

に条件を変えた動物実験でこれらの組み合わせによる新しい脳血管内治療方法を開発することが肝要である。

E. 結論

局所線溶療法を補完ないし置換しうる脳血管内治療法として、LILJ は有望な方法であり、更に血管内治療に応用する方法を改良することにより、現在かかえる局所線溶療法の限界を克服できるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表：

1) 高橋 明：[脳梗塞の治療－急性期治療の進歩] 血栓溶解療法、日本医師会雑誌 133:637-642, 2005

2) 江面正幸、松本康史、高橋 明：脳血管内治療と t-PA 治療の選択、Mebio 23: 58-63, 2006

3) 江面正幸、松本康史、高橋 明：t-PA 静注療法か局所線溶療法か、Medicina 43: 280-282, 2006

2. 学会発表：

Takahashi A: Acute local fibrinolysis for MCA embolism · Including MELT Japan ongoing results -, 13th WFNS meeting at Marakesh, 2005.06.24

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：カテーテルについて出願中である。

2. 実用新案登録：カテーテルおよび関連デバイスについて出願中である。

3. その他：特になし

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)
分担研究報告書

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

分担研究者 滝 和郎 三重大学 医学部 脳神経外科学 教授

研究要旨

局所線溶療法の術前検査の標準化 多施設共同試験

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する血栓用溶解剤を用いた動注法による局所線溶療法の有用性に関しては、いまだ質の高いエビデンスは存在せず、その有用性と安全性を検証することが急務となっている。本邦において超急性期線溶療法と一般的治療法を対照として多施設共同大規模ランダム化比較試験を行うにあたり、線溶療法の適応基準の標準化を行う必要がある。これは、手技に伴う出血性合併症の発生を極力抑えて安全性を確保すると共に、治療によって少しでも患者の Quality of Life を向上させるために、極めて重要である。本邦における各地の医療施設の現状(検査機器、専門医師などの対応)を鑑み、最善の術前検査のプロトコールを作成する。

B. 研究方法

本邦においてこれまで独自の基準において超急性期線溶療法を行ってきた施設あるいは、各地の脳血管障害受け入れ救急施設を選択し、それら施設へのアンケート結果をもとに、本邦における超急性期線溶療法の実態を把握すると共に、それら施設の各種検査機器の種別、機能、精度を把握する。放射線科専門医、神経内科専門医、内科専門医、脳神経外科専門医により、術前検査の種別とその検査基準(画像検査においてはその機種と撮影条件、血液・生化学検査においては検査項目、臨床症状に関しては他覚的第三者評価)について策定する。

(倫理面への配慮)

術前の評価を行うにあたっては、従来の一般的治療を行う場合以上に、患者の肉体的負担、侵襲が及ばないようにする。

C. 研究結果

各施設へのアンケート調査結果、各分野の専門家

の意見を総合すると共に、現時点での文献的裏付けを考慮して、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験」を行うための、術前検査の標準化を行った。すなわち、画像所見における虚血変化については厳密な撮影条件を満たした CT 検査での評価とした。これは、本邦において、一般の医療施設に広く設置され、24 時間緊急対応が可能な検査機器として一般的であるためである。適応としては、「まったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化(島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値の僅かな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認めるもの」とした。神経学的評価基準としては、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を用いた第三者評価とした。これは、虚血性脳血管障害患者の症状評価に広く用いられているスケールにて、第三者の神経内科専門医による評価を行うことで画一化できるためである。適応としては NIHSS が 5 点以上で 22 点以下とした。血液・生化学検査においても、一般的治療および線溶療法の双方において治療上必要な項目を選定し、基準値を各々で設定することにより合併症を予防することを第一とした。

D. 考察

本邦においては、これまで、脳血管内治療を早くから積極的に取り入れている施設において、独自の適応において急性期線溶療法が行われていたが、今回の術前検査の標準化作業を行うことにより、一定基準を設けることが可能となった。それらをもとに、全国共通の基準をもとにしたランダム化試験が可能になると共に、手技に基づく合併症を極力抑えることが出来るものと考えられた。

E. 結論

本邦での超急性期局所線溶療法に関する、質の

高い多施設共同ランダム化試験の実施が可能となり、本邦発の EBM を確立するための術前検査の標準化を行うことが出来た。tPA 静注療法が認可され本研究は一旦終了となるが、MELT Japan II として新たな共同試験が検討されており、術前検査として、特に MRI での評価方法を中心に、改訂や修正を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表:なし
2. 学会発表:なし(ただし、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験(MELT-Japan)」のホームページには研究者向けページにて術前検査のプロトコルを公開済みである)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

（分担）研究報告書

「超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験」

分担研究者 根本 繁

研究要旨 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法 of 臨床研究が、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験として、症例割付が統計的に問題なく遂行されているか、また安全性について有害事象が問題となるか検証を行った。その結果、症例登録後の割付は順調に実施されており、安全性についても問題ないことが判明した。

A. 研究目的

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法 of 臨床研究が最終段階を迎え、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験としてのデータを出すに至るまでの、症例割付および研究の遂行における安全性を調べる。

