

佐藤浩一 (徳島大学脳神経外科)

プロトコール遵守監視委員会

橋本信夫 (京都大学脳神経外科)

吉峰俊樹 (大阪大学脳神経外科)

永廣信治 (徳島大学脳神経外科)

鈴木倫保 (山口大学脳神経外科)

プロトコール遵守監視実務委員

宮本 享 (国立循環器病センター脳神経外科)

瓢子敏夫 (中村記念病院脳神経外科)

江面正幸 (東北大学神経病態制御学)

根本 繁 (自治医科大学脳血管内治療部)

宮地 茂 (名古屋大学脳神経外科)

杉田正夫 (山梨大学脳神経外科)

寺田友昭 (和歌山労災病院)

坂井信幸 (神戸市立中央市民病院脳神経外科)

杉生憲志 (岡山大学脳神経外科)

佐藤浩一 (徳島大学脳神経外科)

兵頭明夫 (琉球大学脳神経外科)

先頭に戻る

安全監視委員会

山口武典 (国立循環器病センター名誉総長)

山田和雄 (名古屋市立大学脳神経外科)

内山真一郎 (東京女子医科大学神経内科)

松本昌泰 (広島大学医歯薬学総合研究科脳神経内科学)

研究要旨

静注線溶療法導入後の脳虚血急性期再開通療法の文献的考察を行った。今後のこの領域での基礎的治療法の開発と臨床研究の方向性について考察した。

A. 研究目的

NINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）トリアル[1]以降、急性期脳虚血の非手術的再開通療法（線溶剤を使用した静注および選択的・超選択的動注療法）が比較的広範に臨床応用されるようになった。我が国ではJ-ACT(Japan Alteplase Clinical Trial)の結果を受けて、2005年10月に tissue plasminogen activator (t-PA)の脳梗塞への適応が保険収載され、急性期脳虚血の本質的な治療法として本格的に臨床応用されるようになった。アメリカでのt-PAの臨床応用から遅れること10年にして、脳血管内治療の手法を用いて一部の施設で試験的に行われてきた超急性期脳虚血に対する再開通療法が、広く国民医療に提供されることとなったわけである。t-PA静注による再開通療法は、千差万別な病因と時々刻々変化する虚血病態に対する治療の嚆矢であり、引き続き病態に応じた治療が必要である。このような治療オプションのエビデンスを構築するとともに、より効果的な治療手段の確立が求められている。

B. 研究方法および結果

単純なt-PAによる静注線溶療法以外の臨床研究についてレビューを行った。対象は2004年から2007年までに発表されたレビュー[2]およびRCTなどである。これらの臨床研究は治療内容によって、静注・動注併用療法と機械的塞栓除去を併用したものに分けられる。それぞれの研究方法およびその結果について概括する。

1) 静注・動注併用療法

t-PA静注療法の限界を克服するには、より早期、より高頻度、より安全に再開通する必要がある、そのためにいくつかの方法が考えられる。1つは脳虚血急性期の医療体制の整備などにより、治療開始までの時間を短縮する方法で、国民や救急体制への啓蒙、より早期に確実な適応を決定する方法の開発などが含まれる。他方、再開通の効率を高める方法として、より選択的な症例に選択的動注を併用する方法もある。以下の研究はそのような方向での静注・動注併用療法である。

A) EMS bridging trial: Emergency Management of Stroke (EMS) bridging

trial [3]では、3時間以内の急性期脳卒中 35例を対象に、初回 t-PA 静注 (0.6mg/kg) (17例) またはプラセボ (18例) が投与された。その後血管撮影で残存閉塞がある場合、更に 20mg までの t-PA 投与 (マイクロカテーテルによる選択的動注) が追加された。血管撮影時点で 34 例中 22 例に動脈閉塞があり、その再開通率は IV/IA 併用群の方が高かった (6/11 例対 1/10 例)。7-10 日後、3ヵ月後の転帰に有意差はなく、死亡は IV/IA 群で多かった。致死的な出血性脳イベントに有意差はなかった。この研究では IV/IA 併用療法の可能性を示唆したが、結論を導くためには更に検討が必要としている。

B)IMS (Interventional Management of Stroke) trial : オープンラベルのシングルアームパイロット研究で、NINDS の対応するコントロール群と比較している[4]。対象症例は改変した NINDS 研究に適合し、なおかつ NIHSS10 以上の症例である。t-PA 静注は 0.6mg/kg で最大投与量 60mg。ただちに血管撮影を行い、責任病変がある場合に、マイクロカテーテルによる選択的動注 (2mg のポーラスを 2回+9mg/h の持続動注を 2時間まで、または再開通するまで) が追加された。治療が行われたのは 80 例で、治療前の NIHSS の中央値は 18、IV 療法開始の中央値は 140 分。3ヵ月後の死亡率 (16%) は、NINDS のプラセボ (24%)、治療群 (21%) と有意差なく、症候性頭蓋内出血の頻度 (6.3%) は、NINDS 治療群 (6.6%) と有意差なく、NINDS プラセボ群 (1.0%、 $p=0.018$) より高かった。3ヵ月後の転帰は、NINDS プラセボ群と比較して良好で、NINDS 治療群と同等だった。(オッズ比では IMS 治療群が良好な傾向があっ

