

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生していない
- 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: 916-921¹⁶⁾ 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¹⁸⁾。

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²⁰⁾。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; 2004²⁰⁾ 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)²¹⁾。

J-ACT²²⁾

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²²⁾。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, Bogouslavsky 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 (アルテプラーゼ) 静注療法臨床試験の結果. 脳卒中 2004; 26: 603-606.



OWN 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)

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。特に患者が助か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。

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・こころ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

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 Group¹⁾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、アルテプララーゼ静注療法を中心にすえた“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²⁻⁵⁾。アルテプラ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^{6,7)}。しかしながら、使用薬剤のデュテプララーゼ (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、アルテプララーゼの第Ⅲ相治験Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) が実施された⁸⁾。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⁹⁾、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¹⁰⁾、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、虚血性ペナンプラとよぶ¹¹⁾。虚血性ペナンプラは、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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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、モンテプラゼ、バミテプラゼなどがある。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、虚血性ペナンプラ概念が提唱された¹¹⁾。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相試験が進められ、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¹⁵⁻¹⁷⁾。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、脳血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に含む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¹⁾。以下、代表的な試験の概要を解説する。

①JTSG (Japanese Thrombolysis Study Group)⁷⁾

Moriら⁶⁾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

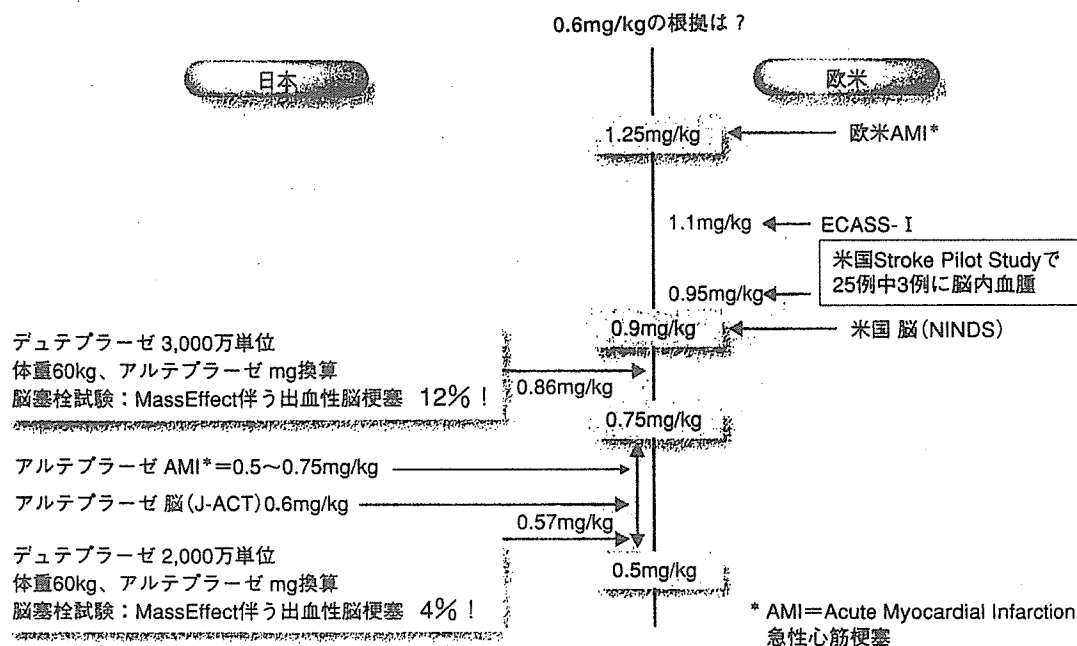


図1 J-ACTにおける用量(0.6mg/kg)設定根拠(文献8より引用)

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 Study¹⁾

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^{18,19)}

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¹⁸⁾。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、アルテプララーゼ群で有意に高かった(54%対46%、 $p = 0.02$)¹⁹⁾。

④ATLANTIS²⁰⁾

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、アルテプララー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⁸⁾。本治験はアルテプララー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ラーゼ承認用量(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ラーゼ20MU(30MUは出血性合併症が高率であった)は、アルテプララーゼ換算でおおむね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ラーゼ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発表している²⁻⁴⁾。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³⁾。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、アルテプララーゼ投与後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

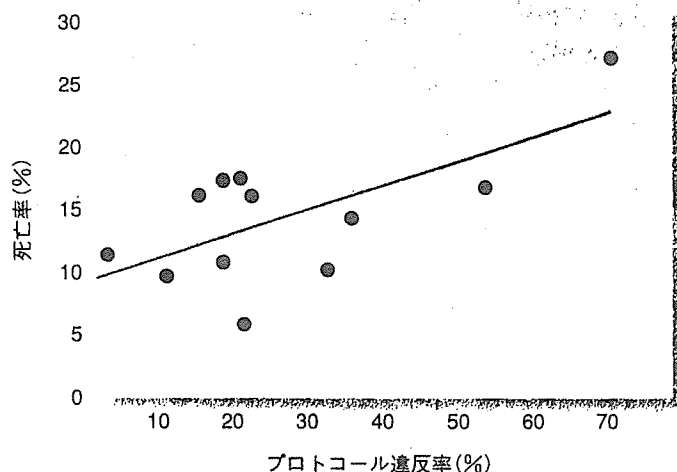


図2 プロトコル違反率と死亡率との関係(文献22より引用)