B. 研究方法

大学医療情報ネットワークの on-line ネットワークで割付けを行い、この割付に従って実施された治療の結果を、治療群、対照群の間で、症例数、性別、年齢、神経学的所見 (NIHSS)、CT 所見、閉塞部位について、比較検討し、報告された有害事象を検討した。

C. 研究結果

症例の割付については、統計的に問題なく実施されていた。

平成17年2月までに本登録された90例のうち、治療群45例中13例、対照群45例中5例に有害事象が発生。死亡例は治療群3例、対照群2例であった。悪化の原因としては、出血の合併と再発が認められた。治療群では脳出血1例、脳浮腫1例が治療操作に関連していると思われたが、その発生頻度は有意差をもって治療行為が危険であると結論するに至らなかった。

D. 考察

中間報告および有害事象の結果から、大学医療情報ネットワークの on-line ネットワークで割付けが十分に機能しており、安全性においても研究遂行に耐えうると考えられる。

E. 結論

本研究で導入された大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation center による多施設共同ランダム化比較試験はレベル1に相当する臨床研究が遂行されており、有害事象も報告されているが、安全性については研究を中断すべき問題点は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

根本 繁：脳梗塞急性期. 血栓症ナビゲーター (池田康夫監修) pp 236-237 メディカルレビュー社 2006

2. 学会発表

根本 繁：急性期脳梗塞の治療—MELT JAPAN の中間報告をふまえて— 第5回多摩ブレインアタック研究会 2005年6月30日 東京

根本 繁：急性期脳梗塞の診断と治療. 第33回日本救急医学会総会 2005年10月26日 大宮

根本 繁：脳梗塞の血管内治療. 第1回小山脳卒中と神経疾患セミナー 2005年11月18日 (金) 小山

根本 繁：脳血管内治療の現状と問題点. Fighting Vascular Events in Asahikawa 2005 2005年12月1日 旭川

根本 繁：脳血管内治療の現状と問題点. 第12回大阪脳血管内治療研究会 2006年2月9日 (木) 大阪

局所線溶療法における経時的脳卒中スケール評価の意義
分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター 内科脳血管部門

研究要旨：局所線溶療法における経時的な脳卒中スケールの評価の意義を検討した。局所線溶療法前後、24時間後にNIHSSおよびJSSを評価、1ヶ月後にNIHSS、JSSおよびBI、mRSを評価した。治療前後および24時間後までのNIHSS、JSSスコアの変化は局所線溶療法の効果判定および退院時転帰の予測に有用であった。

峰松一夫，高田達郎，
永野恵子，粕谷潤二，
大村眞弘，中垣英明，
板橋亮，桑城貴弘，
大山直紀，武信洋平，
中嶋 匡，玄 富翰

国立循環器病センター
内科脳血管部門

A. 研究目的

脳卒中の重症度評価方法として、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) が用いられている¹⁾。本邦では NIHSS に加え、日本脳卒中学会により開発された Japan Stroke Scale (JSS) も用いられている²⁾。血栓溶解療法時には症候性頭蓋内出血と

NIHSS スコアとの関連が指摘されており³⁾、治療前の NIHSS による評価と、それによる患者選択・除外は必須のものとなっている。しかし、血栓溶解療法後における脳卒中スケールの経時的評価の意義については明らかとなっていない。今回、我々は中大脳動脈閉塞に対するウロキナーゼを用いた局所線溶療法において経時的な脳卒中スケール評価を実施し、その意義について検討した。

B. 研究方法

1. 局所線溶療法の適応基準

1) 発症 6 時間以内に治療開始可能であること、2) 年齢は 20～85 歳、3) 発症様式お

よび臨床所見などから塞栓性機序が示唆されること, 4) NIHSS スコアが 5 以上 29 以下であること, 5) 本人または患者家族から informed consent を得られること, 6) 除外基準を満たさないこと, 以上を治療適応例とした. 除外基準としては, 臨床上, 1) 脳腫瘍, 感染性心内膜炎などの他の原因による血管閉塞でない, 2) 痙攣発作の合併がない, 3) 4 週間以内の完成型脳卒中の既往がない, 4) 2 週間以内の手術, 生検, 臓器損傷を伴う外傷および臓器出血の既往がない, 5) 4 週間以内の重症頭部外傷の既往がない, 6) 血小板数は $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満でない, 7) 抗凝固療法中では INR が 1.7 を超えない, 8) 治療抵抗性の高血圧を有さない(収縮期血圧 >185 , 拡張期血圧 >100), 9) 授乳中, 妊娠またはその可能性がないこととした. CT では, 1) 腫瘍, 脳出血, くも膜下出血を認めない, 2) 新鮮梗塞およびそれによる mass effect がない, 3) 閉塞血

管領域の 33%以上の皮髄境界不鮮明化を認めないこととし, 脳血管撮影検査では, 1) 内頸動脈閉塞ではない, 2) 脳底動脈本幹部全域にわたる閉塞ではない, 3) 2 枝にわたる主幹動脈病変ではない, 4) 血管解離を認めないこととした.

