

特集 脳卒中の予防と治療

[脳梗塞の治療—急性期治療の進歩]

## 血栓溶解療法

高 橋 明

別 刷

日本医師会雑誌

第133巻・第5号

平成17(2005)年3月1日

【脳梗塞の治療—急性期治療の進歩】

# 血栓溶解療法

高橋 明\*

キーワード◎ 脳血管内治療 無作為対照化比較試験 局所線溶療法 脳塞栓症

## はじめに

急性期脳虚血の再開通を図る方法としては、開頭手術による血栓除去手術 (embolectomy) や頭蓋外内バイパス手術と血管内治療 (局所線溶療法) がある。血栓溶解療法 (thrombolytic therapy) は薬物作用の点からは線溶療法であり、投与方法の違いから経静脈的、経動脈的 (選択的および超選択的) に分類することができる。急性期脳虚血の治療法に関するエビデンスについては、「Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究」(主任研究者：福内靖男) などにまとめられている<sup>1)</sup>。

われわれは、再開通率の高さと安全性の観点から適応症例を厳密に選択したうえで、マイクロカテーテルの選択的導入による局所線溶療法を積極的に施行してきた<sup>2-5)</sup>(図1)。この方法はすでに標準的な手技となりつつあり、いくつかのパイロットスタディを経て、現在、国内で多施設共同無作為対照化比較試験である「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」(MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan ; MELT Japan)<sup>6)</sup>が進行中

である。MELT Japan は進行中の臨床研究であるが、適応症例の選択、治療方法に関してはこれまでのパイロットスタディの成果を反映して、現時点での標準化が図られている。

本稿では、以上の状況を考慮して、現時点での急性期脳虚血に対する線溶療法について整理したい。

## I. 線溶療法に関するエビデンス

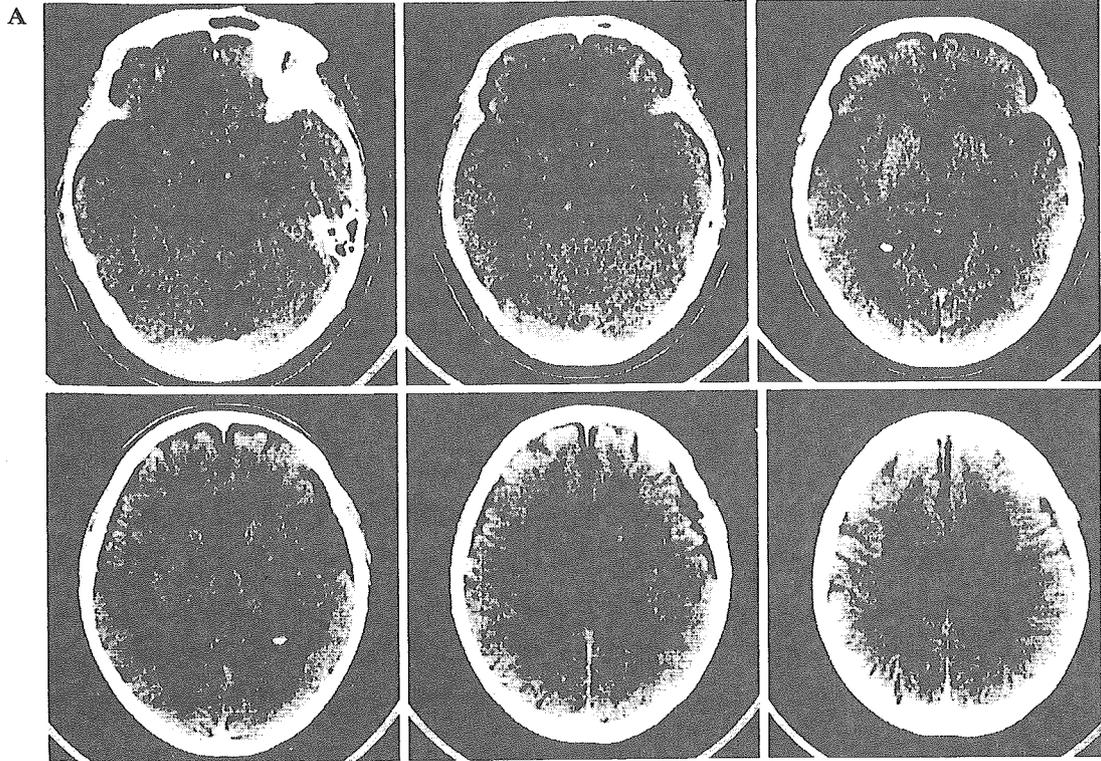
### 1. 経静脈法

1995年、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) は、発症3時間以内の超急性期の脳梗塞患者の予後はt-PA (組織プラスミノゲンアクチベーター) の静脈内投与により改善されたと報告した<sup>7)</sup>。これが急性期脳虚血の静脈内線溶療法の初めてのレベル2のエビデンスとなった。一方、血栓溶解療法では重篤な頭蓋内出血の頻度も増加させ、至適患者の選択や薬剤の種類、投与量、投与方法について明らかな基準がないのが現状である<sup>8,9)</sup>。

最新のCochrane Database Systematic Reviewでは、1999年までの研究を検索し、5,216人を対象にした17の研究をレビューしている<sup>10)</sup>。その結果、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法では、最初の7~10日間の死亡および追跡終了時の症候性、致命的頭蓋内出血が増加していた。しかし、同時に生存者の後遺障害は明らかに低下しており、総合的には利益が上回っていた。1,000人を血栓溶解療法で治療した場合、44人が死亡または依存状態から回避された。使用さ



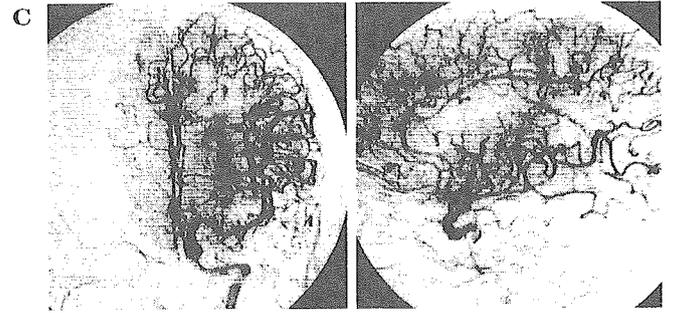
\*たかはし・あきら：東北大学大学院医学系研究科教授 (神経病態制御学)。昭和53年東北大学医学部卒業。平成5年広南会広南病院血管内脳神経外科科長。平成9年東北大学医学部講師 (脳神経外科)。平成10年現職。主研究領域／脳血管内治療。



70 歳，男性，発作性心房細動あり．完全右片麻痺，失語症 2 時間後に救急搬送された．NIHSS18．搬送時の CT．early CT signs (①左皮殻前方，内包後脚の軽度 LDA，②左 MCA 水平部の線状 HD，③皮質領域は正常，④mass effect なし，など) を認めるが，MELT の適応基準内である．



治療前左内頸動脈撮影正面像(左)，側面像(右)．発症 2 時間 40 分後．左中大脳動脈水平部，レンズ核線状体動脈より近位の閉塞，断端は taper していない．左前大脳動脈より側副血行あり．



