

る<sup>26)</sup>。本邦での専門医療機関への発症3時間以内入院は虚血性脳血管障害の37%に過ぎず<sup>19)</sup>、現時点では血栓溶解療法の恩恵を受けることのできる患者は虚血性脳血管障害患者の一部に過ぎない。この問題の解決のためには、より多くの患者が早期に診療を受けることを可能とする診療体制の再構築と的確な診断・治療を実践できる脳卒中専門医の育成が急務といえよう。

#### 参考文献

- 1) 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, 1995, 1581-7.
- 2) Adams, HP. et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke ; A supplement to the guidelines for management of patients with acute ischemic stroke ; A statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke.* 27, 1996, 1711-8.
- 3) European Stroke Council. European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis.* 10 (5), 2000, 335-51.
- 4) Furlan, A. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA.* 282, 1999, 2003-11.
- 5) Gobin, YP. et al. MERCI 1 : a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke.* 35 (12), 2004, 2848-54.
- 6) Becker, KJ. et al. *Stroke.* Approval of the MERCI clot retriever : a critical view. *Epub.* 36 (2), 2005, 400-3.
- 7) Heiss, WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke.* 23 (11), 1992, 1668-72.
- 8) Minematsu, K. et al. Spectacular shrinking deficit' : A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology.* 42, 1992, 157-62.
- 9) Donnan, GA. et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relation to time of administration. *JAMA.* 276, 1996, 961-6.
- 10) Hommel, M. et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet.* 345, 57, 1994.
- 11) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet.* 346, 1995, 1509-14.
- 12) Hacke, W. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 274, 1995, 1017-25.
- 13) Hacke, W. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 352, 1998, 1245-51.
- 14) Clark, WM. et al. 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.* 282, 1999, 2019-26.
- 15) Yamaguchi, T. et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 3, 1993, 269-72.
- 16) Gonner, F. et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 29, 1998, 1894-900.
- 17) Zeumer, H. et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke : urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology.* 35, 1993, 159-62.
- 18) del Zoppo, GJ. et al. PROACT : a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Stroke.* 29 (1), 1998, 4-11.
- 19) Kimura, K. et al. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis.* 18, 2004, 47-56.
- 20) 峰松一夫 ほか. 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527 (アルテプラゼ) 静注療法臨床試験の結果. 脳卒中. (印刷中).
- 21) 小川彰. 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶解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による21世紀型医療開拓推進研究事業報告書. 岩手, 岩手医科大学医学部, 2002, 15-28.
- 22) Albers, GW. et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA.* 238, 2000, 1145-50.
- 23) Okada, Y. et al. Early computed tomographic findings for thrombolytic therapy in patients with acute brain embolism. *Stroke.* 29, 1998, 18-22.
- 24) Marks, MP. et al. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke.* 30 (2), 1999, 389-92.
- 25) Hand, P. et al. The third International Stroke Trial (IST-3). *Stroke.* 31, 2000, 2866.
- 26) Chiu, D. et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke.* 29, 1998, 18-22.

## 血栓溶解薬の使い方

名誉総長

高田 達郎

山口 武典

Tatsuro TAKADA

Takenori YAMAGUCHI

国立循環器病センター内科脳血管部門

### はじめに

血栓溶解療法の歴史は1960年代より始まった。しかし、当時の薬剤はストレプトキナーゼ(streptokinase : SK)やウロキナーゼ(urokinase : UK)であり、CTなどの画像診断機器が発達しておらず、また、投与時期も比較的遅いものであったため出血性合併症の頻度が非常に高く、むしろ禁忌という結論が出された。これらの対象症例には脳出血などが含まれていた可能性もある。その後、血栓親和性の強い recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) が開発・実用化された。1995年、The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study において、発症3時間以内の虚血性脳血管障害への有効性が証明され<sup>1)</sup>、再び脚光を浴びるようになった。

一方で、近年のカテーテル技術の発達に伴い、頭蓋内血管へのマイクロカテーテルによるアプローチが容易となり、この技術を用いて頭蓋内動脈局所での血栓溶解療法(局所線溶療法)が試みられるようになった。1980年代後半頃よりrt-PAやUKを用いた少数例での報告が散見されるようになった。1999年、PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) study により、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症における局所線溶療法の有効性が報告された<sup>2)</sup>。このように、超急性期虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法として、現在のところ rt-PA 静注法と局所線溶療法の2通りの方法が行われている。

### 血栓溶解療法の根拠

脳梗塞症例のなかには、発症後数時間から一兩日のうちに症状が劇的に改善するものがある。この現象は spectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。Minematsu<sup>3)</sup>は、SSDが広汎な虚血症候で発症した脳塞栓症例の10%強にみられることを報告し、SSDの機序として栓子の溶解に伴う脳組織の早期再灌流を推定した。また、CTやMRIなどの画像診断機器の発達や脳虚血病態の解明も進み、梗塞巣が完成する以前の発症3時間あるいは6時間以内に血流を再開することにより、脳梗塞への進展を防止あるいは軽減できることも示された。このため、本療法のターゲットは発症3時間あるいは6時間以内の超急性期に絞られる。

### 血栓溶解療法の大規模臨床試験

表1に主な大規模臨床試験の成績を示す。SK静注法は、SK群で早期死亡や重篤な出血性合併症が有意に高く、すべての試験が途中で中止となった<sup>4)-6)</sup>。rt-PAを用いた脳血管撮影所見に基づく無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)は、我が国で初めて実施された。発症6時間以内の脳塞栓症例に対して、アルテプラーゼ20MUが静脈内投与され、1ヵ月目の転帰に改善傾向が認められた<sup>7)</sup>。同じく、発症6時間以内の症例を対象とした ECASS I では、1.1mg/kgのアルテプラーゼ静注法が検討された。

表1 血栓溶解療法の大規模無作為化比較試験の概要

	症例数	投与開始時間	用量	有効性	症候性頭蓋内出血発症率
1. SK静注法					
ASK (1996) <sup>4)</sup>	340	< 4時間	150万U	-	12.6%
MAST-E (1994) <sup>5)</sup>	270	< 6時間	150万U	-	6.0%
MAST-I (1995) <sup>6)</sup>	622	< 6時間	150万U	-	17.5%
2. t-PA静注法					
JTSG (1993) <sup>7)</sup>	98	< 6時間	20MU (alteplase)	+	8.5%
NINDS (1994) <sup>11)</sup>	624	< 3時間	0.9mg/kg (alteplase)	+	6.4%
ECASS-I (1995) <sup>8)</sup>	620	< 6時間	1.1mg/kg (alteplase)	+/-	19.8%
ECASS-II (1998) <sup>9)</sup>	800	< 6時間	0.9mg/kg (alteplase)	+/-	8.8%
ATLANTIS (1999) <sup>10)</sup>	579	3~5時間	0.9mg/kg (alteplase)	-	7.2%
3. 局所動注法					
PROACT II (1999) <sup>2)</sup>	180	< 6時間	9 mg (prourokinase)	+	10.0%

対象全例の90日目の転帰に明らかな差はなかったが、プロトコル違反を除いた症例で検討すると、rt-PAと同等の治療効果が示されている<sup>8)</sup>。投与量を0.9mg/kgに減量し、エントリー基準をより厳しくした ECASS II (6時間以内)では、modified Rankin Scale (mRS)スコア $\leq 2$ の症例がプラセボ群46.0%に対し、rt-PA群54.3%で転帰良好例が有意に多かった<sup>9)</sup>。