2. 対象

国立循環器病センター内科脳血管部門では, 1997 年 4 月よりこの適応基準に基づき局所線溶療法を開始し, 2002 年 5 月までに 36 例に対して治療を実施した. うち, 中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) 閉塞は 27 例であった. この 27 例のうち発症前 modified Rankin scale (mRS) スコア = 2 の条件を満たし, 経時的に NIHSS および JSS を評価し得た 16 例を検討対象とした.

NIHSS および JSS は, 局所線溶療法施行前, 施行直後, 発症 24 時間後および 1 ヶ月後に評価した. 自立度の判定

のため、退院時に Barthel index (BI)スコアおよび mRS スコアを評価した。

3. 解析方法

1. 各評価時において、1) NIHSS スコアと JSS スコア、2) NIHSS および JSS スコアと退院時 BI スコア、3) NIHSS および JSS スコアと退院時 mRS スコアとの相関関係を求めた。相関係数を Spearman の相関係数で表し、 $p < 0.05$ をもって有意な相関とした。

2. 局所線溶療法前の NIHSS スコアおよび JSS スコアより治療後および 24 時間後の各スケールの点数を引いた値を Δ NIHSS, Δ JSS とし、転帰良好 (退院時 mRS スコア = 2) 予測に対する感度、特異度、陽性反応適中度 (positive predict value, PPV), 陰性反応適中度 (negative predict value, NPV) を求めた。

(倫理面への配慮)

治療に先立って、局所線溶

療法の方法、期待される効果および結果、合併症の十分な説明を行い、文書による同意を得た。

C. 研究結果

表 1 に患者背景を示す。年齢は、 66 ± 13 歳、男性が 12 例 (75%) であった。病型としては、心原性脳塞栓症が 94% を占め、75% が心房細動を合併した。7 例 (43.8%) は MCA 主幹部 (M1) 閉塞で、その他は MCA 分岐部 (M2) 閉塞であった。6 例 (37.5%) が左半球病変であった。危険因子としては、高血圧が 56.2%、高コレステロール血症は 12.5% であった。糖尿病は 6.2% と低頻度であった。発症より来院までの時間は、 0.93 ± 0.96 時間で、4 例は院内発症であった。治療開始までは 3.6 ± 1.23 時間であった。治療前 CT では、68.8% に何らかの早期虚血変化 (島回の消失、基底核構造の不鮮明化、皮髄境界不鮮明化) を認めた。治療前 NIHSS スコアは中央値 18

(範囲 ; 6-22), JSS スコアは 16.28 (1.69-25.48)であった。退院時 BI スコアは中央値 75 (0-100)で, 8 例 (50%)は退院時 mRS スコアが 2 以下となった。症候性頭蓋内出血および入院中の死亡はなかった。

NIHSS スコアと JSS スコアは各時期とも有意な相関を示した。治療前および治療後の NIHSS スコアおよび JSS スコアと BI スコア, mRS スコアに相関はなかった。退院時 BI スコアは発症 24 時間後の JSS スコアと有意な相関を認め, 発症 1 ヶ月後の NIHSS スコアおよび JSS スコアとも相関した。退院時 mRS スコアは発症 24 時間後および 1 ヶ月後の NIHSS スコア, JSS スコアとよく相関した(表 2)。

治療直後の Δ NIHSS が 2 以上ある場合, 感度, 特異度, PPV, NPV はそれぞれ 0.75, 1.00, 1.00, 0.80 で, 一方, Δ JSS で 0.65 以上の場合は, 0.75, 0.875, 0.875, 0.778 であった。発症 24 時間後の Δ NIHSS = 4 および Δ JSS = 1.8 での感度, 特異度, PPV,

NPV は, それぞれ 0.75 vs. 0.875, 0.875 vs. 0.875, 0.75 vs. 0.875, 0.778 vs. 0.875 であった (表 3)。

D. 考察

血栓溶解療法における脳卒中スケール評価の最も重要な意義は, 症候性頭蓋内出血の予測にある。National Institute of Neurological Disorder and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study の事後解析によると, 症候性頭蓋内出血の危険因子として, NIHSS スコアが 20 を超える重症例, 治療前 CT での脳浮腫などがある³⁾。転帰不良の因子としては, 70 歳以上の高齢や 300mg/dL を超える高血糖が挙げられている⁴⁾。また, 退院時転帰と入院時 NIHSS スコアの関連も言われている。今回の我々の検討では, NIHSS スコアの中央値は 18, 5 例 (31%)が 20 を超える重症例であったにも関わらず, 症候性頭蓋内出血の発生はなかった。

これは、CT での広汎な早期虚血変化やその他の危険因子を厳格に除外したことが要因と考えられた。また、治療前 NIHSS スコアと退院時 mRS との関連は認められず、局所線溶療法の効果を反映していると思われた。

