

特集 I/急性期脳梗塞のガイドライン

4. 急性期血行再建術(血管内治療)*

江面正幸¹⁾ 松本康史²⁾ 高橋明¹⁾

Key words : MELT Japan, local intraarterial fibrinolysis, PTA, stent, urokinase

はじめに

ほとんどすべての疾患において、内科的治療と外科的治療が存在する。急性期脳梗塞においても例外ではなく、内科的治療と外科的治療が存在する。t-PA 静注は、奏功する場合は劇的な改善が見込める一方で合併症が出現した場合は致命的であり、その二極性は多分に外科的であるが、侵襲性の面からは点滴静注をするだけであるので内科的治療に位置付けられる。したがって脳梗塞急性期症例に対する内科的治療は、オザグレル、アルガトロバン、エダラボン、グリセオールなどの種々の薬物療法に t-PA 静注を加えたものを指す。

一方、外科的治療というと一般に脳外科手術を連想させるが、脳外科手術は全身麻酔に要する時間、骨弁を除去し硬膜を切開して病変部に達するのに要する時間が必要であり、時間との競争となる急性期脳梗塞では非常に不利な要素となる。この点、脳血管内治療では全身麻酔を必要としないこと、アプローチが簡便なこと特に診断のために脳血管撮影を行っている場合には直ちに治療に移行できること、などの利点がある。このため急性期脳梗塞に対する外科的治療は脳血管内治療が主体となる。

急性期脳梗塞に対する脳血管内治療は経動脈的局所投与方法と血管形成術(PTA : percutaneous transluminal angioplasty)に分かれる。本稿では両者について解説する。

I. 局所線溶療法

t-PA などの血栓溶解薬を全身投与するのではなく、閉塞部位まで誘導したマイクロカテーテルにより閉塞

局所で投与する方法である。基本的には脳塞栓症が対象となる。局所投与なので再開通率は高くなるが、静注法より手技が複雑であるので投与までに時間を要し、かつ合併症の頻度も高い。ただし血栓溶解薬の投与量は静注法よりも少量で済むので、静注法でしばしば問題になるような 12 時間から 24 時間目くらいでの大出血の発生頻度は静注法よりも少ない。

1. PROACT II

米国で行われた、局所線溶療法に関する大規模臨床試験である¹⁾。発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞症 180 例を対象に、proUK (プロウロキナーゼ) 9 mg を中大脳動脈に誘導した microcatheter から注入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後述する MELT Japan の方法とほぼ同様だが、piercing 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、mRS (modified rankin scale) 2 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。因みに、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⁶⁾。

2. MELT Japan

1) 対象および方法

MELT Japan はわが国で実施された局所線溶療法は無作為割り付け試験である。2001 年に開始され、2002 年より症例登録が始まった^{8,9)}。この臨床試験では術前検査検討委員会、手技の標準化委員会などのい

* Neuroendovascular Therapy for Acute Stroke

¹⁾ 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) Masayuki Ezura, Akira Takahashi : Department of Neuroendovascular Therapy, Tohoku University, 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai-City 980-8575, Japan

²⁾ 広南病院血管内脳神経外科 Yasushi Matsumoto : Department of Neuroendovascular Therapy, Kohnan Hospital

表1 MELT Japan の症例登録基準

1. 中大脳動脈塞栓症 (artery to artery embolism も含む)
2. 20 ~ 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
5. CT 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
6. CT 施行後 2 時間以内に治療開始可能

NIHSS : NIH stroke scale, mRS : modified rankin scale, LIF : local intraarterial fibrinolysis

くつかの委員会が組織され, 中大脳動脈の局所線溶療法に対する標準的な方法が検討された。こうしたことから, MELT Japan で定めた方法が現時点でのわが国のガイドラインとも考えられるべき方法と思われるので, 手技の標準化委員の 1 人としてこのプロトコル作りに関わった立場から, このような方法に収まった経緯も含めて MELT Japan の方法を以下に紹介する (表 1)。

対象疾患は中大脳動脈塞栓症のみで artery to artery (A to A) embolism も含む。登録の基準としては, ① 20 ~ 75 歳で性別は問わない, ②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患者である。③症候上は NIH stroke scale (NIHSS) 5 ~ 22 で, ④発症時に痙攣があったり, mRS 3 以上に相当する障害があった場合は除外される。これらの基準は, もともと臨床的有用性が確立されていない局所線溶療法において, これらの基準を満たす患者であれば臨床的有用性が高いであろうという仮説のもとに定められた基準であるから, 例えば 80 歳の NIHSS 25 点の患者は, 基準を満たす症例よりは臨床的有用性が低い, あるいは別の言い方をすれば臨床的危険性が高いと想定されるわけである。MELT Japan に関係なくこのような症例の局所線溶療法を行うか否かは施行者の判断に委ねられているわけであるが, この点はぜひ理解しておくべき点である。

症例登録前の血管撮影以外の神経放射線学的評価項目は CT scan のみであり, CT 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, CT 施行後 2 時間以内に治療開始可能な場合は登録対象となる。もちろん MELT Japan に関係なく局所線溶療法を行うのであれば, CT 施行後 2 時間を経過して局所

線溶療法を行っても問題はないが, CT 施行後 2 時間以内であればその CT 所見とあまり変化のない状態であろうというのが CT 撮影後の制限時間を設けたことの意図するところである。一方で CT 施行後 2 時間以内に治療開始という条件は, 一般病院の平日の診療時間帯においては結構難しい基準で, この点がクリアできず protocol violation とされた症例もある。

近年 single photon emission CT や拡散強調 MRI (DWI) の有用性が報告されており^{4,7)}, 特に DWI を必須検査とするか否かについては MELT Japan のプロトコルを決定する際にも最も議論がなされたところであるが, 以下の 2 つの点で DWI は除外された。1 つ目は試験前のアンケート調査により DWI を時間の制約なく施行できる施設がまだ限られていることである。通常こういった RCT (randomized controlled trial) を行う場合は, あらかじめ両群で予想される結果を想定し, そのような結果でも有意差を示せる対象症例数 (N) を算出する。MELT Japan の end point は 3 カ月目の mRS で 0-2 を予後良好とし, 予後良好の頻度を両群で比較することになっている。試算では治療群で 55%, コントロール群で 35% とし, これでも有意差を示せる N が算出された。お互いの治療成績に大きな差が想定されれば N が少なくても有意差が出るし, 大きな差がない場合は N を多くして有意差を出すしかない。つまり DWI を組み入れることによって治療群の予後良好例が例えば 95% に上昇するなら, N が少なくても良いわけである。MELT Japan で DWI でなく CT が選択されたということは, DWI で期待される治療成績の差よりも CT で行って N を稼ぐ方が有利だと判断されたということである。このことは, DWI がすべてを解決するというような一部の主張の対極をなし, DWI で判断することが万全というわけではないことを端的に物語っている。2 つ目は 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ことである。ただしこのことは近い将来証明されるものと考えられる。

脳血管撮影を行い中大脳動脈の塞栓性閉塞症が確認されれば症例の割り付けに進み, 局所線溶療法が割り付けられれば LIF (local intraarterial fibrinolysis) を行う。塞栓症か否かを決定する明確な診断基準は示されていないが ① tapering のない閉塞, ②血管分岐部での閉塞, ③側副血行が乏しい, ④他血管に動脈硬化性変化が少ない, などが塞栓症を支持する所見と考えられる。A to A は登録してよいが, 脳血管撮影にて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場合は除外される。

MELT Japan で規定されている局所線溶療法の方法を以下に示す(表2)。局所線溶療法は血管内手術なので全身ヘパリン化を行う必要があるが、1時間以内に手技を完了する規定なので、5,000単位の単回投与となっている。親カテーテルは6Fの大腿動脈経路を標準経路としている。マイクロカテーテルのみを使用する手技なので、8Fより太い親カテーテル並びにシースは、穿刺部からの不必要な出血を防止するため禁止されている。同様の理由から直接穿刺は禁止されているが、上腕動脈経路は許可されており、この場合に6Fよりも細い径の道具を使うことは差し支えない。マイクロカテーテルやガイドワイヤーは18サイズと同等かそれより細いものとのみ規定されており、この範囲ならどんなものを用いてもよい。しかし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の誘導目標部位は血栓より遠位であるが、それが不可能であれば可能な限り遠位まで誘導することになっている。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。注入終了後に導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。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行ってもよい。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移動させてよい。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。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する。また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停止する。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とする。

MELT Japan を開始する際に議論の対象になったのは、使用薬剤がウロキナーゼでいいのか、つまりt-PAでなくていいのかということである。この点については、計画当初はt-PAでの実施を考えていたが、事業母体の厚生労働省よりt-PA使用の許可がおりなかったためウロキナーゼを使用することになったと聞いている。すなわち、MELT Japan の方法は標準的方法と呼んでいいものではあるが、使用薬剤を選択できる状況にあるならば、t-PAを使用した方が良いのではないかと思われる。

主要エンドポイントは3カ月目のmRS 0-2であり、療法群の主要エンドポイント到達率が対照群よりも

表2 MELT Japan におけるLIFの施行方法

1. 全身ヘパリン化(5,000単位単回投与)。
2. 親カテーテルは6F, 大腿動脈経路。8Fまでは可, 上腕動脈経路は可, 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. 栓子の変化に従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。

20%以上上回っていたとき、治療が有効と判定しようとするものである。

2) 経過

MELT Japan は当初3年計画で2001年4月より開始された。最初の9カ月を試験デザイン構築に費やし、残りの27カ月で症例登録を終了すべく、2002年1月より症例登録が開始された。この計画に従えば2004年3月に症例登録を終了する予定であったが、2004年2月時点で登録症例は68例であり、計画の1/3に過ぎなかった。このため厚生科学研究費の1期3年の延長を申請したところ幸いにも受理され、試験デザインを変更することなく継続が可能となった。

この時点で2007年3月が2期目の終了に当たったが、2005年10月にt-PAの静注療法が保険適応となり、MELT Japan も大きな方向転換を迫られた。

そもそも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、それまでと同じプロ

表3 MELT Japan 登録症例の背景因子

	療法群 [N = 57]	対照群 [N = 57]	
男：女	37：20	37：20	n.s.
年齢[歳]	66.9 ± 9.3	67.3 ± 8.5	n.s.
来院時間[分]	68 ± 45	79 ± 52	n.s.
割付時間[分]	199 ± 51	206 ± 54	n.s.
NIHSS	14.7 ± 5.1	14.2 ± 4.2	n.s.
左：右	16：10	13：13	n.s.
心原性塞栓	88%	83%	n.s.
入院時血圧 [mmHg]	154/88	145/82	n.s.
血圧違反	14	6	n.s.

