

200624019B

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験に関する研究

(H16-心筋-04)

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 小川 彰

平成19(2007)年 3月

目 次

I. 総合研究報告書 平成16年度～平成18年度	
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	
主任研究者 小川 彰	1
(岩手医科大学 脳神経外科学講座)	
分担研究者 森 悦朗	1
(東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学分野)	
分担研究者 高橋 明	17
(東北大学 神経病態制御学分野)	
分担研究者 滝 和郎	23
(三重大学 医学部 脳神経外科学)	
分担研究者 根本 繁	25
(自治医科大学 血管内治療部)	
分担研究者 峰松 一夫	27
(国立循環器病センター 内科脳血管部門)	
分担研究者 宮本 享	31
(国立循環器病センター 脳血管外科)	
分担研究者 佐々木 真理	32
(岩手医科大学 放射線医学講座)	
II. Randomized Trial of Intra-arterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke : The MELT Japan	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷	65

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
平成16年度～平成18年度 総合研究報告書
超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験
主任研究者 小川 彰
岩手医科大学 脳神経外科学講座教授 医学部長
分担研究者 森 悦朗
東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学分野

研究要旨

局所血栓溶解線溶療法は脳梗塞の治療として注目されている。しかし、その効果の有用性を科学的に検証した報告は国際的にも希有である。そこで、本研究では本治療の効果を科学的に証明することを目的にした。3年間の研究期間の中で、初年度から症例登録を行うことができた。対象は中大脳動脈閉塞症例とし、急性期にランダム化し線溶療法群と保存群に割り付けた。療法群はウロキナーゼの動注療法を行い、3ヶ月後の転帰を比較した。研究2年目に経静脈的線溶療法が薬事承認されたことを受け、一端症例登録を中断した。統計学的に十分な症例数であったので解析を行った。その結果、死亡率に有意差を認めず、本治療法の安全性が確認された。家庭内自立率は対照群で22/57 (38.6%)、療法群で28/57(49.1%)であり、療法群に多い傾向を示した (p=0.345)。さらに社会復帰率に関しては、対照群で13/57 (22.8%)、療法群で24/57(42.1%)と、療法群において統計学的に転帰が良好であることが証明された (p=0.045)。また本研究において脳梗塞診断手法の標準化、急性期ランダム化システムを確立できた。

分担研究者氏名：高橋 明（東北大学）、滝 和郎（三重大学）、根本 繁（自治医科大学）、峰松一夫（国立循環器病センター）、森 悦朗（東北大学）、宮本 享（国立循環器病センター）、佐々木 真理（岩手医科大学）

A. 研究目的

本研究の目的は、経動脈的線溶療法有効性を大規模ランダム化試験によって確認し、脳梗塞患者転帰を改善せしめ、さらに要介護症例の減少をはかることである。

脳卒中の入院受療率は癌の1.5倍、心疾患の3倍である。また要介護状態となる原因疾患としても第一位である。高齢社会を迎えた我が国において要介護状態、いわゆる「寝たきり老人」を予防することは極めて重要である。そのための脳卒中对策は社会的要請ともいえる。脳卒中の中でも脳梗塞は2/3をしめ、要介護者を減少させるためには、早急な治療法の確立が待たれている。しかし予防医学が発展している一方、脳梗塞治療の進歩は遅々として進んでいない。