冒頭に述べた発症3時間以内のNINDS rt-PA Stroke Studyでは、3ヵ月後の転帰良好例は、rt-PA群で有意に高率であった(プラセボ群21%、rt-PA群34%)<sup>11)</sup>。Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) studyでは、NINDSのプロトコルに従い発症3~5時間での有効性を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった<sup>10)</sup>。我が国でのアルテプラゼ静注法の臨床試験は、発症3時間以内の虚血性脳血管障害102例に対して0.6mg/kgの投与量で実施された。オープンラベルの試験ではあるが、有効性、安全性ともNINDS studyに遜色ない結果を示した<sup>11)</sup>。

PROACT IIは、マイクロカテーテルによるプロウロキナーゼ(proUK)9mg局所動脈内投与に関する試験である。再開通率はproUK群で66%と、対照群に比べて明らかに高く、90日目のmRSスコア2以下の転帰良好例はproUK群40%、対照群25%であった<sup>2)</sup>。なお、本研究に対しては症例数が少ないとの批判もあり、FDAの認可には至っ

ていない。我が国では、2002年より「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(主任研究者：小川彰, MELT-JAPAN)」が開始された。血栓溶解薬としてUK(最大量60万単位)を用い、発症6時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する有効性を検討している。発症3ヵ月目の自立度(mRSスコア $\leq 2$ )を一次評価項目として、治療群100例、対照群100例を目標として進行中である<sup>12)</sup>。

## 適応と方法

### 1. ガイドライン

前述のRCTの結果より、静注法の適応としては発症3時間以内の虚血性脳血管障害となっており、アメリカ心臓病協会(American Heart Association: AHA)によりガイドラインが策定されている<sup>13)</sup>。表2にAHAガイドラインの概要を示した。局所線溶療法の適応に関しては、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症以外のエビデンスは現在のところ存在しない。また、局所線溶療法のガイドラインも存在しないのが実情である。

### 2. 適応症例の選択

前述のように、rt-PA静注法の適応は発症3時間以内の虚血性脳血管障害、局所線溶療法では発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症が現在のコンセンサスである。しかし、本療法においては治療の

効果もさることながら、いかに合併症を少なくできるかが重要なポイントであり、そのためには適応外症例の厳格な除外が必要となる。表1に示したごとく、血栓溶解療法の最大の合併症は症候性頭蓋内出血である。SKは症候性頭蓋内出血の合併率が12~17%と非常に高く、むしろ禁忌とされている<sup>4)6)</sup>。rt-PAによる症候性頭蓋内出血は6~17%で、最も頻度の高かったECASS Iを除くと6~8%である<sup>17)~19)</sup>。1997年、FDAの要請による全米57施設での389人を対象とした第4相試験(STARS研究)では、症候性頭蓋内出血の合併率は3.3%であった<sup>14)</sup>。Katzanら<sup>15)</sup>の報告では、症候性頭蓋内出血性の合併率が15.7%に達し、治療群と対照群に転帰の差がなかった。両報告でのプロトコル違反は、STARS研究32.6%に対してKatzanらは50%であった。以上のように、症候性頭蓋内出血の合併率をいかに抑えるかが本療法成功の鍵となり、厳格な適応基準とその遵守が求め

られる。

Levyら<sup>16)</sup>は、症候性頭蓋内出血の危険因子として治療前高血圧をあげた。すなわち、治療前拡張期血圧100mmHg以上の群の症候性頭蓋内出血発生頻度は、100mmHg未満の群の18倍と著しく高頻度であった。また、糖尿病の合併、高齢者や重篤な臨床症候を有する例、内頸動脈閉塞や治療前に抗血小板薬や抗凝固薬内服中であつた患者は注意を要する。

その他、CT上の早期虚血所見(Early CT signs)の存在も大きなポイントとなる。Early CT signsとはinsular ribbonの消失、皮髄境界の不鮮明化、基底核構造の不鮮明化を総称したもので、超早期の脳虚血を反映したCT上の所見である。これらのsignを2つ以上認めた場合、転帰不良の可能性が高い<sup>17)</sup>。Early CT signsの具体例を図1に提示する。ECASSでは、early CT signsが中大脳動脈領域の1/3以下、MELT-JAPANでは、島皮質、前

表2 t-PA静注法に関するAHAガイドラインの概要

1. 対象症例：発症3時間以内の虚血性脳血管障害
2. 投与方法：recombinant t-PA 0.9mg/kg(最大90mg)全体の10%を急速静注し、残りを60分で点滴静注
3. 投与前のCT：出血や早期広汎梗塞を疑わせる所見がないことを確認する。
4. 除外項目
  - 1) 経口抗凝固療法中で、INRが1.7以上
  - 2) 過去48時間以内にヘパリンを使用し、APTTが延長しているもの
  - 3) 血小板数<10万/mm<sup>3</sup>
  - 4) 過去3ヵ月以内の脳卒中又は重症頭部外傷
  - 5) 過去14日以内の手術
  - 6) 治療前血圧が収縮期>185mmHg, 拡張期>110mmHg
  - 7) 神経症候の急速な改善
  - 8) 単独かつ軽度の神経症候(失調, 感覚障害, 構音障害, わずかな脱力)
  - 9) 頭蓋内出血の既往
  - 10) 過度の低血糖(<50mg/dl), 高血糖(>400mg/kg)
  - 11) 発症時の痙攣発作
  - 12) 過去21日以内の消化管又は尿路系出血
  - 13) 最近の心筋梗塞
5. 集中管理, 治療の行える施設内で実施する。
6. NIH Stroke Scaleが23点以上の重症例には注意が必要である。
7. 治療開始前に、予想される効果と危険性を本人, 家族に十分に説明すること。
8. 治療後24時間の集中管理
  - 1) 高血圧時(収縮期>180mmHg, 拡張期>105mmHg)には、降圧薬の静脈内投与
  - 2) 中心静脈ルートの確保や動脈穿刺の制限
  - 3) t-PA投与中及び投与後30分間は膀胱カテーテル留置を避ける。
  - 4) 治療後24時間以内は胃カテーテル挿入もできるだけ避ける。
  - 5) 治療後24時間以内は抗血小板薬, 抗凝固薬などの投与を行わない。
9. その他
  - 1) 治療後の神経学的悪化の際には、CTにより頭蓋内出血の有無を診断する。
  - 2) 出血性合併症に対しては、t-PA投与の中止, 血液凝固系検査を行い、必要に応じて輸血, 新鮮血漿や血小板輸血, 外科的処置を行う。

