

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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

雑誌

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

4 脳神経外科手術

はじめに

近年では、脳神経外科領域においても、内頸動脈狭窄症に対する外科的治療と、内科的治療の大規模ランダム化比較試験や頭蓋外内血行再建術の有効性に関する大規模ランダム化比較試験の報告がなされている。本稿では、わが国で実施された、または進行中の大規模ランダム化比較試験として、Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) と MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan (MELT Japan) に関して述べる。

1 JET Study

頭蓋外一頭蓋内 (EC-IC) バイパス術の有効性を証明すべく、1977～82年に世界的規模で大規模ランダム化比較試験が行われた。しかしその結果は、EC-IC バイパス術には内科的治療に優る脳梗塞再発予防効果はないとするものであった¹⁾。この研究結果の最も大きな欠点は、患者選択に際し貧困灌流症候群の概念が導入されていないことにあった。そこで貧困灌流の存在する症例のみを集めて検討を行えばバイパス術の有効性を証明できるのではないかと考えられ、JET Study が開始された。本研究の特徴は以下の3点である。

- ① 脳循環の測定を定量的に行い、貧困灌流を有する患者のみを対象とする。
- ② 対象を薬物療法のみ群あるいは薬物療法+EC-IC バイパス術の群のいずれかにランダムに割り付け、2

年間追跡し、脳梗塞再発作の頻度を比較する。

- ③ 両群間で高次脳機能の改善・悪化についても比較し、慢性虚血による高次脳機能障害に対するEC-IC バイパス術の有効性についても検討する。

本研究は1998年に開始され、2004年3月で経過観察期間を終了した。対象症例は、内頸動脈系の閉塞性脳血管病変による一過性脳虚血発作または完成卒中を3カ月以内に認めた症例で、以下の inclusion criteria を満たすものである。

- ① 73歳以下でADLがほぼ自立している(modified Rankin Scale; mRS 1,2)。
- ② CTないしはMRIにて一血管支配領域にわたる広範な脳梗塞巣を認めない。
- ③ 血管撮影上内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄(内頸動脈内膜剝離術の対象となる内頸動脈狭窄を除く)がある。

- ④ 3次元的定量的脳血流測定法にて、病側中大脳動脈灌流域の安静時血流量が正常値の80%未満、かつアセタゾラミド反応性が10%未満であること。

高次脳機能障害に対するEC-IC バイパス術の有効性に関しては、いまだ最終報告がなされていないが、脳卒中再発率に関しては外科的治療群が内科的治療群に比べ有意に低いことが示された。さらに全死亡に関しても、外科的治療群のほうが有意に内科的治療群より少なかった。また、JET Study の脳循環 criteria 内ではその重症度と再発頻度には相関がなく、より緩やかな criteria でも外科的治療の有効性が存在することが示唆されている。

貧困灌流を有する症例においてはEC-IC バイパス術の脳卒中予防効果が証明されたといえる。

2 MELT Japan

脳梗塞急性期にt-PA 静脈投与を行うことにより、患者転帰が改善することが大規模ランダム化比較試験にて示されている。わが国においても、2005年10月に経静脈的投与に対して薬事認可された。しかし局所線溶療法に関してはその有効性は十分検討されていない。

超急性期局所線溶療法多施設共同試験 MELT Japan はウロキナーゼを用い、超急性期局所線溶療法の有効性を評価することを目的に2001年より開始された。対象は急性中大脳動脈閉塞による虚血性脳血管障害患者とした。選択基準は下記の通りである。

- ①血管撮影で急性中大脳動脈閉塞が確認された患者、
 - ②発症時刻が特定可能で発症後6時間以内に局所線溶療法が開始できる患者、
 - ③入院直後の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のみを認めるもの、
 - ④CT撮像後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者、
 - ⑤年齢20歳以上75歳以下。
- 局所線溶療法群はウロキナーゼ動注を行い、対照群は局所線溶療法(動注、静注どちらも)以外の一般的治療を行うこととした。エンドポイントは発症3カ月でのmRSを比較することとした。

目標症例数は200例であるが、2005年10月時点で115例が登録されている。研究終了予定は2007年3月である。3カ月経過観察を終了した105例に対して、中間解析が施行された。その結果は、死亡および神経学的増悪を伴う脳内出血発生頻度において2群間に有意差は認めなかった。有効性に関しては、mRS 2以下(家庭内自立)となった頻度はウロキナーゼ群49.1%、対照群38.5%とほぼ同等であったが、mRS 1以下(社会復帰率)はウロキナーゼ群

41.5%、対照群21.2%とウロキナーゼ群に有意に多かった($P=0.035$)。

急性期中大脳動脈閉塞症例に局所線溶療法を行うことは社会復帰率を改善する可能性があると考えられる。

井上 敬/小笠原邦昭/小川 彰
(岩手医科大学医学部脳神経外科)

●References

- 1) The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313: 1191-1200, 1985

EBM

最近の大規模臨床試験の概要
抗血栓療法

MELT Japan (MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan)

小川 彰 井上 敬

Key words : ウロキナーゼ, 線溶療法, 中大脳動脈閉塞症, 超急性期, 脳梗塞

はじめに

脳梗塞急性期経静脈的線溶療法は米国では既に確立された治療である¹⁾。我が国でも2005年10月11日、アルテプラナーゼが薬事承認された。しかし静脈内投与方法では一部の症例では有効であることが大規模比較試験で示されているが、同時に致命的合併症の発生も報告されている²⁾。更に有効とされるのは発症からわずか3時間以内の症例に限られており、医療用ヘリコプターなどの整備が遅れている我が国の実情では、適応となるのはごく一部の症例になるだろうと懸念されている。