NIHSS：NIH stroke scale, n.s.：not significant

表4 MELT Japan 登録症例の神経放射線学的因子

	療法群	対照群	
閉塞側			
左	32	29	n.s.
右	25	28	
閉塞血管			
M1 近位	14	18	n.s.
M1 遠位	25	24	
M2	18	15	
側副血行			
不良	19	10	n.s.
軽度	25	30	
良好	11	17	
CT 早期虚血 性変化	27	27	n.s.

トコールで MELT Japan を継続することは控えるべきであるという主旨の勧告が、t-PA 静注療法が認可される直前に当試験の安全監視委員会より提出された。

3) 結果

安全監視委員会の勧告に従い、MELT Japan は t-PA 静注療法が認可されたその日に中止され、2006 年 3 月の報告会で、追跡予定期間である発症 3 カ月の解析結果が公開された。最終的な登録症例は 114 例であり、各群の症例数はおのおの 57 例であった。年齢や性別などの背景因子(表 3)、神経放射線学的所見に有意差を認めなかった(表 4)。発症から割り付けまでの時間は療法群で平均 199 分、対照群で 206 分であった。療法群においては、再開通は 42 例 (74.0%) に認められ、50% 以上の部分開通の頻度が最も高かった(表 5)。主要エンドポイント到達症例は療法群で 28 例、対照群で 22 例で、療法群で多い傾向があるが、有意差はない(表 6、

表5 MELT Japan 療法群における治療結果

ウロキナーゼ投与量	0	1例
	< 60 万単位	16例
	60 万単位	39例
機械的破碎施行	39 例 (68%)	
再開通	なし	15例
	50%未満	12例
	50%以上	27例
	完全	3例

表6 MELT Japan の有効性、安全性に関する最終結果

	療法群	対照群	
Primary end point (mRS ≤ 2)	28/57 (49.1%)	22/57 (38.6%)	n.s.
Secondary end point (mRS ≤ 1)	24/57 (42.1%)	13/57 (22.8%)	p < 0.05
死亡	3/57 (5.3%)	2/57 (3.5%)	n.s.
症候性頭蓋内出血	5/57 (8.7%)	1/57 (1.8%)	n.s.

図 1)。副次エンドポイントの 1 つである mRS 0 or 1 で比較すると療法群 24 例、対照群 13 例で、p < 0.05 で有意差となる。死亡症例は療法群で 3 例、対照群で 2 例と療法群で多く、頭蓋内出血も療法群の方が多かった。ただしいずれも有意差ではなかった。

3. t-PA 静注療法認可後の局所線溶療法

ともに保存療法を対照とした PROACT II も MELT Japan も結果はほぼ同様で、局所線溶療法は有効ではあるも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。欧米の臨床試験も含めて、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、MELT Japan を中止する際に行われた試算では、対照を静注療法とすると対照群の成績がかなり良くなるため、1,000 例規模の臨床試験をやらないと有効性が証明されないことになる。MELT Japan の目標症例数が 200 例だったのに対し実際は登録期間を延長してさえ目標の 6 割程度しか達成できなかったのだから、1,000 例規模の臨床試験は非現実的であるといわざるをえない。

局所線溶療法の対象候補としては、静注療法の適応外である発症 3 時間以上の症例がある。現に MELT Japan を中止するに際して、発症 3 ~ 6 時間の症例を対象に継続することも検討された。しかし、MELT Japan の登録症例の 3/4 は発症 2.5 時間以内の症例で

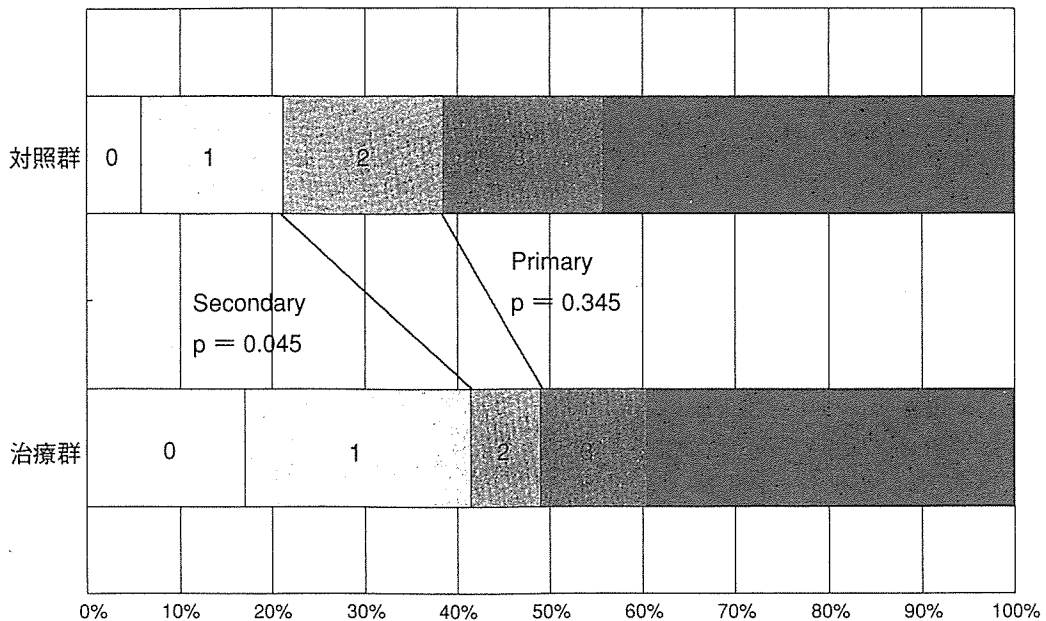


図1 MELT Japan 登録症例の3カ月後の modified Rankin Scale

あり、ただでさえ登録症例数が増えないことが問題だった MELT Japan の症例数の 1/4 になってしまうと試算された。しかも発症 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²⁾、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ので、少ない症例数で有効性を示すのはさらに困難であろうということで、発症 3～6 時間の症例を対象に継続することも見送られた。

以上のように局所線溶療法は、単独治療として有効性を証明するのはかなり困難な状況に置かれている。

そこで静注療法と組み合わせて行うことがすでに試みられている。Lee らは t-PA 静注療法が無効だった症例の追加療法としてウロキナーゼによる局所線溶療法を行っている¹⁵⁾。さまざまな部位の主幹動脈閉塞 24 例に t-PA 静注療法のあとウロキナーゼによる局所線溶療法を追加し、再開通率や神経学的予後はこれまでの報告例と比較しても良好で、出血が増加することはなかった。

また EMS study¹⁸⁾ および IMS study¹⁴⁾ では、最初から意図して静注療法と組み合わせて行う方法を試行している。これらはいずれも pilot study であるが、IMS study では対象症例に重症例が多かったにも関わらず神経学的予後はこれまでの報告と同等かそれらより良好であり、静注療法と局所線溶療法の複合治療は推進すべきであるとしている。

ただし、これら静注療法局所線溶療法併用の試験的な報告は、いずれも閉塞部位を限定していない。つま

り中大脳動脈塞栓症も脳底動脈塞栓症も一緒に含まれた解析である。両者では生命予後と虚血耐性時間に大きな違いがあるので、著者としては両者は別個に考えた方が良いと考えている。すなわち、脳底動脈塞栓症は生命予後は悪いが脳幹は虚血耐性時間は長いと考えられているので、より積極的な治療を行うべきであろう¹⁾、というのが著者の考えるところである。

II. PTA, stenting

PTA, stenting の対象になるのは、内頸動脈系、椎骨動脈系に関わらず血行力学的脳梗塞の原因となっているアテローム血栓症である。塞栓症において塞栓子を破砕する目的でバルーンを使用することがあるがこれは本質的には局所線溶療法に含まれる^{23,24)}。

1. PTA, stenting の現状

1) 適応

治療適応は、hemodynamic stroke であることが基本である²²⁾。Stenting は急性期症例においても最近急速に報告例が増加しているが^{16,20)}、頭蓋内病変では PTA 単独でも再狭窄の頻度が高くないこと、後に述べるようにわが国で入手可能な stent では到達部位が限定されることより、頸部内頸動脈を除いては、基本的な治療は PTA と考えて良い^{5,13)}。

中大脳動脈血栓性閉塞症では塞栓性閉塞症に較べて側副血行が良好な場合が多いので、皮質領域の血流は保たれていて、穿通枝領域の虚血が症状を惹起しているという場合が多い。その一方で血栓症においては

therapeutic time window が広いことが多いので、時間的には比較的余裕がある。このため中大脳動脈血栓症の適応選択においては SPECT や perfusion MRI などなんらかの血流評価が必須と考えている¹⁰⁾。現在ある臨床症状が皮質領域の血流低下に起因するものなのか、穿通枝領域の虚血症状なのかを、血流評価により判断するわけである。また、therapeutic time window が広いということからかならずしも血管内治療にこだわる必要はなく、浅側頭動脈中大脳動脈吻合術でも対処できる場合もある。

頸部内頸動脈閉塞あるいは狭窄症であっても、その発症要因が血行力学性であれば急性期血管内治療の対象となる。しかし急性期頸部内頸動脈閉塞・狭窄症においては、血行力学的な問題だけであることは少なく、塞栓性の要素も兼ね備えていることが多いため、実際に血管内治療の対象になる症例は限られる。特に脳血管撮影にて floating embolus を認める場合は、現在の遠位塞栓予防の技術を使えば対処できないわけではないが、血栓内膜剝離術の方が安全に対処できることも多く慎重に検討すべきである。逆にもし SPECT や perfusion MRI の所見と脳血管撮影所見により血行力学的閉塞であることが判明すれば、中大脳動脈の場合と異なり、therapeutic time window は狭いことが多いので、躊躇なく血管内治療を選択すべきである^{5,17)}。治療方法としては、慢性期の症例と同じく stenting が第一選択であるが、急性期症例では術後再閉塞の頻度が高いことが知られており、そういった点からは、急性期は PTA で対処しておいて、慢性期になってから stenting を行うという選択肢もある。