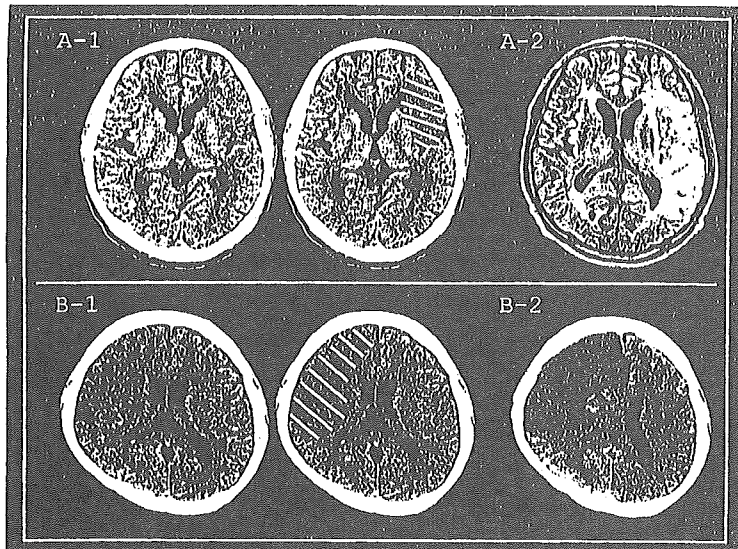


図1

A: 73歳, 男性, 右完全片麻痺, 全失語で発症。  
 B: 41歳, 男性, 右への共同偏視, 左半側空間無視, 左片麻痺で発症。  
 A-1: CT (発症より2時間20分後)。Insular ribbonの消失, 左前頭葉皮髄境界の不鮮明化(斜線部)あり。Early CT signsは左中大脳動脈(MCA)領域の1/3以下であり, 脳血管撮影では左MCA主幹遠位部閉塞であったため, 局所線溶療法施行。  
 A-2: MRI (FLAIR, 発症1ヵ月後)。左前頭葉の梗塞を認めたが, 軽度失語のみ残存。  
 B-1: CT (発症より2時間45分後)。Insular ribbonの消失, 基底核構造の不鮮明化, 右MCA前方領域の皮髄境界の不鮮明化(斜線部)あり。Early CT signsは左中大脳動脈(MCA)領域の1/3以上であり, また, 脳血管撮影で左MCA主幹近位部及び前大脳動脈閉塞が認められたため, 血栓溶解療法は未施行。  
 B-2: CT (9時間45分後)。右MCA前方領域の低吸収域と内部に淡い高吸収域が混在(出血性梗塞), 著明な正中構造の偏位を認め, 緊急開頭外減圧術を施行した。

頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下, シルビウス裂の消失, レンズ核の不鮮明化のみを適応としている。しかし, Early CT signsの読影にはある程度の訓練が必要とされ<sup>18)</sup>, CT装置の撮像条件でも検出率に差を生じる<sup>19)</sup>。

### 3. 投与方法

海外におけるrt-PA (UK) 静注法の臨床試験では, 概ね0.9mg/kg (最大90mg) で, この10%をボラスで投与し, 残りを1時間の点滴投与としている。日本では0.6mg/kg (最大60mg) を同様の方法での投与となっている。

前述のごとく, 局所線溶療法ではガイドラインがないため, 個々の施設によりまちまちなのが現状である。MELT-JAPANにおいては, UKを最大60万単位まで用い, マイクロカテーテルによる閉塞局所(血栓遠位部)での薬剤注入を原則としている。注入方法はシリンジポンプによる機械的注入である。

### 4. 治療後管理

AHAのガイドラインによると, 血栓溶解療法後24時間までは厳重な集中治療管理が必要とされている。そのポイントは, ①高血圧時(収縮期血圧>180mmHg, 拡張期血圧>105mmHg)の降圧

療法(静脈内投与), ②中心静脈カテーテル, 動脈穿刺, 胃管及び膀胱カテーテルの制限, ③抗血小板薬, 抗凝固薬投与の禁止である。NINDS rt-PA Stroke Studyでは, 症候性頭蓋内出血の合併はほとんど36時間以内に発症しており, 血栓溶解療法後に臨床症候改善が認められない場合は特に注意を要する。

### おわりに

血栓溶解療法は虚血性脳血管障害を治療可能な疾患とさせた。一方で, 重篤な出血性合併症を伴い不幸な転帰に至ることもあり, 本療法はいわば「諸刃の剣」としての性格を持っている。適応症例の選択, 治療前後の管理に誤りがあれば, 治療効果が期待できないばかりか, 逆に患者の予後を悪化させる可能性もある。特にrt-PA静注法は誰にでも可能な点滴静注という形態をとっており, 治療成績の向上はその症例選択にかかっていると云っても過言ではない。脳卒中診療に携わる医療者はこのことを銘記し, 血栓溶解療法を効果的に, 安全に行うため, 虚血性脳血管障害の病態, 診断, 治療などについて熟知する必要がある。また, 我が国の有床医療機関への発症3時間以内入院は虚血性脳血管障害の37%に過ぎず<sup>20)</sup>, 血栓溶解療法

の恩恵を受けることのできる患者は虚血性脳血管障害患者のごく一部に過ぎない。この問題の解決のためには、より多くの患者が早期に受診し、適切な診療を受けることを可能とする診療体制の再構築と、的確な診断・治療を実践できる脳卒中専門医の育成が急務と言える。また、各種メディアを介した宣伝・啓発、非専門医療職への講習、救急搬送システムの整備も必要となろう。これらの結果によって、多くの脳卒中患者がこの恩恵を受けられるようになることを期待したい。

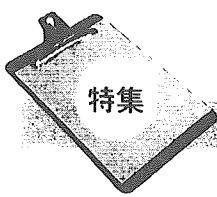
## ■文献

- 1) 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
- 2) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intrarterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* **282** : 2003-2011, 1999
- 3) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T : 'Spectacular shrinking deficit' : A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* **42** : 157-162, 1992
- 4) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al : Streptokinase for acute ischemic stroke with relation to time of administration. *JAMA* **276** : 961-966, 1996
- 5) Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al : Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* **345** : 57, 1994
- 6) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* **346** : 1509-1514, 1995
- 7) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al : Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3** : 269-272, 1993
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* **274** : 1017-1025, 1995
- 9) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* **352** : 1245-1251, 1998
- 10) Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al : 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* **282** : 2068-2070, 1999
- 11) 峰松一夫, 山口武典, 端和夫, 他 : 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラゼ)静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* **26** : 139, 2004
- 12) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症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による21世紀型医療開拓推進研究事業報告書. 岩手, 岩手医科大学医学部, 15-28, 2002
- 13) Adams HP, Brodt TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke ; A supplement to the guidelines for management of patients with acute ischemic stroke ; A statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **27** : 1711-1718, 1996
- 14) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al : Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* **238** : 1145-1150, 2000
- 15) Katzen IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al : Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke : The Cleveland area experience. *JAMA* **283** : 1151-1158, 2000
- 16) Levy DE, Brodt TG, Haley EC, et al : Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* **25** : 291-297, 1994
- 17) Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T et al : Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction : predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* **47** : 366-375, 1996
- 18) von Kummer R : Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* **51** (Suppl.3) : S50-S52, 1998
- 19) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業. 岩手, 岩手医科大学医学部, 41-44, 2002
- 20) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 大阪, 国立循環器病センター, 29-30, 2001

[脳卒中急性期の治療]

# 脳梗塞患者に対する血栓溶解薬 静注療法のエビデンス

峰松一夫



## 脳卒中急性期の治療

脳梗塞患者に対する  
血栓溶解薬静注療法のエビデンス

峰松一夫 Minematsu Kazuo 国立循環器病センター内科脳血管部門

POINT  
ポイント

- 適応基準を十分に満足する発症3時間以内の脳梗塞に対するt-PA静注投与は、適切な施設で実施されれば、転帰良好例を有意に増加させる (Level 1)。
- t-PAを含む血栓溶解薬の静注投与は、症候性頭蓋内出血の頻度を有意に増加させる (Level 1)。
- SKの静脈内投与は転帰を悪化させるので、脳梗塞急性期の治療として実施してはならない (Level 1)。
- わが国では、t-PA静注療法は保険未承認である。0.6 mg/kgのアルテプラナーゼ投与を行ったわが国の臨床試験では、米国の0.9 mg/kg投与試験とほぼ同等の成績が得られた (Level 2)。
- 発症3時間以降のt-PA静注投与は無効である (Level 1)。ただし、画像診断などにより症例を選び、製剤などを工夫すれば有効かもしれない。

1995年、米国National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)による大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT)、いわゆるNINDS研究により、発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対する血栓溶解薬 tissue plasminogen activator (t-PA) 静注療法の優れた転帰改善効果が明らかにされた (Level 1)<sup>1)</sup>。本薬は、米国Food and Drug Administration (FDA)により、翌1996年に「初の脳卒中治療薬」として承認された。急性期脳卒中は、これまでの治療的虚無主義 (therapeutic nihilism) から解放され、本格的な超急性期治療の時代を迎えた。t-PAに関するRCTは、その前後に何件か実施されたが、NINDS研究を凌ぐ結果は出ていない。このため、NINDS研究プロトコルに準ずることを条件に世界各国でt-PA承認がなされている。承認国は今日まで世界40か国以上にのぼるが、わが国では未承認である。