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(34.8万国際単位/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)

帰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)^{21,22)}。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³⁾。

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²³⁾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がある」との見解が示された⁴⁾。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⁵⁾。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ムティック・レビューでも強調されている²⁴⁾。

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²⁵⁾。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

確認事項

- 発症時刻(最終未発症確認時間)
- 治療開始(予定)時刻3時間以内
- 症状の急速な改善がない
- 軽症(失調、感覚障害、構音障害、軽度の麻痺のみを呈する)でない

禁忌

既往歴

- 頭蓋内出血既往
- 3ヵ月以内の脳梗塞(TIAは含まない)
- 3ヵ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術
- 21日以内の消化管あるいは尿路出血
- 14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
- 治療薬の過敏症

臨床所見

- 痙攣
- くも膜下出血(疑)
- 出血の合併(頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、喀血)
- 頭蓋内腫瘍・脳動脈瘤・脳動静脈奇形・もやもや病
- 収縮期血圧(適切な降圧後も185mmHg以上)
- 拡張期血圧(適切な降圧後も110mmHg以上)

血液所見

- 血糖異常(50mg/dL以下、400mg/dL以上)
- 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下
- ワーファリン内服中、PT-INR 1.7以上
- ヘパリン投与中、APTTの延長(前値の1.5倍以上または正常範囲を超える)
- 重篤な肝障害
- 急性膵炎

画像所見

- CTで広汎な早期虚血変化
- CT/MRI上の圧排所見(正中構造偏位)

慎重投与(適応の可否を慎重に検討する)

既往歴

- 10日以内の生検・外傷
- 10日以内の分娩・流産
- 3ヵ月以上経過した脳梗塞
- 蛋白製剤アレルギー

臨床所見

- 年齢75歳以上
- NIHSSスコア23以上
- JCS 100以上
- 消化管潰瘍・憩室炎、大腸炎
- 活動性結核
- 糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症
- 血栓溶解薬、抗血栓薬投与中
- 月経期間中
- 重篤な腎障害
- コントロール不良の糖尿病
- 感染性心内膜炎

〈注意事項〉

- 確認事項は完全に満足する必要がある。
- 一項目でも「禁忌」に該当すれば実施しない。
- 一項目でも「慎重投与」に該当すれば、適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合でも「リスクとベネフィット」を患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。

表4 アルテプラゼ静注療法のチェックリスト
(文献25, p334より引用)

である。表3に本指針の冒頭で特に強調されている注意事項を、表4にチェックリストにあげられた項目を列挙し、図3に本療法のアルゴリズムを再掲しておく。わが国のチェックリスト(表4)は

米国での治療適応患者(表2)と完全には一致していない。わが国では、独自に「慎重投与」の項が設けられ、医師判断や患者・家族同意を重視した形となっている。

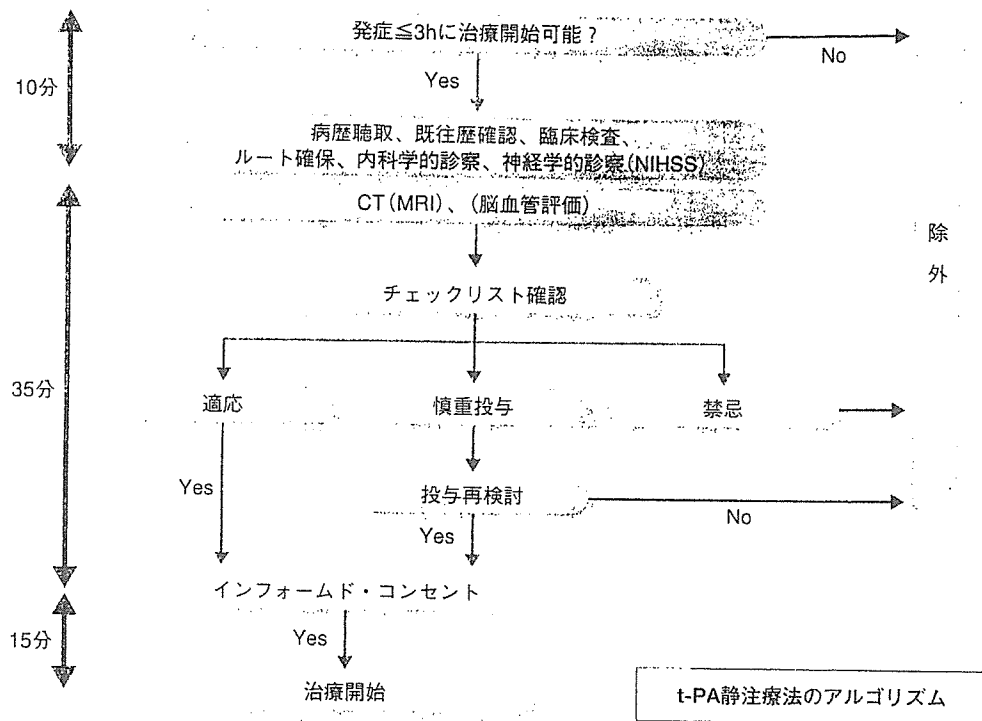


図3 アルテプラゼ静注療法のアルゴリズム(文献2、p341より引用)