椎骨脳底動脈系でも考え方は同じで、hemodynamic stroke であれば PTA, stenting の適応である^{3,20)}。

2) 方法

局所線溶療法と同様に全身ヘパリン化のもと 6F ガイディングカテーテルを留置する。バルーンカテーテルは LIF で使用するマイクロカテーテルよりは末梢誘導性が低い、最近の高性能のバルーンはマイクロカテーテルとさほどの違いはなく中大脳動脈や脳底動脈まで誘導できる。この点 stent は flexibility に劣るので、内頸動脈のサイフォン部を通過させることは難しい。海外では flexibility に富んでサイフォン部を容易に通過する stent も実用化されていて、動脈硬化性病変への使用報告もあるが¹²⁾、基本的には広頸の動脈瘤に対してコイルと併用するものである¹⁹⁾。したがってわが国で頭蓋内血管に stent を使用する場合は、椎骨脳底動脈系では脳底動脈終末部まで誘導可能であるが、内頸動脈系ではサイフォンの手前までとなる。

PTA において使用するバルーンは主にダブルルーメンマイクロバルーンカテーテル (Gateway, Boston Scientific) で、拡張径は推定される病前径の 90% 程度とし、拡張圧と時間は 6 気圧 60 秒程度を標準としている。治療後は 24 時間のヘパリン化とそれに引き続くアルガトロバン持続投与、これと平行して抗血小板剤経口投与を標準としている。

侵襲性の強い治療なので合併症の発生には常に注意が必要である。主な合併症は動脈解離、急性閉塞、脳内出血、過還流症候群などである²¹⁾。

2. t-PA 静注療法認可後の PTA, stenting

PTA, stenting は、上述した局所線溶療法に比較して t-PA 静注療法の影響をあまり受けない領域であると筆者は考えている。理由は、アテローム血栓症の方が緩徐な経過をとるので発症 3 時間以内に搬入される機会が少ないこと、もし 3 時間以内に搬入されたとしても、t-PA 静注がかならずしも第一選択とはならないことである。つまり、t-PA 静注療法の直接的な効果が血栓を溶かすということであるならば、アテローム硬化による狭窄・閉塞が主体である血栓症においては、t-PA の直接的な効果は限定されるはずである。もちろん t-PA 静注はサブグループ解析によって血栓症に効果ありとされていることに反論するものではないが、少なくとも直接的な効果とは考えにくい。一方でアテローム血栓症においては、アルガトロバンやヘパリンが有効な症例を経験するところであるが、t-PA をいったん静注してしまうと、24 時間以内にはそのような併用薬の使用は禁止されている。PTA, stenting 自体は禁止されているわけではないが、ヘパリン使用は禁止されており、これも行いにくい。つまり効果があるかどうかよくわからない t-PA を選択するよりは、アルガトロバン、ヘパリンなどで初期対応しておいて PTA, stenting などの選択肢も残しておく方が病態に適した対処であろうというのが筆者の考えである。

III. まとめ

以上、血管内治療による急性期血行再建術を解説した。t-PA 静注療法が認可され、急性期脳梗塞はすべて t-PA で対処できるようになったかのような錯覚を覚えがちであるが、現実には t-PA 静注ですべてが解決したわけではない。今後は、t-PA 静注療法と血管内治療が相互の弱点を補い合うような形で協力していくことが肝要と考えられる。

文 献

- 1) Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W : Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 27 : 875-881, 1996
- 2) 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* 282 : 2019-2026, 1999
- 3) Eckert B, Kucinski T, Pfeiffer G, Groden C, Zeumer H : Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion : early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis* 14 : 42-50, 2002
- 4) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T : Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 19 : 231-236, 1996
- 5) Ezura M, Takahashi A, Fukuchi M, Yoshimoto T : PTA for internal carotid artery stenosis. *Interventional Neuroradiology* 4 (suppl) : 41-44, 1998
- 6) 江面正幸, 川岸 潤, 西村真実, 高橋 明, 吉本高志 : 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法. *脳卒中* 22 : 520-523, 2000
- 7) 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. *Neuroradiology* 42 : 379-383, 2000
- 8) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明 : 脳塞栓症に対する局所線溶療法の現状と展望. *分子脳血管病* 3 : 56-60, 2004
- 9) 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* 13 : 111-115, 2004
- 10) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明 : 頭蓋内内頸動脈および中大脳動脈狭窄に対する経皮的血管形成術. *The Mt Fuji Work Shop on CVD* 22 : 87-90, 2004
- 11) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Calahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism. JAMA* 281 : 2003-2011, 1999
- 12) Hahnel S, Ringleb P, Hartmann M : Treatment of intracranial stenoses using the Neuroform stent system : initial experience in five cases. *Neuroradiology* 48 : 479-485, 2006
- 13) Hyodo A, Kato N, Nakai Y, Anno I, Sato H, Okazaki M, Matsumaru Y, Nose T : Percutaneous transluminal angioplasty for atherosclerotic stenosis of the intracranial cerebral arteries. *Interventional Neuroradiology* 5 (suppl) : 27-32, 1999
- 14) IMS Study Investigators : Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke. The interventional management of stroke study. *Stroke* 35 : 904-911, 2004
- 15) Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shin YW, Kim SM, Heo JH : Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 : 1470-1475, 2004
- 16) Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, Gupta R, Hanel RA, Sauvageau E, Jovin TG, Guterman LR, Hopkins LN : Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke : early results. *Neurosurgery* 58 : 458-463, 2006
- 17) Levy DI : Endovascular treatment of carotid artery occlusion in progressive stroke syndromes : Technical note. *Neurosurgery* 42 : 186-193, 1998
- 18) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T : Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 30 : 2598-2605, 1999
- 19) Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C : Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg* 97 : 1306-1313, 2002
- 20) Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Smith WS, Mully TW, DeArmond SJ, Dowd CF, Halbach VV : Endovascular stenting of an acutely thrombosed basilar artery : Technical case report and review of the literature. *Neurosurgery* 44 : 667-673, 1999
- 21) Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Tsumoto T, Yamaga H, Ohura Y, Itakura T : Hemorrhagic complications after endovascular therapy for atherosclerotic intracranial arterial stenoses. *Neurosurgery* 59 : 310-318, 2006
- 22) Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, Ryujin Y, Matsumoto H, Masuo O, Yamaga H, Itakura T : Endovascular therapy for acute thrombotic occlusion of the intracranial artery. *Neuroradiology* 46 : 453-458, 2004
- 23) Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S : Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke* 29 : 2568-2574, 1998
- 24) Yoneyama T, Nakano S, Kawano H, Iseda T, Ikeda T, Goya T, Wakisaka S : Combined direct percutaneous transluminal angioplasty and low-dose native tissue plasminogen activator therapy for acute embolic middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 23 : 277-281, 2002

血管内治療による再開通療法の
新しい試み

江面正幸, 松本康史*, 高橋 明, 小川 彰**

EZURA Masayuki, MATSUMOTO Yasushi, TAKAHASHI Akira, OGAWA Akira

東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野, * 広南病院血管内脳神経外科, ** 岩手医科大学脳神経外科

脳梗塞に対する rt-PA 静注療法が保険認可され, MELT Japan は予定期間の満了を待たずに終了した。療法群 (57 例) 対照群 (57 例) 間で, 主要エンドポイント ($mRS \leq 2$) では有意差を認めなかったが, 副次エンドポイントの $mRS \leq 1$ は療法群で有意に多かった。今後局所線溶療法は静注療法と組み合わせて施行される可能性がある。また血栓除去デバイス, 衝撃波など, 血栓溶解薬以外の方法を用いた血管内治療が現在研究されている。

Key Words

MELT Japan, IMS study, MERCI trial, 衝撃波, transcranial Doppler

はじめに

本特集でも随所に述べられているように, 2005 年 10 月に脳梗塞急性期症例に対する遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) の経静脈的全身投与方法が保険認可された。これにより脳梗塞急性期症例に対する脳血管内治療は変革の時期を迎えている。本稿では rt-PA 静注療法の保険認可を踏まえた脳血管内治療の変革の一端を紹介する。

1 MELT Japan

すでに本誌 2004 年 1 月号において MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan が実施

時の形態となった経緯や留意点を解説し¹⁾, 2005 年 4 月号では MELT Japan の中間報告をおこなった²⁾。rt-PA 静注療法の保険認可を受けて MELT Japan は予定期間の満了を待たずに終了したので, 最初にこのことに言及する。

そもそも J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) や MELT Japan をおこな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 者のあいだで, どれが有効であるのかはわかっていない, ということがあった。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おこなうことは倫理的に大きな問題がある。そこで, rt-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

表① MELT Japan における背景因子

	療法群 (N=57)	対照群 (N=57)	
男：女	37：20	37：20	n.s.
年齢 (歳)	66.9±9.3	67.3±8.5	n.s.
来院時間 (分)	68±45	79±52	n.s.
割付時間 (分)	199±51	206±54	n.s.
NIHSS	14.7±5.1	14.2±4.2	n.s.
左：右	16：10	13：13	n.s.
心原性塞栓	88%	83%	n.s.
入院時血圧(mmHg)	154/88	145/82	n.s.
血圧違反	14	6	n.s.

(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報告書³⁾をもとに作成)

表② MELT Japan における神経放射線学的因子

	療法群	対照群	
閉塞側			
左	32	29	
右	25	28	n.s.
閉塞血管			
M1 近位	14	18	
M1 遠位	25	24	
M2	18	15	n.s.
側副血行			
不良	19	10	
軽度	25	30	
良好	11	17	n.s.
CT 早期虚血性変化	27	27	n.s.