我々は中大脳動脈閉塞に対するウロキナーゼを用いた局所線溶療法において、治療直後の NIHSS スコアが治療前のそれより 2 以上改善することが退院時転帰良好 (mRS \leq 2) の独立した予測因子であることを報告した⁵⁾。今回の検討でも退院時転帰良好に対する治療後 Δ NIHSS \geq 2 の感度は 75%、特異度は 100%であった。JSS では、 Δ JSS = 0.65 で感度 75%、特異度 87.5%であった。いずれの評価スケールにおいてもスコアの変化は退院時転帰予測に対して非常に高い感度、特異度を有しており、これらのスケール評価は有用であると考えられた。同様に、局所線溶療法 24 時間後では、 Δ NIHSS \geq 4、 Δ JSS = 1.8 で感度、特異度とも高かった。

NIHSS は、意識状態、視野、眼球運動、顔面神経麻痺、四肢筋力、失調、知覚、言語、半側空間無視からなる 15 の項目の評価を行い、あらゆる脳血管障害の重症度評価に対応できるようにデザインされている¹⁾。一方、日本脳卒中学会によって考案された JSS は、conjoint analysis の手法を取り入れ、各評価項目に重みづけを行い、定量的評価を可能にした世界初の脳卒中スケールである²⁾。いずれの評価スケールも意識と言語機能に重みが置かれており、総点に占めるこれらの割合が高い。しかし、それらの素点自体はかなり大雑把なものとなっており、実際の臨床における神経学的評価に比較しスコアの変化に乏しい印象がある。図 1, 2 に退院時 mRS = 2 となった右半球病変 5 例、左半球病変 3 例の NIHSS および JSS 平均スコアの推移を示した。右半球病変はほぼ直線的な低下を示したのに対し左半球病変での変化は小さく、治療直後から 24 時間後にかけての変化は殆ど

なかった。本研究における左半球病変の頻度は31%であり、右半球病変が結果に影響した可能性は否定できない。局所線溶療法に限らず血栓溶解療法では、症候性頭蓋内出血対策などの後療法の対応が転帰に影響する。そのため、治療直後での治療効果の的確な判定が重要となる。本研究より、脳卒中スケール評価は退院後の転帰を予測可能であり、血栓溶解療法後の治療方針決定に寄与することが示唆された。しかし、左半球症状を有する場合、軽微な変化を的確に捉えられることが難しい可能性があるため、注意が必要かもしれない。

E. 結論

局所線溶療法において、経時的脳卒中スケールの評価は退院時転帰の予測に有用であった。

F. 参考文献

1. Brott T, Adams HP Jr,

Olinger CP, et al.

Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864-70.

2. Gotoh, F, Terayama Y, et al. Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale: Japan stroke scale. Stroke 2001; 32: 1800-7.

3. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke 1997 ; 28 : 2109-2118.

4. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, et al. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial Stroke 2004 ; 35 : 2418 - 2424.

5. Takada T, Yasaka M, Minematsu K, et al. Predictors of clinical outcome in patients

receiving local intra-arterial thrombolysis without subsequent symptomatic intracranial hemorrhage against acute middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1796-801.

G. 健康危険情報

特に問題となる健康危険情報はなかった。

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Naritomi H, Minematsu K: Diagnosis of middle cerebral artery occlusive lesions with contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography in acute stroke. *Neuroradiology* 2005;47:256-262

2) Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T:

A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:225-228

2. 学会発表

1) Minematsu K: Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Japan. The 1st Meeting of Asian Stroke Forum, March 12-13th, 2005, Tokyo, Japan

2) Minematsu K: Thrombolysis: Lessons from J-MUSIC and J-ACT. The 1st Asia-Pacific Stroke Workshop, September 10-11th, 2005, Singapore

3) Minematsu K: Recent advances in acute stroke management. International Symposium Functional and Molecular Imaging of Stroke and Dementia-Updates in Diagnosis, Treatment, and

Monitoring-, October 14-15,
2005, Kyoto, Japan

4) 峰松一夫: 血栓溶解療法
— 経静脈性 — 第8回日本
栓子検出と治療学会、2005
年11月、熊本市

(発表誌名巻号・頁・発行年
等も記入)

I. 知的財産権の出願・登録
状況(予定を含む。)

1. 特許取得

特許申請および予定はな
かった。

2. 実用新案登録

登録申請および予定はな
かった。

3. その他

特記事項はなかった。

表1. 患者背景(16例)

男性	75.0%
年齢(平均±SD)	66 ± 13 歳
心原性脳塞栓症	94.0%
危険因子	
高血圧	56.2%
糖尿病	6.2%
高脂血症	12.5%
喫煙	18.8%
飲酒	42.3%
心房細動	75.0%
左半球病変	31.0%
中大脳動脈主幹部(M1)閉塞	43.8%
来院時 NIHSS スコア	18(6 - 22) *
来院時 JSS スコア	16.28(1.69 - 25.48) *
早期虚血変化	68.8%
抗凝固療法中	26.9%
抗血小板療法中	15.4%
発症からの時間	
来院時間	0.93 ± 0.96 時間
治療開始時間	3.6 ± 1.23 時間
退院時 BI	75(0 - 100) *
退院時 mRS = 2	50.0%
症候性頭蓋内出血	0%
死亡率	0%
入院期間	39 ± 11 日

*中央値(範囲)