治療後左内頸動脈撮影正面像(左)，側面像(右)．発症 4 時間 30 分後．閉塞部位の再開通を認める．中大脳動脈の上方の主幹は灌流が不十分だが，翌日には完全再開通していた．

図 1 局所線溶療法で治療した中大脳動脈塞栓症

れた薬剤をリコンビナント t-PA に限ると，さらにこの差は大きくなり，6 時間以内に治療された患者については 1,000 人の治療について 57 人が死亡または依存状態から回避された．早期の死亡は明らかに頭蓋内出血によるものであり，血栓溶解療法での死亡は約 5 倍，症候性頭蓋内出血は約 4 倍となっている．

また，主として本邦で行われた低容量ウロキナーゼの 7 日間点滴静注法(6 万単位/日)では，5 日以内の急性期脳血栓症患者の全般改善度には有効だったが，客観的評価尺度を用いた検討は不十分であった．ストレプトキナーゼの静脈内投与は，転帰改善には無効で 10 日および 3 か月以内の死亡を増加させた<sup>1)</sup>．総じて静脈内

投与の有効性はNINDS studyに基づくエビデンスが主たるものである。したがって、いわゆる therapeutic time window としては、発症3時間以内を推奨するものである<sup>8)</sup>。

## 2. 経動脈法

経動脈法によるランダム化比較試験には PROACT<sup>10)</sup>, PROACT II<sup>11)</sup> などがあり、以下の示唆が得られている。すなわち、中大脳動脈灌流域の新たな神経症状を有し、来院時の NIH Stroke Scale が4~29と軽症から中等症で、CT上新たな梗塞巣がなく、発症6時間以内に治療開始できる中大脳動脈塞栓性閉塞においては、遺伝子組み換え型プロウロキナーゼ (r-proUK) による経動脈的な選択的線溶療法が有効である。ただし、上記と同様の条件を採用しても、総頸動脈または内頸動脈からの線溶剤の動注は勧められない。

適応症例の選択に関しては、各種の脳血流量測定が有効との報告があり、特にSPECTを用いた相対的残存血流量の測定を経動脈的選択的線溶療法に適用する場合には、発症6時間以内に治療開始という条件下では、35%未満の場合には、再開通後脳内出血を形成する可能性があるため、勧められない<sup>5,12)</sup>。

われわれは1987年から、t-PAを用いた局所線溶療法を行ってきた<sup>13)</sup>。対象は77例の中大脳動脈塞栓症である(1987年1月~1999年12月、男54例、女23例、年齢42~77歳、平均63.5歳)<sup>3,4)</sup>。この治療法が適応となった症例は同時期に入院した急性期脳梗塞患者のうち、約8%であった。対象症例は中等度以上の神経脱落症状を有する中大脳動脈領域の塞栓症で、発症から6時間以内に治療開始できると考えられたものである。

適応症例の選択は、①CT上急性期神経脱落症状に対応する低吸収域を認めない(early CT signsは含めず)、②SPECTで残存皮質相対血流量が対側の対応部位と比較して35~70%、③血管撮影上、塞栓性中大脳動脈閉塞が認められる、

表1 中大脳動脈塞栓症急性期局所線溶療法の効果

1. 治療終了時点での血管撮影上の再開通		
(ア) Grade I :	27	35.1%
(イ) Grade II :	38	49.4%
(ウ) Grade III :	8	10.4%
(エ) 再開通不可能 :	4	5.2%
*血管撮影上、閉塞動脈の灌流領域の100%の再開通が得られた場合をGrade I, 50%以上100%未満がGrade II, 50%未満をGrade IIIとした。		
2. 治療後24時間後のNIH stroke scaleの改善		
(ア) 4以上	26	(合計63.6%)
(イ) 1以上4未満	23	
(ウ) 0	14	
(エ) 悪化	14	
3. 治療30日後のmodified Rankin scaleによる転帰		
0 : no symptoms	8	
1 : no significant disability	7	
2 : slight disability	20	(0~2合計45.5%)
3 : moderate disability	9	(0~3合計57.1%)
4 : moderately severe disability	24	
5 : severe disability	6	
6 : dead	3	

という条件を満たすものである。局所線溶療法はガイドワイヤー誘導型のマイクロカテーテルを閉塞遠位に進め、t-PAを手動的に注入した。使用量は10mgを上限とした。治療成績は表1に示すとおりで、血管撮影上の再開通は94.8%で得られ、閉塞動脈の灌流領域の50%以上の再灌流は84.5%で認められた。治療後24時間以内のNIH Stroke Scaleは1以上の改善が63.6%で認められ、治療1か月後のmodified Rankin Scaleによる転帰は0~2が45.5%(0~3では57.1%)であった。

## II. MELT Japan について

レベル1のエビデンスを目指す多施設共同研究であるMELT Japanは、この領域に関心のあるすべての研究者が注目すべきものである<sup>6)</sup>。脳外科、脳血管内治療および急性期脳虚血の診療に携わる多くの研究者によって現時点で妥当と考えられる条件を網羅したこの研究に

表2 MELT Japanにおける治療対象（概要）

1. 選択基準
  - 1) 血管撮影で M1, M2 の閉塞
  - 2) 発症時刻特定可能, 発症後 6 時間以内に治療開始可能
  - 3) 入院直後の CT で, 無変化または病側に軽微な初期変化(島皮質, 前頭・側頭弁蓋部に限局した吸収値のわず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
  - 4) CT 撮影後 2 時間以内に治療開始可能
  - 5) 年齢 20 歳以上, 75 歳以下
2. 除外基準
 

<症候上>

  - 1) 神経症状が軽い (NIH Stroke Scale 4 以下), 治療開始までに急速に症状が改善した場合
  - 2) 昏睡
  - 3) NIH Stroke Scale 23 以上
  - 4) 発症時に痙攣を併発
  - 5) 発症前より modified Rankin Scale が 3 以上
  - 6) 非血栓性原因 (脂肪塞栓, 感染性心内膜炎, 頸部外傷など) が強く疑われる
  - 7) 他診断手技, 血管内治療の合併症

<出血性素因・出血の危険>

  - 8) 血小板 10 万 /mm<sup>3</sup> 以下, 48 時間以内のヘパリン投与 (APTT が施設基準値を超えるか, 投与前値の 1.5 倍以上), ワルファリン投与 (INR1.7 以上または不明)
  - 9) 発症後使用禁止薬剤投与 (血栓溶解薬, オザグレール, アルガトロバン, ウロキナーゼ)
  - 10) 30 日以内の大手術, 分娩, 重篤な頭部外傷, 消化管, 尿路出血の既往, 圧迫止血困難な動脈穿刺, 腰椎穿刺の既往
  - 11) 3 か月以内の脳卒中 (TIA 含まず), 重篤な頭部外傷の既往, 頭蓋内出血の既往, 頭蓋内腫瘍
  - 12) 高血圧 (収縮期 180mmHg 以上または拡張期 100mmHg 以上). これ以下に保つのに積極的な治療を要する場合.