一方、経動脈的線溶療法は経静脈的投与に比べより効果的である可能性が示唆されているものの、まだ大規模ランダム化試験による質の高いエビデンスは存在していない。そこで超急性期局所線溶療法多施設共同試験(MCA-Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan: MELT Japan)がウロキナーゼを用い、急性期局所線溶療法の有効性を評価することを目的に2001年度より開始された。本研究の目的は、経動脈的線溶療法の有効性を大規模ランダム化試験によって確認し、脳梗塞患者の転帰を改善せ

表1 適応基準

- (1) 血管撮影で急性中大脳動脈閉塞
- (2) 発症時刻が特定可能で発症6時間以内
- (3) CTで全く変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化のみを認めるもの
- (4) CT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者
- (5) 年齢20歳以上, 75歳以下

しめ、更に家庭または社会復帰率を高めることである。

1. 方 法

a. 対 象

20歳以上75歳以下で、CTでは全く変化を認めないか軽度の初期虚血変化のみの、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症を対象とした。適応基準を表1に示した。

b. 割 付

セキュリティを確保したインターネット上にアロケーションセンターを設置し、急性期割付を行いUK群と対照群の2群に振り分けた。UK群はウロキナーゼ動注を行い、対照群は局所線溶療法(動注, 静注どちらも)以外の一般的な治療を行うこととした。

Akira Ogawa, Takashi Inoue: Department of Neurosurgery, Iwate Medical University School of Medicine 岩手医科大学 脳神経外科

表2 CT撮像条件

- 1) スキャン方式は装置の世代に関わらずコンベンショナルスキャンとする(ヘリカルスキャンは不可).
- 2) スライス厚は原則として TENT 上は 8-10 mm 厚とする.
- 3) 再構成関数(フィルタ)は最適のものを選択する(頭部用に特に用意されていない場合は standard で可).
- 4) CRT 上での観察, フィルムへの焼き付けは十分狭い Window 幅で行う(Window 幅 80 以下を推奨).
- 5) 管電圧, 管電流, 回転速度はメーカー, 機種によって状況が大きく異なるので, 推奨条件の設定は行わなかったがただし, 回転速度(スキャン時間)は最新機種であっても 180 度/秒以下(2 秒/回転以上)が望ましいとした. 一般に管電圧, 管電流は高いほど, 回転速度は遅いほどコントラスト分解能は高くなり同時に患者被曝, X 線管球の発熱/負荷も増大することをふまえ, 各装置ごとに最適の条件で撮像するよう心がけるものとした.

MELT Japan ウェブページ(https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm)より許可を得て転載

c. エンドポイント

1 次エンドポイントは発症 3 カ月での modified Rankin Scale (mRS) 0-2 を転帰良好群とした. 2 次エンドポイントは mRS 0, 1 の症例を転帰良好群とした.

d. インターネット上での割付

大学医療情報ネットワーク (UMIN) の協力の下, 暗号通信システムによるインターネットを用いた割付を行った. 研究者は事前に登録し, 独自の ID およびパスワードが付与され, これを用いることにより, 24 時間症例の登録, 割付を可能とした(<http://melt.umin.ac.jp/>). 実際の登録方法は, 血管撮影以外の適応基準を満たし, 除外基準のいずれにも該当しない対象候補患者があった場合直ちに患者のイニシャルと生年月日をもって仮登録を行うこととした. 続いて血管撮影を行い, 血管撮影の条件に合致し, インフォームド・コンセントが得られた時点で, 本登録を行い治療群の割付を得ることとした. 治療群の割付は, 対象例を無作為に NIHSS, 年齢, 施設に関して最小化法で 2 群の平衡をとりながら行った.

e. CT 撮像法・読影法の標準化および適応基準

CT での適応基準は, CT で全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)のみを認めるもの, ただし CT 撮影後より 2 時間以内に局所線溶療法を開始できる患者とした.

CT 撮像条件を表 2 に示す. 各施設に上記条件にて実際に撮像したフィルムを画像判定中央委員会に送付してもらい, 十分な画像が得られているか否かを症例登録に先立って検討した.

インターネット上で実際の症例を用いた読影練習ができるシステムを構築し(https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm), 登録者であればいつでも練習可能なようにした. CT による適応基準を表 3 および図 1 に示す.

2. 結 果

インターネットを利用した 24 時間登録・割付システムでは, 5 年間に 1 度システムメンテナンス中に登録できないことがあったが, それ以外は特にトラブルなく割付が行えた. 2005 年 10 月 11 日アルテプラゼの急性期脳梗塞に対する経静脈的投与方法が薬事承認されたのを受け, 一旦症例登録が中止された. その時点で 115 例が登録され, 前述の 1 例を除く 114 例が割り付けされ最終解析に付された.

114 例の解析結果では, 死亡率・有害出血性変化に関して UK 群・対照群に有意差を認めなかった. 1 次エンドポイントとした mRS 2 以下の症例は UK 群 57 例中 28 例, 対照群 57 例中 22 例と有意差を認めなかった. 2 次エンドポイントとした mRS 1 以下の症例は UK 群 57 例中 24 例, 対照群 57 例中 13 例と有意に UK 群に転帰良好例が多かった ($p=0.045$) (図 2).