表 2. 各時期の NIHSS および JSS スコアと退院時 mRS の関連

	NIHSS スコア		JSS スコア	
	ρ	p 値	ρ	p 値
治療前	-0.1447	0.5928	-0.0769	0.7770
治療直後	0.4412	0.0872	0.2524	0.3457
治療 24 時間後	0.6413	0.0074	0.5463	0.0286
1 ヶ月後	0.8279	<0.0001	0.8033	0.0002

表 3. 退院時転帰良好に対する感度, 特異度, 陽性反応適中度, 陰性反応適中度

	感度	特異度	PPV	NPV
治療前後のスコア改善				
NIHSS スコア = 2	0.750	1.00	1.00	0.800
JSS スコア = 0.65	0.850	0.875	0.857	0.778
24 時間後のスコア改善				
NIHSS スコア = 4	0.750	0.875	0.750	0.778
JSS スコア = 1.8		0.875	0.875	0.875

PPV; 陽性反応適中度, NPV; 陰性反応適中度

図 1. 右半球病変における NIHSS スコア(実線)・JSS(破線)スコアの推移

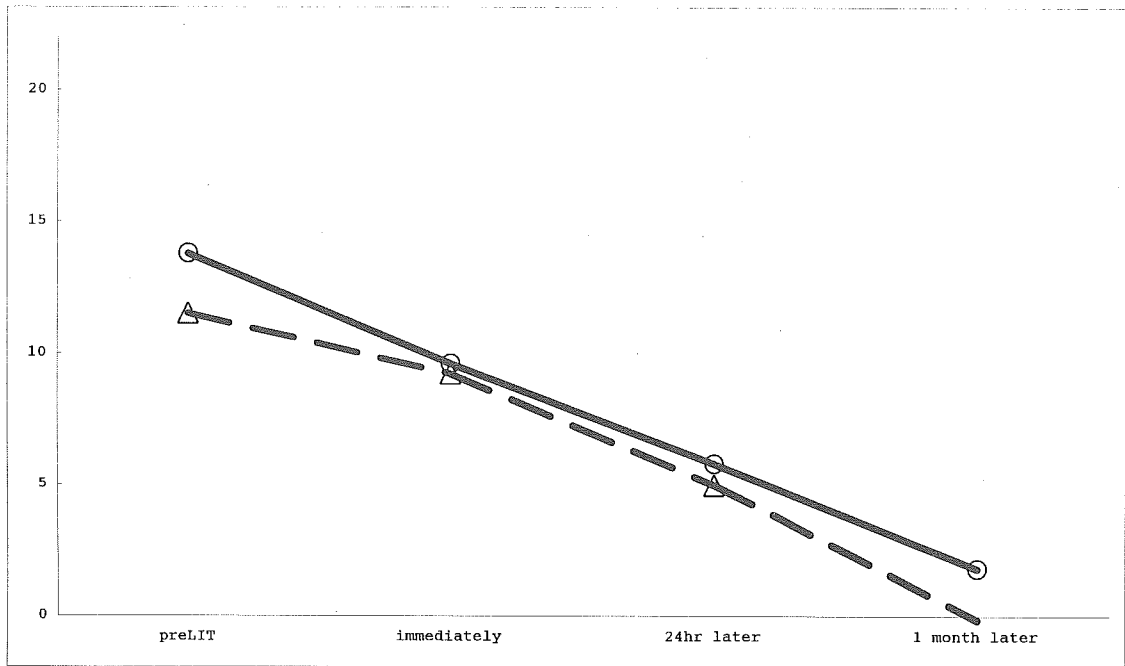
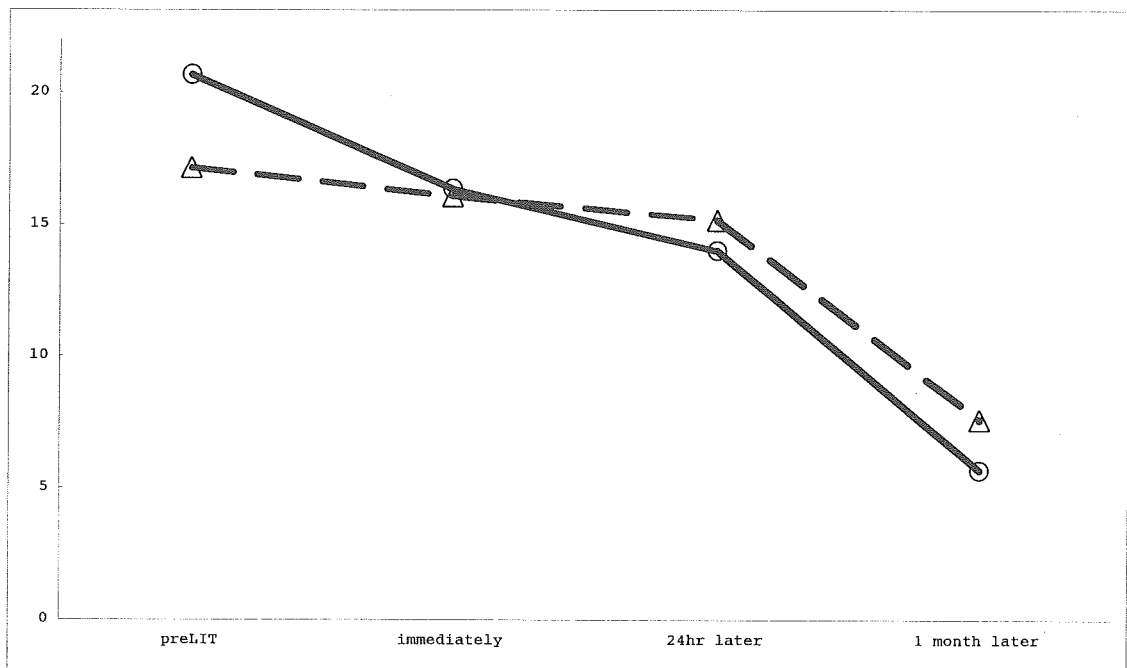