<合併症その他>  
略
3. CT 除外基準
  - 1) あらゆる頭蓋内出血
  - 2) 頭蓋内腫瘍
  - 3) 脳動脈瘤, 脳動静脈奇形など, 脳静脈血栓症の疑われる患者
4. 血管撮影除外基準
  - 1) MCA 以外に閉塞を認める
  - 2) もやもや病, 動脈解離
  - 3) 動脈閉塞が確認不能
  - 4) 閉塞部位より中枢側に高度の動脈狭窄を認め, マイクロカテーテルが通過困難と考えられる患者
  - 5) 脳動脈瘤が認められた患者

表3 MELT Japanにおける局所線溶療法の手技（概要）

1. (閉塞した動脈の) 灌流域全体の状況が判断できる診断のための血管撮影を施行. 大腿動脈経路で 6F のシース留置を原則とする.
2. 導入用カテーテル留置前に全身ヘパリン化 (5,000 単位単回投与, 追加しない)
3. エンドホールタイプマイクロカテーテルを閉塞遠位に導入.
4. ウロキナーゼ 60 万単位を生理的食塩水 50ml に溶解したものをシリンジポンプで 12 万単位 /10ml/5 分間で注入. 注入終了時に導入用カテーテルから造影. ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓砕砕を行ってもよい. マイクロカテーテル先端は島皮質上は移動させてもよい. 選択的注入が不可能な時は可及的に閉塞部位の近くから注入.
5. ウロキナーゼ注入は投与量の上限 (60 万単位) に達するか, 注入開始から 1 時間まで続ける. それ以前でも以下の (A) の状況を確認できれば中止. (B) のいずれかに該当する場合は直ちに中止.
  - (A-1) 症状が著しく改善したとき (NIH Stroke Scale で 4 以上改善し, かつ 4 以下になったとき)
  - (A-2) 完全再開通が得られたとき
  - (B-1) 合併症その他, 患者側の理由で治療の続行が不適切なとき
  - (B-2) 症状の悪化があり, 頭蓋内出血を思わせるとき
6. 手技の終了時点でマイクロカテーテルを抜去, 導入用カテーテルから造影. 終了後プロタミンで中和しない. シースは少なくとも 12 時間は留置したまま.

よって, 多くの未解決の問題に解答が与えられるはずである. 詳細についてはホームページが公開されているので参照されたい [<http://melt.umin.ac.jp/>, 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の ID, パスワードによる詳細情報にアクセスできる].

表2に対象, 選択基準, 除外基準の概要を示す. 選択基準では CT が大きな比重を占めており, そのため各施設間のばらつきをなくすための標準化の措置が取られた. 拡散強調 MRI や SPECT, Xe-CT, ダイナミック CT などの補助診断手段も当然検討されたが, 現時点での多施設共同試験としては, これらは特殊で実際的ではないと判断された. early CT signs の判定方法と, 適切な CT の撮影条件などについては, 前述のホームページに詳しい解説がある.

表3にMELT Japanにおける局所線溶療法の手技の概要を示す。局所線溶療法に用いる薬剤としてはt-PAを用いる選択肢もあったが、各種条件が整わず、ウロキナーゼ（上限60万単位）を用いることになった。治療手技を標準化するうえで問題となるのは、脳血管内治療の分野の技術革新が日進月歩で、最新の治療手段の進歩を治療のために最大限活用することと、多施設共同研究として全体の質を均質化するという要求の矛盾である。この研究のプロトコールは、作成時点での最新の成果を反映したものであり、今後の研究発展のための基礎として大変重要であると考えられる。

### III. 血管内治療による再開通療法の新しい試み

線溶療法を用いた再開通は、その効果と共に限界もまた明瞭になりつつある。限界としては、①カテーテルの導入は簡単だが、以後の操作に時間を要する（主として薬剤が奏効する時間）、②線溶薬による局所的な二次線溶などの副作用（主として出血性合併症）、③新鮮なフィブリン血栓には有効だが、古い血栓やカルシウム血栓などには無効、などが指摘されている。こうした限界を克服しようとする試みもいくつか実践されている。たとえば、血管内異物除去用の血管内デバイスを用いて血栓を除去する方法や、専用の血栓・塞栓除去デバイスを開発する、あるいは血栓吸引デバイスを用いる方法などが報告されている。

われわれは、衝撃波を用いた血栓破砕の実験的研究を進め、管腔内パルスレーザーを用いた独自の血栓破砕装置を考案した<sup>14,15)</sup>。この方法では、水中でパルスレーザーを照射することで発生する液体ジェットを利用するものである。*in vitro*の人工血栓に対する線溶効果は4~5倍に増強されることが分かった<sup>15)</sup>。しかも、これは1回のレーザー照射に伴う効果である。実際の臨床では複数回のレーザー誘発液体ジェッ

トを利用できることを考えると、この装置の臨床的有効性は遙かに高くなるものと考えられる。また、レーザーファイバー先端とマイクロカテーテル先端との距離を変化させることも可能で、同時に誘発される衝撃波のコントロールもできることが判明した。1つのデバイスで、柔らかいフィブリン血栓から堅いカルシウム血栓や動脈硬化巣内の石灰化部分などへの応用も可能である。現在、外径3F程度の脳血管内へ誘導可能なカテーテルを開発中である。

### おわりに

MELT Japanが開始されたことで、急性期脳虚血（特に中大脳動脈領域の塞栓症）の血管内治療は新しい段階に入ったと考えられる。多くの controversies に決着をつけ、急性期脳虚血の治療法の新しいスタンダードを確立するために、より多くの臨床家・研究者のより積極的な参加が期待される。

急性期脳虚血の病態は、塞栓症、血栓症などの原因機序だけでなく、それらが相互に影響しあってきわめて複雑、多彩な臨床像を呈する。限られた時間で適切な治療方針を決定し、適切な患者管理を行うには、脳外科、脳血管内治療、神経内科、神経放射線科など多領域の学際的、総合的な質の高い協働が不可欠である。急性期脳卒中の患者管理の新しいシステム作りも併せて進めていく必要がある。

### 文 献

- 1) 福内靖男：Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究。厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進研究事業」(EBM分野)平成13年度総括研究報告書，2001。
- 2) 菅原孝行，高橋 明，蘇 慶展他：脳塞栓症を呈した左房粘液腫—超選択的血栓溶解術が奏功した1例。脳神外科 1987；15：1321—1326。
- 3) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T: Acute local fibrinolysis for embolic middle cerebral artery occlusion using tissue plasminogen activator. In eds Yamaguchi T *et al*, *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke III*, Springer-Hong Kong, 1995；335—338。

- 4) 江面正幸, 高橋 明: 超選択的局所線溶療法. 脳と神 2000 ; 52 : 865—870.
- 5) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T : Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 1996 ; 19 : 231—236.
- 6) 小川 彰: 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. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金「21 世紀型医療開拓推進研究事業」研究報告書, 2001.
- 7) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581—1587.
- 8) Wardlaw JW, del Zoppo G, Yamaguchi T : Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review) . In *The Cochrane Library*, issue 2, 2003. Oxford : Update Software.
- 9) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, *et al* : Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992 ; 42 : 972—982.
- 10) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, *et al* : PROACT : a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thrombolism. *Stroke* 1998 ; 29 : 4—11.
- 11) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999 ; 282 : 2003—2011.
- 12) Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, *et al* : Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 ; 19 : 99—108.
- 13) 川上喜代志, 高橋 明, 吉本高志 : t-PA および urokinase (UK) の局所血栓溶解療法の実験的検討. 脳と神 1990 ; 42 : 193—201.
- 14) Kodama T, Tatsuno M, Sugimoto S, *et al* : Liquid jets, accelerated thrombolysis : a study for revascularization of cerebral embolism. *Ultrasound Med Biol* 1999 ; 25 : 977—983.
- 15) Hirano T, Komatsu M, Saeki T, *et al* : Enhancement of fibrinolytics with a laser-induced liquid jet. *Lasers Surg Med* 2001 ; 29 : 360—368.

