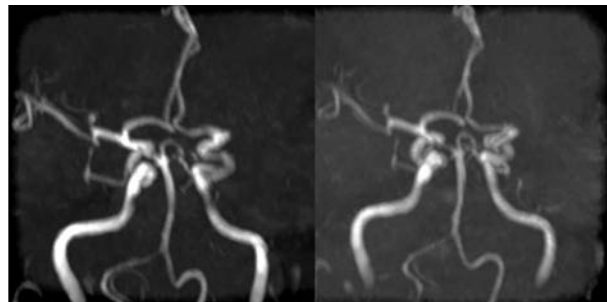
B、【症例1】治療後



C、【症例2】治療前

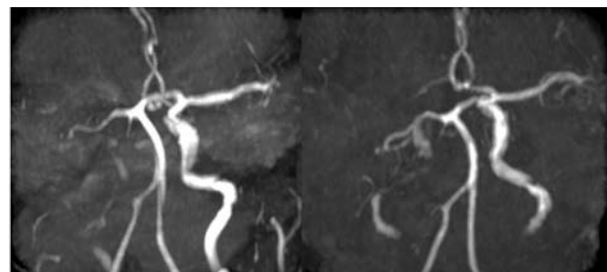
D、【症例2】治療後

図1 症例1 (A,B), 症例2 (C,D)



A、【症例3】治療前

B、【症例3】治療後



C、【症例4】治療前

D、【症例4】治療後

図2 症例3 (A,B), 症例4 (C,D)

部から描出なし。t-PAは時間的に適応外、高齢でのため血管内手術はせず。アルガトロバン高用量療法を施行（最終未発症—治療開始まで6時間22分）。翌日、右頸部内頸動脈閉塞と症状は不変。ダビガトランを服用していたが出血なく安全性+、有効性は-。(図2、C,D)

【症例5】72M、中大脳動脈分枝M2閉塞—再開通

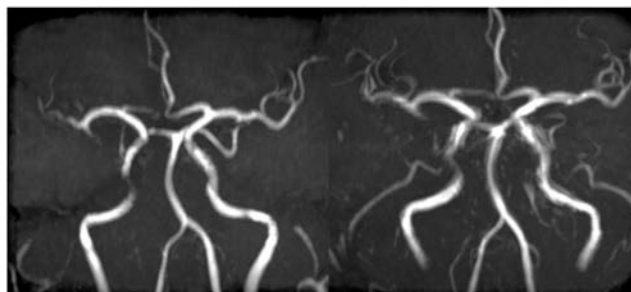
2016/12/25 20:30 左上肢脱力で発症したが就寝。12/26 早朝トイレで転倒し左片麻痺あり搬入。JCS 1 構音障害あり。顔面を含む上肢に強い左片麻痺、MRIで右島皮質～運動野に梗塞あり、MRAは右M2 描出不良。心房細動あり、t-PA は時間的に適応外。M2閉塞であるため血管内治療はせずアルガトロバン高用量療法施行。翌12/27 左上肢麻痺は改善。MRAで右M2 の描出改善。安全性+、有効性+。(図3、A,B)

【症例6】76F、穿通枝梗塞、BAD疑い

2016/12/24 起床時からの左上下肢脱力で発症、12/26 紹介受診。左下肢をひきずり歩行、上肢は挙上できるが握手不能、NIHSS：2と軽症。MRIは右放線冠～皮質梗塞、MRAは所見なし。最終未発症から約65時間経過、画像からBADへ進行を危惧しアルガトロバン高用量療法し症状進行なく経過。安全性+、有効性±。(図3、C,D)