(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報告書³⁾をもとに作成)

プロトコールでの 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 rt-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。

上述したように MELT Japan は、rt-PA 静注療法が認可されたその日に中止され、2006 年 3 月の報告会で、追跡予定期間である発症 3 ヶ月の解析結果が公開された³⁾。最終的な登録症例は 114 例であり、各群の症例数はおのおの 57 例であった。年齢や性別などの背景因子 (表①)、神経放射線学的所見に有意差を認めなかった (表②)。発

表③ 療法群における治療結果

ウロキナーゼ投与量	0	1 例
<60 万単位		16 例
60 万単位		39 例
機械的破砕施行	39 例 (68%)	
再開通	なし	15 例
	50%未満	12 例
	50%以上	27 例
	完全	3 例

(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報告書³⁾をもとに作成)

表④ MELT Japan の有効性、安全性に関する最終結果

	療法群	対照群	
主要エンドポイント (mRS≤2)	28/57 (49.1%)	22/57 (38.6%)	n.s.
副次エンドポイント (mRS≤1)	24/57 (42.1%)	13/57 (22.8%)	P<0.05
死亡	3/57 (5.3%)	2/57 (3.5%)	n.s.
症候性頭蓋内出血	5/57 (8.7%)	1/57 (1.8%)	n.s.

(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報告書³⁾をもとに作成)

症から割り付けまでの時間は療法群で平均 199 分、対照群で 206 分であった。療法群においては、再開通は 42 例 (74.0%) に認められ、50%以上の部分開通の頻度が最も高かった (表③)。主要エンドポイント到達症例は療法群で 28 例、対照群で 22 例で、療法群で多い傾向であるが有意差ではない (表④)。副次エンドポイントの一つである mRS 0 or 1 で比較すると療法群 24 例、対照群 13 例で、P<0.05 で有意差となる。死亡症例は療法群で 3 例、対照群で 2 例と療法群で多く、頭蓋内出血も療法群のほうが多かった。ただしいずれも有意差ではなかった。

2 脳梗塞急性期に対する脳血管内治療の現況

MELT Japan が中止されたことからわかるとおり、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。

ともに保存療法を対照とした MELT Japan も PRO-ACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II)⁴⁾ 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遥かに凌駕するほどではない、ということである。欧米のスタディも含めて、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おこなわれていないのであるが、MELT Japan を中止する際におこなわれた試算では、対照を静注療法とすると対照群の成績がかなり良くなるため、1,000 例規模の臨床試験をやらないと有効性が証明されないことになる。MELT Japan の目標症例数が 200 例だったのに対し実際は登録期間を延長してさえ目標の 6 割程度しか達成できなかったのだから、1,000 例規模の臨床試験は非現実的であるといわざるをえない。

局所線溶療法の対象候補としては、静注療法の適応外である発症 3 時間以上の症例がある。現に MELT Japan を中止するに際して、発症 3 時間から 6 時間の症例を対象に継続することも検討された。しかし、MELT Japan の登録症例の 3/4 は発症 2.5 時間以内の症例であり、ただでさえ登録症例数が増えないことが問題だった MELT Japan の症例数の 1/4 になってしまうと試算された。しかも発症 3～5 時間を対象とした ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) study は無効という結果に終わっており⁵⁾、静注療法と局所線溶療法の違いはあるものの、発症 3 時間を越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ので、少ない症例数で有効性を示すのはさらに困難であろうということで、発症 3～6 時間の症例を対象に継続することも見送られた。

以上のように局所線溶療法は、単独治療として有効性を証明するのはかなり困難な状況に置かれている。

そこで静注療法と組み合わせておこなうことがすでに試みられている。Kim らは rt-PA 静注療法が無効だった症例の追加療法としてウロキナーゼによる局所線溶療法をおこなっている⁶⁾。さまざまな部位の主幹動脈閉塞 24 例に rt-PA 静注療法のあとウロキナーゼによる局所線溶療法を追加したところ、再開通率や神経学的予後はこれまでの報告例と比較しても良好で、出血が増加することはなかった。

また EMS (Emergency Management of Stroke) study⁷⁾ および IMS (Interventional Management of Stroke)

study⁸⁾では、最初から意図して静注療法と組み合わせておこなう方法を試行している。これらはいずれもパイロットスタディであるが、IMS study では対象症例に重症例が多かったにもかかわらず神経学的予後はこれまでの報告と同等かそれらより良好であり、静注療法と局所線溶療法の複合治療は推進すべきであるとしている。

ただし、これら静注療法局所線溶療法併用の試験的な報告は、いずれも閉塞部位を限定していない。つまり中大脳動脈塞栓症も脳底動脈塞栓症も一緒に含まれた解析である。両者では生命予後と虚血耐性時間に大きな違いがあるので、筆者としては両者は別個に考えたほうが良いと考えている。すなわち、脳底動脈塞栓症は生命予後は悪いが脳幹は虚血耐性時間は長いと考えられているので、より積極的な治療をおこなうべきであろう、というのが筆者の考えるところである。

3 脳梗塞急性期に対する脳血管内治療の展望

脳梗塞急性期治療を困難にしている要因は虚血耐性時間と出血である。前者については、脳保護薬の開発、低体温療法などが研究されている。これらは本稿の範疇ではないが、脳血管内治療と組み合わせられるので、有効な方法であれば積極的に活用すべきである。現にわれわれは、局所線溶療法の試行前には必ずエダラボンを投与している。

治療に引きつづく出血も虚血耐性時間に大きく関連するが、現在の治療の主流が血栓溶解薬、つまり出血を助長させやすい薬であるということも大きく関与している。血栓溶解薬を使うことなく血栓を除去できれば出血の問題の一部は解消されるのである。

このような考えにもとづき、MERCİ (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) trial が実施された⁹⁾。ガイドワイヤーの先端がマイクロカテーテルの先端を抜けると「ブタのしっぽ」のように螺旋状になるデバイスを用いて、血栓溶解薬を追加することなく血栓除去をおこなおうというものである。発症 3 時間から 8 時間の症例と、3 時間以内であっても rt-PA 静注療法が適応とならない症例 151 例に対して、rt-PA による局所線溶療法は可という条件でおこなわれた。予定通りの治療をおこなった群での再開通率は 48%であり、再開通を得

られた群では得られなかった群に対して、神経予後良好例が多く、死亡例は少なかった。

またわれわれは長く、衝撃波を用いた血栓破碎を脳塞栓症治療に応用する研究を進めてきた¹⁰⁾¹¹⁾。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して血栓破碎をおこなうものである。いまだ臨床応用には至っていないが、*in vitro* の人工血栓に対する線溶効果はこの方法を併用するとウロキナーゼ単独とくらべて、4~5倍に増強されることが確認されている¹¹⁾。これは単回照射での効果なので、複数回照射ではさらに効果が増強することが期待される。

血管内治療と直接は関係ないが、血栓除去デバイスや衝撃波より簡便な方法として、transcranial Doppler (TCD) を使う方法も提唱されている。TCD は血流再開を簡便にモニターする方法として有用であるが、血流再開をより早く察知するため TCD を持続的にモニターした症例では、高率かつ早期に再開通が得られることから、治療的な効果も示唆されている¹²⁾。

おわりに

rt-PA 静注療法が保険認可され、ともすると脳梗塞急性期の治療はすべて解決したかのような幻想をいだきなくなるが、現実には決してそんなに単純ではない。現に、わが国に先立って rt-PA 静注療法を開始した米国では、rt-PA 静注療法の見直しの時期にきていると聞いている。

rt-PA 静注療法の保険認可により、脳梗塞急性期例に対する脳血管内治療の応用範囲が縮小されたのは事実であるが、しかし脳梗塞急性期治療に脳血管内治療が果たすべき役割がまだまだ少なくないのもまた事実なのである。

●文献●

- 1) 江面正幸ほか：脳塞栓症に対する局所線溶療法の現状と展望。分子脳血管病 3：56-60, 2004
- 2) 江面正幸ほか：MELT Japan の現状と報告。分子脳血管病 4：135-139, 2005
- 3) 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同比較試験。平成 17 年度総括・分担研究報告書, 2006

- 4) Furlan A *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Polysy in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 21 : 2003-2011, 1999
- 5) 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 : 2019-2026, 1999
- 6) Lee KY *et al* : Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR* 25 : 1470-1475, 2004
- 7) Lewandowski CA *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* 30 : 2598-2605, 1999
- 8) The IMS study investigators : Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke : The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35 : 904-912, 2004
- 9) Smith WS *et al* : Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of MERCI trial. *Stroke* 36 : 1432-1438, 2005
- 10) Kodama T *et al* : Liquid jets accelerated thrombolysis : A study of revascularization of cerebral embolism. *Ultrasound Med Biol* 25 : 977-983, 1999
- 11) Hirano T *et al* : Enhancement of fibrinolysis with a laser-induced liquid jet. *Lasers Surg Med* 29 : 360-368, 2001
- 12) Alexandrov AV : Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke : Clinical significance. *Eur J Ultrasound* 16 : 131-140, 2002

えづら・まさゆき

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

1962 年、東京生まれ。

1986 年、東北大学医学部卒業。1995 年、米国ベイラー大学留学。1996 年、フランス・ピセートル大学留学。1997 年、広南病院血管内脳神経外科。2003 年より現職。専門は、脳神経血管内治療。研究テーマは、脳虚血急性期の血管内治療、脳動脈瘤に対する血管内治療、硬膜動静脈短絡に対する血管内治療。趣味は、競技かるた（初級相当）、ベガルタ仙台サポーター（年数回アウェイ帯同）、国鉄全線完乗達成（1985 年）、時刻表検定試験 3 級。

血管内治療

Endovascular treatment for acute cerebral stroke

教授

根本 繁

Shigeru NEMOTO

自治医科大学血管内治療部

KEY WORDS

Stroke

Fibrinolysis

Angioplasty

Revascularization

SUMMARY

急性期脳梗塞で閉塞した脳動脈を血管内治療により再開通させることが可能となり、治療直後の劇的な症状改善が得られる症例が経験されるようになった。マイクロカテーテルと画像支援技術の進歩により、局所線溶療法、血栓除去、血管形成術などが実施可能となっている。一方、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の静脈内投与が我が国でも保険収載され一般臨床応用されるようになり、急性期脳卒中治療はますます進化しようとしている。