①患者を適応例、慎重投与例、禁忌例に分けること、②迅速な評価、適応判断、インフォームドコンセントを行い、来院から60分以内に治療を開始することがポイントとなる。

同年10～12月にかけて、販売会社2社と日本脳卒中学会の共催で、全国各都道府県で「適正治療指針」の周知徹底を目的とした「適正治療講習会」が各3～4回ずつ開催された。なお、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。

新しい血栓溶解療法の試み

rt-PA (アルテプラゼ) が米国で承認されてからもうすぐ10年目を迎える。欧米ではすでに、次の段階を目指した試みが盛んである。

1. 経頭蓋超音波照射併用療法

超音波照射が血栓溶解効率を向上させることは、実験的あるいは臨床的に示唆されてきた。Alexandrovら⁹⁾は、発症3時間以内の急性中大脳動脈閉塞63例に対し、アルテプラゼ投与直

後より2-MHzの診断用経頭蓋ドプラ (transcranial Doppler ; TCD) の連続照射を併用し、再開通率や転帰をアルテプラゼ投与のみの63例と比較検討した。その結果、2時間後の完全再開通+臨床症候劇的改善は後者で有意に高率であり、発症3ヵ月後の転帰良好 (mRSスコア0~1) も42%対29%と併用群で良好な傾向があった ($p=0.2$)。

より低周波の装置を用いた試験が欧州でも行われたが、頭蓋内出血発生が高頻度で、試験は中止された²⁵⁾。わが国では、慈恵医大グループを中心に照射+診断一体型血栓溶解療法専用TCDが開発され、検討が進められている。

2. 第三世代血栓溶解薬とMR技術

発症後3時間以降でもペナンプラ領域が残存していれば、血栓溶解療法の効果が期待できる。Hackeら¹⁰⁾は、最新のMR技術でdiffusion-perfusion mismatch (ペナンプラ領域を示唆) の検出された発症後3~9時間の患者を対象に、第三世代血栓溶解薬デスモテプラゼ (desmoteplase) を投与する第Ⅱ相RCTを実施した。その結果、用量依存性の再開通率向上と転帰良好例増加が認められたという。現在、本格的な第Ⅲ相RCTが計画されている。

おわりに

rt-PA静注療法の臨床応用競争においてわが国は、かつて世界最先端にあったが、1995年以降は競争から完全に離脱してしまった。この間世界40ヵ国以上で、東アジアでも韓国、台湾、中国、シンガポールなどでアルテプラゼが承認されている。このたび、わが国でもやっとアルテプラゼ静注療法が承認されたが、承認後2.5年間にわたる全例調査 (調査予定3,000例以上) という厳しい条件が付されている。いわば仮免許状態である。承認とはほぼ同時の治療指針の公表、全都道府県における複数回の講習会開催など、国内では過去例のない事態が続いている。

一方で、J-ACTの結果を受けて、0.9mg/kgという従来の画一的な投与量が果たして妥当であるのか、少なくとも東アジアでは至適投与量を見直すべきではないのかという議論も巻き起こっている。rt-PA静注療法のさらなる治療成績向上や適応患者拡大において、わが国が世界的貢献を果たすことも不可能ではないと思われる。カムバック、ジャパン!

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: 1581-7.
- 2) 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
- 3) 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

ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1996; 27: 1711-8.

Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese

T. Uehara^a, M. Tabuchi^a and E. Mori^b

^aNeurology Service and ^bInstitute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Hyogo Brain and Heart Center, Himeji, Japan

Keywords:
intracranial artery, MR
angiography, risk factor

Received 7 March 2004
Accepted 7 July 2004

The aim of this study was to identify relevant risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in stroke-free population. The subjects of this study were 425 patients without a history of stroke or transient ischemic attack and without any abnormality on a neurological examination who consecutively visited a neurology clinic between January 1994 and June 2001 requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. Subjects included 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean \pm SD = 64.0 \pm 10.0 years). We performed cervical and intracranial magnetic resonance angiography (MRA) in all subjects. Using a validated rating scheme of MRA for occlusive lesions, we evaluated the degree of stenoses in the extracranial portion of the internal carotid artery (ICA) and the intracranial arteries including the intracranial portion of the ICA, middle cerebral artery (MCA) stem, intracranial portion of the vertebral artery (VA), and basilar artery (BA). More than 25% stenoses were regarded as significant lesions in this study. Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia, and ischemic heart disease (IHD), those for intracranial ICA lesions were age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD, those for MCA lesions were age and hypertension, those for intracranial VA lesions were hyperlipidemia and IHD, and those for BA lesions were hypertension and diabetes mellitus. The present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of intracranial arteries was associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese.