図 2. 左半球病変における NIHSS (実線)・JSS (破線)スコアの推移



超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

分担研究者 森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法が多施設共同無作為ランダム化比較試験は、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼの承認により、平成17年10月11日をもって新たな症例の登録を中止した。その時点で登録されていた、血栓溶解療法群57例、対照群57例について解析した。両群間に主な背景に両群の間に大きな偏りはなかった。3ヶ月後の転帰は、主たるエンドポイントとしたmodified Rankin Scale (mRS) 0~2（自立以上）の割合は療法群に多かったが、その差は有意ではなかった。従たるエンドポイントとしたmRS 0~1（障害なし）、NIH Stroke Scale ≤1（症候ほぼなし）は療法群に有意に多かった。死亡率は、療法群5%、対照群4%で同等だった。症状増悪を伴う出血性変化は療法群多い傾向を示した。発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するウロキナーゼ60万単位までの局所線溶療法は、症候性脳内出血あるいは脳浮腫の頻度を増加させる傾向があるが、全体として「軽微な神経症候・障害なし」の転帰の割合を増やし、有用な治療法だと考えられる。ただし、途中中止された研究の結果の解析であること、主たるエンドポイントでは有意の差が示されなかったことから、結論は留保しておかなければならない。

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法が多施設共同無作為ランダム化比較試験の結果に関して、計画に基づいて、試験の進捗状況および本療法の有用性と安全性に関して解析を行う。

B. 研究方法

本試験は、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対する遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ（アルテプラゼ）が承認されたことを理由に、独立安全監視委員会が症例登録の中止を勧告し、平成17年10月11日をもって新たな症例の登録を終了した。計画では、局所線溶療法群（以下療法群）、一般的治療法を行う対照群（以下対照群）に100例ずつが予定されていたが、その時点で、割り付けられていた各群57例を対象にして、局所線溶療法群安全性と有用性に関して解析を行う。

（倫理面への配慮）

各施設における倫理委員会による承認を要し、また本試験はGCPに準拠して行われている。有害事象および中間解析の結果は独立した安全性監視委員会に報告している。平成

17年10月11日に発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対する遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ（アルテプラゼ）が承認されたが、独立安全監視委員会は、アルテプラゼの認可によって、有効性・安全性に関するエビデンスの明らかでないウロキナーゼによる経動脈的局所線溶療法に関する臨床試験を続行することは、倫理的問題ならびに科学的なバイアスが発生すると考えられるとして、中止することを提案した。それを受けて、アルテプラゼの承認日をもって症例登録が中止した。

C. 研究結果

平成17年10月11日までに登録されたのは各群57例ずつであった。本年1月末までには死亡例を除いて全例が3ヶ月間の試験期間を満了した。療法群に割り付けられた例のうち56例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的治療法を受けていた。これらに対照として最終的解析を行った。患者の背景を表1に示す。入院時平均血圧は有意に療法群が高かった。その他の背景および画像所見に有意に異なるものはなかった。

	対照群	療法群	p
患者数	57	57	
男:女	37:20	37:20	1.000
年齢	67.3±8.5	66.9±9.3	0.811
割付時間(平均±SD分)	206±54	199±61	0.518
NIHSS(平均±SD)	14.2±4.2	14.7±5.1	0.569
心原性塞栓	83%	88%	0.143
入院時平均血圧	100±20	110±16	0.004
閉塞血管(M1近位:M1遠位:M2)	18:24:15	14:25:18	0.793
CT早期虚血変化	27	27	1.000

表1. 療法群と対照群の背景

療法群におけるウロキナーゼ投与量は、投与なし(1例)、60万単位以下(16例)、60万単位(39例)、未報告(1例)であった。カテーテルあるいはガイドワイヤーによる血栓の破砕は39例(68%)に行われていた。再開通は、なし15例、50%未満12例、50%以上27例、完全3例であった。死亡は、対照群で2例、療法群で3例であり、その差は有意ではなかった。24時間以内の症状悪化を伴う頭蓋内出血は、対照群で症候性出血性変化1例(1.8%)、療法群では症候性出血性梗塞が4例、およびワイヤー穿孔によるくも膜下・脳内出血が1例(計8.8%)であり、療法群で多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった(p=0.103)。さらに、脳浮腫による症状悪化が対照群で1例、療法群で3例(うち1例は空気塞栓による)生じていた。また追跡期間中の脳梗塞再発が療法群にのみ4例生じていた。