た)。このグループは超音波による再開通促進を加えた IMS-II を経て、IMS プロトコールによる RCT が必要としている。

C)IVt-PA/IAUK (urokinase) trial : 発症 3時間以内に開始された 0.9mg/kg の t-PA 静注療法に続いて、60 分の静注療法後に NIHSS4 未満の改善以下の症例について、マイクロカテーテルを用いて最大 100 万単位の UK が投与された[5]。再開塞例には GPIIb/IIIa 阻害薬である abciximab を投与した (0.2mg/kg の bolus 静注に続いて、0.125 μ g/kg/min の点滴静注)。30 例がエントリーされ、IVt-PA で改善 7 例、脳血管撮影は 24 例 (IV 改善後再発 2 例、IV 非改善のうち 1 例脱落) で、IAUK は 16 例 (2 例頸部閉塞、2 例正常所見、4 例症状改善)、うち 12 例で TIMI2,3 の再開通が得られた。abciximab は 4 例で施行。症例全体の治療前 NIHSS は 18 で、90 日後の mRS 0,1 は 18 例、死亡は 3 例だった。頭蓋内出血性合併症は 7 例で、6 例が併用、1 例が静注で、出血による症状悪化は 2 例 (併用、静注それぞれ 1 例) で死亡 1 例だった。abciximab 例では出血はなかった。

2)機械的塞栓除去併用療法

外科的血行再建を除けば、従来の「血栓」溶解療法は線溶療法だった。abciximab による治療も試行されており[6]、今後更に病態に適した薬剤が開発され、文字通りの「血栓」溶解療法が導入されるだろう。それまでの間は、何らかの血管内デバイスを用いて、機械的に再開通させる方法は、動脈硬化による血栓性閉塞のステント・血管形成療法と並んで、塞栓性動静脈閉塞の急性期治療にとっては必要不可欠と考えられる。我々もレーザー衝撃波を応用した塞栓再開

通のデバイスを開発したが、以下にいくつかのそのような方向での臨床研究を概説する。

A)超音波

A-1)TCD の併用

CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic t-PA) は、Phase2 の多施設 RCT[7]。対象は TCD で中大脳動脈領域の血流障害が示された症例。発症後 3 時間以内の標準的な t-PA 静注療法 (0.9mg/kg、最大 90mg) のあと、ランダム化された治療群に対して持続的な TCD モニタリング (2 時間) を行った。超音波プローブは 2-MHz のパルス波診断ユニットを使用、その出力は 750mW までとした。TCD の追跡は 30,60,90,120 分で施行した。プライマリーエンドポイントは TCD での完全再開通または早期 (NIHSS10 以上)、劇的 (NIHSS3 以下) な臨床症状の改善とした。これ以外の症例は動注療法を行った (治療群 9 例、コントロール群 11 例)。プライマリー安全性エンドポイントは 72 時間以内の頭蓋内出血による NIHSS4 以上の悪化とした。126 例 (治療群 63 例 : NIHSS 中央値 16、84%は 10 以上、コントロール群 63 例 : NIHSS 中央値 17、83%は 10 以上) が登録された。プライマリーエンドポイントは、治療群 49%、コントロール群 30%で、症候性頭蓋内出血は両群とも 3 例で、動注療法を除外すると両群とも 3%だった。3 ヶ月後の mRS0,1 および死亡はそれぞれ治療群 42%、15% : コントロール群 29%、18%だった。

A-2)低周波超音波の併用

Transcranial Low-Frequency

Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia (TRUMBI) は、前向き、PhaseII、非ランダム化多施設トリアル [8]。静注 t-PA (0.9mg/kg) と 60-90 分の低周波超音波併用の二群比較。使用された装置は低周波 (300kHz ± 1.5kHz) で 700mW/cm² の出力をもつものである。32 例がエントリーされたが、出血性合併症のため、途中で試験が中止された。T2*MRI にて併用群の出血は 13/14 例 (静注群では 5/12 例) だった。出血のタイプは hemorrhagic transformation 8/13 例、実質内出血 2/13 例 (梗塞の対側)、SAH 2/13 例、脳室内出血 1/13 例だった。出血が予想以上だった原因として、頭蓋構造の違い (反響によるホットスポットの形成)、微小動脈損傷、凝固能や加齢の影響などをあげている。

B)塞栓除去デバイスの併用 (MERCİ, MultiMERCİ)