**2** 2006 February  
Vol.23 No.2  
Graphic Medical  
Magazine

# Mebio

## t-PAが開く新たな 脳梗塞急性期治療の地平

冠動脈疾患の超音波診断  
～心・血管エコーでどこまで評価できるか～



<http://www.medicalview.co.jp>

MEDICAL VIEW

# 脳血管内治療と t-PA治療の選択

江面正幸（東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野助教授）

松本康史（広南病院血管内脳神経外科）

高橋 明（東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野教授）

## P o i n t

- 1995年に発表されたNINDS studyにより、米国では発症3時間以内の脳梗塞に関しては、静注療法が標準的治療となった。
- わが国では、Japan alteplase clinical trial (J-ACT)の結果を受けて、ついに2005年10月にt-PA静注療法が保険適応となった。
- MELT Japanは、わが国で実施された局所線溶療法の無作為割付け試験である。
- J-ACTによって静注療法が保存療法よりも有効であることが確認されたので、MELT Japanのコントロールとして保存療法を行うことは倫理的に大きな問題がある。t-PA静注療法の保険認可後は、それまでと同じプロトコルでのMELT Japanは継続しないことが決定された。
- このことは、発症3時間以内の脳梗塞に対しては、わが国でもt-PA静注療法がスタンダードとなったことを意味している。

## 2005年10月まで

本号の特集“t-PAが開く新たな脳梗塞急性期治療の地平”は、脳梗塞急性期治療のt-PA時代を意識したものであるが、t-PA時代の到来に伴って最も大きな影響を受けるのが筆者の担当する「脳血管内治療とt-PA治療の選択」である。鎖国であることを理由に見ぬふりをできた欧米の異文化が突然黒船に乗ってやってきて、いきなり自由貿易を迫られたくらいの影響がある。

IV-t-PAが認可される前には欧米はともかく、わが国では脳梗塞急性期症例に対して静注療法と局所線溶療法に保存療法を加えた3者でどの治療が優れているのか結論が出ていなかった。このため1990年代には各施設で独自の治療が行われており、標準的治療が確立されていなかった。このような状況が憂慮され、2000年代前半に保存療法を対照としたいくつかの臨床試験が企画された。

## PROACT II

実は後述するMCA embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japanより先行して、米国ではProlyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II) というstudyが行われた<sup>1)</sup>。発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症180例

\*1…piercing

耳飾りにおけるピアスと語源を同じくする。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルで塞栓子に穴をあけることをいう。わずかな穴でも開通すれば、そこを通過する順行性の血流によって開いた穴が拡大していくので、たとえわずかな穴でも貫通させることが、早期血流再開にとっては重要である。

を対象に、proUK 9mgを中大脳動脈に誘導したmicrocatheterから注入して局所線溶療法をする群と保存療法群を比較するものである。具体的な局所線溶療法の方法は上述した方法とほぼ同様だが、piercing\*1などの機械的破碎は禁じられている。再開通は実薬で66%、偽薬で18%であり、mRS2以下の症例は実薬で40%、偽薬で25%、症候性頭蓋内出血は実薬で10%、偽薬で2%であった。これらの結果は有効と判断してよいものであるが、FDAはまだ認可していない。ちなみに、再開通率の66%はやや低い印象を受けるが、機械的破碎を禁止した結果と思われる。piercingを積極的に行うわれわれの施設では、再開通率は95%に達している<sup>2)</sup>。

## MELT Japan

これはわが国で実施された局所線溶療法の無作為割付け試験である。2001年に開始され、2002年より症例登録が始まった(表1)<sup>3)</sup>。対象疾患は中大脳動脈塞栓症のみで20~75歳、発症時間が特定可能で、発症から6時間以内にLIFを開始できる症候上はNIHSS5~22、などの条件がある。神経放射線学的評価項目はCTスキャンのみであり、CTで全く変化を認めないか軽微な初期虚血変化のみを認める場合はenrollされる。近年DWIの有用性が報告されており<sup>4)</sup>、DWIを必須検査とするか否かについては最も議論がなされたところであるが、DWIを時間の制約なく施行できる施設がまだ限られていたこと、DWIの高輝度領域が不可逆的脳損傷を示すということは、現時点では臨床的印象に基づくものであり、科学的に証明されたものではないという2つの理由により不採

- ①中大脳脈塞栓症(artery to artery embolismも含む)
- ②20~75歳、性別不問
- ③発症時間が特定可能、発症から6時間以内にLIF開始可能
- ④発症前のmRSが2以下で、入院時のNIHSSが5~22
- ⑤CTで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わずかな低下や、シルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認める。
- ⑥CT施行後2時間以内治療開始可能

表1 MELT Japanの症例登録基準

- ①全身ヘパリン化(5,000単位単回投与)
- ②心カテーテルは6F、大腿動脈経由。8Fまでは可、上腕動脈経由は可、直接穿刺は不可
- ③マイクロカテーテルは18サイズと同等か、それより細いもの。マイクロカテーテル以外の器具(バルーンカテーテルやステント)の使用は禁止
- ④マイクロカテーテルの誘導目標部位は血栓より遠位(それが不可能であれば可能な限り遠位)
- ⑤ウロキナーゼ60万単位を生理食塩水50mLに溶解したものをシリンジポンプを用いて12万単位/10mLを5分間で注入
- ⑥ガイドワイヤーや、マイクロカテーテルによる塞栓破碎は可
- ⑦栓子の変化にしたがって、マイクロカテーテル先端の位置は島皮質の上までは移動可
- ⑧ウロキナーゼの注入は60万単位に達するか、注入開始1時間まで続ける。ただし、症状が著しく改善したとき(NIHSSが4以上改善し、かつ4以下となったとき)と、完全再開通が得られた時は中止
- ⑨合併症、その他患者側の理由で治療の続行が不適切なときや、症状の悪化があり、頭蓋内出血を疑わせるときは手技を中止
- ⑩手技の終了後はプロタミンによる中和は行わず、シースは少なくとも12時間は留置したまま

表2 MELT JapanにおけるLIFの施行方法

用となった。CTに続いて脳血管撮影を行いMCAの塞栓性閉塞症が確認されれば症例の割付けに進み、局所線溶療法が割付けられればそれを行う。

このstudyでは手技の標準化委員会が組織され、MCAの局所線溶療法に対する標準的な方法が提示された(表2)。マイクロカテーテルやガイ

	療法群 [N=53]	対照群 [N=52]	
男：女	34：19	33：19	n.s.
年齢[歳]	66.6±9.5	67.0±8.8	n.s.
割付時間[分]	196±59	207±56	n.s.
NIHSS	14.8±5.1	13.9±4.2	n.s.
心原性塞栓	87%	75%	n.s.
入院時血圧[mmHg]	154/89	144/81	n.s.
血圧違反	13	6	n.s.