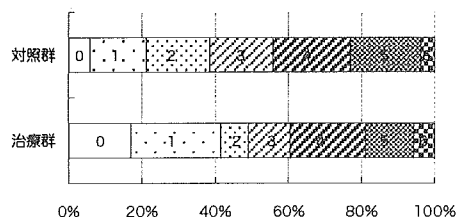


図1. Modified Rankin Scale score の分布

Primary end point である modified Rankin Scale 0, 1, 2 (自立) は対照群で 38.6%、療法群で 49.1%であり、療法群に若干多いものの、その差は有意ではなかった(p=0.345)。これらの頻度は計画において想定した範囲内であった。なお Secondary end point としてい

た modified Rankin Scale 0, 1 (障害なし) は、対照群で 22.8%、療法群で 42.1%と、療法群に有意に多かった(p=0.045)(図1)。また NIHSS が 0 か 1 (神経症候ほぼなし) の割合は対照群で 14.0%、療法群で 35.1%と有意に療法群に多く(p=0.017)、Barthel index が 100 または 95 (ADL ほぼ制限なし) は対照群で 33.3%、療法群で 49.1%であり、療法群に多い傾向を示した、その差は有意ではなかった(p=0.128)。

D. 考察

本試験は、安全監視委員会の勧告を受けて、アルテプラゼの承認と同時に、2005年10月11日をもって症例登録が中止された。その時点で登録されていた、療法群57例、対照群57例について最終解析を行った結果、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対するウロキナーゼ60万単位までの局所線溶療法は、「軽微な神経症候・障害なし」の転帰の割合を有意に増やすことが示された。安全性に関して、死亡率に差はなく、また症状増悪を伴う出血性変化は8.8%で、療法群に多いものの対照群との差は有意ではなく、PROACT II 研究における10%、またアルテプラゼ0.6mg/kgの静注試験での5.8%とほぼ匹敵した頻度で、許容範囲内であると考えられた。ただし、外的状況の変化によって恣意的ではないにしろ途中中止された試験の解析結果であること、主たるエンドポイントとしていた「自立」の転帰では有意の差が示されなかったことから、結論は留保しておかなければならない。

E. 結論

外的な状況変化によって途中中止された試験の結果に基づいたものではあるが、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対して、ウロキナーゼ60万単位までの局所線溶療法は有用である。

F. 健康危険情報

症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの、対照群との差は有意ではなく、また従来の研究と比較しても許容範囲内である。

G. 研究発表

1. 論文発表

森悦朗. J-ACT のデータからみた本邦におけるIV t-PA療法の展望. 循環器科 59:73-77, 2006

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

分担研究者 宮本 享 国立循環器病センター脳神経外科部長

研究要旨 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験 (MELT Japan) の精度を高めるために、研究外での意図的な線溶療法の実施、プロトコール違反の有無について監査した。その結果、数施設において本研究について倫理委員会の認可が得られていないものの、重大なプロトコール違反はなくプロトコールは遵守されていると判断された。

A. 研究目的

研究施設に対するアンケート調査および訪問査察を行い、プロトコール遵守の実態を把握し、本研究事業の精度を高めることを目的とした。更に、リアルタイムにRCT実施に伴う各種バイアスを検証し、安全性に関する評価・監視を行い、研究継続の可否を判断した。

B. 研究方法

施設訪問による査察を行い、未だ倫理委員会の審議が未完了乃至これまで仮登録もない施設を対象とし、以下の項目を確認した。

1. 倫理委員会の審議が終了していない理由
2. これまで仮登録が 1 例もない理由
3. 平成 14 年 1 月の本研究登録開始後の研究外での中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法施行の有無

更に、登録症例の end point を評価した。

C. 研究結果

倫理委員会審議未終了施設のうち審議再申請中及び倫理委員会の設置拒否が各 1 施設、未申請が 3 施設であり、4 施設で本研究への参加が倫理委員会で却下されていた。このうち、5 施設から本研究からの脱退の申し出があった。

更に倫理委員会審議終了後に未だ仮登録のない 7 施設が訪問査察されたが、研究期間中

に登録可能症例は存在しなかった。

D. 考察

プロトコール遵守委員会はプロトコール遵守の実態を把握し指導するとともに、重大なプロトコール違反や、理由の明らかでない研究外の「局所線溶療法」の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告することにより、より精度の高い研究事業の遂行を推進する役割を担っている。

施設訪問査察を行った結果、プロトコールの著しい逸脱はなかったと判断できたが、倫理委員会が本研究への参加を却下した施設や現在に至っても未だ倫理委員会申請を行っていない施設に対しては今後の研究参加について辞退を勧告する必要があると考えられた。

E. 結論

未だに症例登録のない施設の参加の有無を確認し、研究を続行出来ない施設には研究体制からの辞退を勧告する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験
分担研究報告書