経動脈的線溶療法は閉塞した脳血管を超急性期に再開通させることにより、最終的に梗塞に陥る領域を可能な限り縮小させ、もって患者転帰を改善せしめる治療法である。脳梗塞治療としては最も直接的でかつ速やかに効果が現れる治療法と考えられている。しかし現状では、各施設において独自のプロトコールの元に少数例での検討が繰り返されており、質の高いエビデンスを報告するに至っていない。また諸外国で実施されている経静脈的線溶療法は有効な症例が発症 3 時間以内の症例に限られている。我が国では救急医療体制が異なり、ヘリコプターによる搬送なども一部の施設でのみ行われているに過ぎない。そのような状況において、治療可能時間を発症後 3 時間以内とするのは、我が国の現状にはそぐわない。一方脳卒中統計によると発症から 6 時間以内に来院する症例は全脳梗塞の 90% 以上に達している。よって発症 6 時間以内の症例に対する治療法を確立することが現時点での急務と考えられる。そこで、経動脈的線溶療法に期待が寄せられているのであるが、現状は前述のごとく、確かなエビデンスを報告するに至っていない。本手技により患者転帰を改善させ得ることを証明するためには、統一された診断基準・治療手技・評価法の元、多施設ランダム化比較試験を行う事が必須と考えられる。

本研究により経動脈的線溶療法有効性が確認されれば、これまで有効な治療法が存在しなかった急性期脳梗塞に対する新しい治療法が確立するものと思われる。本研究の成果が速やかに臨床医療に反映されれば、脳梗塞症例の転帰そのものを改善させることが可能で、またその結果要介護状態に陥

る患者数を減少させ、国民福祉にも寄与するものである。

B. 研究方法

対象は発症 6 時間以内に治療開始可能な脳主幹動脈閉塞症とした。対象患者は無作為に局所線溶療法群と対照群の 2 群に振り分けられ、それぞれ標準的治療を含む一定の治療を受けた。局所線溶療法群では、動脈閉塞部位にまで進められた選択的動脈カテーテルを介して一定の血栓溶解剤を注入する。介入前および介入後一定期間、画像検査、神経学的スコアや機能スコアなどを用いて追跡を行う。対象症例数に達した後試験を終了し、エンドポイントに関して 2 群を比較し、安全性と有効性に関して検討する。試験の進行状況は種々の通信手段でモニターし、また班会議などを通じてフィードバックする。

実際の療法に関して具体的に記す。適応基準は以下の通りとした。

A. 選択基準

(1) 血管撮影で急性中大脳動脈（あるいはその分枝、M1 あるいは M2）閉塞。

(2) 発症時刻が特定可能で発症後 6 時間以内に本療法を投与開始できる患者。

(3) 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する。

(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。

(6) 性別は問わない

CT の診断は予め撮像条件および初期変化の画像について本研究班のオリエンテーションを受けた画像診断医が行う。画像診断医とは日本医学放射線学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会のいずれかの学会認定専門医をさす。(CT の機種については使用機種名とその性能、例となる画像を提出し、画像評価委員会で適合性を判定することとし、撮像条件については画像評価委員会で至適撮像条件を示す。)

B. 除外基準

症候上

(1) 虚血性脳血管障害による神経症状が極めて軽いか (NIHSS で 4 点以下) または、治療開始までに急速に症状が改善した患者。

(2) 昏睡状態 (JCS100 以上) にある患者。

(3) NIHSS が 23 点以上の患者。

(4) 発症時に痙攣を認めた患者。

(5) 発症前より modified Rankin Scale (mRS) の 3 以上に相当する障害があった患者。

(6) 非血栓性の原因による虚血性脳血管障害 (脂肪塞栓、感染性心内膜炎、頸部外傷など) に起因していることが強く疑われる患者。

(7) 他診断手技あるいは目的の血管内治療の合併によるもの。

出血性素因、出血の危険

(8) 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下の患者。

48 時間以内にヘパリンが投与され APTT が延長 (施設基準値の上限を超えるか、もしくは投与前値の 1.5 倍以上) している患者。ワーファリンが投与されている場合 INR が 1.7 以上あるいは不明の患者。