3. 考 察

最終的な登録症例は 115 例と, 目標症例 200

表3 術前判定基準における初期虚血変化の判定

1) CTでまったく変化を認めない	→ 治療適応
2) シルビウス裂に限局する軽微な虚血変化 (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あるいは/かつレンズ核の不鮮明化)	→ 治療適応
3) シルビウス裂以外の皮質領域の脳溝の消失や淡い低吸収域	→ 治療非適応

MELT Japan ウェブページ (https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm) より許可を得て転載

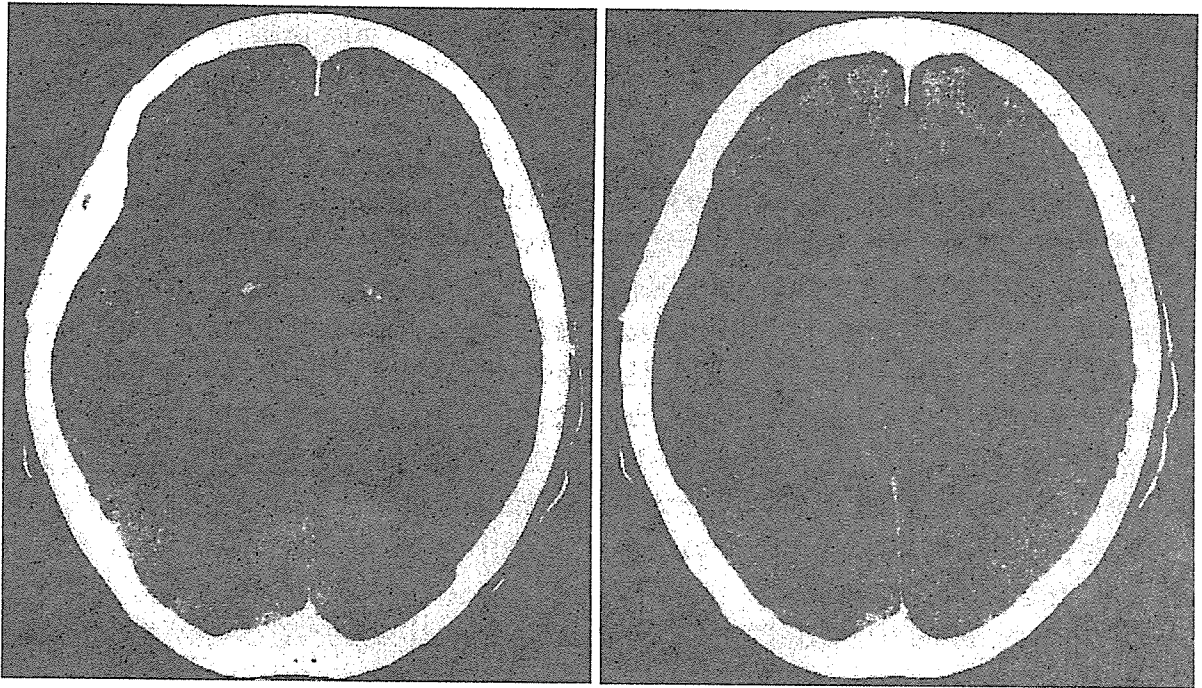


図1 CTによる適応基準(MELT Japan ウェブページ (https://endai.umin.ac.jp/islet/melt/ct/ct_gl01.htm) より許可を得て転載)

初期虚血変化が実線で囲った領域のみに限定している場合は、治療適応あり。破線で囲った領域に及んでいる場合は、治療非適応とした。

例の1/2強であった。症例数が予想以下であったことから2003年9月に参加施設を対象に、過去2年間の脳塞栓症症例をリストアップした。その結果予想以上に高齢者が多く、年齢による条件を満たさず、適応外とされた症例が多いことが判明した。また、発症数時間で来院した症例においても、本研究のCT撮像条件、読影法を使用した場合適応外となる初期虚血変化がみられることも判明した。症例数が予想を下回った原因としては上記2点が考えられた。

インターネットを利用した24時間登録・割付システムは重大な問題点なく運用できた。た

だし、脳血管撮影室にインターネットアクセス可能なコンピュータがなく、医局などの別室から実際療法を行っている医師に電話で連絡を取りつつ、割付を行ったなどの報告があった。本研究のようにリアルタイムで症例の登録、割付を行う必要がある疾患の場合、セキュリティーの問題さえクリアすれば、インターネットを用いる手法は有効であることが確認された。

MELT Japanでは画像による適応症例の判断に、CTのみを用いた。これに関しては、研究開始当初様々な意見が存在した。MRI拡散強調画像やSPECTなどによる脳血流画像の必要性も

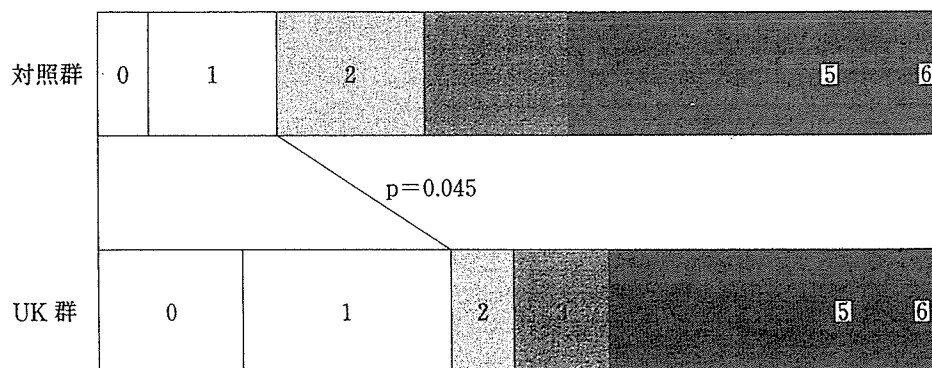


図2 対照群およびUK群の3カ月後のmodified Rankin Scale (mRS)の分布
UK群において有意にmRS 0, 1の症例が多い($p=0.045$).