選択的線溶療法に加えて、マイクロガイドワイヤー、マイクロカテーテルやバルーンカテーテルなどが、塞栓子や血栓を積極的に破砕する補助的な方法として用いられてきた。更に、脳血管内治療のためのデバイスの進歩に伴って、塞栓部位から血栓を除去するデバイス (clot retriever) が臨床応用されるようになった。MERCİ (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) は MERCİ retriever を用いた急性期脳虚血に対するトリアルである (前向き、シングルアーム、多施設) [9, 10]。MERCİ retriever は超弾性合金製の螺旋状のチップ (径が 2.8-1.1mm の 5 つのループ) を遠位端に持つワイヤーである。

MERCİ 研究は partI (55 例)、partII (96 例) からなり、対象は NIHSS が 8 以上で、

発症後 3-8 時間または 3 時間以内でも IVt-PA の適応禁忌のもので治療可能な閉塞血管（頭蓋内椎骨動脈、脳底動脈、内頸、内頸終末部、中大脳動脈 M1 まで（partII では M2 まで））があるものである。再開通は 46%（intention to treat : 69/151）、48%（MERCi 適用例 : 68/141）で、この中には補助治療を行った 51 例中デバイスと遠位への tPA 動注を併用した 17 例が含まれる。手技に伴う合併症は、18 例 13%で 10 例 7.1%は症候性だった。症候性頭蓋内出血は 11 例 7.8%で、クモ膜下出血 5 例、実質内出血 6 例（空間占拠性 2 例）だった。無症候性頭蓋内出血は 39 例 27.7%でクモ膜下、実質内出血はなかった。手技中に 11 デバイスで破損がおこり、うち 2 例はそれが原因で死亡したと考えられ、使用上の注意とデバイスデザインの改良が行われた。

単一因子による 90 日後の予後良好（mRS:0-2）の予測因子は、NIHSS 低値、若年、再開通成功、栓子除去試行回数少、手技時間短、高血圧なし、左半球の虚血。神経学的転帰は再開通成功例でより良好で、死亡率は低かった。治療までの時間、治療血管による転帰には差がなかった。多変量解析では、再開通が独立した予後良好の予測因子だった。

MERCi および MultiMERCi PartI の対象例のうち、内頸動脈閉塞症例の解析結果が最近報告された[11]。それによると、80 例の血管撮影で証明された内頸動脈閉塞が対象で、NIHSS は平均 20 ± 5 （中央値 20）、平均年齢 67 ± 16 歳、11 例が塞栓除去前に静注 t-PA を受けていた。MERCi デバイス単独での再開通は 53%（42/80 例）で、MERCi デバイスと補助療法併用での再開

通は 63%（50/80 例）だった。事前に静注 t-PA 療法が行われた 11 例中 8 例で MERCi デバイスと補助療法併用で 8 例が再開通した。90 日後の mRS:0-2 の転帰は、全体で 25%（20/79 例）、再開通群 39%（19/49 例）、非再開通群 3%（1/30 例）だった。死亡率は全体では 46%（37/80 例）、再開通群 30%（15/50 例）、非再開通群 73%（22/30 例）だった。

C. 考察

静注 t-PA による脳虚血の再開通療法が導入されて 10 年以上が経過する欧米において、この治療法の限界を克服するためにさまざまなトライアルが行われている。NINDS トライアルのインパクトは、急性期脳虚血において時間のファクターが決定的に重要であることを示した点にあるが、他方治療適応において病型別アプローチを結果として軽視するような傾向を助長したことも事実である。本稿で紹介した種々のトライアルでは、対象とする病態は NINDS と異なっているが、プロトコールデザインの多くの部分が NINDS トライアルを踏襲していることからその影響の大きさを推定することができる。しかし、静注 t-PA 療法が全てを解決した訳ではなく、低侵襲治療による脳虚血再開通療法の端緒になったということは強調しておく必要がある。

本稿で概括したように、静注 t-PA 療法に続く治療法として、静注・動注併用療法と機械的塞栓除去併用療法が試みられている。脳血管内治療の立場からは、特殊な病態に特化した治療法ではあるが、それだけに適応症例には直接的な効果期待できる方法の開発が必要だと思われる。その意味で、MERCi トライアルに代表されるような新

しいデバイスの開発とその臨床応用に注目していきたい。

脳虚血の治療法には、方法論として直接的で単純な血流再開だけでなく、脳保護から遺伝子治療、更に再生医療など複雑な方法もある。今後、虚血の病態生理が更に解明されるに従って、それら多くの違った観点からの治療法が臨床応用されることによって、多彩な臨床病像を呈する脳虚血の治療が飛躍的に進歩することが期待される。

D. 結論

静注線溶療法導入以後の脳虚血急性期再開通療法について概括した。脳虚血の病態に応じた、迅速で安全・効果的な治療法の進歩のために、更に広範な研究を進めていく必要性をもう一度強調したい。

1. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.* N Engl J Med, 1995. 333(24): p. 1581-7.
2. Higashida, R.T., *Recent advances in the interventional treatment of acute ischemic stroke.* Cerebrovasc Dis, 2005. 20 Suppl 2: p. 140-7.
3. Lewandowski, C.A., et al., *Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial.* Stroke, 1999. 30(12): p. 2598-605.
4. *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study.* Stroke, 2004. 35(4): p. 904-11.
5. Lee, K.Y., et al., *Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke.* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. 25(9): p. 1470-5.
6. Lee, D.H., et al., *Local intraarterial urokinase thrombolysis of acute ischemic stroke with or without intravenous abciximab: a pilot study.* J Vasc Interv Radiol, 2002. 13(8): p. 769-74.
7. Alexandrov, A.V., et al., *Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke.* N Engl J Med, 2004. 351(21): p. 2170-8.
8. Daffertshofer, M., et al., *Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial.* Stroke, 2005. 36(7): p. 1441-6.
9. Smith, W.S., *Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in*

- acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. 27(6): p. 1177-82.
10. Smith, W.S., et al., *Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCi trial.* Stroke, 2005. 36(7): p. 1432-8.
 11. Flint, A.C., et al., *Mechanical Thrombectomy of Intracranial Internal Carotid Occlusion. Pooled Results of the MERCi and Multi MERCi Part I Trials.* Stroke, 2007.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
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および超急性期脳梗塞に関する後ろ向き調査研究

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、本邦における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ってきた。線溶療法の適応基準の標準化を担当し、前向きランダム化比較研究を行ってきたが、平成 17 年 10 月の t-PA 静注療法の薬事承認により安全監視委員会からの中止勧告を受け、残りの研究期間で超急性期脳梗塞の実態と成績を明らかにすることを目的に後ろ向き調査研究（MELT Japan II）を行う。

B. 研究方法

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各種検査機器の種類、機能、精度を把握し、術前検査の種類とその検査基準について策定し前向き比較研究を行った。続いて平成 17 年 10 月（t-PA 静注療法承認）～平成 18 年 10 月の期間に、発症 6 時間以内に来院した全ての急性期閉塞性脳血管障害患者を対象とし、t-PA 療法・その他の内科的治療・

バイパス術や血栓溶解を含む外科的治療などの実態調査と 3 ヶ月後の結果および有害事象の発生頻度などを Case record として集計する。

（倫理面への配慮）

個人情報提出はないが、その漏洩が生じないように最大限の配慮を行う。

C. 研究結果

「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。画像所見についての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。適応として「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。適応として 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。平成 17 年 10 月までの比較研究の結果は公開済みである。

続いて平成 17 年 10 月～平成 18 年 10 月（実際には 3 ヶ月後の結果を集計するため 7 月末日までの入院患者）の間に、発症 6 時間以内の急性脳虚血患者 12 名が当施設に入院した。男性 7 名・女性 5 名で、t-PA 静注療法の適応基準を満たしたものは 4 例であった。4 例に t-PA を使用し、著効 1 例・改善 1 例・無効 2 例であった。t-PA の適応外と判断された理由は、CT early sign 陽性 3 例・急速な症状改善 2 例・軽症 1 例・PT-INR 延長 1 例・発症時間が不確実 1 例であった。t-PA 療法群で有害事象は見られなかったが、他の内科的治療群で出血性梗塞 3 例・著明な脳浮腫により減圧を要した例 1 例が含まれ、発症前の mRS は同等 (0.25 : 0.25) であったのに対し、3 ヶ月後の mRS は t-PA 群の成績が良かった (2.75 : 3.25)。

D. 考察

t-PA 静注療法の適応外と判断された症例に寧ろ出血性合併症が多く、特に軽症あるいは症状の急速な改善により除外された例が多かった点を鑑み、今後の t-PA 療法の適応基準の見直し・3-6 時間後の症例に対する治療指針などを、全国集計の結果をもとに再考する必要があると考えられた。特に、t-PA 無効例・除外例に対し、進歩著しい血管内治療の位置づけや治療戦略を検討する上で、今回の後ろ向き調査研究 (MELT Japan II) の結果は重要な情報となると考えられた。

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。また MELT Japan II の調査結果から、t-PA の適応などの見直しが急務と考えられた。

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
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
(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実施され、組織プラスミノゲンアクティベーター静脈内投与法認可にともない終了となったが、この間症例割付が統計的に問題なく遂行されていたか、割付に関して検証を行った。その結果、症例登録後の割付はバイアスを効率よく排除し、Allocation center での盲人化、無作為化割付が順調に実施され、統計学的に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 臨床研究が終了し、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験とし、症例割付に問題がなかったか調査した。