Introduction

In a previous study of stroke-free subjects using magnetic resonance angiographies (MRAs) (Uehara *et al.*, 1998), we found that the risk factors for occlusive lesions in the cervical carotid artery and intracranial arteries were different. Age and hyperlipidemia were risk factors for the former, and age and hypertension were risk factors for the latter. In that study we categorized the basilar artery (BA) into a common group of intracranial arteries together with the intracranial internal carotid artery (ICA) and the middle cerebral artery (MCA). However, some investigators (Caplan *et al.*, 1986; Yasaka *et al.*, 1993) have suggested that, in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), risk factors for BA lesions differ from those for MCA lesions. According to Caplan *et al.* (1986), extracranial ICA and BA lesions belong to a group closely related to hyperlipidemia and coronary heart disease, whilst MCA lesions belong to another group related to hypertension but not to hyper-

cholesterolemia. They also pointed out that the intracranial ICA and the intracranial vertebral artery (VA) did not fall clearly into any of these groups because of a lack of information for these vessel sites (Caplan *et al.*, 1986). Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that, in patients with ischemic stroke or TIA, MCA trunk atherosclerosis was related to advanced hypertension, and that atherosclerosis of both the BA and the extracranial ICA was associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus. However, until now, no studies have been carried out to examine risk factors for occlusive lesions in each site of the intracranial arteries in stroke-free subjects. We therefore looked for regional differences in the risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in Japanese without stroke by using MRA.

Materials and methods

Subjects

Subjects of this study were recruited from outpatients without stroke or TIA who consecutively visited the

Correspondence: Toshiyuki Uehara MD, Neurology Service, Hyogo Brain and Heart Center, 520 Saisho-ko, Himeji, 670-0981, Japan (tel.: 81 792 93 3131; fax: 81 792 95 8199; e-mail: tuehara@hbhc.jp).

clinic of the neurology service in our hospital between January 1994 and June 2001. All the patients without any history of stroke or TIA episode who requested medical evaluation for possible cerebrovascular diseases because of reasons including a simple fear of stroke, positive family history of stroke, vascular risk factors, and non-specific subjective symptoms such as headache or dizziness, and without a contraindication for magnetic resonance imaging (MRI) were invited to the study. Informed consent for the study was obtained from all the patients. Patients were carefully checked for their medical history and given a complete neurological examination, and cranial MRIs were employed. Patients whose examination was indicative of stroke or those whose scans revealed incidental significant lesions (except for asymptomatic lacunar infarcts in white matter, basal ganglia, or thalamus) were excluded (nine patients). Patients with migraine (four patients) and those with vertigo possibly caused by brainstem or cerebellar dysfunction (five patients) were not included in this study. Finally, the subjects of this study were 425 patients, including 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean \pm SD = 64.0 \pm 10.0 years). One hundred and fifty-six of these subjects also participated in the previous study (Uehara *et al.*, 1998).

Magnetic resonance angiography examinations

All MRA examinations were performed with a 1.0 tesla MR system (Magnetom Impact; Siemens, Erlangen, Germany). Image acquisition and reconstruction are described elsewhere (Uehara *et al.*, 1994, 1995). The extracranial portion of the ICA was evaluated based on the carotid MRA. The intracranial portion of the ICA, the horizontal portion of the MCA, the intracranial portion of the VA, and the BA were evaluated based on the intracranial MRA. Two investigators (T.U. and M.T.), who were blinded to all clinical information, independently reviewed the MRAs and rated occlusive lesions for each arterial portion into five grades depending on the narrowness of the arteries (Uehara *et al.*, 1994, 1995): <25% reduction of an arterial diameter was graded as normal, 25–49% reduction was graded as mild stenosis, 50–74% reduction was graded as moderate stenosis, 75–99% reduction was graded as severe stenosis, and no opening was graded as occlusion. When the judgment of the two readers was inconsistent, a decision was entrusted to a third investigator (E.M). To measure the percent stenosis of the extracranial portion of the ICA, we compared the diameter of maximal stenosis with that of the normal-appearing proximal ICA beyond the carotid bulb [North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee, 1991]. Apl-

asia or hypoplasia of the VA is not uncommon, in which MRA assessment of stenosis is impractical. We regarded as VA aplasia/hypoplasia when fulfilled the followings: (i) the diameter of the VA in the dominant side being not smaller than the diameter of the BA, (ii) a smooth transition from the dominant VA to the BA, and (iii) the VA of the non-dominant side being not visible, constantly narrow through the whole length or terminated into the posterior inferior cerebellar artery.

The accuracy of MRA in detecting occlusive disease of extra- and intra-cranial ICA system was previously shown to be high (Uehara *et al.*, 1994, 1995). An additional validation study was carried out to evaluate the accuracy of MRA for the vertebrobasilar artery system, comparing MRA with conventional angiography. Subjects of this validation study consisted of 58 patients (44 men and 14 women, mean \pm SD = 60.7 \pm 11.3 years old) selected from those who were admitted to our hospital for suspected ischemic cerebrovascular diseases (45 patients with ischemic stroke, 10 patients with TIA, two patients with cervical bruit, and one patient with transient global amnesia) between April 1992 and December 1993 and were given both MRA and conventional angiography studies within 1 month of each other. Seven vessels of the VA, which showed hypoplasia on both MRA and conventional angiography, were excluded because they were unable to estimate the degree of stenosis. The Spearman rank correlation coefficients between the conventional angiography rating and the MRA rating were 0.86 for the VA, 0.89 for the BA, and 0.80 for the posterior cerebral artery (PCA). When considering the normal-abnormal dichotomy, the sensitivity was 100% for the VA, 100% for the BA, and 83.3% for the PCA. The specificity was 93.9% for the VA, 96.0% for the BA, and 83.7% for the PCA. Because PCA lesions were uncommon, this portion was not considered in this study. Moreover, the proximal portion of the VA was not also taken into consideration in this study, as the origin of the VA, a common site of occlusive lesions, was unable to evaluate on the cervical MRA.