(9) 発症後すでに併用禁止薬 (血栓溶解

薬、オザグレリル、アルガトロバン、ウロキナーゼ) が投与されている患者。

(10) 30 日以内に大手術、分娩、重篤な頭部外の外傷を受けた患者。消化管または尿路出血の既往がある患者。圧迫止血困難な動脈穿刺又は腰椎穿刺の既往がある患者。

(11) 3 ヶ月以内に脳卒中 (TIA は含まない) あるいは重篤な頭部外傷の既往がある患者。頭蓋内出血の既往がある患者。頭蓋内腫瘍のある患者。

(12) 収縮期血圧が 180mmHg 以上又は拡張期血圧が 100mmHg 以上の患者。また、これ以下に血圧を保つために積極的な治療を要する患者。

合併症その他の問題

(13) 造影剤に対して過敏症のある患者。

(14) 重篤な肝・腎疾患をもつ患者。

(15) 悪性腫瘍を合併した患者。

(16) 授乳中かあるいは妊娠又は妊娠の疑いがある患者。

(17) 血糖が 50mg/dl 以下又は 400mg/dl 以上の患者。

(18) 急性心筋梗塞の所見がある症例又は心筋梗塞後の心膜炎の所見がある患者。

(19) 3 ヶ月間のフォローアップができないと判断された患者。

(20) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が対象として不適切と判断した患者。

C. 画像除外基準

術前画像診断は CT (造影なし) によるのみ行う。他の画像所見 (MRI、SPECT など) を診断基準としてはならない。

(1) あらゆる頭蓋内出血。

(2) 頭蓋内腫瘍。

(3) 脳動脈瘤、脳動静脈奇形他、脳静脈

血栓症の疑われる患者。

D. 血管撮影除外基準

(1) 中大脳動脈以外の部位に閉塞を認める患者。

(2) もやもや病、動脈解離の患者。

(3) 動脈閉塞が確認できない患者。

(4) 閉塞部位より中枢側に高度の動脈狭窄を認め、microcatheter が通過困難と考えられる患者。

(5) 脳動脈瘤が認められた患者。

以上を症例選択基準とした。

続いて薬剤容量・手技に関して記す。

局所線溶療法手技については、線溶療法を基盤としつつ、簡単な血管内手技を加えることとした。灌流領域全体の状況が判断できる診断のための血管撮影を施行した。大腿動脈経由、6Fr シース留置を原則として用いた。対照群に割り付けられたものに対してはここで手技を終了する。

導入用カテーテルを導入する前に全身へパリン化を行う。投与量は 5000 単位単回投与とし追加しない。

シースに適合するマイクロカテーテル（エンドホールタイプに限る）を用い、先端を閉塞部位より遠位に置く。発症から 6 時間かつ CT 撮像から 2 時間を経過していないことを条件に次に進む（既に規定の時間を超えている場合には局所線溶療法を行わない）。

ウロキナーゼ 60 万単位を生理的食塩水 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。注入終了時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砕は行ってもよい。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。何らかの理由で上記のような選択的注入が行えない場合は、可及的に閉塞部位に近い場所から注入する。ウロキナーゼの注入は、投与量の上限（60 万単位）に達するか、注入開始 1 時間まで続ける。ただし、それまでの間でも以下の (A) の状況を確認できれば中止する。(B) のいずれかに該当する場合は直ちに注入を停止する。

(A-1)

症状が著しく改善した時（NIHSS が 4 以上改善し、かつ 4 以下となったとき）。具体的には、5⇒1、6⇒1、6⇒2、7⇒3、8 以上⇒4 などが確認できた時は中止できる。

(A-2)

完全再開通が得られたとき

(B-1)

合併症その他患者側の理由で治療の続行が不適切な時

(B-2)

症状の悪化があり頭蓋内出血を疑わせるとき

手技の終了時点では、マイクロカテーテルを抜去し、導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。手技終了後プロタミンによる中和は行わない。シースは少なくとも 12 時間は留置したままとした。

次に患者管理規定を記す。局所線溶療法群、対照群の患者ともに、SCU、ICU あるいはそれに準ずる設備への入院することとした。本邦で認可されている全ての治療法を行うことができる。ただし、出血の危険が増大する可能性があるため、全ての抗血栓療法（アスピリン、チクロピジン、ヘパリン、ワーファリン等）は治療開始後か