考慮されたが、最終的に装置が普及していること、24時間使用可能なこと、発症から6時間以内に治療を開始しなくてはならないことからCTのみを必須の検査とするに至った。ただし、初期虚血変化を鋭敏に描出するために特化した条件での撮像を義務づけたことにより、出血性合併症の頻度も予想範囲内に収まった。ヘリカルスキャンを不可としたが、これはヘリカルスキャンでは初期虚血変化を判定するに十分な信号雑音比を得るのが困難と判断されたためであった。実際の条件は250mA、2秒スキャン以上の条件にて、比較的良好な信号雑音比を得ることができた。

CTにおける初期虚血変化の判定は決して平易ではなく、判定医は判定規準を十分に理解するとともに、所見判定に十分習熟している必要がある。判定の誤りは重大なプロトコル違反に直結し、本試験の質の低下につながるとの認識の下、読影法の標準化を行った。実際これまで、プロトコル違反率が高いと症候性頭蓋内出血が多いことや死亡率が上昇することが報告されている^{2,3)}。ただし、最近では研究当初に比べMRIが24時間撮像可能な施設が数多く見受けられる。拡散強調画像の急性期脳梗塞巣診断における有効性は高いと考えられ、今後はMRIを診断基準とした急性期線溶療法 of 検討も必要である。現在国内では急性期脳梗塞診断の標準化を図るべく、Acute Stroke Imaging Standardi-

zation Group (ASIST) Japan が進行中で (<http://assist.umin.jp/>), MELT Japan としても協調して研究を続けていく予定である。

本研究の結果、局所線溶療法が6時間以内の症例において社会復帰率を有意に改善することが示された。アルテプララーゼ静脈投与の対象になるのは全脳梗塞症例の数%にすぎないとも報告されている³⁾。発症3時間以内に治療を開始するためには、実際には発症2時間以内に来院していないと困難である。このことが対象症例の少ないことの原因の一つと考えられる。局所線溶療法では発症6時間まで患者転帰を改善することが示された。このことはより多くの症例の転帰を改善できる可能性を示すものと考えられた。

我が国でのアルテプララーゼ適応拡大を受け、本研究は一旦登録を中止した。これは、プロトコル上対照群に線溶療法を行わないこととなっていたため、現状のプロトコルでは、対照群が存在しなくなるためであった。そこで、現在プロトコル改訂委員会を立ち上げ、新プロトコルを作成している。2006年4月からは新プロトコルの下、登録を再開する予定である。

おわりに

MELT Japan によって発症6時間以内の局所線溶療法の有効性が証明された。

■ 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) Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke* 34: 2847-2850, 2003.
- 3) Katzan IL, et al: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. *JAMA* 283: 1151-1158, 2000.

Medical Navigator Series

NAVIGATOR

血栓症ナビゲーター

■監修

池田康夫

慶應義塾大学医学部内科学教授

■編集

内山真一郎

東京女子医科大学脳神経センター神経内科教授

後藤信哉

東海大学医学部内科学系助教授

重松 宏

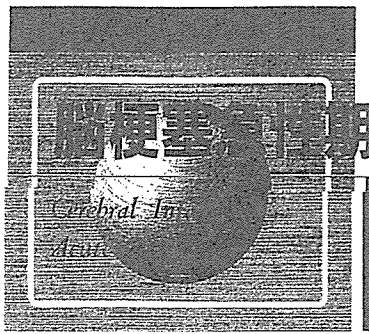
東京医科大学外科学第2講座主任教授

半田 誠

慶應義塾大学医学部輸血・細胞療法部助教授

Thrombosis Navigator

メディカルレビュー社



脳梗塞急性期治療で血栓溶解療法が導入され、さらに血管内治療の進歩により局所線溶療法が開発され、保存的治療から積極的治療へと脳卒中の救急医療が変革を迎えている。

目標・目的

脳梗塞急性期の治療では、虚血に陥った脳細胞を回復させることと、脳虚血の進行を食い止めて、梗塞の範囲を最小限にとどめることが治療目標となる。

アテローマ血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞は急性期には保存的治療が行われているが、心原性脳塞栓症では、急性期に閉塞血管を再開通させる血栓溶解療法が行われている。発症後超早期の可逆的な penumbra の状態にある脳への血流を再開させることにより機能回復が期待できる。

組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)と呼ばれる薬剤を血管内に投与すると、血液中のプラスミノゲンが活性化されてプラスミンとなり、血栓を構成しているフィブリンを分解し、血栓を溶解して再開通が得られる。ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ(UK)、t-PA、pro-UKなどがフィブリン分解作用をもつ薬剤である。

血栓溶解療法の適応

脳動脈が閉塞しても側副血行が十分発達していれば、脳細胞が完全虚血に陥ることはなく、症状も出現しない。側副血行が不十分な penumbra の状態が治療の適応となる。側副血行がない、残存血流がきわめて少ない状態では、血行再建の適応はない。適応症例を選別することが重要である。発症後の時間経過、神経症状の重症度、年齢、閉塞血管の部位などが適応決定の重要な要素となる。CT スキャンが救急医療の現場では最も普及した画像診断であり、CT スキャンで低吸収域となっている場合には、組織の不可逆的变化が生じていると考えられる。大脳皮質の広範囲の低吸収域は適応外とされるが、島皮質(insular cortex)や基底核の境界が不鮮明であるものは、中大脳動脈閉塞症の急性期の初期変化とされて、治療適応とする場合が多い。

梗塞病変を最も早く検出すると考えられているのがMRIの拡散強調画像(DWI)であり、高信号域となっている場合には、不可逆的变化に陥っていると考えられている。灌流強調画像(PWI)で血流低下が明らかであり、DWIで高信号となっていない、perfusion-diffusion mismatchと呼ばれる状態が血行再建の適応と言われている。

治療の実際

血栓溶解療法と局所線溶療法がある。

1. 血栓溶解療法

t-PAを静脈内投与する方法で、CT、MRIで適応決定後ただちに治療開始が可能となり、手技も簡便である。

2. 局所線溶療法

血管撮影で閉塞部位を確認し、カテーテルを頭蓋内動脈の閉塞部位にX線透視下に到達させてウ

用語解説——penumbra

脳細胞は、血流遮断後に無酸素状態での代謝過程が始まり、一定時間持続すると不可逆的变化をきたして細胞死を迎え、脳梗塞となる。血流再開通により回復可能な可逆の状態にあることを penumbra と呼ぶ。