以下、超急性期血栓溶解療法 (静注法) の現況と

将来について、わが国の課題も含めて論ずることとする。

## 超急性期血栓溶解療法の理論と歴史

## 理論

実験的研究によると、虚血早期において、脳機能障害の生じる血流値と不可逆的脳損傷を生じる血流値とは同じではない。両者の間には乖離があり、前者が若干高値である。この間の血流量で灌流されている脳組織は、機能障害はあるが早期血行再開で回復しうる可逆的損傷領域であり、虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) とよばれる<sup>2)</sup>。血流量低下が高度なほど回復能はより早期に失われる<sup>3)</sup>。

臨床例でも、重篤な大脳半球性虚血症候が発症数時間以内に劇的に改善する場合があります (spectacular shrinking deficit; SSD)、そのメカニズムとして早期血行再開が示唆されている<sup>4)</sup>。早期血行再

開の促進と、それによる転帰改善を目的としたのが血栓溶解療法である<sup>5)</sup>。

## 血栓溶解薬（線溶薬）のいろいろ

血栓溶解薬は、開発年代順に第1～3世代の3種類に大別される。第1世代薬にはstreptokinase (SK) やurokinase (UK) がある。フィブリン親和性が低く、静注投与された薬剤の大半は流血中（液相）で失活し、かつ凝固因子を分解、消費する。すなわち、血栓溶解効率が低い一方で、全身的な出血傾向を招きやすいという欠点がある。

1980年代に開発された第2世代薬には、t-PA やprourokinase (pro-UK) がある。いずれも血栓（固相）上で線溶活性を発揮し、第1世代薬の欠点大幅に改善された。t-PAには数種類の製剤があり、NINDS研究ではアルテプラゼ（alteplase）が用いられた。第3世代薬は、フィブリン親和性や酵素活性をより強力にし、血中半減期を長くしたものである。

## 血栓溶解療法の歴史

1960～70年代には、第1世代のSKやUKを用いた臨床試験が実施された。しかし、症候改善は得ら

れず、むしろ頭蓋内出血発生は著しく高率であった。その結果、脳梗塞に対する血栓溶解療法はむしろ禁忌とされた。

1980年代に入り、急性心筋梗塞（急性冠動脈閉塞）に対する第2世代血栓溶解薬の治療効果が大規模RCTで確認された。虚血性脳血管障害に対しても、その臨床応用が改めて模索されることとなった。

## エビデンス

①に、虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法の主なRCTの概要を示す。第1世代薬のSKを用いたRCT、発症3時間以降の症例も対象に含むt-PAのRCTでは、確実な治療効果が証明されなかった。いずれのRCTでも、血栓溶解薬は症候性頭蓋内出血を2～10倍増加させた（Level 1）。唯一、NINDS研究においてのみ、発症3時間以内のt-PA（alteplase）静注が発症3か月目の転帰を有意に改善させた<sup>1)</sup>。

## JTSG (Japanese Thrombolysis Study Group)<sup>6)</sup>

t-PAに関する世界初の多施設共同RCTで、わが国で実施された。発症6時間以内の頸動脈系脳塞栓

### ① 血栓溶解療法に関する主な大規模臨床試験の概要

試験	症例数	投与開始	用量	結果	頭蓋内出血
1. t-PA静注法*					
JTSG (日本)	98	<6時間	20 MU	有効?	不変
NINDS (米国)	624	<3時間	0.9 mg/kg	有効	増加
ECASS I (欧州)	620	<6時間	1.1 mg/kg	無効**	増加
ECASS II (欧州)	800	<6時間	0.9 mg/kg	無効***	増加
ATLANTIS (米国)	579	3～5時間	0.9 mg/kg	無効	?
2. SK静注法					
ASK (Australia)	340	<4時間	150万U	有害	増加
MAST-I (Italy)	622	<6時間	150万U	有害	増加
MAST-E (欧州)	270	<6時間	150万U	有害	増加

\*: JTSG (日本) ではduteplase, ほかはalteplaseを使用

\*\* : 選択基準違反 (109例) を除くと有効性あり

\*\*\* : 転帰の一部項目で有効性あり

症98例にduteplase 20 MUまたはプラセボが投与された。発症1か月後の神経学的重症度はduteplase群で軽い傾向にあり，単一動脈閉塞例のみを対象に比較するとduteplase群で有意に軽かった ( $p < 0.05$ )。全例に治療前後の脳血管撮影が実施され，閉塞血管再開通率はduteplase群で有意に高かった (Level 1)。症候性頭蓋内出血発症率は2群間で有意差がなかった。本試験では，症例数が少なく，再開通率の向上は確実であるものの，有効性・安全性に関する明確な結論は困難である。なお，本薬 (duteplase) はalteplaseとの特許権を巡る争いにより製造販売中止となり，脳梗塞に対する国内承認申請も幻となった。

## NINDS 研究<sup>1)</sup>

発症3時間以内の急性虚血性脳血管障害624例を対象にalteplase 0.9 mg/kgの静注 (1時間投与) の効果をプラセボ投与群と比較した。その結果，alteplase群で症候性頭蓋内出血の頻度は有意に増加したが ( $6.4\%$ 対 $0.6\%$ ， $p < 0.001$ )，発症3か月目の転帰は，modified Rankin Scale (mRS)，NIH Stroke Scale (NIHSS)，Barthel Index (BI)，Glasgow Outcome Scale (GOS) のいずれのスケールでもalteplase群で有意に良好であった ( $p = 0.02$ ，Level 1)。

## ECASS I, II<sup>7, 8)</sup>

ECASS Iでは，発症6時間以内の半球性虚血性脳血管障害620例を対象に，alteplase 1.1 mg/kgの効果が検討された (RCT)。90日目の転帰改善効果は証明されず，死亡率，症候性頭蓋内出血はむしろalteplase群で高率であった (Level 1)<sup>7)</sup>。なお本試験ではプロトコル違反が多く，これを除外したプロトコル適合例のみの比較では，本療法の有効性が示されたという。

プロトコルを一部変更して実施されたECASS IIでも，主要評価項目での有効性は証明できなかった

が (mRS 0~1: 40%対37%，ns)，二次評価項目のmRS = 0~2 (機能的自立) の頻度は，alteplase群で有意に高かった (54%対46%， $p = 0.02$ )。症候性頭蓋内出血も有意に高率であった (Level 1)<sup>8)</sup>。

## ATLANTIS<sup>9)</sup>

治療開始時間 (発症後3~5時間) 以外のプロトコルがNINDS研究とまったく同じRCT，ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke) 試験が実施されたが，alteplaseの有効性は証明されなかった (Level 1)。

## SK静注法<sup>10-13)</sup>

SKを用いたRCTが計3件実施されたが，いずれも途中で試験中止に追い込まれている。すなわち，中間解析で転帰改善効果は証明されず，むしろ頭蓋内出血や死亡例が高率であった (Level 1)<sup>10-12)</sup>。これら3試験のメタアナリシスでも，SKは有害であると結論されている (Level 1)<sup>13)</sup>。