表3 背景因子の中間解析結果

	療法群	対照群	
閉塞血管			
M1近位	14	16	
M1遠位	23	22	
M2	16	14	n.s.
側副血行			
不良	18	9	
軽度	23	27	
良好	10	16	
未報告	2	0	n.s.
CT早期虚血性変化	24	23	n.s.

表4 神経放射線学的因子の中間解析結果

ドワイヤーの細かい規定はないが、バルーンカテーテルやステントなどマイクロカテーテル以外の使用は禁じられている。マイクロカテーテルを血栓より遠位に誘導し、ウロキナーゼ60万単位を生理食塩水50mLに溶解したものをシリンジポンプを用いて12万単位/10mLを5分間で注入する。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破砕は行ってもよい。ウロキナーゼの注入は60万単位に達するか、注入開始1時間まで続ける。

2005年10月に登録開始3.5年目の中間報告がなされた(表3~6、図1、2)。すでに予定登録期間の7割を経過しているが、200例の目標登録症例数に対して、まだ半数強の116例が登録されているのみである。3カ月の追跡期間を終了した105例において一時エンドポイントであるmRS0~2は、対照群で20/52であるのに対し、療法群では26/53であるが有意差ではない。二次エンドポイントのmRS0~1は、対照群で11/52であるのに対し、療法群では21/53であるがこれも有意差には至っていない。

## Japan alteplase clinical trial (J-ACT)

1995年に発表されたNINDS studyにより<sup>5)</sup>、米国では発症3時間以内の脳梗塞に関しては、静注療法が標準的治療となった。NINDS studyで使用されたalteplaseは、わが国においても米国においても急性心筋梗塞に対して臨床使用が認められているが、その適応量はわが国においては0.5~0.75mg/kgとされ、米国においては100mgとされている。米国成人の標準的な体重を67~100kgと考えると、米国での投与量は1.0~1.5mg/kgとなるので、日本では米国の半量が適応量とされていることになる。このようなことがあるので、NINDS studyの投与量をそのままわが国に移行すると過剰投与になると判断され、日本人に適した投与量でのtrialが必要とされた。これがJ-ACTで、国内の23施設が参加して2002年4月より2003年9月にかけて行われた。種々の検討の結果alteplaseの投与量は0.6mg/kgに設定され、その他の点はNINDSに準じているが、対照群を

おかないopen trialとして行われた。103例が登録され、心原性塞栓症が80%を占めた。治療前のNIHSSはNINDSと同等で、発症から投与開始までの所要時間は約2.5時間であった。発症後3カ月の予後良好例(mRS 0~1)は37%で、死亡症例は10%、症候性頭蓋内出血は5.8%であった。これらの結果はNINDSのそれと同等であった(NINDSでは順に39%、17%、6.4%)。この結果を受けて、わが国でもついに2005年10月にt-PA静注療法が保険適応となった。

## IV-t-PA認可後のMELT Japan

実は前述した2005年10月のMELT Japan中間報告会では、重大な決議がなされた。脳梗塞に対するt-PAの静注療法が、報告会の時点では未承認であったが、承認されるのが確実視されていたのを受け、IV-t-PA時代以降のMELT Japanについて討議された。

J-ACTやMELT Japanを行うにあたっての倫理的な正当性は、保存療法と静注療法、局所線溶療法の3者の間でどれが有効であるのかはわかっていない、ということであった。J-ACTの結果自体は局所線溶療法を否定するものではないが、J-ACTによって静注療法が保存療法よりも有効であることが確認されたので、MELT Japanのコントロールとして保存療法を行うことは倫理的に大きな問題がある。そこで、t-PA静注療法の保険認可後は、安全監視委員会の勧告により少なくともそれまでと同じプロトコルでのMELT Japanは継続しないことが決定された。このことは、発症3時間以内の脳梗塞に対しては、わが国でもt-

ウロキナーゼ投与量	0	1例
	<60万単位	15例
	60万単位	37例
機械的破砕施行	37例(70%)	
再開通	なし	15例
	50%未満	11例
	50%以上	24例
	完全	3例

表5 療法群における治療結果

	療法群	対照群	
Primary end point (mRS $\leq$ 2)	20/53 (49.1%)	20/52 (38.5%)	n.s.
Secondary end point (mRS $\leq$ 1)	21/53 (39.6%)	11/52 (21.2%)	n.s. (0.056)
死亡	3/53 (5.7%)	2/52 (3.8%)	n.s.
脳内出血	5/53 (9.4%)	1/52 (1.9%)	n.s.
脳浮腫	2/53 (3.8%)	2/52 (3.8%)	n.s.

表6 有効性、安全性の中間解析結果

PA静注療法がスタンダードとなったことを意味している。

## 局所線溶療法の今後

MELT Japanについては、上述したように当初のプロトコルに従った臨床研究の登録は終了した。これまでの登録症例の3カ月後のフォロー

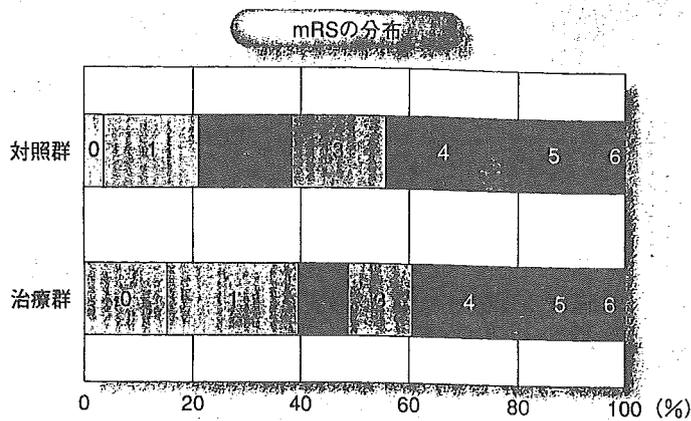


図1 3ヵ月後のmodified Rankin Scale

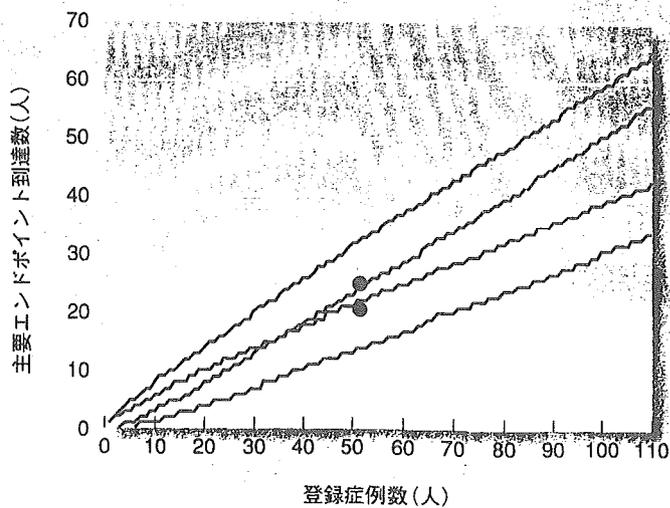


図2 登録症例数と主要エンドポイント到達症例数  
(●: 療法群、●: 保存群)2本の帯は両群の予測範囲を示す。

アップが終了後中断時点での最終報告がなされる予定である。

そもそも欧米のstudyも含めて、静注療法と局所線溶療法を比較しようという試みは、まだ行われていないのであるが、ともに保存療法を対照としたMELT JapanもPROACT IIも結果はほぼ同様で、局所線溶療法は有効ではあるものの静注療法をはるかに凌駕するほどではない、ということである。