用語解説——局所線溶療法

フィブリンを分解する薬剤を投与して血栓を溶解する治療法が血栓溶解療法である。一般的には、血栓溶解療法とは静脈内に投与する方法を指し、動脈内に直接薬剤を注入して血栓を溶解する方法は局所線溶療法と呼ばれている。

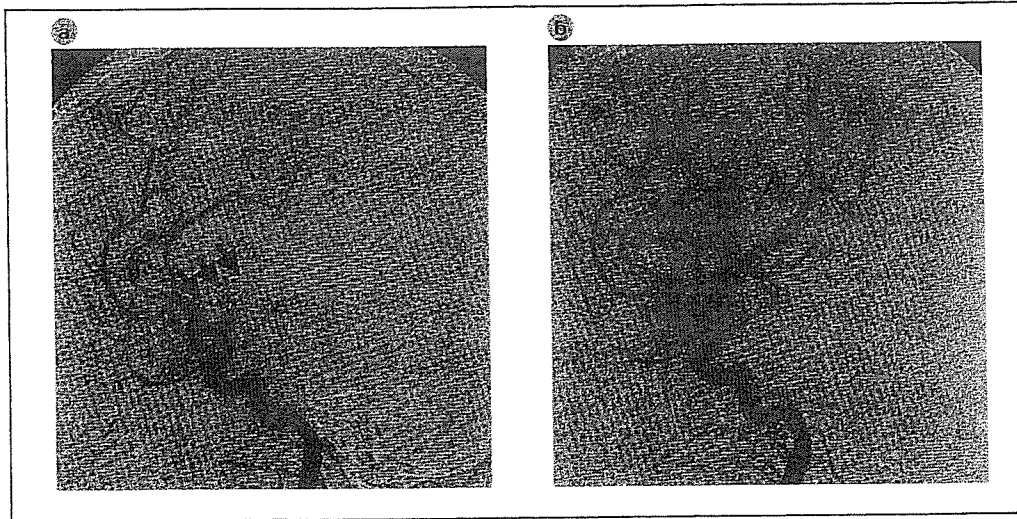


図 局所線溶療法

a: 右中大脳動脈閉塞症例(矢印部位)(右内頸動脈撮影側面像).
 b: 局所線溶療法により再開通し, 治療直後に左片麻痺は完全に回復した.

ロキナーゼまたは t-PA, pro-UK をカテーテルから注入する(図). 必要に応じてガイドワイヤーで血栓を粉碎したり, 血栓を除去したり, バルーンカテーテルで閉塞血管を直接再開通させる手技を併用することもある.

成績と予後

CT スキャンで低吸収域を認めない症例に, t-PA を発症後 3 時間以内に静脈内に投与すると, 3 か月後の障害の程度が明らかに改善されることが証明されている¹⁾. 発症後 6 時間以内の投与では有効性は示されなかった²⁾. 不可逆的変化をきたした脳細胞に血流を再開通させても回復することはない, 血液脳関門が破壊されていると出血性梗塞, 脳内出血をきたして, かえって予後を悪化させる. t-PA 投与群では明らかに出血の合併症が多い.

動脈内に直接注入する局所線溶療法では, 静脈内投与に比べて閉塞部位に高濃度の薬剤が到達するため, 再開通率が高いと考えられ, 治療直後に劇的に症状改善が得られる症例が経験されている. 発症 3 時間以内でなくても 6 時間以内であれば適応であるという報告があるが³⁾, 有効性についてはいまだエビデンスがない.

現在のトピックス

t-PA を用いた血栓溶解療法は, わが国では脳梗塞急性期の治療としては依然として認可されていないが, t-PA の静脈内投与方法が認可されれば, 脳梗塞急性期に積極的に導入されるものと予想される.

これに対して, 局所線溶療法については中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法の有効性を調査する多施設共同無作為化比較試験(MELT Japan)がわが国で行われており, 結果が待たれる. 有効性が証明されれば, 救急医療の現場でさらに積極的に治療が行われ, 脳卒中センターは急性期脳梗塞治療において一層重要な役割を担う.

脳梗塞急性期

References

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
- 2) Hacke W et al : *JAMA* 274 : 1017-1025, 1995
- 3) Furlan A et al : *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999

関連事項

- プラスミン/プラスミノゲンアクチベーター ▶▶ 64 頁
- 心原性脳塞栓症 ▶▶ 138 頁
- t-PA/ウロキナーゼ/その他の線溶系薬 ▶▶ 230 頁
- 脳卒中治療ガイドライン ▶▶ 290 頁



Recent advances in acute stroke management

Kazuo Minematsu *

Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Japan

Abstract. In this review, the author discusses mainly the results of the nationwide survey demonstrating the current status of management of patients with acute ischemic stroke, and the history as well as present status of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Japan. © 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Intracranial hemorrhage; Ischemic penumbra; Randomized controlled trial; Recombinant tissue plasminogen activator; Thrombolysis

1. Introduction

Stroke mortality has decreased dramatically in Japan since the early 1960s. The phenomenon was mainly caused by a decrease in fatal brain hemorrhage. A decrease in the prevalence of hypertension, changes in patterns of lifestyle, and improved antihypertensive therapy are likely to have reduced the incidence and severity of brain hemorrhage and other hypertension-related stroke [1]. However, stroke mortality is still high, approximately 140,000 persons/year, the third leading cause of death, following neoplasm and heart diseases. The number of stroke patients being treated in outpatient clinics or hospitals is estimated to be 1.5 million. Approximately 75% of stroke patients have brain infarction. Stroke patients accounted for 30–40% of care-receivers, taking the first place.