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、治療群と対照群とを比較検討した。

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10月までに本登録された114例のうち、治療群57例、対照群57例であり、各群で性別、年齢、発症時神経学的症候、心原性血栓症例数で差は認められなかった。発症から搬送までの時間は治療群がやや短く、血圧は治療群がやや高い傾向が認められたが、両群の有意のバイアスとはなかった。

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として遂行され、統計学的に有意な研究が遂行された。

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
根本 繁: 血管内治療. 脳梗塞急性期血行再建療法の現状. 脳と循環 11(3):31-34,2006

2. 学会発表

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日大阪
根本 繁: 脳血管内治療の現状と問題点. 第6回大分急性期脳卒中研究会 2006年2月24日大分
根本 繁: 虚血性病変に対する血管内治療の問題点. 第99回日本脳神経外科学会関東地方会 2006年4月22日東京

根本 繁:脳血管内治療の現状と展望 第 11 回悩める
脳血管障害研究会 2006 年 8 月 23 日久留米
根本 繁:脳卒中治療における血管内手術の役割 第
5 回自治医科大学シンポジウム 2006 年 9 月 2 日下野
根本 繁:脳血管内治療の現状と問題点.
第 4 回ブレインアタックフォーラム千葉 2006 年 11 月
10 日千葉
根本 繁:脳卒中治療における血管内手術の役割
第 6 回城南脳卒中研究会 2006 年 11 月 22 日東京
根本 繁:血管内治療の現状と問題点. 第 4 回東埼玉
血管内治療倶楽部 2006 年 12 月 9 日越谷
根本 繁:脳血管内治療の現状と将来
第 2 回東京脳卒中フォーラム 2007 年 1 月 30 日東京

D. 考察

本研究終了時点の結果から、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、臨床研究における無作為割付に有
用であることが証明された。

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
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

超急性期虚血性脳血管障害へのアルテプラーゼ静注療法
(認可後1年間の治療成績)
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:超急性期虚血性脳血管障害に対する経静脈的血栓溶解療法(アルテプラーゼ静注療法)の認可後1年間の治療成績を検討した。3ヵ月後の転帰良好例は治療患者の48%に達し、国内外の臨床試験成績と同等、もしくはより良好な治療成績であった。

A. 研究目的・方法

2002年より2003年にかけて、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ーゼ静注療法のオープン試験(第Ⅲ相治験, J-ACT)¹⁾が行われ、2005年10月に厚生労働省の適応拡大承認を得た。

また、発症6時間以内に治療開始可能な中大脳動脈急性閉塞患者に対するurokinaseを用いた局所線溶療法(動注法)の有効性を確認するランダム化比較試験(MELT Japan)は、アルテプラーゼ静注療法の健康保険収載(2005年10月)を受けて中止された。MELT-Japanでは登録が目標症例数に達しなかったものの、urokinaseの局所動注群で3ヵ月後の転帰良好(mRS 0-1)が対照群に比べて有意に多いという結果を得た(Ogawa A, et al, 投稿中)。

今回我々は、当施設において超急性期虚血性脳血管障害に対応した救急診

療体制下で、実際にアルテプラーゼ静注療法を受けた患者の割合と投与・非投与の理由を検討し、アルテプラーゼ静注療法を受けた患者の背景因子と治療成績、および転帰関連因子を検討した。

B. 研究方法

2005年10月11日から2006年10月10日までに、神経欠損症候を生じ、かつ発症3時間以内に来院した患者285例、およびその中で実際にアルテプラーゼ静注療法を受けた患者40例に対する前向き観察研究である。

同研究は単一施設の市販後薬剤を用いた観察研究であることから、本研究に対する同意取得は行わず、倫理面の問題もないと判断した。

C. 研究結果

神経症候を有し、発症3時間以内に

来院した患者は 285 例, その内 132 例 46%が脳梗塞と診断された. その中で実際にアルテプラゼ静注治療を施行したのは 40 例(男性 32 例, 54 歳~94 歳)であり, 3 時間以内に来院した脳梗塞患者の 30%を占めた.

同期間内に発症 7 日以内の脳梗塞は 410 例来院しており, 急性期脳血管障害患者の約 10%の患者にアルテプラゼ静注療法を行ったことになる.

3 時間以内に来院した超急性期脳血管障害患者 132 例中 92 例にはアルテプラゼを使用しなかった. アルテプラゼ静注療法非使用の理由としては, 軽症もしくは軽症化が 70 例 76%と最も多く, 他には, 3 ヶ月以内の脳梗塞, 広範な early CT sign, MRI で判明した広範な小脳梗塞, PT-INR 1.7 以上, 外傷合併, 脳動脈瘤合併, 妊娠などであった.