ら 24 時間以内は行わない（それ以前でも療法中のヘパリンまたはフラッシュヘパリンのみは可）。これらの開始に際しては、24 時間後の CT 所見を見直し、頭蓋内出血のないことを確認する。ヘパリン投与中に際しては、APTT と血小板数は毎日モニタリングし APTT は投与前値の 2 倍を超えないようコントロールする。ヘパリンの bolus 投与は行わない。2 週間の間は抗血栓療法を行った場合すべてを記録する。出血の危険の増大および試験結果に影響を及ぼす可能性があるため、ウロキナーゼ（静注）、オザグレレルナトリウム、アルガトロバンの使用は両群とも試験期間を通じて禁止する（いずれも脳塞栓症に対しては認可されていない）。他の血栓溶解療法（静注法を含む）、他の臨床試験、試験的療法（血管内治療、低温療法など）は禁止する。頸動脈内膜剥離術、バイパス術、血栓除去術は禁止する。24 時間後まで血圧のモニタリングは 15 分～2 時間毎に行う。5～10 分間隔で 2 回以上の測定し、収縮期血圧が 180mmHg 以上又は拡張期血圧が 105mmHg 以上の場合、塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウムなどの静脈内投与による降圧を行う。降圧薬を静注している間は 15 分毎に血圧を測定し低血圧の防止に努める。24 時間後まで意識レベルや神経症状のチェックは、15 分～2 時間毎に行う。来院時、導尿カテーテル挿入が必要と判断された症例については投与前に挿入する。療法終了後 30 分以内の導尿カテーテルは避ける。療法前に導尿カテーテルをあらかじめ入れている場合はそのままとする。症状が突然悪化した場合、

a) 局所線溶療法中であって頭蓋内出血が

疑われた時はただちに中止する

b) 神経症状の調査を行い、NIHSS を記録する。

c) 可能な限り早く CT 検査を行う。

d) 頭蓋内出血が発見されたら 24 時間以内に allocation センターへ報告する。

次にプロトコール上の評価法を記す。

Barthel Index: 評価は全て第三者的評価者が行う。

CT: 担当医の評価は安全性評価のための中間解析に暫定的に用いる。試験終了後全て画像評価委員会に提出し、そこで治療群に関して blind の評価者によって評価する。

血管撮影: 療法前および療法直後の血管撮影から閉塞および再開通度を担当医が評価し、中間解析に暫定的に用いる。試験終了後全て画像評価委員会に提出し評価する。

評価項目は以下の通りである。

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS):

無作為化前の評価、および療法中、療法 2 時間後の評価は療法関係者が行う。その後の定期的評価は全て同じ訓練された第三者的評価者が行う。第三者的評価者というのは治療の割付 および血管撮影の結果に関して盲目性が保証できる外部の神経内科医、脳神経外科医、（脳卒中を専門とする）内科医、リハビリテーション科医をいう。

modified Rankin Scale (mRS):

end point は以下に示すとおりである。

A. Primary End Point

発症 3 ヶ月後 (±2 週間) の modified Rankin Scale (0-2) を予後良好例と規定する。予後良好の頻度を 2 群間で比較する。

B. Secondary End Point

(1) 発症後 24 時間以内の症候性頭蓋内出

血

症候性頭蓋内出血の定義：新たな頭蓋内の出血が CT により確認され、明らかな神経学的悪化をともなうもの。（神経学的悪化については客観的に記載する。また直近の NIHSS から 4 点以上の増悪を伴う場合は、明らかな神経学的悪化とする。）

(2) 発症 3 ヶ月以内の死亡

(3) 療法直後の動脈再開通度

(4) NIHSS

発症後 24 時間（±2 時間）、発症後 30 日（±5 日）、発症後 3 ヶ月（±2 週間）、NIHSS ≤ 1 の頻度

(5) Barthel Index

発症後 30 日（±5 日）、発症後 3 ヶ月（±2 週間）、BI ≥ 95 の頻度

(6) modified Rankin Scale

発症後 30 日（±5 日）の modified Rankin Scale(0-1)および発症後 3 ヶ月（±2 週間）の modified Rankin Scale(0-1)