はじめに
失語症、片麻痺などの神経症状が1～2時間のうちに完全に回復する一過性脳虚血は日常診療では普通に経験されており、脳血流が遮断されても、短時間で再開通すれば機能回復が可能であることを実証するものである。急性期の血行再建が脳梗塞治療で有効であると想定され、血管内治療が導入されるきっかけとなった。

動脈内にできた血栓を溶解する作用のある薬剤を投与することが血行再建に結びつくと考えられ、血栓溶解作用の薬剤としては、欧米ではストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator: t-PA)、プロウロキナーゼが用いられているが、我が国ではウロキナーゼが使用されてきた。2005年に我が国でもt-PAが保険収載されるようになった。

NINDSの論文ではi-PA静注法の有

効性が統計学的有意差をもって証明された¹⁾。このEBMは画期的であった。しかし、この論文では、t-PAの静脈内投与で3ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS)の0, 1, 2でプラセボに比べて改善が得られているが、発症24時間以内では神経症状の改善に差は見られていない。静脈内投与では急性期の劇的な症状改善は見込めないとも読み取れる。

閉塞部位では血流が低下していることから、静脈内投与した場合、十分量の薬剤が閉塞部位に到達することは難しいと考えられる。静脈内投与するよりは動脈内に注入する方が局所の血中濃度は高くなり、血栓溶解効率はよいと考えられる²⁾³⁾。しかし、近位部の頸動脈で注入した場合、閉塞部位の血流が途絶えていることから、薬剤の多くは閉塞していない正常血管に流れて有効な血栓溶解効果が得られないと考えられる。これに対して、閉塞部位に直接注入する局所線溶療法の方が血栓

溶解効率はよいと考えられ、超選択的カテーテル法によりマイクロカテーテルを頭蓋内動脈に進める局所線溶療法が脳梗塞急性期に行われるようになった⁴⁾⁵⁾。

ウロキナーゼの前駆体物質であるプロウロキナーゼ(ProUK)はウロキナーゼより血栓親和性が高く、局所線溶療法に導入され、Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) studyでは、発症6時間以内にProUKを静脈内投与後直ちに血管撮影を行い、閉塞動脈内に直接ProUKを注入する方法で有効症例を報告し、統計的有意差を証明するには至らなかったが、局所線溶療法の有効性を示唆することになり、その後の無作為化研究PROACT IIで局所動注による血栓溶解療法の有効性が示された⁶⁾。局所線溶療法では、薬剤投与量が少なく済むこと、再開通率が高いことなど利点があるが、出血性合併症が高いという欠点もある⁷⁾。

完全虚血後に血液脳関門(blood brain barrier)が破綻した組織で血流再開が起こると、脳組織の腫脹、出血が起こり、予後不良となる。残存血流が一定以下に低下した状態では、動脈閉塞後早期に再開通が得られても、出血性合併症をきたす危険があり⁸⁾、適応症例を選別することが重要である⁹⁾。

血管内治療の方法

①局所線溶療法

マイクロカテーテルを閉塞部位に進めて、血栓溶解薬を閉塞部位に直接注入する。

②血栓粉碎

ガイドワイヤーの先端部を閉塞部位で回転させて血栓を粉碎する。

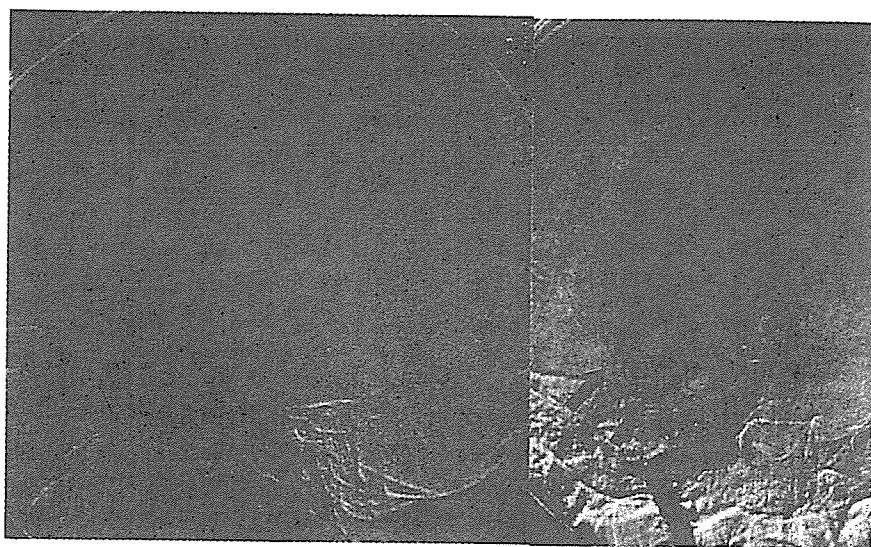


図1 内頸動脈撮影(左：正面像，右：側面像)
右中大脳動脈inferior trunkが閉塞している(矢印)。

③血栓除去

異物除去ワイヤーで血栓を除去する。

④血管形成術

バルーンカテーテルを閉塞部位で膨らませて血栓を粉碎し、閉塞血管を拡張する。

薬剤注入だけでは、十分な再開通が得られないこともあり、ガイドワイヤーを用いて血栓を粉碎したり、更にバルーンカテーテルで血栓を粉碎除去する方法が必要な症例もある(図1～3)。

通常は①の局所線溶療法を行い、同時に②の血栓粉碎を併用する。③は有効な治療法と考えられるが器材の普及が十分ではなく、④の血管形成術も有効な手技であるが、いずれも特殊な技術を要するだけでなく、血管内治療手技によるリスクも伴うことに注意しなければならない。

高く速やかな再開通が期待できるが、血管撮影を行うだけの時間がかかり、治療開始がその分遅れるという欠点あり、血管内手術手技のための特別な訓練が必要になる。

MELT Japan

急性期で局所線溶療法が有効な症例を経験しているが、無効な症例もある。また、出血などで悪化する症例もあり、局所線溶療法に疑問を投げかけられ、有効な治療方法であるというエビデンスを証明するための多施設共同ランダム化比較試験が必要と考えられた。そこで、2001年に超急性期脳硬塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial : MELT Japan)が発足した。この研究は、中大脳動脈血栓症に対する局所線溶療法の有用性と安全性を従来の薬物療法と比較した前方視的無作為多施設共同比較臨床試験であり、レベル1のEBMを目標として

局所線溶療法の欠点
局所線溶療法では、局所血中濃度が

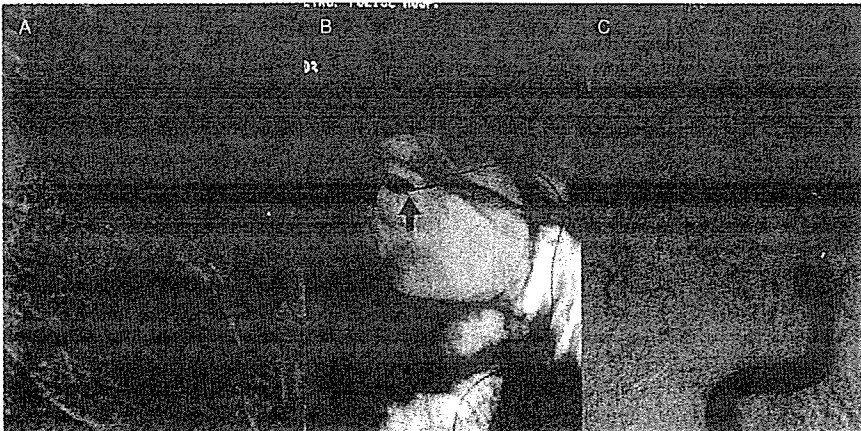


図2 局所線溶療法及び血管形成術(右内頸動脈正面像)

- A: マイクロカテーテルを閉塞部位に誘導し、ウロキナーゼを注入するも再開通が得られない(矢印)。
 B: バルーンカテーテルを閉塞部位に誘導し、バルーンを造影剤でinflate(矢印)。
 C: 血管形成術直後に閉塞した中大脳動脈本幹の再開通が得られた(矢印)。

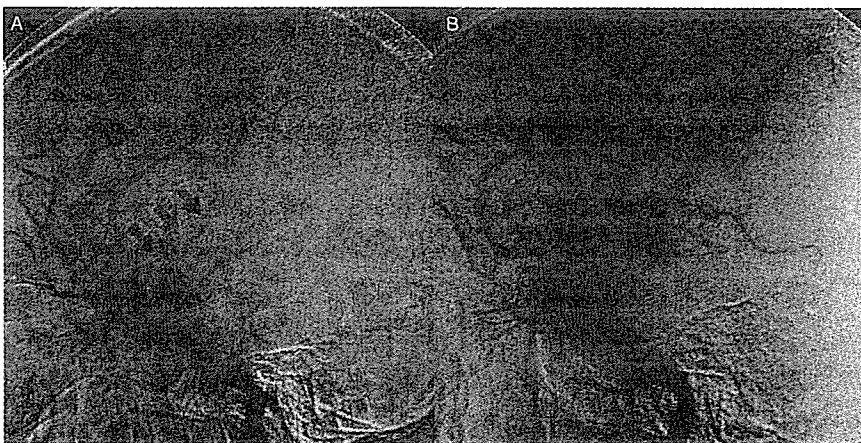


図3 右内頸動脈撮影(側面像)

- A: 治療前. 右中大脳動脈本幹は閉塞している(矢印)。
 B: 局所線溶療法及び血管形成術後, 再開通が得られた。

いる。

MELT Japanの適応は、①中大脳動脈M1及びM2の塞栓症、②発症6時間以内に治療開始可能、③CTスキャン上、軽微な初期変化を除いて所見を認めない、④入院時NIHSS 5～22点、⑤患者年齢20～75歳、である。