梗塞巣は 38 例(95%)が頸動脈系にあり, MRA, 超音波検査で診断した血管閉塞部位は, 内頸動脈 7 例, 中大脳動脈 M1 9 例, M2 7 例, 前大脳動脈 A2 3 例, 後大脳動脈 P1 1 例, 同定困難 13 例であった. 臨床病型は 25 例(63%)が心原性脳塞栓症, 5 例(13%)がアテローム血栓性脳梗塞, 2 例(8%)がラクナ梗塞であった. 発症から来院までは 1.0 時間(中央値), 発症からアルテプラゼ静注開始までは 2.3 時間(中央値)であった.

神経学的重症度を表す NIHSS スコア(中央値)は, 投与前 13, 2 時間後 9, 24 時間後 8, 3 週間後 3 と推移し, 24 時間後までに 19 例(48%)が 4 点以上改善した. 36 時間以内の症候性頭蓋内出血は

2 例(5%), 無症候性頭蓋内出血は 8 例(20%)であった. 発症から 3 ヶ月後の時点では全例が生存し, 転帰良好(mRS 0-1)は 19 例(48%)であった.

多変量解析の結果, 転帰良好の 19 例は転帰不良患者に比べて, 投与前 NIHSS スコアが有意に低く, 入院時収縮期, 拡張期血圧が低い傾向にあった. 転帰良好群と転帰不良群の間で発症から治療開始までの時間の有意差はなかった. 閉塞血管別の改善度としては, 総頸動脈・内頸動脈閉塞 7 例中 2 例(29%), 中大脳動脈 M1 閉塞 9 例中 5 例(63%), M2 閉塞 7 例中 5 例(71%)が転帰良好であった. プロトコール違反例はなかった.

D. 考察

当施設ではこの 1 年間で発症 7 日以内の急性期脳梗塞患者の 10%にアルテプラゼ静注療法を施行することが出来た. より多くの患者に同治療を施すためには, stroke care unit を中心とした 24 時間の患者受け入れ体制と, 救急隊を含めた地域医療連携が必要である. 米国心臓協会(AHA)のガイドラインでは来院後 60 分以内の治療開始が勧告されているが²⁾, 当院では 74 分と遅れており, 今後の対策が必要である.

今回の治療成績はこれまでの NINDS 研究³⁾や, 海外の市販後調査, J-ACT 研究²⁾と比較しても良好なものであった. 当施設では日本脳卒中学会が示した適正治療指針⁴⁾を遵守しており, プロトコール違反がないのも治療成績良好の原因のひとつと考えられた.

しかしながら、経静脈的血栓溶解療法単独では転帰不良な症例も依然多く、脳保護薬、経頭蓋超音波療法、局所線溶療法、カテーテルによる血栓破砕術などとの併用も、今後検討していく必要がある。また、発症 3 時間を超える超急性期脳血管障害への MRI による画像診断結果 (DWI-PWI ミスマッチ) に基づいた新たな血栓溶解薬療法などの開発・応用も進める必要があろう。

E. 結論

我々の施設における発症 3 時間以内の超急性期脳血管障害患者に対するアルテプラゼ静注療法の治療成績を検討した。本療法承認後 1 年間に治療を施した患者 40 例の約半数が転帰良好であった。

発症 3 時間を過ぎた超急性期脳血管障害患者への治療法やアルテプラゼ静注療法無効例に対する治療法については、今後更なる検討が望まれる。

F. 参考文献

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteprase Clinical Trial. Stroke 2006 ; 37 : 1810-1815.
- 2) The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation

and Emergency Cardiovascular Care : Part 7 : the era of reperfusion : section 2 : acute stroke. Circulation 2000;102 Supple I 204-I 216.

- 3) 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.

- 4) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針部会 : rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針. 脳卒中 2005 ;27: 327-354.

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) Minematsu K: Recent advance in acute stroke management. International Congress Series, 1290: 25-29, 2006
- 2) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteprase Clinical Trial. Stroke 2006;37:1810-1815.

- 3) 佐藤祥一郎, 高田達郎, 豊田一則, 峰松一夫: CTではなく, MRIで硬膜下血腫を診断しアルテプラゼ静注療法を断念した 1 例. 脳卒中 28: 408-410, 2006
- 4) 高田達郎, 永野恵子, 成富博章, 峰松一夫: 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法における経時的NIHSSおよび JSS 評価の意義. 脳卒中 28:367-372 2006
- 5) 中島隆宏, 豊田一則, 高田達郎, 河野浩之, 佐藤祥一郎, 吉村壮平, 李眞英, 山田直明, 成富博章, 峰松一夫: 発症 3 時間以内の来院患者への救急対応の現状: 脳梗塞アルテプラゼ静注療法に備えて. 脳卒中 28:658-660
2. 学会発表
- 1) Minematsu K: Alteplase therapy for acute ischemic stroke in Japan: One-year experience after the marketing. 3rd Japanese-Korean Joint Stroke Conference, Jeju, Korea, Nov 25-26, 2006
- 2) Minematsu K: Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in Japan. Tiantan International Stroke Conference 2006, Beijing International Convention Center, Beijing, China, June 16-18, 2006
- 3) 峰松一夫: 急性期脳梗塞に対する rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法. 平成 17 年度日本神経学会九州地区生涯教育講演会、九州コラボステーション 福岡、2006 年 3 月
- 4) 峰松一夫: 血栓溶解療法. 日本神経学会総会、京王プラザホテル 東京、2006 年 5 月
- 5) 峰松一夫: 脳卒中の急性期治療. 第 34 回日本内科学会九州支部生涯教育講演会 大分全日空ホテル 大分 2006 年 11 月
1. 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。