Aged population over 65 years old is rapidly increasing up to 30% of the Japanese population by the year 2025. The number of stroke patients is, therefore, estimated to increase up to 3 million in the years 2020–2025. How can we overcome all difficulties in stroke management?

* Tel.: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6835 5267.

E-mail address: kminemat@hsp.ncvc.go.jp.

2. History of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke

The new era has begun for acute stroke therapy since the success of hyperacute thrombolytic therapy in 1995 [2]. The strategy of the therapy is based on the concept that early reperfusion rescues reversibly damaged brain tissues in the ischemic penumbra and promotes the recovery from acute stroke [3–5].

Many clinical studies suggested that treatment with thrombolytic agents can promote recanalization of the occluded cerebral arteries and may result in better neurological recovery in acute ischemic stroke patients if the treatment is initiated very early after the stroke onset [6]. Favourable outcome by hyperacute therapy with a recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA), alteplase, was firstly demonstrated by randomized controlled trials (RCTs) carried out here in Japan [7,8]. These observations were finally confirmed by a large-sized RCT ($n=624$), the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA stroke study, in 1995 [2]. In NINDS study, an rt-PA, alteplase, was effective in increasing a complete or near-complete recovery (modified Rankin Scale, mRS, score, 0 or 1) in 3 months, if the agent was injected intravenously within the initial 3 h after stroke onset. Other RCTs using intravenous rt-PA therapy within 6 h or 3 to 5 h after stroke onset that were carried out in Europe or USA could not demonstrate effectiveness and safety [9–11].

The Prolysis in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II) trial was the first multicenter RCT in which the efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis were evaluated [12]. The therapy using prourokinase (proUK) had a benefit in patients who had a stroke caused by occlusion of the middle cerebral artery (MCA) and were treated within 6 h after symptom onset. This therapy, however, has not yet been approved because of a relatively small number of the studied patients ($n=180$).

3. Guidelines for the early stroke management

The alteplase treatment within 3 h after stroke onset is now approved for use to ischemic stroke patients in more than 40 countries, including USA, Canada, and many European and Asian countries. Stroke has become a medical emergency and has been called “Brain Attack” since 1996, when the therapy was first approved by the Food and Drug Administration (FDA) in USA.

In most current guidelines of acute stroke management, intravenous alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg) is strongly recommended for carefully selected patients who can be treated within 3 h of onset of ischemic stroke [13–15]. Thrombolytic therapy, however, may be a double-edged sword for and against the ischemic brain. Violation of the NINDS study protocol, particularly in the cases of delayed treatment after 3 h of stroke onset, high blood pressure, and the use of antithrombotic agents early after the treatment may cause an increase in patients with symptomatic intracranial hemorrhage and result in bad outcome.

The first Japanese guideline of stroke management published in 2004 recommends the use of intravenous rt-PA therapy (Grade A), and local proUK therapy (grade B), although both the therapy was not approved in Japan at the time of publication of the guideline [16].

4. Current status of acute stroke management in Japan

Several years ago, no clinical studies clarified the actual state of acute stroke management in Japan. To respond to these questions, the Japan Multicenter Stroke Investigators Collaboration (J-MUSIC) conducted a multicenter study from May 1999 to April 2000 (Chief Investigator: Takenori Yamaguchi). A total of 16,922 acute ischemic stroke patients admitted to 156 hospitals within the initial 7 days were consecutively registered [17,18]. Their mean age was 70.6 years old. The relative frequency of subtypes of ischemic stroke was 36% in lacunar, 31% in atherothrombotic and 20% in cardioembolic brain infarction. When compared with earlier data, the frequency of lacunar infarction was decreasing, atherothrombotic brain infarction was increasing, and cardioembolic brain infarction remained unchanged. Patients' age became older in the J-MUSIC than in older studies. When the outcome of patients at hospital discharge was compared among the ischemic stroke subtypes, patients with cardioembolic brain infarction had the worst outcome, associated to 19% in-hospital mortality and 45% in dependency.

In the J-MUSIC study, rt-PA was administered intravenously to only 0.3% of the patients registered. In contrast, intra-arterial rt-PA (0.5%) or urokinase (UK, 1.6%) therapy was done to 2.5% of the patients. A total of 91 patients with acute ischemic stroke admitted within the initial 4.5 h and having a NIHSS score greater than 4 but less than 23 on admission were treated with intra-arterial UK therapy. We compared the clinical outcome between these cases and 182 controls with similar clinical backgrounds but not treated with intravenous or intra-arterial thrombolytic therapy and found that good outcome as determined by the mRS score of 0–2 was significantly more frequent in the patients treated with intra-arterial UK than in the controls [19]. This case-control study strongly suggested the beneficial effects of hyperacute local UK thrombolytic therapy.

5. Clinical studies of thrombolytic therapy in Japan

The above-mentioned suggestion by the case-control study of the J-MUSIC has been tested with an RCT, the MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan (MELT-Japan) chaired by Professor Ogawa. The detailed information of this study is available in the MELT-Japan homepage [<http://melt.umin.ac.jp>].

A phase III Japanese trial using open-label, single-dose alteplase for acute ischemic stroke was finished in 2004 (Japan Alteplase Clinical Trial, J-ACT) [20]. The study was designed to confirm the results of the alteplase group in the NINDS study. The study protocol was almost compatible with that of the NINDS study, except for several modifications. They included lower-dose administration of alteplase (0.6 mg/kg) in the J-ACT than that (0.9 mg/kg) in the NINDS study. Excluded were patients with pretreatment NIHSS score <5 and with coma, and those with the extent of early ischemic changes greater than 1/3 of the total MCA area. The number patients being studied was planned to be 100. Before the study began, the limits of primary endpoints were predetermined based on already published clinical data; patients with mRS score 0–1 at 3 months should be over 33.9% for the effectiveness and those with symptomatic ICH within 36 h post-treatment must be less than 9.6% for safety.