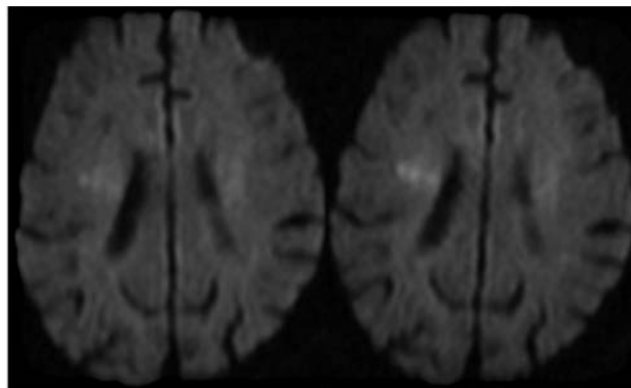
【症例7】73F、後大脳動脈狭窄

2016/12/28来院、前日から視野欠損、左後頭葉散在性梗塞、NIHSS:1、発症22時間でエダラボン開始、左後大脳動脈狭窄があり進行性脳卒中となく危険が高いと考えアルガトロバン高用量療法を施行、安全性+、有効性-。(図4、A,B,C)



A、【症例5】治療前

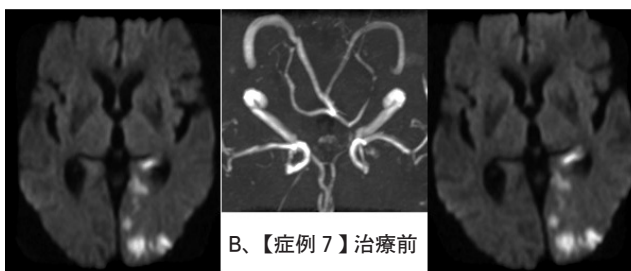
B、【症例5】治療後



C、【症例6】治療前

D、【症例6】治療後

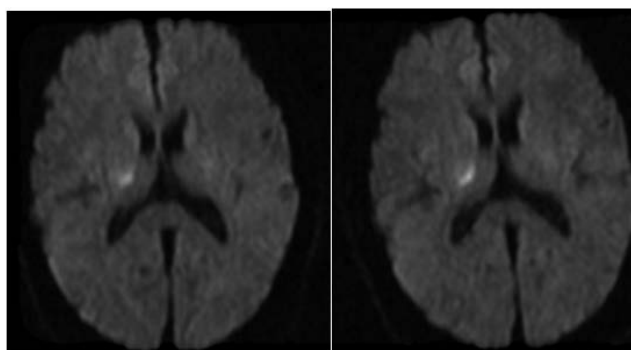
図3 症例5 (A,B), 症例6 (C,D)



A、【症例7】治療前

B、【症例7】治療前

C、【症例7】治療後

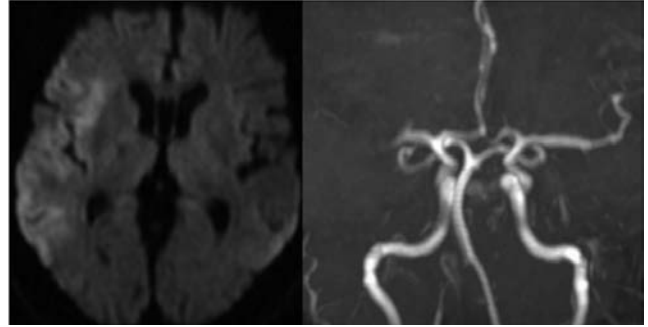


D、【症例8】治療前

E、【症例8】治療後

図4 症例7 (A,B,C), 症例8 (C,D)

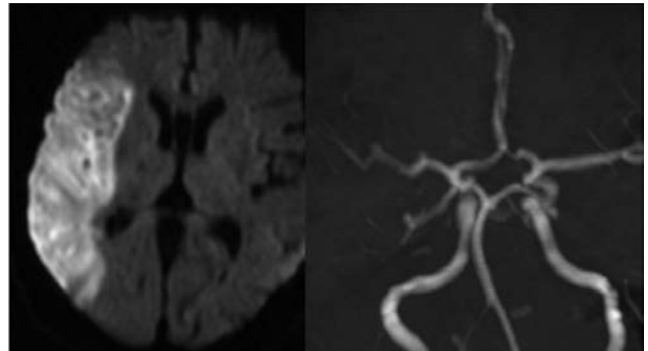
【症例8】62M、放線冠梗塞、BAD疑い
 2016/12/29 17時頃、左下肢の不全麻痺発症。12/30 紹介医を経てER 受診。歩行で可能でNIHSS: 1、MRIで右放線冠梗塞 MRA は異常なし。画像からBADの可能性あり、発症21時間でアルガトロバン高用量療法開始、症状進行なし、自宅退院。安全性+、有効性±。(図4、D,E)