急性期脳梗塞における頭部 CT 検査の標準化に関する研究

分担研究者 佐々木 真理 岩手医科大学放射線医学講座講師

研究要旨

MELT-Japan では頭部単純 CT の標準化によって early CT signs の判定精度向上を図ってきた。本研究では画像診断中央判定委員会での判定結果を元に、登録症例における画像診断プロトコル違反について検討した。撮影法、表示法の軽微なプロトコル違反を 98 例中 9 例に認めたが、明らかな画質不良例は認めなかった。適応基準違反は 98 例中 7 例に認められ、従来の報告より少なかった。画像診断の標準化は多施設臨床研究の質の向上に貢献すると考えられた。

A. 研究目的

本研究班では、治療適応判定の精度向上と施設間格差の減少を図るため、世界に先駆けて頭部単純 CT の撮影・表示・判定法の標準化を行った。画像診断中央判定委員会が中心となり、CT 撮影・表示プロトコルの徹底、CT の画質の事前判定と指導、読影訓練システムの開発と啓蒙、登録直後の仮判定、判定委員全員による本判定といった多角的な標準化を実践し、CT 判定の質を維持する努力を続けてきた。

患者登録の終了に伴い、CT 診断に関するプロトコルがどの程度遵守されてきたか、即ち 1) 撮影法・表示法が適切で十分な画質が得られているか、2) 治療適応判定が妥当に行われているか に関して検証し、CT 検査の標準化の果たした役割について検討した。

B: 研究方法

1. 頭部単純 CT の標準化手法

治療適応基準は、“CT でまったく変化を認めないか、シルビウス裂に限局する軽微な虚血変化”とし、early CT signs が皮質領域に及んでいるものは治療非適応とした。

頭部単純 CT の撮影・表示条件は、1) コンベンショナルスキャン、2) 8-10mm 厚、3) 低コントラスト分解能重視の再構成関数、4) 十分狭い Window 幅(80 以下を推奨)、5) 高電流、低速回転(2 秒/回転以上を推奨) などとした。

画像診断中央判定委員会による判定時に撮像法や画質に問題があった場合は、各施設に具体的にアドバイスをした上で改善を求めた。

Early CT signs の判定法については Web ページ上の読影訓練プログラムの履修を必須とし、全体会議の際に繰り返し解説し、周知徹底にこころがけた。

2. 対象と方法

対象は登録患者 115 例のうち、画像診断中央判定委員会による正式判定が終了した 98 例とした。画像判定は判定委員 3 名が別個にブラインドで行い、判定が異なっている場合は合議で判定した。撮影条件、表示条件、画質についても合わせて検討した。

C: 研究結果

1. 治療適応判定

98 例中 7 例(7%)において、CT による治療選択基準違反が認められた。いずれも early CT signs が皮質領域に及んでいた。

7 例中 5 例が治療群に、2 例が対照群に割り振られ、有害事象は 7 例中 3 例 (43%) (治療群 1 例、対照群 2 例)に認められた。3 か月後の mRS は、治療群が 0~5 (平均 2)、対照群が 4, 6 (平均 5)であった。

2. 撮影条件、表示条件、画質

撮影条件では、後頭蓋窩の 5mm 厚撮影が基底核に及んでしまった例が 98 例中 3 例(3%)、電流またはスキャン時間不足による S/N 比軽度不良が 2 例(2%)あったが、その他の例では明らかなプロトコル違反は認めなかった。整備不良によるアーティファクトは皆無であった。

表示条件では Window 幅が 80HU を超えている例が 4 例(4%)あったが、その他の例では 80HU 以下であった。

D. 考察

登録症例のうち、画像判定基準のプロトコル違反は 7 例(7%)であり、従来の RCT(ECASS: 17%)に比し明らかに少なかった。撮影・表示条件のプロトコル違反も軽微なものが 9 件あるのみで、明らかな画質不良例は認められなかった。

このような良好な結果が得られた理由として、1)標準化の内容が妥当であったこと、2)標準化手法の周知徹底に努めたこと、3)研究参加者の十分な理解と協力が得られたこと、4)画像診断中央判定委員会などによる quality control が機能したことなどが挙げられる。全ての研究参加施設で early CT signs による正確な治療適応判定が実施されていたことが、本研究における患者予後の向上や重大合併症の減少に少なからず貢献したと推察される。

本研究のような頭部単純 CT の標準化は世界でも前例がなく、今後の急性期医療や臨床研究のモデルとなるものと思われる。日本脳卒中学会による rt-PA (アルテプラゼ)静注療法適正治療指針でも本標準化条件が採用され、国内のスタンダードとして広く用いられている。今後 MRI を用いた血栓溶解療法の臨床試験が企画される可能性が高いが、本研究のノウハウは MRI にも応用可能であり、日本発の質の高いエビデンスの創出に貢献することが期待される。

E. 結論

MELT-Japan 登録症例における画像判定のプロトコル違反は少なく、撮影法、表示法のプロトコル違反も軽微なものが少数認められたのみであった。本研究班において推進された画像検査の標準化は研究の質の向上、治療成績の向上に大いに寄与することができたと考えられる。

G. 研究発表

1.論文発表

1)佐々木真理、及川博文: CT 灌流画像、MR 灌流画像の急性期脳梗塞における意義と課題。循環