Although the internationally recommended dosage is 0.9 mg/kg, a 0.6 mg/kg dose was selected based on previous data for alteplase, an rt-PA very similar to alteplase. In a randomized double-blind trial carried out in Japan, 20 MIU of alteplase did not differ from 30 MIU in either recanalization rate or clinical improvement. However, massive brain hematoma or hemorrhagic transformation occurred only in 4% of patients given 20 MIU and 12% of those given 30 MIU [21]. Therefore, 0.6 mg/kg was selected for the present trial, which is equivalent to 20 MIU/60 kg of body weight, as the appropriate alteplase dose, instead of the 0.9 mg/kg in the NINDS trial. In addition, the optimal dose to attain a coronary patency rate of 65–80% was estimated at 0.5–0.75 mg/kg in Japan, which was much lower than the recommended dose in North America and EU [22].

The clinical backgrounds of J-ACT patients were almost similar to those in the NINDS study. Frequencies of very favourable outcome at 3 months and symptomatic intracranial hemorrhage were also comparable between the studies, indicating clinical efficacy and safety of intravenous alteplase therapy even for Japanese stroke patients [20].

6. The present and the future

Mainly based on the J-ACT data, the Japanese Government finally approved the use of intravenous alteplase therapy on October 11, 2005. Medical management of acute stroke patients will hopefully improve dramatically in Japan. New approaches other than intravenous alteplase monotherapy have been reported to reestablish blood flow in acute ischemic stroke. They include a combination of intravenous with intra-arterial thrombolysis, MR-based delayed thrombolysis up to 9 h after stroke onset, ultrasound-enhanced systemic thrombolysis, mechanical embolectomy, and combination therapy of thrombolytic agents with neuroprotective ones.

A great amount of investigative work will be needed to validate the potential of these therapeutic strategies. We appear to be on the threshold of an exciting new era for stroke management.

References

- [1] K. Ueda, et al., Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama: incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors, *Stroke* 19 (1988) 48–52.
- [2] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke, *N. Engl. J. Med.* 333 (1995) 1581–1587.
- [3] W.-D. Heiss, G. Rosner, Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia, *Ann. Neurol.* 14 (1983) 294–301.
- [4] K. Minematsu, et al., Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats, *Stroke* 23 (1992) 1304–1311.
- [5] K. Minematsu, T. Yamaguchi, T. Omae, ‘Spectacular shrinking deficit’: rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus, *Neurology* 42 (1992) 157–162.
- [6] E. Mori, et al., Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery, *Stroke* 19 (1988) 802–812.
- [7] E. Mori, et al., Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke, *Neurology* 42 (1992) 976–982.
- [8] T. Yamaguchi, T. Hayakawa, H. Kikuchi, for the Japanese Thrombolysis Study Group, Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke, *Cerebrovasc. Dis.* 3 (1993) 269–272.

- [9] W. Hacke, et al., Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS), *J.A.M.A.* 274 (1995) 1017–1025.
- [10] W. Hacke, et al., Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II), *Lancet* 352 (1998) 1245–1251.
- [11] W.M. Clark, 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, *J.A.M.A.* 282 (1999) 2019–2026.
- [12] A. Furjan, et al., Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized controlled trial, *J.A.M.A.* 282 (1999) 2003–2011.
- [13] H.P. Adams Jr., 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* 27 (1996) 1711–1718.
- [14] H. Adams, 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* 36 (2005) 916–921.
- [15] The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee, European Stroke Initiative recommendations for stroke management—update 2003, *Cerebrovasc. Dis.* 16 (2003) 311–337.
- [16] Y. Shinohara, T. Yoshimoto, Y. Fukuuchi, et al. (Eds.), *Japanese Guidelines for the Management of Stroke*, Kyowa-kikaku, Tokyo, 2004 (in Japanese).
- [17] K. Kimura, et al., Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 13 (2004) 1–11.
- [18] K. Kimura, et al., Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study, *Cerebrovasc. Dis.* 18 (2004) 47–56.
- [19] T. Inoue, K. Kimura, K. Minematsu, A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke, *Cerebrovasc. Dis.* 19 (2005) 225–228.
- [20] K. Minematsu, et al., Results of clinical trial of intravenous rt-PA (alteplase) for acute ischemic stroke, *Jpn. J. Stroke* 26 (2004) 603–606 (in Japanese with English abstract).
- [21] T. Yamaguchi, H. Kikuchi, T. Hayakawa, for the 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: T. Yamaguchi, E. Mori, K. Minematsu, et al. (Eds.), *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*, vol. III, Springer-Verlag, Tokyo, 1995, pp. 223–229.
- [22] S. Ueshima, O. Matsuo, The differences in thrombolytic effects of administered recombinant t-PA between Japanese and Caucasians, *Thromb. Haemost.* 87 (2002) 544–546.