A、【症例9】治療前

B、【症例9】治療前

【症例9】66M、中大脳動脈M1閉塞
 2019/5/3、脚がもつれて転倒、呂律障害で発症。搬送中に左麻痺は急速に改善。発症-来院1時間2分、洞調律、JCS1、NIHSS3 軽度左麻痺。MRIは右MC領域の広汎梗塞、MRAは右M1閉塞。tPA療法可能だが、急速改善、軽症で治療希望なし。アスピリン+シロスタゾール+クロピドグレルのTAPT、エダラボン、通常アルガトロバン開始。5/4、発症16時間20分後に麻痺進行、アルガトロバン高用量療法施行。麻痺軽減、MRAでM1は再開通。TAPT、エダラボン、通常アルガトロバン使用中だが出血なく安全性+、MCは再開通しており有効性+。(図5、A,B,C,D)

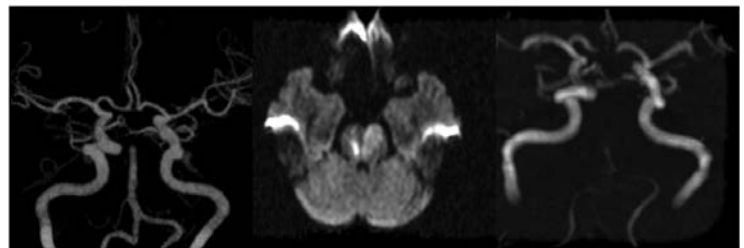


C、【症例9】治療後

D、【症例9】治療後

図5 症例9：治療前 (A,B)，治療後 (C,D)

【症例10】67F、脳底動脈 (BA) 閉塞、左麻痺進行
 2019/7/25、一過性の眩暈、口周囲のシビレ、左脱力発症。来院時は症状改善、NIHSS:0、MRAとCTAでBA閉塞+、エダラボンとアスピリン162mg開始。12時間後麻痺進行、MRIで左脳幹梗塞、BAの描出不良、アルガトロバン高用量療法開始、ウロキナーゼ(UK) 6万単位で局所線溶療法追加。UKも使用したが安全性+、症状不変、MRAで再開通ないがBA描出回復、有効性±。(図6、A,B,C,D,E,F)



A、初診時CAT、BA閉塞

B、進行時、左脳幹HI

C、進行時、BA描出不良



D、左VAD、BA閉塞

E、MC造影、UK動注

F、2日後MRA、閉塞+近位BA描出改善

図6 症例10

結 果

症例が2016年12月に集中しているのは、その頃に脳卒中チームでアルガトロバン高用量療法について議論したためであり、本来もっと早く検討すべきであった。併用した抗血栓薬としてWarfarinやtPA、ウロキナーゼ、複数の抗血小板剤が投与されている症例も含まれているが、出血性変化を起こした症例はなく安全性は高いと考えられた。tPA療法ではWarfarinが投与されているとPT-INR >1.7 では禁忌となるが、症例1はPT-INRが2.08であったが出血なく治療できた。tPA療法後24時間以内のアスピリンは脳出血を増やすため24時間以内の抗血栓治療は原則禁忌とされているが、症例3ではtPA療法後にアルガトロバン高用量療法を行ったが出血性変化はなかった。

有効性の評価は簡単ではない。血管閉塞と症状が改善すれば有効と言える（症例5、9）が、BADはMRAで所見がないため症状の進行が停止した場合（症例1）は有効と考える。一方でBADの進行を止められなかった症例2もある。症例6と症例8はBAD疑いで進行を予防するために使用し進行しなかったが、病初期にBADかラクナかの鑑別は難しく通常の治療でも進行しなかった可能性がある。症例3と症例4はそれぞれ中大脳動脈近位部閉塞と内頸動脈閉塞であり、担癌者、高齢を理由に血管内治療を躊躇したが、現在は血管内手術の適応も考えられ、アルガトロバン高用量療法の限界を示すものと考えられる。症例7は後大脳動脈狭窄による散在性梗塞に用い画像上は変化なかったが、完成梗塞にも安全に施行できた。症例9はMRIで広汎な梗塞がありM1閉塞にもかかわらず症状が急速に改善、軽症化したことが慎重投与項目となり、治療の同意が得られずtPA療法を行わなかった。症状悪化時には発症から時間が経過しておりアルガトロバン高用量療法を選択したが、もともと軽症が除外項目から慎重投与項目になったのはこのような症例が念頭にあったは