Risk factors

Hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking habit, and ischemic heart disease (IHD) were evaluated as risk factors. Hypertension was judged as present when either a systolic pressure of > 140 mmHg or a diastolic pressure of > 90 mmHg was demonstrated on repeated examinations or when a history of treatment for hypertension was present. Diagnosis of diabetes mellitus was made when the fasting blood glucose level was > 126 mg/dl or when a history of treatment for diabetes mellitus was present. Hyperlipidemia was judged as present when laboratory

examination of the serum at presentation showed a high total cholesterol level of >220 mg/dl, a high triglyceride level of >150 mg/dl, a low high-density-lipoprotein cholesterol level of <40 mg/dl, or when a history of treatment was present. Smoking habit included previous history of smoking. IHD was defined as a known history of myocardial infarction or angina pectoris.

Statistical analyses

Multiple logistic regression analyses were used to estimate independent effects of the predictive variables on the cerebral arterial occlusive lesions. The contrast was between those with and without lesion in each site. All statistical analyses were carried out with StatView software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was set at $P < 0.05$ for all statistical analyses.

Results

Two hundred five subjects (48.2%) were hypertensive, 91 subjects (21.4%) were diabetic, and 113 subjects (26.6%) were hyperlipidemic. One hundred thirty-nine subjects (32.7%) had a smoking habit. IHD was positive in 109 subjects (25.6%).

The results of MRA findings are summarized in Table 1. For estimation of MRA findings, the rate of agreement between two readers (T.U. and M.T.) was 94.6% ($\kappa = 0.92$). Four vessels of the intracranial ICA and five vessels of the MCA were not assessable because of occlusion in their proximal portion. For the VA, 48 vessels were not assessable because of hypoplasia. Bilateral lesions were found in the extracranial ICA in 11 subjects, in the intracranial ICA in three subjects, in the MCA in two subjects, in the intracranial VA in two subjects. Fifteen subjects had both extracranial and intracranial lesions.

Table 1 Magnetic resonance angiography findings

Stenosis rating ^a	Extracranial		Intracranial		
	ICA	ICA	MCA	VA	BA
Normal	384	398	398	409	416
Mild stenosis	26	16	21	9	6
Moderate stenosis	7	7	0	3	1
Severe stenosis	4	3	5	3	2
Occlusion	4	1	1	1	0
Abnormal (%) ^b	9.6	6.4	6.4	3.8	2.1

^aBased on the rating of more affected side in case of bilateral vessel lesions.

^bStenoses of more than 25%.

ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; VA, vertebral artery; BA, basilar artery.

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for lesions were age, hyperlipidemia, and IHD for the extracranial ICA, age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD for the intracranial ICA, age and hypertension for the MCA, hyperlipidemia and IHD for the intracranial VA, and hypertension and diabetes mellitus for the BA (Table 2).

Discussion

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors of the extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia and IHD, and

Table 2 Predictors for stenoses

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Extracranial ICA			
Age (> 65 years)	2.67	1.30 5.48	0.0074
Male sex	1.88	0.93 3.79	0.0782
Hypertension	1.62	0.84 3.11	0.1492
Diabetes mellitus	1.37	0.66 2.86	0.3982
Hyperlipidemia	2.38	1.23 4.60	0.0099
Smoking habit	1.70	0.89 3.27	0.1110
Ischemic heart disease	3.95	2.05 7.64	<0.0001
Intracranial ICA			
Age (> 65 years)	5.36	1.82 15.85	0.0024
Male sex	2.08	0.85 5.06	0.1069
Hypertension	5.01	1.85 13.55	0.0015
Diabetes mellitus	4.05	1.81 9.08	0.0007
Hyperlipidemia	2.14	0.95 4.80	0.0664
Smoking habit	1.55	0.69 3.48	0.2847
Ischemic heart disease	2.25	1.00 5.07	0.0496
MCA			
Age (> 65 years)	3.36	1.33 8.51	0.0105
Male sex	0.91	0.42 2.00	0.8203
Hypertension	6.96	2.37 20.51	0.0004
Diabetes mellitus	1.90	0.82 4.38	0.1331
Hyperlipidemia	1.69	0.75 3.80	0.2084
Smoking habit	1.23	0.55 2.75	0.6206
Ischemic heart disease	1.78	0.79 4.01	0.1662
Intracranial VA			
Age (> 65 years)	2.02	0.69 5.93	0.1984
Male sex	3.31	0.93 11.78	0.0651
Hypertension	2.49	0.85 7.29	0.0967
Diabetes mellitus	2.25	0.80 6.37	0.1256
Hyperlipidemia	13.39	3.74 47.95	<0.0001
Smoking habit	2.12	0.78 5.78	0.1410
Ischemic heart disease	6.98	2.37 20.59	0.0004
BA			
Age (> 65 years)	7.41	0.92 59.77	0.0601
Male sex	1.48	0.37 6.00	0.5822
Hypertension	9.07	1.12 73.15	0.0385
Diabetes mellitus	7.67	1.88 31.32	0.0045
Hyperlipidemia	2.25	0.59 8.55	0.2322
Smoking habit	1.03	0.25 4.18	0.9677
Ischemic heart disease	1.46	0.36 5.95	0.5956