特集

脳卒中医療の進歩—IV t-PA時代の到来を迎えて—

MELT Japanの中間報告と
IA t-PAの今後の動向*江面正幸**
松本康史***
高橋明****Key Words** : MELT Japan, local intraarterial fibrinolysis, t-PA, urokinase

はじめに

脳塞栓症の治療に対しては、保存的療法と血栓溶解療法の選択肢があり、後者はさらに経静脈的全身投与方法と経動脈的局所投与方法(local intraarterial fibrinolysis : LIF)に分かれる。これら3者のうちどれが最適かは、つい最近までは検証されていなかった。脳塞栓症の中でも遭遇する頻度の高い中大脳動脈塞栓症に対してはMCA embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japanが開始されており、2002年1月からMELT Japanの症例登録が開始された¹⁾²⁾。本稿では、2005年10月に発表された中間報告と、それ以降のMELT Japanを含めたIA t-PAの動向を報告する。

MELT Japan

1. 対象および方法

MELT Japanは、本邦で実施された局所線溶解法の無作為割付け試験である。2001年に開始され、2002年から症例登録が始まった¹⁾。このstudyでは、術前検査検討委員会、手技の標準化委員会などのいくつかの委員会が組織され、中大脳動脈のLIF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本邦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、手技の標準化委員会の一人としてこのプロトコル作りにかかわった立場から、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、①20~75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LIF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LIF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、たとえば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LIF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、この点は是非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

* Mid-term report of MELT Japan and future of IA t-PA.

** Masayuki EZURA, M.D. & Akira TAKAHASHI, M.D.: 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) ; Department of Neuroendovascular Therapy, Tohoku University, Sendai 980-8575, JAPAN

*** Yasushi MATSUMOTO, M.D.: 広南病院血管内脳神経外科

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

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LIFを行うのであれば, CT施行後2時間を経過してLIF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味である。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³⁾⁴⁾, とくに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もっと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, study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か月目の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たとえば95%に

上昇するなら, Nが少なくてもよいわけである。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できれば症例の割付けに進み, 局所線療法が割付けられればLIF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, ①tapering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, 脳血管撮影で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LIFの方法を以下に示す(表2)。LIFは血管内手術なので全身へ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ならびにシースは, 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かぎ

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, 大腿動脈経由。8Fまでは可, 上腕動脈経由は可, 直接穿刺は不可。
3. マイクロカテーテルは18サイズと同等かそれより細いもの。マイクロカテーテル以外の器具(バルーンカテーテルやステント)の使用は禁止。
4. マイクロカテーテルの誘導目標部位は血栓より遠位(それが不可能であれば可能なかぎり遠位)。
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ときは中止。
9. 合併症その他患者側の理由で治療の続行が不適切なときや症状の悪化があり頭蓋内出血を疑わせるときは手技を中止。
10. 手技の終了後はプロタミンによる中和は行わず, シースは少なくとも12時間は留置したまま。

表3 背景因子の中間解析結果

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

表4 神経放射線学的因子の中間解析結果

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

表5 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	15例
	60万単位	37例
機械的破碎施行	37例(70%)	
再開通	なし	15例
	50%未満	11例
	50%以上	24例
	完全	3例

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よい。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ときは中止する。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, 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を使用した方がいいのではないと思われる。

主要エンドポイントは3か月目のmRS 0~2であり, 療法群の主要エンドポイント到達率が対

表 6 有効性, 安全性の中間解析結果

	療 法 群	対 照 群	
Primary end point (mRS ≤ 2)	20/53 (49.1%)	20/52 (38.5%)	n.s.
Secondary end point (mRS ≤ 1)	21/53 (39.6%)	11/52 (21.2%)	n.s. (0.056)
死 亡	3/53 (5.7%)	2/52 (3.8%)	n.s.
脳内出血	5/53 (9.4%)	1/52 (1.9%)	n.s.
脳浮腫	2/53 (3.8%)	2/52 (3.8%)	n.s.

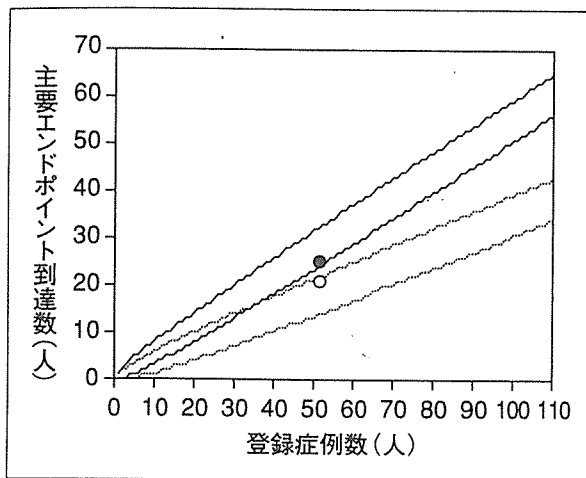


図 1 登録症例数と主要エンドポイント到達症例数
●：療 法 群, ○：保 存 群. 2 本 の 帯 は 両 群 の 予 測 範 囲 を 示 す.

照群よりも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. 中間結果

MELT Japanは当初3年計画で2001年4月から開始された. 最初の9か月を試験デザインの構築に費やし, 残りの27か月で症例登録を終了すべく, 2002年1月から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にすぎなかった. 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.

2005年10月に中間報告がなされた⁵⁾(表3, 4, 5, 6, 図1). すでに予定登録期間の7割を経過しているが, 200例の目標登録症例数に対して, まだ半数強の116例が登録されているのみである. 3か月の追跡期間を終了した105例において一次エンドポイントであるmRS 0~2は, 対照群で20/52であるのに対し, 療法群では26/53であるが有意差ではない. 二次エンドポイントのmRS 0~1

は, 対照群で11/52であるのに対し, 療法群では21/53であるがこれも有意差には至っていない.

3. IV t-PA認可後のMELT Japan

実はこの中間報告会では, 重大な決議がなされた. 脳梗塞に対するt-PAの静注療法が, 報告会の時点では未承認であったが, 承認されるのが確実視されていたのを受け, 「IV t-PA時代の到来」以降のMELT Japanについて討議された.

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

PROACT II

実はMELT Japanより先行して, 米国ではProlyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II)というstudyが行われた⁶⁾. 発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症180例を対象に, proUK 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LIFの方法は上述した方法とほぼ同様であるが, piercingなどの機械的破砕は禁じられている. 再開通は実薬で66%, 偽薬で18%であり, mRS 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