そうすると局所線溶療法の対象として考えつくのは、静注療法の適応外である発症3時間以上の症例をターゲットにすることである。しかし、発症3～5時間を対象としたATLANTIS studyは無効という結果に終わっており<sup>6)</sup>、静注療法と局所線溶療法の違いはあるものの、発症3時間を超えると血栓溶解療法が有効な症例は少なくなってくるものと思われる。また最初から意図して静注療法と組み合わせて行うか<sup>7)</sup>、静注療法が無効だった症例の追加療法とする<sup>8)</sup>など、静注療法と組み合わせて行うことも考えられる。

また、局所線溶療法におけるこれまでの多くのstudyは、中大脳動脈塞栓症を標的の病変としているか、結果的に中大脳動脈塞栓症が主な対象疾患となっているが、脳底動脈塞栓症に代表される後方循環系の塞栓症では、中大脳動脈塞栓症と異なり生命予後に直接関わる疾患であること、患者数が少なく大規模臨床試験が困難であるなどの理由から、局所線溶療法を第一に考慮していいのではないかとと思われる<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999; 281: 2003-11.
- 2) 江面正幸, 川岸 潤, 西村真実, 高橋 明, 吉本高志. 中大脳動脈梗塞症に対する局所線溶療法. *脳卒中* 2000; 22: 520-3.
- 3) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明. 急性期局所線溶療法の現状. *脳外誌* 2004; 13: 111-5.
- 4) Ezura M, Takahashi A, Shimizu H, Yoshimoto T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an indicator for fibrinolytic therapy in patients with acute ischemic events. *Neuroradiol* 2000; 42: 379-83.
- 5) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- 6) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA* 1999; 282: 2019-26.
- 7) The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke. The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904-11.
- 8) Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shim YW, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR* 2004; 25: 1470-5.
- 9) Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27: 875-81.

今月の主題 **ブレインアタック2006—t-PA時代の診断と治療**

t-PAで変わるブレインアタック治療

t-PA静注療法か局所線溶療法か

江面 正幸    松本 康史    高橋 明

**medicina**

第43巻 第2号 別刷

2006年2月10日 発行

医学書院

# t-PA 静注療法か局所線溶療法か

江面 正幸・松本 康史・高橋 明



- ▶ 2005年10月に脳梗塞急性期(発症3時間以内)に対するt-PAの静注療法が保険適用となったため、脳塞栓症を否定できない発症3時間以内の脳梗塞に対しては、t-PAの静注療法が第一選択である。
- ▶ 発症3時間以上を経過した症例、特に脳底動脈塞栓症に対しては、局所線溶療法を検討する必要がある。

## 2005年10月まで

本号の特集は「t-PA時代の診断と治療」であるが、t-PA時代の到来に伴って最も大きな影響を受けるのが筆者の担当する「t-PA静注療法か局所線溶療法か」である。出島から覗きみただけだった欧米の実情が黒船に乗って直接やってきたくらいのインパクトがある。

iv-t-PAが認可される前には、欧米はともかく本邦では脳梗塞急性期症例に対して静注療法と局所線溶療法に保存療法を加えた3者でどの治療が優れているのか結論が出ていなかった。このため1990年代には各施設で独自の治療が行われており、標準的治療が確立されていなかった。このような状況が憂慮され、2000年代前半に保存療法を対照としたいくつかの臨床試験が企画された。

## MCA embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan

本邦で実施された局所線溶療法の無作為割付け試験である。2001年に開始され、2002年より症例登録が始まった<sup>1)</sup>。対象疾患は中大脳動脈塞栓症のみで、20~75歳、発症時間が特定可能で発症から6時間以内に局所線溶療法を開始できる、症候上はNational Institutes of Health Stroke Score(NIHSS)5~22などの条件がある。神経放

射線学的評価項目はCT scanのみであり、CTで全く変化を認めないか軽微な初期虚血変化のみを認める場合はenrollされる。近年MRI拡散強調画像(diffusion weighted image : DWI)の有用性が報告されており<sup>2)</sup>、DWIを必須検査とするか否かについては最も議論がなされたところであるが、DWIを時間の制約なく施行できる施設がまだ限られていたこと、DWIの高輝度領域が不可逆的脳損傷を示すということは、現時点では臨床的印象に基づくものであり、科学的に証明されたものではないという2つの理由により不採用となった。CTに続いて脳血管撮影を行い、中大脳動脈(middle cerebral artery : MCA)の塞栓性閉塞症が確認できれば症例の割付けに進み、局所線溶療法が割付けられればそれを行う。

このstudyでは手技の標準化委員会が組織され、MCAの局所線溶療法に対する標準的な方法が提示された。マイクロカテーテルやガイドワイヤーの細かい規定はないが、バルーンカテーテルやステントなどマイクロカテーテル以外の使用は禁じられている。マイクロカテーテルを血栓より遠位に誘導し、ウロキナーゼ60万単位を生理食塩水50mlに溶解したものをシリンジポンプを用いて12万単位/10mlを5分間で注入する。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破壊は行ってもよい。ウロキナーゼの注入は60万

えづら まさゆき、たかはし あきら：東北大学大学院神経病態制御学分野 ☎980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1  
まつもと やすし：広南病院血管内脳神経外科

単位に達するか、注入開始1時間まで続ける。

2005年10月に登録開始3.5年目の中間報告がなされた<sup>3)</sup>。すでに予定登録期間の7割を経過しているが、200例の目標登録症例数に対して、まだ半数強の116例が登録されているのみである。3カ月の追跡期間を終了した105例において一時エンドポイントであるmodified Rankin Scale (mRS)0~2は、対照群で20/52であるのに対し、療法群では26/53であるが有意差ではない。二次エンドポイントのmRS0~1は、対照群で11/52であるのに対し、療法群では21/53であるがこれも有意差には至っていない。