## 診療指針

1996年のt-PA承認以降，欧米の脳卒中関連専門医学会は，NINDS Studyプロトコルに準拠した治療ガイドラインを公表，改訂している<sup>14-18)</sup>。②に，American Heart Association (AHA) のガイドライン最新版 (2005年版) での患者選択基準を示す<sup>16)</sup>。本基準のすべてを満足することが治療の前提条件となる。米国での市販後臨床調査では，ガイドライン遵守違反 (特に発症3時間以降の投与) が，転帰の悪化要因となることが示されている<sup>19)</sup>。前述のAHA最新ガイドライン (2005年版) でも，発症3時間以内の治療の厳守を求め，治療の遅れは避けるべきと警告している<sup>16)</sup>。なお，欧州の最新ガイドラインでは，メタアナリシスの結果を元に，「3時間を超すと

## ② t-PA による治療が可能な虚血性脳卒中患者の特徴

- 測定可能な神経学的障害を引き起こす虚血性脳卒中の診断
- 自然に消失しない神経学的徴候
- 軽度および単発性ではない神経学的徴候
- 重度の障害を有する患者の場合は治療に際して注意を払うべきである
- 脳卒中の症候がくも膜下出血を示唆していない
- 発症から治療開始までの時間が3時間未満
- 過去3か月間に頭部外傷または脳卒中の既往がない
- 過去3か月間に心筋梗塞を発症していない
- 過去21日間に消化管出血または尿路系出血がない
- 過去14日間に大手術を受けていない
- 過去7日間に圧迫止血困難な部位における動脈穿刺を受けていない
- 頭蓋内出血の既往がない
- 血圧が上昇していない(収縮期血圧<185 mmHgおよび拡張期血圧<110 mmHg)
- 診察時に活動性出血または急性外傷(骨折)がない
- 抗凝固薬を服用していない, または服用している場合はINR1.7以下
- 過去48時間以内にヘパリン投与を受けている場合は, APTTが正常範囲内になければならない
- 血小板数10万以上
- 血糖値50 mg/dl (2.7 mmol/l) 以上
- 発作後の神経脱落症候を伴う痙攣発作がない
- CT所見で, 複数の脳葉に及ぶ広範囲梗塞(低吸収域>大脳半球の1/3)でない
- 患者または家族が治療の潜在的リスクと効果とを理解している

(Adams H, et al. Stroke 2005; 36: 916-921<sup>16)</sup> より)

効果は小さくなるが, 4.5時間目までは効果がある (Level 1)」と, AHAガイドラインとは異なる見解が示されている<sup>18)</sup>。

## わが国の現状

### 脳卒中治療ガイドライン

2004年に脳卒中関連5学会による初の「脳卒中治療ガイドライン」が発表された<sup>20)</sup>。発症3時間以内のt-PA静注療法は保険適応外でありながら, 最高の推奨レベル(グレードA)とされている(③)。ただし, 経験十分な施設で, かつ厳選された症例のみを対象とすべきこと(いつでもどこでも簡単に行える治療ではないこと)が強調されている。これは,

### ③ わが国の脳卒中治療ガイドライン(2004年)における血栓溶解療法(静注法)の位置づけ

#### 静脈内投与

1. 組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA, 保険適応外)の静脈内投与は, 経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で, 適応基準(脳梗塞発症3時間以内, CTで早期虚血所見がないかまたは軽微, など)を十分に満たす場合については, 脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される(グレードA)。ただし, 上記の条件を満たさない場合, 予後を悪化させる可能性があるため, その使用は専門的施設で行われるべきである。
2. 低用量(60,000単位/日)ウロキナーゼの点滴静脈内投与は, 急性期(5日以内)の脳血栓症の治療法として行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
3. ストレプトキナーゼ(保険適応外)の静脈内投与は, 脳梗塞の急性期に行わないように勧められる(グレードD)。

#### 推奨のグレード

A: 行うように強く勧められる, B: 行うように勧められる, C1: 行うように考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がない, C2: 科学的根拠がないので, 勧められない, D: 行わないよう勧められる。

(篠原幸人ほか編. 脳卒中治療ガイドライン. 協和企画; 2004<sup>20)</sup> より)


欧米の治療ガイドライン(前述)やCochrane Collaborationによる最新のシステマティックレビューでも強調されている点である(Level 1)<sup>21)</sup>。

### J-ACT<sup>22)</sup>

わが国でのt-PA静注療法の承認申請を目的とした第Ⅲ相治験として, alteplaseを用いた単一用量オープンラベル多施設共同臨床試験Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)が実施された。本試験はRCTではなくCCT(controlled clinical trial)である。対象選択基準, 方法などは, ほぼNINDS研究のそれに準拠しているが, alteplaseの用量が0.6 mg/kgとNINDS試験の0.9 mg/kgより低い。症例選択基準の一部にも若干の変更が加えられた。本試験成績の概要は, すでに2004年の日本脳卒中学会(名古屋市)にて報告された<sup>22)</sup>。詳細は略すが, alteplaseが投与された103例の背景因子は, NINDS研究の患者背景因子とほぼ同等であっ

た。発症3か月目の転帰良好例 (mRSスコア0, 1) の頻度は37%とNINDS実薬群の39%とほぼ同じで、死亡率は低かった (10%対17%)。発症36時間以内の症候性頭蓋内出血の頻度は5.8%で、NINDSの6.4%より若干低かった (Level 2)。


現在、NINDS研究や国内J-ACTの成績をもとに、承認申請中であり、薬事審査が実施されている。本薬が承認されることになれば、わが国の超急性期脳卒中診療現場に大きなインパクトを与えるであろう。

t-PA静注療法の効果が確認されてほぼ10年が経過し、エビデンスは出尽くした感もある。しかしながら、至適投与量や適応・不適応症例の確実な診断法など、残された課題も少なくない。最近では、①経頭蓋超音波照射法との併用、②発症3時間以降の症例に対して、最新の画像診断で適応症例を選択し、第3世代薬を投与する試験なども実施されている。エビデンスのさらなる集積に期待したい。 

## 文献

- 1) 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: 1581-1587.
- 2) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
- 3) Heiss WD: Experimental evidence for ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992; 23: 1668-1672.
- 4) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T: 'Spectacular shrinking deficit': A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992; 42: 157-162.
- 5) Brott T, Bogousslavsky J: Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 710-722.
- 6) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, for the Japanese Thrombolysis Study Group: Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 269-272.
- 7) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.
- 9) Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019-2026.
- 10) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al: Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1966; 276: 961-966.
- 11) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-1514.
- 12) Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 145-150.
- 13) Cornu C, Boutitie F, Candelise L, et al: Streptokinase in acute ischemic stroke: An individual patient data meta-analysis: The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project. *Stroke* 2000; 31: 1555-1560.
- 14) Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1996; 27: 1711-1718.

- 15) Adams HP Jr, Adams RJ, Brott TG, et al: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 1056-1083.
- 16) Adams H, Adams R, del Zoppo G, et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. 2005 Guidelines Update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2005; 36: 916-921.
- 17) European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. Cerebrovasc Dis 2000; 10: 335-351.
- 18) The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative recommendations for stroke management-Update 2003. Cerebrovasc Dis 2003; 16: 311-337.
- 19) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. JAMA 2000; 283: 1151-1158.
- 20) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男ほか編: 脳卒中治療ガイドライン. 協和企画; 2004.
- 21) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, et al: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003.
- 22) 峰松一夫, 山口武典, 端 和夫ほか: 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527 (アルテプラゼ) 静注療法臨床試験の結果. 脳卒中 2004; 26: 603-606.