局所線溶療法の手技は、セルジンガー法によりX線透視下でガイディングカテーテルを内頸動脈に誘導し、coaxialに挿入したマイクロカテーテ

ルを患側中大脳動脈に誘導し、閉塞部位を貫いた部位及び閉塞部位に、ウロキナーゼ最大投与量60万単位を持続注入器で注入する。

対照群では従来の薬物療法を行う。検査・治療の流れとしては、患者来院後、診察・検査の後、適応症例と予想された場合には、Allocation centerに仮登録を行い、ランダム化比較試験のためのインフォームド・コンセントを患者家族に行う。これと並行して血管

撮影を行い、適応症例と決定されれば、正式登録を行い、療法群か対照群かに割り付けを行う。療法群に割り付けられれば、標準化された局所線溶療法手技を行う。治療終了後、術後検査管理をそれぞれの群で行い、退院時評価及びフォローアップの評価を行う。

結果

t-PA静注法が2005年に保険収載されたことから、MELT Japanの治験継続が倫理的に困難となり、中断された。初期の中間報告では、一次エンドポイントである3ヵ月後のmRS 0, 1, 2では治療群で対照群よりもよい傾向が認められていたが、その後の報告で有意差は認められなかった。一方、二次エンドポイントであるmRS 0, 1では、療法群が対照群よりも優れていることが有意差をもって認められた。この研究は完遂されていないが、局所線溶療法の有効性を示唆するものとして有意義であり、今後新たなプロトコルで継続される見込みである。

局所線溶療法の現状と展望

t-PA静脈内投与が認可されている以上、倫理的にはt-PA静脈内投与を優先せざるを得ない。t-PA静注法の適応外症例に対しては、局所線溶療法を実施することは可能と考えられる。

t-PA静注法適応症例以外では、中大脳動脈閉塞ではMELT Japanに準じた治療方針がとられるが、椎骨脳底動脈閉塞では自然経過が予後不良と考えられ、より積極的な血行再建が試みられている。内頸動脈閉塞では血行再建後に脳腫脹、脳出血など予後不良となる症例が多く適応症例が少ないことが

ら、治療に消極的になることが多い。

完全虚血に陥った脳は血行再建で回復することは不可能と考えられるが、残存血流が一定量保たれたペナンプラの状態であれば回復可能と考えられ、適応症例の判別が重要である。

現在、適応症例の選択にはCTで初期虚血性変化が使われているが¹⁰⁾、判定困難な症例が少なくない。脳血流測定が24時間実施可能な救急医療体制があれば理想的だが、実際の救急の現場では実現困難である。脳血流評価とequivalentな検査を行う方が現実的であると言える。

MRIのDiffusion Weighted Image (DWI)による急性期梗塞病変の検出が比較的容易であることから、これが普及してきている¹¹⁾。DWIとPerfusion Weighted Imageのミスマッチによるペナンプラの検出に期待が寄せられているが、現時点では信頼性に乏しい¹²⁾。

マイクロカテーテル、バルーンカテーテルの開発が一層進んでおり、画像支援システムの進歩とも相俟って、血管内治療手技はより安全確実に行えるようになってきている。

高齢者の非弁膜症性心房細動が増加していることから、脳卒中センターの拡充と共に、今後、より多くの脳塞栓症の患者が治療対象となることが予想される。

局所線溶療法の有用性がエビデンスとしてより確実に証明されれば、軽症例ではt-PA静注法が主流となるものの、重症例では血管内治療がより重要な役割を果たすものと期待される。

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) 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 Thromboembolism. Stroke* **29** : 1255-1256, 1998
- 3) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, 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* **30** : 2598-2605, 1999
- 4) Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, et al : Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *Am J Neuroradiol* **15** : 1817-1822, 1994
- 5) Theron J, Coskun O, Huet H, et al : Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory. *Intervent Neuroradiol* **2** : 111-126, 1996
- 6) 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* **282** : 2003-2011, 1999
- 7) The NINDS t-PA Stroke Study Group : Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* **28** : 2109-2118, 1997
- 8) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al : Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* **25** : 298-303, 1994
- 9) Adams Jr HP : Guideline for thrombolytic therapy for acute stroke : a statement of guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke : a supplement to the guideline 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* **27** : 1711-1718, 1996
- 10) von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al : Acute stroke : usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* **205** : 327-333, 1997
- 11) Weber J, Mattle HP, Heid O, et al : Diffusion-weighted imaging in ischaemic stroke : a follow-up study. *Neuroradiology* **42** : 184-191, 2000
- 12) Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V : Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke* **35** (Suppl. 1) : 2671-2674, 2004

Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours of Onset

Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)

Takenori Yamaguchi, MD; Etsuro Mori, MD; Kazuo Minematsu, MD; Jyoji Nakagawara, MD;
Kazuo Hashi, MD; Isamu Saito, MD; Yukito Shinohara, MD;
for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group

Background and Purpose—Based on previous studies comparing different recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) doses, we performed a clinical trial with 0.6 mg/kg, which is lower than the internationally approved dosage of 0.9 mg/kg, aiming to assess the efficacy and safety of alteplase in acute ischemic stroke for the Japanese.

Methods—Our prospective, multicenter, single-arm, open-label trial was designed with a target sample size of 100 patients. The primary end points were the proportion of patients with a modified Rankin Scale (mRS) score of 0 to 1 at 3 months and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) within 36 hours. Thresholds for these end points were determined by calculating 90% CIs of weighted averages derived from published reports. The protocol was defined according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA stroke study with slight modifications.

Results—Among the 103 patients enrolled, 38 had an mRS of 0 to 1 at 3 months; this proportion (36.9%) exceeded the predetermined threshold of 33.9%. sICH within 36 hours occurred in 6 patients; this incidence (5.8%) was lower than the threshold of 9.6%.

Conclusions—In patients receiving 0.6 mg/kg alteplase, the outcome and the incidence of sICH were comparable to published data for 0.9 mg/kg. These findings indicate that alteplase, when administered at 0.6 mg/kg to Japanese patients, might offer a clinical efficacy and safety that are compatible with data reported in North America and the European Union for a 0.9 mg/kg dose. (*Stroke*. 2006;37:1810-1815.)

Key Words: stroke, acute ■ thrombolytic therapy ■ tissue plasminogen activator

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) stroke study¹ demonstrated that alteplase treatment within 3 hours of onset improved functional outcome. On that basis, alteplase has been approved and recommended for treating acute ischemic stroke in 40 countries. In Japan, the regimen has not yet been approved but is used clinically.² Although randomized controlled clinical trials of rt-PA (duteplase) in Japan have demonstrated that intravenous duteplase was beneficial for acute embolic stroke patients within 6 hours of onset,³⁻⁵ development of duteplase was aborted because of the patent issue. A pressing need exists to demonstrate that alteplase within 3 hours of onset is beneficial in the Japanese population. However, because randomized controlled trials, in which the alteplase arm is compared with the placebo arm, are impracticable under such circumstances, the regimen should be tested with another study design.

To assess the efficacy and safety in the Japanese population, a prospective, single-arm, open-label study was conducted. Although the internationally recommended dosage is 0.9 mg/kg, a 0.6 mg/kg dose was selected based on previous data for rt-PA in Japan.³⁻⁵ The primary outcome measures were the proportion of patients without functional deficits at 3 months and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (ICH) within 36 hours. These outcomes were compared with the results of a systematic review and meta-analysis based on data from the literature.

Materials and Methods

The trial was conducted between April 2002 and September 2003 at 22 centers in Japan under good clinical practice regulations. The protocol was approved by each institutional review board. An independent review committee monitored the study for safety.

Received February 10, 2006; final revision received March 27, 2006; accepted April 24, 2006.

From the National Cardiovascular Center (T.Y., K.M.), Osaka, Japan; Tohoku University Graduate School of Medicine (E.M.), Miyagi, Japan; Nakamura Memorial Hospital (J.N.), Hokkaido, Japan; Pacific Neurosurgical Consulting (K.H.) Hokkaido, Japan; Fuji Brain Institute and Hospital (I.S.), Shizuoka, Japan; and Tokai University Tokyo Hospital (Y.S.), Tokyo, Japan.

Correspondence to Takenori Yamaguchi, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan. E-mail tyamaguc@hsp.ncvc.go.jp

© 2006 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000227191.01792.e3

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion and exclusion criteria were as in the NINDS study.¹ We also excluded patients with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of ≤ 4 at baseline, computed tomography (CT) evidence of significant early ischemic change (affecting more than one third of the middle cerebral artery territory), a comatose state, or a modified Rankin Scale (mRS) score of ≥ 2 before stroke onset.

Rationale for Dose Selection

In Japan, 3 randomized double-blind trials³⁻⁵ of alteplase, an rt-PA very similar to alteplase, have been conducted on embolic stroke patients within 6 hours of onset. After a pilot study,³ 20 million international units (MIU) of alteplase proved to be superior to placebo based on the angiographical recanalization rate.⁴ Twenty MIU did not differ from 30 MIU in either the recanalization rate or clinical improvement.⁵ However, massive brain hematoma/hemorrhagic transformation occurred in 2 of 56 patients given 20 MIU and 9 of 65 patients given 30 MIU.⁵ Therefore, we considered that the optimal test dose of alteplase for the Japanese population was 20 MIU per person or 0.33 MIU/kg at a mean body weight of 60 kg and selected 0.6 mg/kg for the present trial, which is equivalent to 0.33 MIU/kg, as the appropriate alteplase dose, instead of the 0.9 mg/kg in the NINDS trial. Details of the properties and other relevant data for alteplase and alteplase are given in the supplemental Appendix 2, available online at <http://stroke.ahajournals.org>.

Intervention and Evaluation

A single alteplase dose of 0.6 mg/kg (not exceeding 60 mg) was administered intravenously, with 10% given as a bolus, followed by continuous infusion of the remainder over 1 hour.

The NIHSS, mRS, and Barthel Index (BI) were evaluated at the same time points as in the NINDS study.¹ CT scans were repeated before treatment and at 24 hours, 7 to 10 days, and 3 months or at discharge.

Symptomatic ICH (sICH) was defined prospectively in the protocol, as CT evidence of new ICH with apparent neurological deterioration, which was defined as documented objective evidence of neurological decline or an increase of ≥ 4 points from the most recent NIHSS score. The protocol required CT scans and NIHSS evaluations whenever neurological deterioration was identified.