(7) CT における全ての出血性変化

(8) その他の有害事象

また下記に該当する理由により試験の継続が困難となった例については担当医は適切な処置を行い、可能な限り中止時点で試験終了時に予定されている検査、調査を行う。再発の場合の治療は、すでに本邦で承認されている薬剤とその用法用量にて対処することとし、試験的療法は行わない。局所線溶療法中に症状が悪化し、頭蓋内出血を疑う場合は、薬剤投与を中止し、適切な処置をとる。また中止・脱落日時、理由および有害事象に対する処置、その後の経過等を主任研究者に文書で報告する。なお、その時点における有効性と安全性の評価を実施し、さらに 3 ヶ月後まで評価を続けて行

う。中止時点以降の評価が困難であるときは 1、6、7 は中止時点の評価を、2-5 は最悪の評価を、最終評価として ITT 分析に用いる。

1. 被験者またはその代諾者から中止の申し出があったとき。

2. 死亡したとき。

3. 外減圧術、血腫除去等の外科的処置を行ったとき。

4. 重篤な有害事象の発現、合併症の悪化などにより試験の継続が困難と判断されたとき。

5. 脳塞栓が再発したとき。

6. 試験開始後に対象として不的確であることが判明したとき。

7. 重大な研究計画書違反が明らかとなったとき。

統計解析手法は局所線溶療法群と対照群の間でエンドポイントの頻度の差を χ^2 乗検定で検討する。有意水準 α は 0.05 とする。

インフォームドコンセントに関しては、本人または代諾者から研究の被験者となることの文書による同意を取得することとした。なお血管撮影の実施前の pre-registration の時点で、少なくとも血管撮影に関するインフォームドコンセントは得ていなければならないこととした。

被験者の安全を確保するために下記の項目を定めた。重篤な有害事象の定義は概ね 1 ヶ月以内に被験者に新たに発現、あるいは増悪した徴候、症状、病気（血管性事故を含む）または臨床検査値異常変動などで臨床上好ましくないもののうち、以下のものをいう。

1. 死に至るもの（死亡）。

2. 生命を脅かすもの（死亡につながる恐れのあるもの）。
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（障害）。
5. 上記 1-4 のような結果に至らぬように処置を必要とする重大な事象。

重篤な有害事象が発生した場合は、本試験における手技との因果関係に 関わらず、速やかに処置を講じ、被験者の安全性確保を行う。被験者を鑑別し得る情報、事象名、発現日、重篤性、治療薬 の処置などについて登録センターへ直ちに連絡する。班は、当該有害事象が安全監視委員会への緊急報告の対象となると 判断した場合には、直ちに報告する。また、必要に応じて他の実施医療機関と各研究者へその詳細および注意事項を連絡 するとともに、研究継続の可否と研究実施計画書の変更の要否を判断し、必要な処置を講じる。主治医は、伝えるべきと 判断した副作用などについて被験者へ情報を提供し、各研究者は被験者が研究に継続して参加する意思があるか確認する。

中間解析委員会は、半年（あるいは 50 例の集積）ごとに研究の進捗状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関する解析結果を安全監視委員会に報告する。安全監視委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を班に提言することができる。

中間解析に関しては以下のごとくとした。中間解析委員会は、半年（あるいは 50 例の集積）ごとに研究の進捗状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関する解析結果を安全性監視委員会に報告する。安全性監

視委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を班に提言することができる。

中間解析において得られる結果に基づいた研究の中止基準は、安全性（死亡率および症候性頭蓋内出血の頻度）に関しては $p < 0.05$ 、有効性に関しては $p < 0.05/4 = 0.0125$ とする。中間解析結果は班会議のつど班に報告し承認を得ることとした。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮を徹底するために、全参加施設において倫理委員会の承認を必須とした。また症例登録に先んじて文書によるインフォームドコンセントの確認を徹底した。班会議・全体会議を定期的で開催し、そこで倫理的な面での問題点がないことを確認しながら研究を遂行した。