that those of the MCA lesions were age and hypertension. These findings were well consistent with the findings of previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Crouse *et al.*, 1986, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Craven *et al.*, 1990; Handa *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993; Yasaka *et al.*, 1993; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994; Uehara *et al.*, 1998). Heyden *et al.* (1970), who analyzed a group of patients with angiographically documented non-embolic cerebral artery occlusion, noted that patients with extracranial carotid lesions had a high frequency of associated IHD and hypercholesterolemia. Several ultrasonography studies have shown that extracranial carotid lesion is related to hyperlipidemia (Crouse *et al.*, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1990; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994) and IHD (Crouse *et al.*, 1986, 1987; Craven *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993).

Although there have been fewer studies of MCA lesions than of extracranial ICA lesions, the results of the present study were consistent with those in the previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Yasaka *et al.*, 1993; Uehara *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1999). Caplan *et al.* (1986) suggested that very common hypertension and relatively uncommon hypercholesterolemia could explain a predilection for occlusive lesions of the MCA and a low prevalence of occlusive extracranial ICA disease and coronary artery disease in Japanese. Yasaka *et al.* (1993) concluded that advanced hypertension was related to MCA trunk atherosclerosis. Takahashi *et al.* (1999) reported that hypertension and high serum levels of glycosylated hemoglobin A1c were significant and independent predictors of atherosclerotic lesions of the MCA detected by MRA in Japanese.

Like the MCA lesions, the intracranial ICA lesions had age, hypertension, and diabetes mellitus as significant and independent predictors. In addition, we found a weak but significant correlation between intracranial ICA lesions and IHD. Ingall *et al.* (1991) demonstrated that significant and independent predictors of intracranial ICA atherosclerosis found by conventional angiography were duration of cigarette smoking, age, hypertension, and diabetes mellitus. Marzewski *et al.* (1982), who followed up > 66 patients with more than 50% stenosis of the intracranial ICA for an average of 3.9 years, concluded that intracranial ICA stenosis was a marker of extensive cerebrovascular and systemic atherosclerotic disease, especially coronary artery disease. Little is known about the risk factors for intracranial ICA occlusive lesions.

In the present study, atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of BA was associated with hypertension

and diabetes mellitus. Our results clearly suggested that intracranial VA lesions belong to the same class as extracranial ICA lesions, which are closely related to hyperlipidemia and IHD. Although no studies comparable to the present study have examined the risk factors for intracranial VA occlusive lesions, the New England Medical Center Posterior Circulation Registry (Muller-Kupperts *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999) reported that the prevalences of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and IHD were high in patients with symptomatic intracranial VA occlusive lesions. In addition, the prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic intracranial VA occlusive disease was reportedly quite high, ranging from 20 to 36% (Bogousslavsky *et al.*, 1986; Moufarrij *et al.*, 1986; Muller-Kupperts *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999), which supports our findings. However, our results failed to verify the previous view. Caplan *et al.* (1986), in a review of occlusive cerebrovascular disease, found that atherosclerosis of the large arteries including extracranial ICA and BA, was closely related to hyperlipidemia and coronary artery disease. Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that atherosclerosis of extracranial ICA and BA was strongly associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus in patients with ischemic stroke. This discrepancy may be attributable to the different characteristics of the cohorts, a difference between patients with ischemic stroke and stroke-free subjects, or to the small number of subjects with BA stenosis. In the present study, the proximal segment of the VA was not studied, as it was not accessible on the cervical MRA we used. As the origin of the VA is a critical site, risks for the proximal VA lesions should be elucidated in future.

Finally, limitations of the present study have to be mentioned. The subjects of this study were patients without a history of stroke or TIA and without any abnormality on a neurological examination who visited a neurology service requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. To minimize the selection bias as far as possible, subjects of this study were prospectively recruited from consecutive outpatients. The cohort in the present study is a part of stroke-free general population. However, this kind of study is prone to referral or selection bias. The prevalence derived from such a hospital-based study should be carefully interpreted and applied to general population. Nevertheless, at least the association between risk factors and vascular lesions demonstrated could be generalizable, as the association would be universal. Another weakness is that the individual lesion numbers were all low, which may introduce type II errors. The ideal study method is to conduct a population-based study rather than a hospital-based study,

and larger population-based studies are evidently needed to confirm our findings. Low prevalence also affects the creditability of the MRA rating results. False positives, which may unavoidably occur in MRA, are of concern especially in a low-risk population. The most vulnerable site for MRA is the intracranial ICA, where the false positive rate is considerably high. Signal discontinuity caused by tortuosity of the vessel in this region would be often judged as 'severe' stenosis (Uehara *et al.*, 1994). However, in the present study, as the occasion of 'severe' rating was very few, most of the stenotic ratings should be true.