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、重大なプロトコル違反はなくプロトコ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ないし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

昨年度の報告以降、変化はなかったのでこれまでの経過を再度記す。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

プロトコル遵守委員会はプロトコ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、プロトコルの著しい逸脱はなかった。

E. 結論

今年度にプロトコルの著しい逸脱症例はなかった。

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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
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 では独自の early CT signs 範囲判定基準を策定し、治療適応判定の精度向上を図ってきた。本基準の妥当性を検証するため、近年注目されている ASPECTS (Alberta stroke program early CT score)との整合性について、画像診断中央判定委員会での判定結果を元に検討した。本基準において治療適応と判断された例は全例 ASPECTS 7 点以上であり、ASPECTS 8 点以上で治療非適応と判定されたのは 1 例のみであった。本研究班の範囲判定基準は ASPECTS との整合性が高く、妥当な基準であったと考えられた。

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均填化を図るため、頭部単純 CT の撮影・表示・判定法の標準化を世界に先駆けて推進した。画像診断中央判定委員会が中心となり、CT 撮影・表示手法の統一と徹底、範囲判定基準の策定と教育、所見判定訓練 web システムの開発と啓蒙といった多角的な活動を通し、CT 判定の精度を維持する努力を続けてきた。

本研究班で用いた early CT signs の範囲判定基準(MELT-Japan 基準)は M1, M2 閉塞における側副血行路の程度を想定した独自のものであり、虚血範囲は最大でも MCA 領域の 1/3 未満となることから、理論的には十分妥当なものと考えられる。しかしながら国際的に用いられている汎用的な指標との整合性は十分検証されていない。

そこで、現在最も客観的で再現性の高い

指標である ASPECTS (Alberta stroke program early CT score)と相互比較することで、本基準の妥当性の検証を試みた。

B: 研究方法

対象は登録患者 115 例のうち、撮影・表示条件がプロトコルに準じ画質が優れているため読影訓練プログラムに採用された 23 例(男 11 女 12, 40-75 歳 (平均 65.2), 右閉塞 12 左閉塞 11, NIHSS 6-20 (平均 13.3))とした。

MELT-Japan 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。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。

ASPECTS は基底核を通る断面、側脳室体部を通る断面における MCA 領域 10 区域(C,

P, I, IC, M1, M2, M3, M4, M5, M6)のうち early CT signs が認められる区域を減点法で採点するものとした。画像判定は放射線科医 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。

(倫理面への配慮)

中央判定および読影実験の際には患者情報の秘匿を行い、個人情報の保護に十分な注意を払った。

C: 研究結果

MELT-Japan 基準にて治療適応であった 16 例中全例が ASPECTS 7 点以上であり、8 点以上は 13 例(76%)であった。MELT-Japan 基準で治療非適応であった 7 例中 6 例が 7 点以下であった。1 例は ASPECTS 9 点であったが、本例は M5 領域のみに early CT signs を認めた M2 分枝閉塞例であり、局所線溶療法の適応である可能性が示唆された。

予後良好と言われている ASPECTS 8 点をカットオフラインとした場合の MELT-Japan 基準の感度・特異度はそれぞれ 93%, 67%であり、1/3 MCA rule とほぼ同等と言われている ASPECTS 7 点をカットオフラインとした場合の感度・特異度はそれぞれ 89%, 100%であった。

ASPECTS	MELT-Japan 基準	
	適応	非適応
10	4	0
9	3	1
8	6	0
7	3	1
6	0	4
5	0	1

D. 考察

本研究において MELT-Japan 基準は ASPECTS と良く対応し、ASPECTS 8 点または 7 点をカットオフラインとした場合の感度・特異度とも十分なものであった。

このような良好な結果が得られた理由として、1)MELT-Japan 基準が妥当であったこと、2)MELT-Japan 基準の再現性・客観性が高かったこと、3)ASPECTS の再現性・客観性が高かったこと、4)頭部単純 CT の画質が良好で early CT signs の判定が正確であったことなどが挙げられる。本臨床試験における MELT-Japan 基準を用いた治療適応判定は妥当なものであったと考えられ、本試験の治療成績向上や重大合併症軽減に少なからず貢献したことが予想される。