C. 研究結果

研究を維持するために必要な技術的問題点、すなわち急性期ランダム化・診断法の標準化などをまず確立した。局所線溶療法の見解を整理し、最も適切と考えられる適応、急性期に行う適応決定の為の検査法、血管内治療手技を標準化することができた。さらに全国の急性期局所線溶療法実施施設における治療手技、治療成績を調査し、試験デザインを作成した。本年度は最終的に 54 の研究協力施設にて多施設ランダム化比較試験を行うこととなった。また、研究の妥当性を担保する為、各種委員会を設置し内規を設け、研究体制を整備した。

平成 17 年 10 月に、経静脈的線溶療法が薬事承認を受けた。このことにより、本研究では、対照群に登録された症例に対しては、経静脈的線溶療法を行わなくてはなら

なくなり、症例の治療にばらつきが生じることとなった。緊急に安全監視委員会にて審議していただいた結果、一端症例登録を中断し、プロトコルを改訂する必要があるとされた。

この時点で、全登録症例は 337 例、解析対象登録症例は 115 例に達した。有害事象に関しては、安全監視委員会に報告し、研究遂行上の問題がないことを確認した。全症例が経過観察期間が 3 ヶ月を超えた時点において各臨床評価項目に関する統計解析が行われた。その結果、局所線溶療法群において、社会復帰率が保存群に対して改善することが科学的に証明された。

登録症例に関して詳述する。

115 登録症例は療法群に 57 例、対照群に 57 例が割り付けられた。1 例は割付システム障害のため、割付が行われなかったため解析から除外された。療法群に割り付けられた例のうち 56 例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的治療法を受けた。患者の背景を以下に示す。療法群と対照群の間で背景および画像所見に、年齢など若干差がみられるものの有意に異なるものはなかった。

患者背景

	対照群	療法群
患者数	57	57
男：女	37:20	37:20
年齢	67.3 ± 8.5	66.9 ± 9.3
割付時間(平均 ± SD 分)	206 ± 54	199 ± 61
NIHSS(平均 ± SD)	14.2 ± 4.2	14.7 ± 5.1
左：右	29:28	32:25

心原性塞栓	83%	88%	0.543
閉塞血管(M1 近位：M1 遠位：M2)	18:24:15	14:25:18	0.793
側副血行(不良：軽度：良好)	10:30:17	19:25:11	0.166
CT 早期虚血変化	27	27	1.000

ウロキナーゼ投与量は、投与なし(1 例)、60 万単位以下(16 例)、60 万単位(39 例)であった。カテーテルあるいはガイドワイヤーによる血栓の破碎は 39 例(68%)に行われていた。

再開通は、なし 15 例、50%未満 12 例、50%以上 27 例、完全 3 例であった。死亡は、対照群で 2/57 例、療法群で 3/57 例であり、その差は有意ではなかった(p=0.168)。24 時間以内の症状悪化を伴う頭蓋内出血は、対照群で症候性出血性梗塞 1 例(2%)、療法群では症候性出血性梗塞が 4 例、およびくも膜下+脳内出血が 1 例(計 9%)であり、療法群で多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった(p=0.103)。

Primary end point である modified Rankin Scale 0、1、2(自立)は対照群で 22/57 38.6%)、療法群で 28/57 (49.1%)であり、療法群に多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった(p=0.345)。これらの頻度は計画において想定した範囲内であった。なお Secondary endpoint としていた modified Rankin Scale 0、1(障害なし)は、対照群で 13/57 (22.8%)、療法群で 24/57 (42.1%)であった。