In conclusion, the present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of major intracranial arteries was mainly associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese. Our results might shed light into the important question why there were ethnic differences in the distribution of atherosclerotic lesion. In the future, a study investigating the correlation between the severity of the occlusive lesions and risk factors is needed to determine the predictors of the development of atherosclerosis.

References

- Bogousslavsky J, Gates PC, Fox AJ *et al.* (1986). Bilateral occlusion of vertebral artery: clinical patterns and long-term prognosis. *Neurology* **36**:1309-1315.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB (1986). Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* **17**:648-655.
- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA *et al.* (1990). Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study. *Circulation* **82**:1230-1242.
- Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR *et al.* (1986). Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* **17**:270-275.
- Crouse JR, Toole JF, McKinney WM *et al.* (1987). Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* **18**:990-996.
- Fabris F, Zanolchi M, Bo M *et al.* (1994). Carotid plaque aging, and risk factors: a study of 457 subjects. *Stroke* **25**:1133-1140.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH *et al.* (1994). Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* **44**:1046-1050.
- Handa N, Matsumoto M, Maeda H *et al.* (1990). Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* **21**:1567-1572.
- Heyden S, Heyman A, Goree JA (1970). Nonembolic occlusion of the middle cerebral and carotid arteries: a comparison of predisposing factors. *Stroke* **1**:363-369.
- Howard G, Ryu JE, Evans GW *et al.* (1990). Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* **10**:714-719.
- Ingall TJ, Homer D, Baker Jr HL *et al.* (1991). Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* **48**:687-691.
- Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P *et al.* (1982). Intracranial internal carotid artery stenosis: long-term prognosis. *Stroke* **13**:821-824.
- Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ *et al.* (1986). Basilar and distal vertebral artery stenosis: long-term follow-up. *Stroke* **17**:938-942.
- Muller-Kupperts M, Graf KJ, Pessin MS *et al.* (1997). Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Eur Neurol* **37**:146-156.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee (1991). North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* **22**:711-720.
- Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R *et al.* (1988). Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis* **8**:788-792.
- Shin HK, Yoo KM, Chang HM *et al.* (1999). Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* **56**:1353-1358.
- Takahashi K, Kitani M, Fukuda H *et al.* (1999). Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of the middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography (MRA). *Acta Neurol Scand* **100**:395-399.
- Tanaka H, Sueyoshi K, Nishino M *et al.* (1993). Silent brain infarction and coronary artery disease in Japanese patients. *Arch Neurol* **50**:706-709.
- Uehara T, Mori E, Tabuchi M *et al.* (1994). Detection of occlusive lesion in intracranial arteries by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Cerebrovasc Dis* **4**:365-370.
- Uehara T, Tabuchi M, Ohsumi Y *et al.* (1995). Usefulness of 3-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of carotid artery bifurcation stenosis. *Cerebrovasc Dis* **5**:199-203.
- Uehara T, Tabuchi M, Mori E (1998). Frequency and clinical correlates of occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese patients without stroke: evaluation by MR angiography. *Cerebrovasc Dis* **8**:267-272.
- Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M (1993). Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* **24**:206-211.

特集

脳卒中医療の進歩—IV t-PA時代の到来を迎えて—

J-ACTのデータからみた 本邦における IV t-PA療法の展望*

森 悦朗**

Key Words : recombinant tissue plasminogen activator, alteplase, trial, ischemic stroke, treatment

はじめに

血栓溶解療法は、血栓溶解薬を生体内に投与して病的血栓を溶解し、虚血組織を再還流する治療法である。虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法は、発症3時間以内の遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクチベーター(recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA)による血栓溶解療法が、1996年米国、1999年カナダ、2000年ドイツ、2002年EUと相次いで承認され、多くの患者に適応されるようになってきている。本邦においては、発症5日以内の脳血栓症に対して、ウロキナーゼ低用量の反復静注法(6万単位/日、7日間)が従来から承認されていた。しかしそれは、血栓溶解—再還流をめざす血栓溶解療法ではなかった。1990年前後に、米国やドイツ(当時は西ドイツ)と同時期に、あるいはむしろ先行してrt-PA静脈内投与による血栓溶解療法の臨床試験が行われたが、特許に纏わる問題によって本邦での開発が中断され、欧米に大きく遅れをとってしまった。そのようななかで、ウロキナーゼの局所動脈内投与による血栓溶解療法がかなり多くの施設で行われ、欧米での血栓溶解療法の隆盛を横目でみながら、rt-PA静脈内

投与による血栓溶解療法の認可が長く待たれていた。“選択的血栓融解術”という血管内手技のみが認可され、それに対しウロキナーゼもrt-PAもが認可されていないという不思議な状況まで生み出されていた。2002年4月～2003年9月に、発症後3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ静脈内投与による血栓溶解療法の臨床試験(Japan Alteplase Clinical Trial : J-ACT)が行われ、その結果を受けて2005年10月に承認され、ようやくアルテプラゼが臨床の場で用いられることになった。ここではJ-ACTの結果を要約するとともに、本邦における今後の血栓溶解療法を展望することにする。

欧米におけるrt-PA静脈内 投与による血栓溶解療法

脳梗塞に対する血栓溶解療法に関して高いレベルのエビデンスは、①発症3時間以内の脳梗塞に対するrt-PAの経静脈的血栓溶解療法¹⁾²⁾、②発症6時間以内の中大脳動脈閉塞による脳梗塞に対するプロウロキナーゼ(Pro-UK)による局所動脈内血栓溶解療法³⁾の2つである。詳細は最近まとめた総説を参照されたい⁴⁾。

1995年に報告された米国National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 試験は、rt-PA経静脈的血栓溶解療法の無作為割付偽薬対照臨床試験である²⁾。発症3時間以内の脳梗

* Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke : Japanese perspective after J-ACT.