ずであり、もっと強くtPA療法を説得すべきであったと考えられた。しかし、アルガトロバン高用量療法により独歩転院できたと考えており、出血が多いtPA療法や血管内血栓回収療法の方が予後良好だったとは言えない。症例10は脳底動脈閉塞があり12時間後に麻痺が進行しアルガトロバン高用量療法開始、ウロキナーゼ（UK）6万単位で局所線溶療法追加。UKも使用したが出血なく安全性+。この時点で血管内治療もあり得たが再開しても麻痺の改善にはつながらないと判断した。

考 察

▲アルガトロバンについて

アルガトロバンは20年以上前に本邦で開発された抗トロンビン薬で血液凝固の最終段階を可逆的に抑制する。脳梗塞への適応は心原性脳塞栓症を除くとされているが、心原性脳塞栓症で出血性脳梗塞が多いため危険だろうという理論的推測により適応除外されたものである¹⁾。理論的推測の問題は脳出血に対してニカルジピンが欧米では推奨され日本では長く禁忌だったことでも見られる。特に皮質梗塞に有効と標記されているが穿通枝梗塞に対してもオザグレールよりも有効との報告がある。アルガトロバンの投与方法について急性期脳血栓症に推奨される使用法は2日間60mgを持続投与、その後5日間10mgを1日2回、計220mgを投与するものだが、アルガトロバンの半減期は15-30分と短く¹⁾、間欠投与になる3日目に進行が多いという報告がある。

アルガトロバンの先発品は2011年ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II型患者の血液透析への適応が追加されたが、その投与量は10mgを回路内に静注後、5-40mg/時で維持するというもので、脳梗塞における2.5mg/時に比べて10倍以上の大量であり、犬を用いた動物実験では人で60mg相当量を50mg/分で注入しても安全性に問題がなかった⁴⁾。

表1 症例一覽

症例番号	入院日	治療日	年齢	性別	安全性	有効性	他の抗血栓薬	安全性、有効性の考察
1	2016/12/1	2日後	67	M	+	+	Warf	入院2日後に麻痺進行BAD、進行止まった
2	2016/12/11	2日後	79	F	+	-	アルガトロバン	入院翌日に麻痺進行BAD 麻痺改善-、出血-
3	2016/12/18	当日	57	F	+	-	tPA	進行肺癌、右麻痺、左MI閉塞 tPAで麻痺は一時改善のみ 再開通-、改善-、出血-
4	2016/12/25	当日	84	F	+	-	ダビガトラン	Af+, 右IC閉塞、右CCA蛇行、 再開通-、出血-
5	2016/12/26	当日	72	M	+	+	-	右M2閉塞、tPA適応外 NIHSS10、改善+、再開通+
6	2016/12/26	当日	76	F	+	±	-	右MC皮質下梗塞、BAD? 65hr後治療開始、不変
7	2016/12/28	当日	73	F	+	-	-	左後頭葉梗塞。NIHSS:1 発症22時間で開始、不変
8	2016/12/30	当日	62	M	+	±	-	右穿通枝梗塞、BAD? 発症21時間で開始、不変
9	2019/5/4	翌日	66	M	+	+	TAPT、 アルガトロバン	左麻痺、広汎梗塞右MI閉塞 軽症だったが、麻痺が進行
10	2019/7/25	翌日	67	F	+	±	アスピリン ウロキナーゼ	左麻痺が進行、BA閉塞 再開通±、症状改善-