### Japan alteplase clinical trial (J-ACT)

1995年に発表されたNINDS studyにより<sup>4)</sup>、米国では発症3時間以内の脳梗塞に関しては静注療法が標準的治療となった。NINDS studyで使用されたアルテプラーゼは、本邦においても米国においても急性心筋梗塞に対して臨床使用が認められているが、その適応量は本邦においては0.5~0.75 mg/kgとされ、米国においては100 mgとされている。米国成人の標準的な体重を67~100 kgと考えると米国での投与量は1.0~1.5 mg/kgとなるので、日本では米国の半量が適応量とされていることになる。このようなことがあるので、NINDS studyの投与量をそのまま本邦に移行すると過剰投与になると判断され、日本人に適した投与量でのtrialが必要とされた。これがJ-ACTで、国内の23施設が参加して2002年4月より2003年9月にかけて行われた。種々の検討の結果アルテプラーゼの投与量は0.6 mg/kgに設定され、その他の点はNINDSに準じているが、対照群をおかないopen trialとして行われた。103例が登録され、心原性塞栓症が80%を占めた。治療前のNIHSSはNINDSと同等で、発症から投与開始までの所要時間は約2.5時間であった。発症後3カ月の予後良好例(mRS0~1)は37%で死亡症例は10%、症候性頭蓋内出血は5.8%であった。これらの結果はNINDSのそれと同等であった(NINDSでは順

に39%, 17%, 6.4%)。この結果を受けて、本邦でも遂に2005年10月にt-PA静注療法が保険適用となった。

### 2005年10月以降

t-PA静注療法が保険認可をされたことは、MELT Japanにとっても重大な意味をもつ。J-ACTやMELT Japanを行うにあたっての倫理的な正当性は、保存療法と静注療法、局所線溶療法の3者の間で、どれが有効であるのかはわかっていない、ということであった。J-ACT自体は局所線溶療法を否定するものではないが、J-ACTによって静注療法が保存療法よりも有効であることが確認されたので、MELT Japanのコントロールとして保存療法を行うことは倫理的に大きな問題がある。そこで、t-PA静注療法の保険認可後は、安全監視委員会の勧告により少なくともそれまでと同じプロトコルでのMELT Japanは継続しないことが決定された。このことは、発症3時間以内の脳梗塞に対しては本邦でもt-PA静注療法がスタンダードとなったことを意味している。

### 局所線溶療法の今後

静注療法の有効性が確認された現在、局所線溶療法は新たな展開を余儀なくされている。そもそも欧米のstudyも含めて、静注療法と局所線溶療法を比較しようという試みはまだ行われていない。ただ共に北米で行われたNINDSとPROACT IIの結果によれば、局所線溶療法は有効ではあるものの静注療法を遥かに凌駕するほどではない、ということである。そうすると局所線溶療法の位置づけは、静注療法の適応外である発症3時間以上の症例をターゲットにするとか、すでに静注療法を実施された症例のadjuvant療法とするなどがある<sup>5)</sup>。また、局所線溶療法におけるこれまでの多くのstudyは、中大脳動脈塞栓症を標的病変としているか、結果的に中大脳動脈塞栓症が主な対象疾患となっているが、脳底動脈塞栓症に代表される後方循環系の塞栓症では、中大

脳動脈塞栓症と異なり生命予後に直接かかわる疾患であること、患者数が少なく大規模臨床試験が困難であるなどの理由から、局所線溶療法を第一に考慮していいのではないかと思われる。

#### 文献

- 1) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明: 急性期局所線溶療法の実況. 脳外誌 13: 111-115, 2004
- 2) Ezura M, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an indicator for fibrinolytic

therapy in patients with acute ischemic events. Neuroradiol 42: 379-383, 2000

- 3) 江面正幸・他: MELT Japan の現状と報告. 分子脳血管病 4: 135-139, 2005
- 4) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333: 1581-1587, 1995
- 5) IMS Study Investigators: Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke; The Interventional Management of Stroke Study. Stroke 35: 904-911, 2004

富野康日己 編集

書評

内科医のための薬の禁忌 100

島本 和明(札幌医科大学教授・第二内科)

最も薬剤を使用する機会の多い内科領域において、薬剤に関する医療ミスが増加している。これらのなかでは do 処方により必要な変更がなされていないことや、似た名前の薬剤を誤って書いてしまうミス、さらには薬局段階で誤投薬がされるなど、不注意によるミスが多い。当然、処方箋記載後も薬局、院外薬局とダブルチェック機能もあり、大きな問題にならないことが多いが、注意が必要であることは言うまでもない。一方で、病態によっては投与できない処方があり、また併用においても行ってはいけないものもある。これらは、処方箋を作成するうえでのミスとは異なり、むしろ薬剤に関する知識が不十分であることによっておきるもので、それだけ事は重大となる。

今回、順天堂大学の富野康日己教授によって編集された『内科医のための薬の禁忌 100』は、そのような意味でも薬剤による医療ミスを予防するうえで大きな意義を有する書籍である。

多くの医師は、自分の専門領域の薬剤については、使用禁忌、慎重投与、副作用、併用禁忌についてはよく知っているものである。本書はまずは、それらの確認を手早くできるのありがたい。時には専門領域でも知らない項目があったり、機序・病態の内容で再確認される項目もあり勉強になる。一

方、専門分化が進む今日の医学では他領域の薬剤の開発、新薬への切り替えも多く、専門外の領域においては、必ずしも十分な薬剤知識を有することは容易ではない。本書の特徴と有用性は、循環器内科領域から膠原病・アレルギー領域まで内科全体をカバーして薬の禁忌を紹介している点にある。広い内科領域について、重要な項目を絞って紹介されているため読者にとっての意義がさらに大きくなっている。

本書の特徴としては、病態と薬剤を明確にした見出しがコンパクトで分かりやすい点も挙げられる。さらに、その病態や同様の使用機序で起き得る禁忌、そして対策や代替療法など現実的に必要な知識が分かりやすく説明されている。見事な構成でついつい目を奪われ、一気に読んでしまう内容となっている。

また、書籍は、一度読んでも何かの折に、また確認や読み直しをするものである。本書のコンパクトサイズの判型は、座右の書としていつでもとり出して見ることのできるサイズであり、この点も本書の特徴である。富野教授の読者に対する気遣いが随所に表れている名著である。

(B6判 264頁 定価3,360円(本体3,200円+税5%))  
2005年 医学書院刊

# A Case-Control Analysis of Intra-Arterial Urokinase Thrombolysis in Acute Cardioembolic Stroke

Takeshi Inoue Kazumi Kimura Kazuo Minematsu Takenori Yamaguchi  
for the Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC)

Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita-City,  
Osaka, Japan

## Key Words

Intra-arterial urokinase thrombolysis · Cardioembolic stroke · Acute ischemic stroke · National Institute of Health Stroke Scale score · Modified Rankin scale score