As in the NINDS study, use of antithrombotic agents was prohibited for 24 hours after onset, blood pressure was maintained at $<180/105$ mm Hg, and neurological symptoms were frequently monitored.

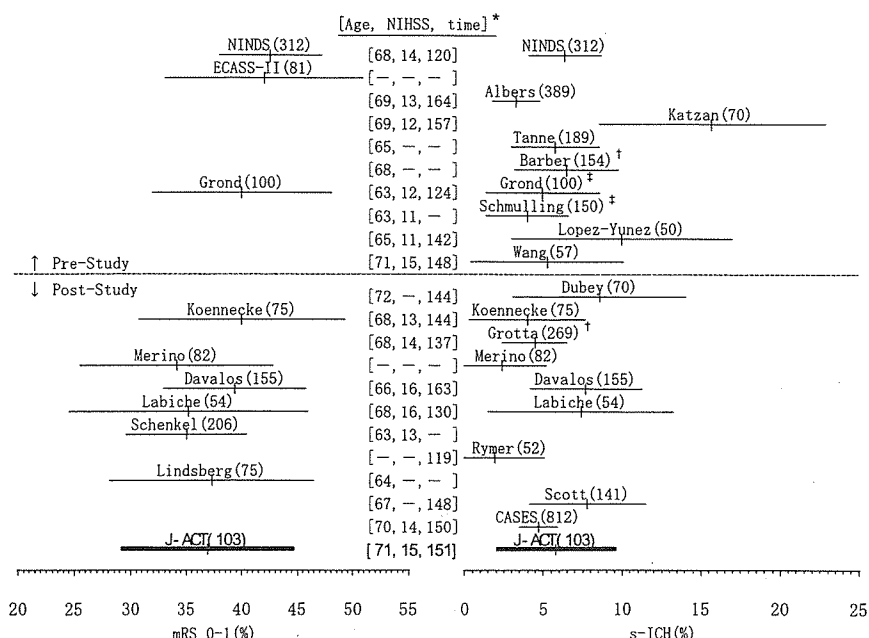
According to the prospective definition, CT evidence of hemorrhage was classified into 4 grades by the CT Film Reading Panel blinded to clinical information: (0) no hemorrhage; (1) hemorrhagic infarction without hematoma; (2) hematoma without shift of the midline structures; and (3) hematoma with shifts of the midline structures.

Primary End Points

The primary efficacy end point was the proportion of patients with favorable outcomes (mRS score of 0 to 1) at 3 months. The primary safety end point was the incidence of sICH within 36 hours after starting treatment. These primary end points were evaluated in comparison with a meta-analysis of published data on alteplase. To make response assessments in 100 patients, threshold values were predetermined as follows. We performed a Medline search in June 2001 with key words "ischemic or ischaemic/stroke/tissue plasminogen activator or alteplase," identifying all studies published after the NINDS report in which ≥ 50 patients were involved and the mRS data at 3 months^{6,7} and incidence of sICH⁸⁻¹⁴ were available. When reports contained overlapping patients, defined from the institutions and periods, those treating more patients were selected and assessed. Such overlapping occurred in reports from Cologne, Calgary, and Houston. As shown in the Figure, there is some possible heterogeneity (Katzan et al¹¹ and Lopez-Yunez et al¹⁴) among these studies visually. However, because we wished to embrace the actual medical conditions involving all of these studies, we used them for calculation of the combined statistics, weighted by study size, in the meta-analysis. These valid reports in combination with the NINDS study^{1,15} revealed a weighted average proportion of mRS score of 0 to 1 at 3 months of 42.0%, with a 90% CI (95% for 1 tailed) in 100 patients of 33.9% to 50.1%; the lower confidence limit was used as the threshold. The weighted average incidence of sICH was 5.8%, with a 90% CI in 100 patients of 2.0% to 9.6%; the upper confidence limit was used as the threshold. The targets for our study were thus set at $>33.9\%$ as the proportion of patients with an mRS score of 0 to 1 at 3 months and $<9.6\%$ as the incidence of sICH within 36 hours. As other secondary analyses, including the BI at 3 months and NIHSS, comparisons with values from applicable published reports, such as the NINDS study, were undertaken.

Results

The baseline characteristics of the 103 patients enrolled were comparable to those in the NINDS study, except for body



Left, Proportion and 90% CIs of mRS score of 0 to 1 at 3 months. Right, Incidence and 90% CIs of sICH. Numbers of patients are indicated in parentheses. * [Age, NIHSS, time] = [mean age (years), baseline NIHSS median score, mean time (min) from onset to treatment]. †, ‡ Patients overlap in the same work of the respective trials. PreStudy means reports that were systematically reviewed in June 2001 for the purpose of prospective determination of the thresholds. PostStudy means reports that were newly picked up in the same manner as for the PreStudy at the end of this study in December 2003.

TABLE 1. Demographic and Baseline Characteristics of Patients

	J-ACT	NINDS Part 2	
	n=103	rt-PA n=168	Placebo n=165
Age (years)			
Mean±SD	70.9±9.8	69±12	66±13
Sex (female)	39 (37.9%)	(43%)	(42%)
Body weight (kg)			
Mean±SD	58.6±11.0	76±16	80±21
Baseline NIHSS score			
Median	15	14	15
Range	5–30	2–37	2–33
Stroke subtype			
Cardioembolic	80 (77.7%)	(45%)	(44%)
Atherothrombotic	12 (11.7%)	(39%)	(45%)
Lacunar	2 (1.9%)	(14%)	(9%)
Other/not differentiated	9 (8.7%)	(2%)	(3%)
Blood pressure			
Systolic (mm Hg)			
Mean±SD	151.0±19.0	153±22	152±21
Diastolic (mm Hg)			
Mean±SD	82.3±11.9	85±14	86±15
Blood glucose (mg/dL)			
Mean±SD	141.3±48.3	149±66	149±78
Previous stroke	21 (20.4%)	(12%)	(9%)
No pre-existing disability	85 (82.5%)	(95%)	(93%)
Previous use of antiplatelet drugs	30 (29.1%)	(40%)	(26%)
Concomitant disease			
Hypertension	55 (53.4%)	(67%)	(67%)
Diabetes	19 (18.4%)	(20%)	(20%)
Mean time from onset to treatment (min)	150.5	119.7*	

*In the NINDS study, the mean time from onset to treatment is reported as the combined value of all rt-PA, placebo, and parts 1 and 2.¹⁶

J-ACT indicates Japan Alteplase Clinical Trial.

weight and stroke subtypes (Table 1). The proportion of cardioembolic stroke was 45% in the NINDS trial but 78% in our trial. The mean time from onset to treatment was 150.5 minutes. The characteristics in the systematically reviewed studies shown in the Figure (see top part of Figure where PreStudy means reports that were systematically reviewed in June 2001 for prospective determination of the thresholds, whereas PostStudy means reports that were newly picked up in the same manner as for the PreStudy, at the end of this study, in December 2003), viz age (63 to 71 years), NIHSS score (11 to 15), and time from onset to treatment (124 to 164 minutes), were comparable to those of the present study.

The safety and efficacy outcomes are summarized in the Figure and Table 2. The proportion of favorable outcomes was 36.9%, well exceeding the predetermined threshold of 33.9%. Concerning the secondary efficacy end points, 50 patients (48.5%) had a BI of 95 to 100 at 3 months compared with 50% of the rt-PA arm and 38% of the placebo arm in the

TABLE 2. Results of J-ACT and NINDS Studies

	J-ACT	NINDS*	
		rt-PA	Placebo
mRS score 0–1 at 3 months	36.9%	39%	26%
BI 95–100 at 3 months	48.5%	50%	38%
NIHSS improvement by ≥4 points or decreased to 0 at 24 hours	49.5%	47%	39%
sICH within 36 hours	5.8%	6.4%	0.6%
Death within 3 months	9.7%	17%	21%

*As the NINDS study values, the mRS and BI from part 2, NIHSS improvement from part 1, and sICH from parts 1 and 2 are presented because these were treated as the primary end points in the trial.¹

J-ACT indicates Japan Alteplase Clinical Trial.

NINDS study (part 2).¹ Fifty-one patients (49.5%) experienced improvement by ≥4 points or a decrease to 0 points on the NIHSS at 24 hours after stroke onset compared with 47% of the rt-PA arm and 39% of the placebo arm in the NINDS study (part 1).¹ The median NIHSS scores were 15 points at baseline and 10.5 points at 24 hours in this trial (ie, close to the median NIHSS change [5 to 6 points] of the rt-PA arm and larger than that of the placebo arm [1 to 2 points] in the NINDS study).¹ All efficacy end points in our trial were closely comparable to those of the rt-PA arm in the NINDS study.

Six patients (5.8%) had sICH within 36 hours (Table 3). This incidence was lower than the predetermined threshold of 9.6%, and similar to that of the rt-PA arm in the NINDS study. Four of the 6 cases of sICH revealed hematoma on CT, which corresponded to parenchymal hematoma-2 on the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) criteria;⁶ the other 2 cases were of hemorrhagic infarction. Two patients with sICH died, 1 within 24 hours after stroke onset and the other on day 3. Within 10 days, the CT Film Reading Panel identified 26 patients (25.2%) with hemorrhagic infarction and 12 patients (11.7%) with hematoma, of whom 9 also exhibited shifts of the midline structures. Asymptomatic ICH was detected in 17% and 31% of patients within the initial 36 hours and 10 days of treatment, respectively.