**Own**  
医療スタッフのための  
**Mental Health**  
ストレスマネジメント

**オウン・メンタルヘルス**  
坪井康次 編

# オウン・メンタルヘルス

**医療スタッフのための  
ストレスマネジメント**

**編** 坪井康次 (東邦大学医学部心療内科)

**CONTENTS** ストレスに強くなるために・ストレスの原因を明らかにする・身体に現れる疾患とその徴候を知る・ここに現れる疾患とその徴候を知る・行動に現れる疾患とその徴候を知る・ストレス対処のわざを身につける・予防法と自己管理法を身につける・相談先を見極める・心理療法を知る・薬物療法を知る [巻末資料] メンタルヘルスケア関連施設の連絡先

医師、看護師はじめ医療に携わるスタッフは、人の命にかかわる責任の重さによって、いつもストレスにさらされています。特に患者が助がらなかった後は極度のストレスにさらされます。本書は、そんな医療スタッフ自身のために、自己診断のポイントやストレスマネジメントの方法、医療機関の利用法などを、心療内科や心理学・精神医学の専門家が丁寧に解説しています。

A5判 / 214頁 / 定価 **3,360円** (本体3,200円)

**中山書店** 〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14 TEL 03-3813-1100 FAX 03-3816-1015  
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

# t-PAが開く新たな 脳梗塞急性期治療の地平

企画：阿部康二（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経病態内科学教授）

## 日本と世界における 急性期血栓溶解療法の現状

峰松一夫（国立循環器病センター内科脳血管部門）

### P o i n t

- 重篤な大脳半球性虚血症候が発症数時間以内に劇的に改善する場合があります、そのメカニズムとして早期血行再開が示唆されている。薬物による①早期血行再開の促進と、②それによる転帰改善を目的としたのが血栓溶解療法である。
- 欧州のガイドラインでは、rt-PA療法は「3時間を超すと効果は小さくなるが、少なくとも4.5時間目までは効果があり、6時間目までは有効な可能性がある」との見解が示された。
- わが国では、「脳卒中治療ガイドライン」が2004年に発表された。発症3時間以内のt-PA静注療法は当時は保険適応外であったが、最高の推奨レベル（グレードA）とされた。ただし、経験十分な施設で、かつ厳選された症例のみを対象とすべきことが強調されている。
- 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会が提案するrt-PA静注療法の施設基準には、①24時間体制のCT/MRI検査、②集中治療のための十分な人員と設備、③脳外科的処置が迅速に実施可能であることともに、④治療実施施設の担当者が原則として講習会を受講しておくことが銘記されている。

2005年10月11日、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator ; rt-PA) であるアルテプラーゼ (alteplase) の適応拡大が承認された。わが国でも、発症3時間以内の脳梗塞に対するアルテプラーゼ静注療法が実施可能となった訳である。脳卒中医療現場に及ぼすインパクトは、診断革命を引き起こしたcomputed tomography (CT) の導入に匹敵するであろう。しかしながら、National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group<sup>1)</sup>が本療法の優れた転帰改善効果を報告した1995年から数えて10年、Food and Drug Administration (FDA) が本薬を“初の脳卒中治療薬”として米国内承認した翌年6月からすでに9年が経過していた。この遅れを、後の日本国民はどのように評価するのであろうか？

脳梗塞に対するrt-PA静注療法に関する大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) は、これまで何件か実施されているが、NINDS Study以上の結果は得られていない。1996年以後今日まで、世界40カ国 (米国、カナダ、ドイツ、他の欧州諸国など) でアルテプラーゼ静注療法が承認され、臨床現場で使用されている。いずれも、基本的にはNINDS Studyプロトコルに準ずることが条件となっている。米国、欧州では、アルテプラーゼ静注療法を中心にした“急性期脳梗塞治療ガイドライン”が発表され、定期的な改訂もなされている<sup>2-5)</sup>。アルテプラーゼ静注療法の市販後臨床成績も、かなり蓄積されてきた。

超急性期rt-PA療法に関する世界初のRCTはわが国で実施された<sup>6,7)</sup>。しかしながら、使用薬剤のデュテプラーゼ (duteplase) の特許権を巡る

訴訟により、本薬の製造販売が中止となり、脳梗塞への適応拡大申請も幻となった。わが国におけるrt-PA治験は、以後足踏み状態となった。最近やっと、アルテプラーゼの第Ⅲ相治験Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) が実施された<sup>8)</sup>。その結果、ならびに海外でのこれまでの本薬に関するRCTや市販後臨床成績などを総合して、わが国における保険適応が承認された訳である。

すでに諸外国では、rt-PA療法の成績向上を目指した経頭蓋超音波照射併用の試み<sup>9)</sup>、発症後9時間目までを対象にした次世代rt-PA静注療法の第Ⅱ相試験などが実施され<sup>10)</sup>、それぞれ有望な成績が発表された。いずれも、本格的なRCT (第Ⅲ相試験) が企画、実施されつつあるという。すなわち、ポスト・アルテプラーゼ時代はすでに始まっている。わが国では、承認日から2.5年間、3,000例以上の使用成績調査 (全例調査) がアルテプラーゼ承認条件とされた。世界、特に米国やドイツなどとの差は、いかんともし難いまでに開いてしまっているようである。

本稿では、日本と世界における血栓溶解療法 (アルテプラーゼ静注法) に関する開発の歴史と現状、さらに今後の展望について論ずる。

## ペナンブラ理論とrt-PAの開発

### 1. 虚血性ペナンブラ (ischemic penumbra)

実験的研究によると、虚血早期において脳機能障害の生じる血流値と不可逆的脳損傷を生じる血流値とは同じではない。両者の間には乖離があり、前者が若干高値である。この間の血流量で灌流されている脳組織の機能障害は、早期血行再開で回復しうる。このような可逆的損傷領域

を、虚血性ペナンブラとよぶ<sup>11)</sup>。虚血性ペナンブラは、虚血の程度とその持続時間に依存し、血流量低下が高度なほど回復能はより早期に失われる<sup>12)</sup>。

臨床例でも、重篤な大脳半球性虚血症候が発症数時間以内に劇的に改善する場合があります (spectacular shrinking deficit ; SSD)、そのメカニズムとして早期血行再開が示唆されている<sup>13)</sup>。薬物による①早期血行再開の促進と、②それによる転帰改善を目的としたのが血栓溶解療法である<sup>14)</sup>。

## 2. rt-PAの開発

血栓溶解薬は、開発年代順に第1～3世代の3種類に大別される。第1世代薬としてストレプトキナーゼ (streptokinase ; SK) やウロキナーゼ (urokinase ; UK) がある。これらの第1世代は、静注投与された直後に大半が流血中で失活し、かつ凝固因子を分解、消費する。すなわち、血栓溶解効率が低い一方で、全身的な出血傾向を招きやすい。

1980年代になってアルテプラナーゼやプロウロキナーゼ (prourokinase ; pro-UK) などの第2世代薬が開発された。これらは、血栓上での線溶活性が高く、第1世代薬の欠点が大幅に改善された。第3世代薬は、フィブリン親和性や酵素活性をより強力にし、血中半減期を長くしたもので、モンテプラナーゼ、パミテプラナーゼなどがある。なお、急性心筋梗塞 (急性冠動脈血栓症) に対しては、第3世代薬が使われるケースが多くなっているが、急性期脳梗塞に対して適応が認められているのは、国内外ともアルテプラナーゼのみである。

## 血栓溶解療法の開発の歴史： 日本の悲劇

### 1. 1960～70年代

この時代には、第1世代のSKやUKを用いた臨床試験が、主として米国で実施された。しかし、予想した症候改善は得られず、むしろ頭蓋内出血発生が著しく高率であった。CTの開発・応用以前であり、①対象患者中に脳出血や出血性脳梗塞の患者が含まれていた可能性がある。②発症から治療までの時間が長く、③血栓親和性が低く、出血傾向を助長しやすい第1世代が用いられたことなどが、こうした惨憺たる結果の原因と思われる。これ以後、脳梗塞に対する血栓溶解療法は“禁忌”と考えられるようになった。