## Abstract

**Background:** Intra-arterial urokinase (IA-UK) thrombolysis is frequently given in Japan to selected patients with acute cerebral artery occlusion. However, it is not clear whether or not IA-UK thrombolysis has an efficacy for acute stroke patients. The purpose of this study was to assess the effects of IA-UK thrombolysis in acute cardioembolic stroke patients, by performing a case-control analysis using data from Japan's Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC). **Methods:** 16,922 acute ischemic stroke patients were enrolled into J-MUSIC. From these patients, we selected 91 patients (UK group) who met the following criteria: treatment with IA-UK; 20–75 years of age; cardioembolic stroke; presenting with a carotid stroke; admission within 4.5 h of symptom onset, and a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 5–22 points on admission. A control group of 182 patients without IA-UK treatment and matched to the NIHSS score, gender, and age was chosen. We compared the modified Rankin scale (mRS) score at discharge and the mortality between the 2

groups. **Results:** In both groups, the mean age was  $65 \pm 8$  years, and the median NIHSS score was 14. The mean interval between symptom onset and UK administration was  $3.4 \pm 1.3$  h, and the IA-UK dose was  $392,000 \pm 200,000$  units. The mRS score at discharge was lower in the UK group than in the control group (mean, SD, median; 2.8, 2.9, 2 in UK group vs. 3.3, 1.8, 4, in the control, respectively  $p = 0.031$ ). A favorable outcome (mRS of 0–2) was more frequently observed in the UK group (50.5%) than in the control group (34.1%,  $p = 0.0124$ ). No difference in the mortality rate was seen between the UK group (11.0%) and the control group (13.3%). As well, there was no difference in the length of hospital stay between the UK group ( $46 \pm 41$  days, mean  $\pm$  SD) and the control group ( $42 \pm 42$  days, mean  $\pm$  SD). **Conclusions:** IA-UK thrombolytic therapy may improve the outcome in hyperacute cardioembolic stroke patients.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

Intravenous (IV) thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) has been shown to be an effective treatment for ischemic stroke if used within 3 h of stroke onset [1, 2]. Recently, prolyse in acute cerebral thromboembolism (PROACT) I and II reported that local and intra-arterial (IA) thrombolytic therapy with pro-urokinase (proUK) could improve the outcome

## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2005 S. Karger AG, Basel  
1015–9770/05/0194–0225\$22.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/ced](http://www.karger.com/ced)

Takeshi Inoue, MD  
Cerebrovascular Division, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
577 Matsushima  
Kurashiki-City, Okayama, 701-0192 (Japan)  
Tel. +81 86 462 1111, Fax +81 86 464 1027, E-Mail [inouet@med.kawasaki-m.ac.jp](mailto:inouet@med.kawasaki-m.ac.jp)

for ischemic stroke patients if used within 6 h of symptom onset [3, 4]. In Japan, the use of rt-PA for acute ischemic stroke has not been approved by the government. Therefore, IA thrombolytic therapy with urokinase (IA-UK) is mainly performed as a replacement of IV-rt-PA thrombolysis for acute cerebral artery occlusion, and in particular, for embolic occlusion of the middle cerebral artery. Several investigators have reported that IA-UK therapy was safe and effective for acute ischemic stroke [5–15]. However, their sample sizes were small, and not all their studies were randomized controlled trials. Therefore, it remains unclear whether IA-UK therapy is effective for acute stroke patients. The aim of this study was to assess the efficacy of IA-UK thrombolysis for acute stroke patients by a case-control analysis using data from J-MUSIC [16, 17].

### Subjects and Methods

We conducted a multicenter, prospective, hospital-based registration study (J-MUSIC) from May 1999 to April 2000 in which 156 hospitals from all over Japan participated [16, 17]. A total of 16,922 consecutive patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack within 7 days of onset were registered in this study.

The following data were assessed in all the patients, using common data-sheets prepared by the protocol committee: (1) age and gender; (2) time from onset to hospital arrival; (3) a history of stroke; (4) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission; (5) site of acute lesions on CT or MRI; (6) stroke subtype (clinical category); (7) thrombolytic therapy (IV and IA rt-PA, IA UK) within 12 h of onset; and (8) outcome at discharge.

Clinical categories were defined by using clinical and radiographic diagnosis rubrics according to the classification of cerebrovascular diseases III developed by National Institute of Neurological Disorders and Stroke [18]. The main subtypes included: lacunar, atherothrombotic, cardioembolic, and other stroke. The modified Rankin Scale (mRS) [19] score and mortality were used to assess clinical outcome at hospital discharge.

We selected patients treated with IA-UK (UK group) and patients who had been treated without thrombolytic therapy (control group) from 16,922 patients. The UK group was identified as the patients treated with IA-UK who met the following criteria: aged 20–75 years; presence of a cardioembolic stroke or a carotid stroke; admission within 4.5 h of symptom onset, and an NIHSS score of 5–22 points on admission. We randomly selected control patients who had no thrombolytic therapy, such as IA-UK, IA-rt-PA, and IV-rt-PA and were matched to the UK group patients with respect to age, gender, and NIHSS score. The number of control group patients was set to be twice the number of the UK group patients.

#### Statistical Analysis

Analyses were made with a commercially available software package (Stat-View, version 4.5; ASA Institute, Cary, N.C.). We compared the mRS score, mortality, and length of hospital stay

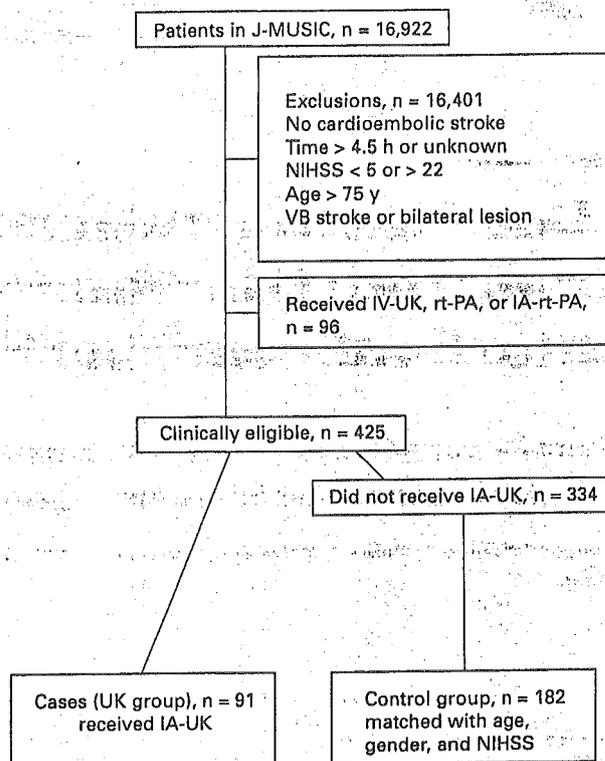


Fig. 1. Flow chart showing process of patient selection.

between the two groups. The statistical significance for differences between the two groups was assessed by the Wilcoxon signed-rank test for the mRS score, the  $\chi^2$  test for favorable outcome (mRS score 0–2) and mortality, and the paired t-test for length of hospital stay. A p value <0.05 was considered statistically significant.

### Results

Ninety-one patients met the criteria for inclusion into the UK group and 182 patients were selected for the control group (fig. 1). Table 1 shows the baseline characteristics of the two groups. In each group, the average age was  $65 \pm 8$  years. The median NIHSS score for the two groups was 14. In the UK group, the mean interval between the onset of symptoms and UK administration was  $3.4 \pm 1.3$  h, and the IA-UK dose was  $392,000 \pm 200,000$  units. The mRS score at discharge was lower in the UK group than in the control group (mean, SD, median; 2.8, 2.9, 2 vs. 3.3, 1.8, 4, respectively;  $p = 0.031$ ). Patients with