▲アルガトロバン高用量療法

石橋らは高用量療法で閉塞血管が安全に再開通することを報告している。強力な抗凝固作用はあるが血栓溶解作用のないアルガトロバンで血管が再開通する理由としてトロンピンを完全に抑制するとトロンピンが抑制していた内因性血栓溶解が活性化されて血栓溶解が起きると考察している⁴⁾。脳血栓症だけでなく心原性脳塞栓症にも適応でき、適切な量と時間が必要で中途半端な投与はむしろ危険だとしている⁶⁾。アルガトロバンはトロンピンによる血管内皮傷害も抑制するため出血性梗塞が減り、そこがtPA療法との違いでアルガトロバンの併用はtPAの弱点を補うと考察している⁵⁾。

▲安全性・有効性について

石橋らは2008年にアルガトロバン高用量療法で治療した心原性脳塞栓症を含む221例で、発症か

ら90分から2日目に150-330mgを投与し出血がなかったと報告している¹⁾。その他にも、アルガトロバン10mgを静注しその後持続投与したり、180mgを135分で投与して有効だったという報告がある⁸⁾。2017年に発表されたARTSS-2試験でtPAとアルガトロバンの併用効果がtPA単独群と比較された。アルガトロバンの投与方法はまず、100 µg/kgを注射したあと48時間APTTを目安に持続注射を行うもので(目標APTT: 低用量では前値の1.75倍、高用量群では2.25倍) 90例が登録された。その結果、症候性頭蓋内出血の頻度は上昇せず、mRS 0-1の頻度はアルガトロバン高用量群で32%、低用量群で30%、tPA単独群で21%と、tPAとアルガトロバンの併用は出血を増やさず転帰改善効果を有する可能性が示された¹¹⁾。私達の少ない経験でも出血はなく出血性変化が起こ

る以前の短期大量投与は半減期の短さもあり安全で、少なくともtPAや血管内治療が適応にならない場合には期待できる治療だと考えている。

▲アルガトロバン高用量療法の適応について
脳梗塞の治療は進歩しており有効性が確立している治療が優先されるべきである。しかし血栓溶解療法の適応外症例、血管内治療のエビデンスがないM2以遠や前大脳動脈などの血管、入院以降に悪化するBADや進行性脳卒中、24時間以降に来院した症例など未解決の問題も多い。血管内治療は出来ない病院もあり、たとえ出来てもマンパワー不足で常時迅速に治療出来るとは限らない。そのような場合に可能性のある治療であると考える。

文 献

- 1) 石橋浩明, 織笠俊樹, 他: アルガトロバン高用量療法の有効性について. Ther Res 31:415-20,2010
- 2) 石橋浩明, 織笠俊樹, 他: アルガトロバン超高用量療法で歩行可能となった左内頸動脈閉塞症の1例. Ther Res 31:6003-8,2010
- 3) 石橋浩明, 小原智子, 他: 発症2日後にアルガトロバン超高用量療法を施行し完治した脳塞栓症の1例. Ther Res 31:735-739,2010
- 4) 石橋浩明, 名取達憲, 他: アルガトロバン高用量療法の脳血管再開通メカニズムについて. 最新医学 66:2024-2031,2011
- 5) 石橋浩明, 小原智子, 他: 脳梗塞の血管再開通における適切なアルガトロバン量についての検討. 診断と治療 101:485-492,2013
- 6) 石橋浩明, 小原智子, 他: アルガトロバン高用量療法における血管再開通メカニズムの仮説を実証したと考えられた脳梗塞の1例. 診断と治療101:1745-1749,2013
- 7) Hiroaki Ishibashi, Mizuho Koide, et al: High-dose Argatroban Therapy for Stroke: Novel Treatment for Delayed Treatment and the Recanalization Mechanism. J. Stroke and Cerebrovascular Disease. 22:656-660, 2013
- 8) 武田英孝, 高木誠, 他: BADをどう治療するか. 臨床神経 50:921-924,2010
- 9) 尾畑十善, 三島崇靖, 他: Branch atheromatous disease (BAD) 急性期治療におけるエダラボンの有効性. 臨床と研究 91:1122-1126,2014
- 10) 石橋章:急性期虚血性脳卒中に対して高用量アルガトロバン療法を施行した1例. 最新医学 66:133-135,2011
- 11) Barreto AD, Ford GA, et al: Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2(Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). Stroke 48: 1608-16, 2017