** Etsuro MORI, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学(〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1); Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575, JAPAN

塞に対する rt-PA(アルテプラゼ)0.9mg/kgの静脈内全身投与法(1時間投与)を偽薬群と比較・検討した。その結果、rt-PA群で症候性頭蓋内出血の頻度は有意に増加(rt-PA群6.4% vs. 偽薬群0.6%)したものの、3か月後のmodified Rankin Scale (mRS)など複数の尺度でrt-PA群が有意に良好であるという結果が示された。1996年6月米国食品医薬局(Food and Drug Administration : FDA)は、上記の試験の結果を受けてrt-PA経静脈的血栓溶解療法を承認した。これらの結果を受けて3時間以内治療法は、現在では世界40か国で承認され、使用が推奨されている。

本邦のrt-PA静注療法のこれまで

本邦においては、発症後6時間以内の内頸動脈系の塞栓性閉塞に対して2,000万あるいは3,000万単位のrt-PA(duteplase)または偽薬を、1時間で経静脈的に投与する血管造影を前提としたプロトコルの偽薬対照二重盲検試験が世界に先駆けて行われた⁵⁾⁶⁾。再開通は、部分再開通を含めて偽薬群に比べrt-PA投与群では有意に高いことが示され、また神経症候をhemispheric stroke scale (HSS)を用いた比較で、rt-PA投与群は偽薬群に比し有意に良好な改善が示されていた。梗塞の出血性変化は出血性梗塞も脳内血腫形成も偽薬群とrt-PA投与群間に差はなかった。これらの研究はその後の血栓溶解療法の礎となったが、特許権の問題で本邦での実用化には至らなかった。その後、前述のように、それまでの臨床試験の良好な成績が示され、欧米各国ですでに認可されているという状況の中で、本邦でも、非認可のまま血栓溶解療法が臨床の場で用いられるようになった。全国の脳卒中専門施設での脳梗塞診療の実態調査⁷⁾によれば、血栓溶解薬としてウロキナーゼは6.1%、rt-PAは0.8%の頻度で投与されており、具体的にはウロキナーゼ低用量反復静注法4.8%、ウロキナーゼ局所動注法1.3%、rt-PA静注法0.3%、rt-PA動注法0.5%であった。つまり、認可されていないウロキナーゼ局所動注やrt-PAが、一部の施設では脳梗塞に対してかなりの例に投与されている実態があった。

J-ACT

発症後3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼの静脈内投与の有効性、安全性を確認する目的でJ-ACTは行われた⁸⁾。J-ACTは多施設共同によるオープン試験で、欧米ではアルテプラゼ0.9mg/kgが用いられているが(10%を急速静注し、残りを1時間かけて持続点滴静注)、過去日本で実施されたduteplaseによる臨床試験の結果を考慮し、0.6mg/kgの1用量が検討された。目標症例数は100例、主要評価項目は3か月後のmRS 0~1の割合と、36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現頻度である。主要評価項目の目標数値は、既発表論文の系統的レビューとメタアナリシスによる加重平均値の90%信頼区間を設定することにより定めた。患者選択・除外基準、管理基準はNINDS試験²⁾とAmerican Heart Association (AHA) Guidelines¹⁾に準拠されたが、CTにおいてearly ischemic changeがMCA支配領域の1/3を超えるもの、昏睡例(Japan Coma Scale 100以上)、およびNIHSSが4以下の軽症例は除外された。

2002年4月~2003年9月に103例が登録された。患者背景に関して、発症から投与までの平均時間は150.5分、投与前NIHSSの平均値は15であり、病型比率を除いてNINDS試験Part2と同様であった。病型の比率は、NINDS試験では心原性脳塞栓、アテローム血栓性脳血栓、ラクナ梗塞がそれぞれ44%、45%、9%のところ、J-ACTではそれぞれ78%、12%、2%であった。有効性の主要評価項目とした発症3か月後のmRS 0または1の割合は38例(36.9%)であり、計画で定めた評価の判断基準値33.9%を上回る結果であった。発症3か月後のBI 100-95の割合は48.5%(NINDS試験Part2のアルテプラゼ群50%、プラセボ群38%)、発症24時間後のNIHSSが4点以上改善もしくは発症24時間でNIHSS 0点となった割合は49.5%(NINDS試験Part 1のアルテプラゼ群47%、プラセボ群39%)であり、いずれもNINDS試験におけるアルテプラゼ群の結果と同程度であり、副次評価項目の比較においても成績はNINDS試験のアルテプラゼ群とほぼ同じ結果であった。