Ten patients (9.7%) died within 90 days after onset. This mortality was somewhat lower than that reported in rt-PA-treated patients (10% to 17%).^{1,6,7,12,13}

Discussion

The primary efficacy and safety end points were within the predetermined thresholds, based on a meta-analysis of published studies, and approximated to those of the rt-PA arm in the NINDS trial. All secondary end points were also similar to those of the rt-PA arm. The baseline factors known to affect outcome, including age, severity of stroke, diabetes, and hypertension, were comparable to those in the NINDS study. The age and stroke severity of the study population were similar to or slightly higher than those in previous reports. None of the baseline characteristics appeared to affect outcomes favorably in this study. Before inferring that 0.6 mg/kg intravenous alteplase for Japanese patients is consistent with the 0.9 mg/kg used in North America and the

TABLE 3. Six Cases With sICH

Age	Onset to Treatment Time (min)	Baseline NIHSS score	Baseline Blood Pressure (mm Hg)	Treatment to Hemorrhage (CT)	3 Months mRS	CT Findings*
63	170	7	142/82	21 hours, 29 minutes	4	(3)
80	171	20	166/76	20 hours, 29 minutes	5	(3)
70	148	24	164/82	1 hour, 12 minutes	Death	(3)
77	115	24	185/71	22 hours, 25 minutes	5	(1)
81	134	19	176/96	21 hours, 9 minutes	4	(2)
72	179	20	150/64	18 hours, 20 minutes	Death	(1)

*Findings according to the CT Film Reading Panel assessment.

(1) Hemorrhagic infarction without hematoma.

(2) Hematoma without shift of the midline structures.

(3) Hematoma with shifts of the midline structures.

European Union (EU) with regard to efficacy and safety, we need to consider the issue of dose rate and limitations of the present study.

The rationale for our decision to use 0.6 mg/kg instead of 0.9 mg/kg was based on dose-rate findings of alteplase trials for acute stroke completed in Japan a decade ago.³⁻⁵ This lower dose is considered optimal for longer-elapsing patients up to 6 hours after onset because the risk of intracerebral hemorrhage may rise. Assuming that lower-dose rt-PA is associated with a better risk/benefit ratio in patients beyond 3 hours of stroke onset, a pilot study of 0.6 mg/kg intravenous alteplase has been conducted.¹⁷ Nevertheless, the optimal dosage for acute ischemic stroke might need reassessment because the optimal dose has not been fully explored. Even pilot dose-escalation studies for the NINDS rt-PA trial^{18,19} did not yield any conclusive findings. Another reason behind our preference for a lower dose is racial differences in blood coagulation-fibrinolysis factors, such as fibrinogen and factor XIII.²⁰ Comparing the dose-rate findings of alteplase studies for acute myocardial infarction between Japan and North America/EU may point to racial differences in dose rate. The optimal dose to attain a coronary patency rate of 65% to 80% was estimated at 0.5 to 0.75 mg/kg in Japan, which was lower than the recommended dose (\approx 1.25 mg/kg) in North America/EU.²⁰ Data analysis in the acute myocardial infarction studies demonstrated differences in response between blacks and whites after thrombolytic therapy with rt-PA; black patients revealed a greater thrombolytic efficacy and more hemorrhagic events.²¹ For US/EU stroke patients within 8 hours of onset,²² alteplase between 0.29 MU/kg and 0.75 MU/kg achieved a recanalization rate of almost 40%, which is comparable to the results of the Japanese alteplase trials³⁻⁵ at 0.33 to 0.5 MU/kg. Because of the limited sample sizes, no apparent dose rate was evident. Differences in the efficacy and safety of alteplase and alteplase for ischemic stroke among different races remain to be explored.

The present trial design was a prospective open-label cohort study without controls. The disadvantages and limitations of such a design are self-evident. The lack of a control group is the most critical issue. However, it would be impracticable to conduct a randomized placebo-controlled trial under the present circumstances. Because intravenous alteplase trials had already indicated benefits, intravenous

alteplase had been approved and used worldwide, and a substantial proportion (3%) of patients with acute ischemic stroke in Japan had received thrombolytic therapy.² Given that the development of alteplase was aborted by a patent suit despite appropriate placebo-controlled trials showing benefits, the usual acceptable standard of trial design could not be conducted, and the use of thrombolytic agents for ischemic stroke was abruptly halted in Japan a decade ago. Although the present design uses "historical controls," there is no other way to perform this trial in the current climate ethically. Where treatments affect survival or irreversible morbidity, placebo-controlled trials cannot be conducted ethically. Equivalence study design may be an alternative choice.²³ In the present study, similarity of safety and efficacy outcomes was assessed by comparison with those available from a meta-analysis of the literature. Although our study lacked a control group, the efficacy and safety results are consistent with the data of the systematically reviewed studies. The point estimate in this study was within the CI in 100 patients calculated through the meta-analysis. This fact indicates that, assuming the efficacy and safety of alteplase are equivalent to the published experience, this point estimate can be considered to be within the expected range for a study involving 100 patients. Furthermore, another systematic review conducted in December 2003 confirmed the consistency of the original meta-analysis (see bottom part of Figure, where PostStudy means reports that are newly picked up in the same manner as for the PreStudy, at the end of this study). The weighted average of the proportion of mRS score of 0 to 1 at 3 months was 39.0% (among 1140 patients; 90% CI, 36.7% to 41.4%) in total from 9 reports providing information on the mRS score of 0 to 1 at 3 months.^{1,6,7,24-29} The weighted average of the incidence of sICH was 5.4% (among 2927 patients; 90% CI, 4.7% to 6.1%) from 16 reports containing information on sICH.^{1,8-11,13,14,24-27,30-34} These ranges of CI values should contain the almost true mRS 0 to 1 proportion and sICH incidence with 0.9 mg/kg alteplase, which overlap entirely with the respective 90% CI values in the present trial of 29.1% to 44.7% for the mRS 0 to 1 proportion and 2.0% to 9.6% for sICH.

Another possible problem with this trial was detection bias because outcome measurement was not blinded. Although detection bias effects cannot be ruled out, the outcomes were

comparable to those obtained in open-label studies as well as those of blinded trials.

Our trial included more patients with cardioembolic stroke than other studies, probably because of the exclusion of those of mild severity (NIHSS ≤ 4). It has been reported that more than half of patients with lacunar stroke exhibit mild deficits with an NIHSS score ≤ 4 .² Moreover, cardioembolic strokes generally arrive at hospital much earlier than other subtypes,² which could influence the distribution of stroke subtypes. In any event, the present high proportion of cardioembolic stroke is unlikely to favor the present trial because stroke subtype is not associated with outcome of thrombolysis when adjusted for severity.^{35,36} Comparisons of data from different countries, with different medical, social, and racial backgrounds, should be interpreted cautiously. Nontreated historical controls were available in a Japanese stroke registration study³⁷ involving 312 ischemic stroke patients referred to hospital within 3 hours after onset and not receiving any thrombolytic therapy. The mean age was 73.5 years, the median NIHSS score was 12, and the proportion of mRS score of 0 to 1 at 3 months was 21%. This proportion is 16% lower than that of the Japan Alteplase Clinical Trial, whereas the backgrounds were comparable.

In our trial, apart from sICH, asymptomatic ICH was detected in 17% on initial 36-hour CT, exceeding that reported in the NINDS trial (5%). Under the careful and stringent panel reading in our study, all questionable hyperintensity was adjudged to involve hemorrhage. The incidence of asymptomatic ICH was 31% in the initial 10 days of treatment, which was comparable to the 40% in the initial 7 days of the ECASS-II trial.⁶

In conclusion, 0.6 mg/kg intravenous alteplase in Japanese patients with acute ischemic stroke is likely comparable to data reported for patients in North America and the EU at a 0.9 mg/kg dose. Further studies are needed to confirm these results.

Appendix

Steering Committee

T. Yamaguchi, National Cardiovascular Center; K. Hashi, Pacific Neurosurgical Consulting; Y. Shinohara, Tokai University; I. Saito, Fuji Brain Institute and Hospital.

Protocol Committee

E. Mori, Tohoku University Graduate School of Medicine; K. Minematsu, National Cardiovascular Center; J. Nakagawara, Nakamura Memorial Hospital.

Investigators and Institutions

A. Suzuki, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita; M. Kunimoto, International Medical Center of Japan; K. Minematsu and H. Naritomi, National Cardiovascular Center; J. Yoshii, Shizuoka Saiseikai General Hospital; T. Hata, Yokohama Stroke and Brain Center; J. Nakagawara, Nakamura Memorial Hospital; Y. Okada, National Kyushu Medical Center; T. Yonehara, Saiseikai Kumamoto Hospital; H. Kamiyama, Asahikawa Red Cross Hospital; B. Mihara, Mihara Memorial Hospital; S. Takizawa, Tokai University Hospital; Y. Yamamoto, Kyoto Second Red Cross Hospital; J. Kasuya, Atsuchi Neurosurgical Hospital; M. Yamazaki,

Chikamori Hospital; H. Takaba and T. Imamura, St. Mary's Hospital; R. Waki, Shizuoka City Shizuoka Hospital; M. Takagi, Tokyo Saiseikai Central Hospital; S. Okuda, Nagoya National Hospital; Y. Watanabe, Ogaki Municipal Hospital; R. Fukunaga, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital; Y. Kita, Hyogo Brain and Heart Center; Y. Hashimoto, Kumamoto City Hospital.

Safety Monitoring Committee

Y. Fukuuchi, Ashikaga Red Cross Hospital; T. Kirino, Tokyo University Graduate School of Medicine.

Computed Tomography Film Reading Panel

N. Tomura, Akita University School of Medicine; Y. Ito, South Tohoku General Hospital.

Medical Adviser

S. Kobayashi, Shimane University Faculty of Medicine.

Sources of Funding

This clinical trial was supported by Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. and Mitsubishi Pharma Corporation.

Disclosures

None.

References

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. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T; for the Japan Multi-center Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Analysis of 16 922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:47-56.
3. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;42:976-982.
4. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H; Japanese Thrombolysis Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1993;3:269-272.
5. Yamaguchi T, Kikuchi H, Hayakawa T; Japanese Thrombolysis Study Group. Clinical efficacy and safety of intravenous tissue plasminogen activator in acute embolic stroke: a randomized, double-blind, dose-comparison study of alteplase. In Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, del Zoppo GJ, eds. *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III*. Tokyo, Japan: Springer-Verlag; 1995:223-229.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-1251.
7. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-1549.
8. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, Vereczkey-Porter K, Benesch C, Book D, Coplin WM, Dulli D, Levine SR; t-PA Stroke Survey Group. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology*. 1999;53:424-427.
9. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke*. 2000;31:77-81.
10. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *J Am Med Assoc*. 2000;283:1145-1150.