### 2. 1980年代

1970年代の終わりから80年代前半に実施された一連の実験的研究により、虚血性ペナンブラの概念が提唱された<sup>11)</sup>。同じ頃、急性心筋梗塞 (急性冠動脈血栓症) に対する冠動脈内血栓溶解療法の有効性を示唆する研究が相次いだ。rt-PAの大量生産が可能となると、急性心筋梗塞に対しては、冠動脈内投与ではなく全身投与 (静注法) でも十分な効果を発揮することが示唆された。米国、欧州、日本で第Ⅲ相治験が進められ、発症6時間以内の急性冠動脈血栓症に対する本療法の有効性が相次いで証明された。

1980年代前半、ドイツのグループより発症早期の脳動脈閉塞症に対する血栓溶解薬動脈内投与 (動注法) の有効性が示唆された。米国、日本およびドイツで実施された血栓溶解薬動注法のパイロット試験の成績が、1988年のStroke誌に相次いで掲載された<sup>15-17)</sup>。本療法の有効性が示唆

試験	症例数	投与開始	用量	結果	頭蓋内出血
JTSG*	98	<6時間	20MU	有効?	不変
NINDS	624	<3時間	0.9mg/kg	有効	増加
ECASS- I	620	<6時間	1.1mg/kg	無効**	増加
ECASS- II	800	<6時間	0.9mg/kg	無効***	増加
ATLANTIS	579	3~5時間	0.9mg/kg	無効	?
J-ACT****	103	<3時間	0.6mg/kg	有効?	増加?

\* : JTSG(日本)ではデュテプラゼ、ほかはアルテプラゼを使用  
 \*\* : 選択基準違反(109例)を除くと有効性あり  
 \*\*\* : 転帰の一部項目で有効性あり  
 \*\*\*\* : 単一用量オープン試験(結果や頭蓋内出血はNINDS studyや市販後臨床試験より推定)

表1 t-PA 静注療法に関する主な大規模臨床試験の概要

され、頭蓋内出血の発生頻度はそれほど高くなかった。これらの報告が、1990年代の大規模RCTに繋がる。

わが国では、発症数日後の脳血栓症患者に対するごく少量のUK点滴静注(6万単位/日×7日間)に関する小規模なRCTが実施され、有用性が認められたとして承認された。出血性脳梗塞を助長するとの考えから、脳塞栓症に対する本療法は禁忌とされた。本療法は、用量、発症から投与までの時間、用法(7日間連日投与)などからみて、“血栓溶解療法”とは異質である。

### 3. 1990年代

1990年代に入ると、rt-PA静注療法のRCTが日本、米国、欧州で相次いで実施された。表1に、これらRCTの概要を示す。まとめると、発症3時間以降の症例も対象を含むRCTでは確実な治療効果が証明されず、症候性頭蓋内出血は2~10倍増加した。発症3ヵ月目の転帰を有意に改

善させたのは、発症3時間以内の症例を対象にしたNINDS Studyのみである<sup>1)</sup>。以下、代表的な試験の概要を解説する。

#### ①JTSG (Japanese Thrombolysis Study Group)<sup>7)</sup>

Moriら<sup>6)</sup>の単一施設RCT(n=31)での好成績を受け、rt-PAに関する世界初の多施設共同RCTがJTSGによって実施された。発症6時間以内の頸動脈系脳塞栓症98例を対象に、デュテプラゼ20MUまたはプラセボが投与された。1ヵ月後の神経学的重症度はデュテプラゼ群で軽く、単一動脈閉塞例では有意であった(p<0.05)。治療前後の脳血管撮影が全例に実施され、閉塞血管の再開通率はデュテプラゼ群で有意に高かった。症候性頭蓋内出血発生率は2群間で有意差がなかった。

本試験の症例数は中規模であったが、デュテプラゼによる再開通率の向上は確実とされた。症例数が少ないため、有効性・安全性に関する結論は必ずしも明確でない。本薬が特許権を巡る争

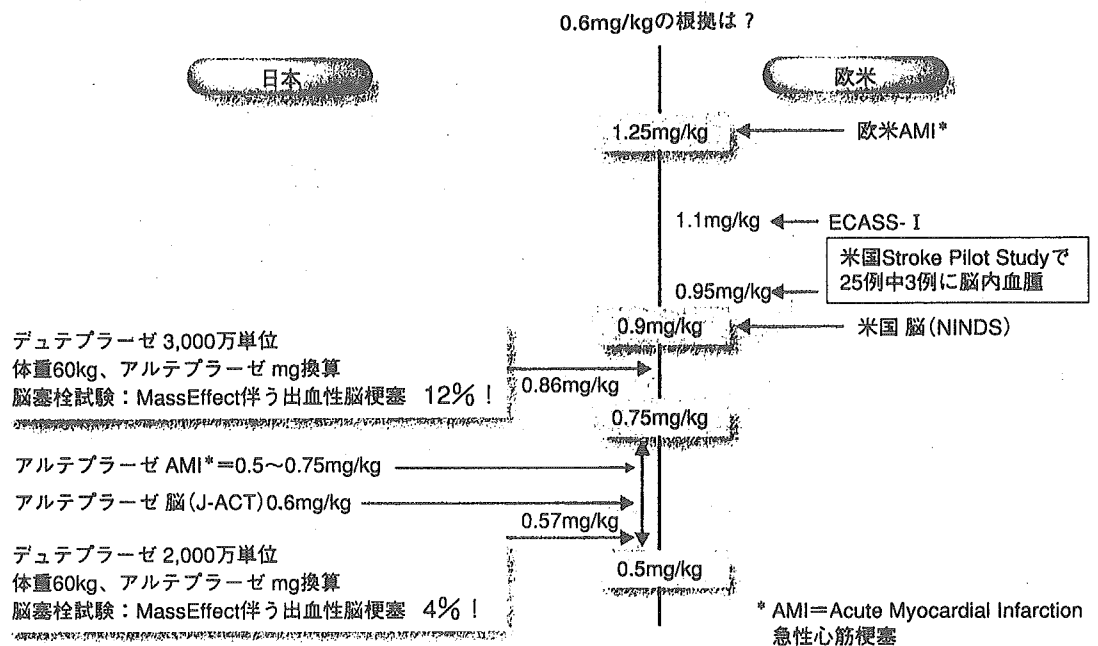


図1 J-ACTにおける用量(0.6mg/kg)設定根拠(文献8より引用)

いにより製造販売中止となり、国内承認申請も幻に終わったことは、冒頭に述べた通りである。

②NINDS Study<sup>1)</sup>

発症3時間以内の急性虚血性脳血管障害624例が対象であり、アルテプラゼ0.9mg/kgの静注(1時間投与)の効果がプラセボ投与群と比較された。アルテプラゼ群で症候性頭蓋内出血の頻度は有意に増加し(6.4%対0.6%、 $p < 0.001$ )、発症3ヵ月目の転帰は、modified Rankin Scale (mRS)、NIH Stroke Scale (NIHSS)、Barthel Index (BI)、Glasgow Outcome Scale (GOS)のいずれのスケールでもアルテプラゼ群で有意に良好であった( $p = 0.02$ )。例えば、mRSスコア0~1の転帰良好例は、プラセボ群26%に対し

アルテプラゼ群39%であった。

③ECASS、ECASS II<sup>18,19)</sup>

ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) は、発症6時間以内の半球性虚血性脳血管障害620例を対象にアルテプラゼ1.1mg/kgの効果を検討したRCTである。90日目の転帰改善効果は証明されず、死亡率、症候性頭蓋内出血はむしろアルテプラゼ群で高かった<sup>18)</sup>。本試験ではプロトコル違反が多く、これを除外した場合は有効性が示されたという。