一方、MELT-Japan 基準で非適応と判定された例の中で ASPECTS が 9 点と軽症であった例が少数ながら認められた。これは皮質領域のみに所見が認められた例であり、血栓溶解療法の適応であった可能性がある。今後の試験では MELT-Japan 基準と ASPECTS の併用など、より柔軟な範囲判定基準が望ましいかもしれない。

今回用いた MELT-Japan 基準は従来の 1/3 MCA rule に比べ単純で再現性・客観性が高く、本研究の推進に重要な役割を果たしたと考えられる。このような頭部単純 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。今後 MRI を用いた局所線溶療法の臨床試験が企画された場合も、本研究のノウハウは拡散異常域の範囲判定に応用可能であり、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

本研究班で用いた early CT signs 範囲判定の MELT-Japan 基準は ASPECTS との整合性が高く、簡便で客観性・再現性の高い優れた指標であったことが明らかとなった。本研究班において推進された画像検査の標準化は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: 脳梗塞の急性期血行再建療法の現状－画像診断より見た適応－。脳と循環 11(3):199-202, 2006

2.学会発表

- 1)佐々木真理: 脳神経領域の MDCT の課題と展望。Beat to Beat Symposium 2007 大阪 2/3/07
- 2)佐々木真理: 急性期脳梗塞の CT, MRI 検査の標準化の意義。第 30 回日本脳神経 CI 学会。大阪 2/2/07
- 3)佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断の意義と課題: 標準化の必要性。第 5 回兵庫ブレインアタックカンファレンス 神戸 12/2/06
- 4)Sasaki M, et al: Standardization of CT and MR imaging in acute ischemic stroke: techniques and applications in clinical practice and multicenter trials. RSNA2006

Chicago 11/25/06

- 5)Sasaki M: MDCT in the initial evaluation of acute stroke. 6th International Symposium on Multidetector-row CT. Tokyo 11/18/06
- 6)佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断の現状と展望－標準化の必要性－。第 9 回ニューロイメージング実道 松江 10/7/06
- 7)佐々木真理、他: 急性期脳梗塞における拡散強調画像の標準化。第 34 回日本磁気共鳴医学会 筑波 9/14/06
- 8)佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断の update. 第 25 回 Mt. Fuji Workshop on CVD 札幌 8/26/06
- 9)佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断－最近の進歩－。第 16 回脳卒中夏のセミナー－阿蘇カンファレンス－。阿蘇 6/25/06
- 10)佐々木真理: 急性期脳梗塞の MRI－標準化の必要性－。第 3 回長崎 CVD フォーラム 長崎 6/23/06

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上 敬、 小笠原邦昭、 小川 彰	脳神経外科手術—JET、 MELT Japan など	井林雪郎	ファーマナビゲーター脳卒中編	メディカルレビュー社	東京	2006	408-411
小川 彰、 井上 敬	最近の大規模臨床試験の概要—抗血栓療法 MELT Japan	中川勝文	インターベンション時代の脳卒中	日本臨床社	東京	2006	519-523
根本 繁	脳梗塞急性期	池田康夫	血栓症ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2006	236-237
Minematsu K	Recent advance in acute stroke management.	Nshinimura T, A. Gregory Sorensen	International Congress Series	ELSEVIER	Netherlands	2006	1290:25-29.

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
江面正幸、松本康史、高橋 明	MELT Japanの中間報告とIA t-PAの今後の動向	循環器科	59	78-82	2006
江面正幸、松本康史、高橋 明	急性期血行再建術（血管内治療）	脳と神経	58(11)	937-943	2006
江面正幸、松本康史、高橋 明、 小川 彰	血管内治療による再開通療法の新しい試み	分子血管病	5(3)	46(322)-49(325)	2006
根本 繁	脳梗塞急性期血行再建療法の現状	脳と循環	11(3)	31-34	2006
Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al.	Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteprase Clinical Trial.	Stroke	37	1810-1815	2006
高田達郎、永野恵子、成富博章、 峰松一夫	中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法における経時的NIHSSおよびJSS評価の意義.	脳卒中	28	367-372	2006
佐藤祥一郎、高田達郎、豊田一則、 峰松一夫	CTではなく、MRIで硬膜下血腫を診断しアルテプラゼ静注療法を断念した1例.	脳卒中	28	408-410	2006
中島隆宏、豊田一則、高田達郎、 河野浩之、佐藤祥一郎、吉村壮平、 李 眞英、山田直明、成富博章、 峰松一夫	発症3時間以内の来院患者への救急対応の現状：脳梗塞アルテプラゼ静注療法に備えて.	脳卒中	28	658-660	2006
佐々木真理	脳梗塞の急性期血行再建療法の現状—画像診断より見た適応—	脳と循環	11(3)	199-202	2006