各検査パラメータの解析に関して詳述する。

1. 患者背景

年齢は、65 ± 9 歳、男性が 64.9%であった。病型としては、心原性脳塞栓症が

85.5%を占め、心房細動は76.9%の症例に認めた。中大脳動脈主幹部閉塞が71.1%であった。高血圧57.7%、糖尿病19.2%、高脂血症19.2%、喫煙46.2%、飲酒42.3%であった。発症から来院までは、 0.96 ± 0.87 時間、発症から治療開始まで 3.78 ± 1.17 時間であった。早期脳虚血性変化は47.4%に認めた。治療前に抗凝固療法は26.9%、抗血小板療法は15.4%で実施されていた。来院時NIHSSスコアは、中央値18（範囲6-23）であった。症候性頭蓋内出血（NIHSSスコア4点以上の増悪を伴うもの）6例、死亡5例であった。

2. 解析1（2群間比較）

予後良好群と予後不良群で、発症より来院までの時間、治療開始までの時間、治療終了までの時間、来院時NIHSSスコア、来院時血圧、早期脳虚血性変化、ウロキナーゼ投与量、ヘパリン投与量に差はなかった。予後良好群では、予後不良群に比較し、若年で、飲酒の頻度が高かった。予後不良群では高血圧および中大脳動脈分枝閉塞の頻度が高かった。予後良好群で、良好な側副血行および良好な再開通度の頻度が高かった。

予後良好群では、治療直後より症状は急速に改善し、入院期間も短かった。治療直後のNIHSSスコアは、予後良好群が中央値9（範囲3-19）、予後不良群では中央値18（13-22）、24時間後NIHSSスコアはそれぞれ7（2-19）、18（10-22）、1ヶ月後は2（0-9）、10（6-18）で、いずれも予後良好群で有意に低かった。退院時Barthel indexスコアは予後良好群では全例で100、予後不良群は中央値40（範囲0-90）で、予後良好群で有意に高かった。

3. 解析2（多変量解析）

2群間で有意差を認めた年齢（<60歳）、高血圧（なし）、飲酒（あり）、中大脳動脈主幹部閉塞（あり）および側副血行（50%以上）を独立因子、退院時mRSスコア2以下を従属因子とした多変量解析を行った。年齢のオッズ比は7.8（信頼区間0.49-308.36、 $p=0.182$ ）、高血圧2.3（0.19-29.67、 $p=0.438$ ）、飲酒3.5（0.22-95.49、 $p=0.377$ ）、中大脳動脈主幹部閉塞5.4（0.41-139.85、 $p=0.218$ ）、側副血行6.1（0.53-102.44、 $p=0.166$ ）であった。

さらに $p<0.2$ を満たす年齢、側副血行と治療後因子としての再開通度（50%以上）、および来院時NIHSSスコアより治療後NIHSSスコアを引いた値 Δ NIHSSスコア（ ≥ 2 ）を独立因子、退院時mRSスコア2以下を従属因子とした多変量解析を行った。 Δ NIHSSスコアのオッズ比は38.8（信頼区間2.4-2112.5、 $p=0.024$ ）、年齢7.7（0.3-296.8、 $p=0.256$ ）、再開通度18.0（0.6-1538.9、 $p=0.126$ ）、側副血行6.0（0.9-552.9、 $p=0.261$ ）であった。

D. 考察

平成17年10月までにエントリーされた対象数は115例であった。効性に関してsecondary endpointにおいて療法群が有効であることが統計学的に証明された。また安全性に関して、症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの、対照群との差は有意ではなく、また従来の研究と比較して許容範囲内であった。また登録に関しては、プロトコルを遵守した登録、治療が行われ、治療群、対照群それぞれ、

統計的検証に耐えうると期待できる割付が行われている。

大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation center により、当初の study design で意図した、バイアスの排除が予定通り行われていると判断される。

プロトコール遵守に関しては、プロトコール遵守委員会はプロトコール遵守の実態を把握し指導するとともに、重大なプロトコール違反や、理由の明らかでない研究外の「局所線溶療法」の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告することにより、より精度の高い研究事業の遂行を推進する役割を担っている。