プロトコルを一部変更して実施されたECASS IIでも、主要評価項目での有効性は証明できなかったが(mRSスコア0~1:40%対37%)、二次評価項目のmRSスコア0~2(機能的自立)の

頻度は、アルテプラゼ群で有意に高かった(54%対46%、 $p = 0.02$ )<sup>19)</sup>。

#### ④ATLANTIS<sup>20)</sup>

治療開始時間(発症後3~5時間)以外のプロトコルはNINDS Studyと全く同じRCTであるATLANTIS試験が実施されたが、アルテプラゼの有効性は証明されなかった。

## わが国の治験 J-ACT

2002年4月から2003年9月にかけて、国内第Ⅲ相治験J-ACTが実施された<sup>8)</sup>。本治験はアルテプラゼの単一用量オープン試験である。対象選択基準、方法などはNINDS Studyにほぼ準拠したが、用量はNINDS Studyのその2/3、すなわち0.6mg/kgであった。急性冠動脈血栓症に対するわが国のアルテプラゼ承認用量(0.5~0.75mg/kg)は、欧米承認用量(1.25mg/kg)の約半分であり、前述のJTSGによるRCTで適量とされたデュテプラゼ20MU(30MUは出血性合併症が高率であった)は、アルテプラゼ換算でおおむね0.6mg/kgに相当したことなどが理由であった(図1)。

試験薬が投与された103例の背景因子は、NINDS Studyのそれとほぼ同等であった。発症3ヵ月目の転帰良好(mRSスコア0~1)は37%で、NINDS実薬群の39%とほぼ同じであり、死亡率は10%対17%とJ-ACTでより低かった。36時間以内の症候性頭蓋内出血は5.8%で、NINDS試験の6.4%とほぼ同じであった。本療法は、「欧米人で報告されているアルテプラゼ0.9mg/kgの静注投与と同程度の臨床的有効性ならびに安全性を有する」と結論された。

- 測定可能な神経学的障害を引き起こす虚血性脳卒中の診断
- 自然に消失しない神経学的徴候
- 軽度および単発性ではない神経学的徴候
- 重度の障害を有する患者の場合は治療に際して注意を払うべきである
- 脳卒中の症候がクモ膜下出血を示唆していない
- 発症から治療開始までの時間が3時間未満
- 過去3ヵ月間に頭部外傷または脳卒中の既往がない
- 過去3ヵ月間に心筋梗塞を発症していない
- 過去21日間に消化管出血または尿路系出血がない
- 過去14日間に大手術を受けていない
- 過去7日間に圧迫止血困難な部位における動脈穿刺を受けていない
- 頭蓋内出血の既往がない
- 血圧が上昇していない(収縮期<185mmHgおよび拡張期<110mmHg)
- 診察時に活動性出血または急性外傷(骨折)がない
- 抗凝固薬を服用していない、または服用しているがINR1.7以下
- 過去48時間以内にヘパリン投与を受けているが、APTTは正常範囲内
- 血小板数10万以上
- 血糖値50mg/dL(2.7mmol/L)以上
- 発作後神経脱落症候を伴う痙攣発作がない
- CTで、複数の脳葉に及ぶ広範囲梗塞(低吸収域>大脳半球の1/3)の所見がない
- 患者または家族が治療の潜在的リスクと効果とを理解している

表2 t-PAによる治療が可能な虚血性脳卒中患者(文献3より引用)

## 急性期治療ガイドライン

### 1. 欧米のガイドライン

1996年以降、欧米の専門医学会は、NINDS Studyプロトコルに準拠した治療ガイドラインを公表している<sup>2-4)</sup>。表2に、AHA/ASAガイドライン最新版(2005年版)におけるt-PA治療適応患者(すなわち治療選択基準)を示す<sup>3)</sup>。米国での市販後調査により、ガイドライン遵守違反(発症3時間以降の投与、アルテプラゼ投与後24時間以内の抗血栓薬の投与、不適切な高血圧管理など)が転

アルテプラゼ市販後臨床成績のメタアナリシス

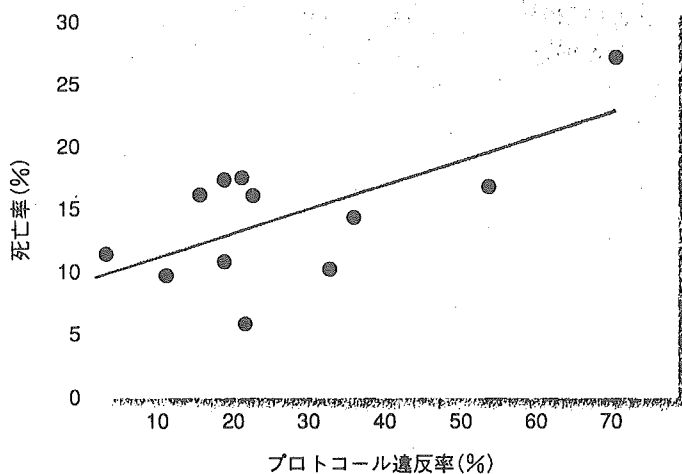


図2 プロトコル違反率と死亡率との関係 (文献22より引用)

市販後調査におけるプロトコル違反率と死亡率との関係をプロットしたもの。違反率が高いほど死亡率も有意に高くなった。

- 対象は発症3時間以内の全ての臨床カテゴリー(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症)の脳梗塞である
- 使用薬剤はアルテプラゼに限られる(他のt-PA製剤は認可されていない)
- 用量は欧米諸国と異なり0.6mg/kg(34.8万国単位/kg)である
- 方法は静脈内投与(10%ボラス、残量を1時間かけて静注)
- 血栓溶解薬は両刃の刃であり、使用基準を遵守しない場合、症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大する

表3 アルテプラゼ静注療法で特に銘記すべき事項(文献25, p330より引用)

婦悪化要因となること、ガイドライン違反率と死亡率とが相関することが示されている(図2)<sup>21,22)</sup>。AHA/ASAガイドライン2005年版でも、発症3時間以内の治療の厳守を求め、「治療の遅れは避け

るべき」と警告している<sup>3)</sup>。

一方、欧州のガイドラインでは、代表的RCTのメタ・アナリシス<sup>23)</sup>の結果を基に、「3時間を超すと効果は小さくなるが、少なくとも4.5時間目までは効果があり、6時間目までは有効な可能性はある」との見解が示された<sup>4)</sup>。ただし、3時間目以降のrt-PA療法は倫理委員会承認を受けた実験的研究もしくは多施設共同臨床試験としてのみ許容される。

## 2. 日本の脳卒中治療合同ガイドライン

脳卒中関連5学会によるわが国初の「脳卒中治療ガイドライン」が2004年に発表された<sup>5)</sup>。発症3時間以内のt-PA静注療法は当時は保険適応外であったが、最高の推奨レベル(グレードA)とされた。ただし、経験十分な施設で、かつ厳選された症例のみを対象とすべきことが強調されている。すなわち本療法は、いつでも、どこでも、誰でも簡単に行える治療ではない。このことは、欧米の治療ガイドライン(前述)やCochrane Collaborationによる最新のシステマティック・レビューでも強調されている<sup>24)</sup>。

## 3. アルテプラゼ静注療法適正治療指針

2005年10月、アルテプラゼ静注療法の承認直後に、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会は、本療法の「適正治療指針」を発表した<sup>25)</sup>。筆者も委員の1人として本指針作成に関与した。本指針は、承認が正式のRCTに基づいていないこと(J-ACTはオープン試験)、一部の内容に諸外国とは異なる部分があること(用量など)、承認日から2.5年間の全例を対象とした使用成績調査(予定症例数3,000例以上)が承認条件とされていることなど特殊な背景があることを踏まえたもの