施設訪問査察を行った結果、プロトコールの著しい逸脱はなかったと判断できた。

1995 年の National Institute of Neurological Disorder and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group により、発症 3 時間以内の超急性期虚血性脳血管障害に対する t-PA 静注法の有効性が、また、PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) Study により発症 6 時間以内の局所線溶療法の有効性が示された。しかし、同時に非治療群に比較し出血性合併症が約 10 倍程度も発現することが分かり、特に症候性頭蓋内出血の発生が大きな問題となっている。この症候性頭蓋内出血の危険をいかに回避できるかが、本療法の課題となっている。

t-PA 静注法において、症候性頭蓋内出血および予後に影響を与える因子として、年齢、来院時重症度、高血圧、CT での早期脳虚血性変化などが言われている。しかし、局所線溶療法のそれは未だ明らかではない。今回の検討で、年齢、高血圧などに加え側

副血行や再開通度が影響を与える因子として明らかとなった。一方、来院時重症度や早期脳虚血性変化は 2 群間で差がなかった。これは、本研究が厳格なプロコールに基づき、さらにそれを遵守したことにより症候性頭蓋内出血や死亡に至る重症例が除外されたことが一因と考えられる。

予後良好例では治療直後より症候が改善し、その後も急速な改善を示した。これは本療法が治療直後よりその効果を認めることを示していると考えられる。△NIHSS は治療に対する反応性を反映することから、退院時転帰の予測に有用であったと考えられる。

E. 結論

本研究において脳梗塞診断手法の標準化、急性期ランダム化システムを確率できた。さらに脳梗塞急性期に局所線溶療法を行うことにより、社会復帰率を改善できることが科学的に証明された。

本研究で導入された大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation center は、多施設共同ランダム化比較試験では極めて重要な役割を担っており、その有用性が認識された。今後の臨床医学研究においても、十分活用しうるものであると考えられた。

ウロキナーゼを用いた局所線溶療法において、予後に影響を与える因子は年齢、高血圧の既往、飲酒、側副血行、再開通度であった。治療直後の NIHSS スコアの変化は退院時転帰の予測に有用であった。

F. 健康危険情報

健康危険情報に関しては、安全監視委員

会を設置し、常に有害事象例を検討する体制をとった。各研究班員は有害事象が発生した場合は、速やかにこれを報告し、安全監視委員会が開催されることとした。本年度は経静脈的線溶療法 of 保険診療認可を受け、新規登録は中断した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 井上敬、小笠原邦昭、小川彰：脳神経外科手術—JET, MELT Japan など. ファーマナビゲーター納所中編, 408-411. 2006
- 2) 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. インターベンション時代の脳卒中学, 519-523. 2006
- 3) 江面正幸、松本康史、高橋明、小川彰：MELT Japan の現状と報告. 分子脳血管病, 11-15, 2005
- 4) 小川彰：大規模試験の遂行に行政の壁. 日経メディカル, 135. 2004
- 5) 井上敬、小笠原邦昭：MELT Japan のその後. 分子脳血管病, 61-64, 2004

2. 学会発表

- 1) 井上敬、小川彰：脳梗塞超急性期局所線溶療法の有効性—MELT Japan study. 第31回日本脳卒中学会シンポジウム, 福岡. 2006.
- 2) 井上敬、小川彰：MELT Japan study group. 超急性期局所線溶療法の現状—MELT Japan study から. 第30回日本脳卒中学会・第34回日本脳卒中 of 外科学会合同シンポジウム, 盛岡. 2005.
- 3) 小川彰：日本におけるエビデンス作り—JET, MELT を中心に. 第5回熊本ストロ

ーク研究会, 熊本. 2005.

- 4) 小川彰：ブレインアタック 治療の新しい展開—超急性期～維持期— (MELT-Japan, JET-Study). 第33回日本脳卒中 of 外科学会, 名古屋. 2004
- 5) Inoue T, Ogasawara K, Ogawa A: Diagnosis and treatment of acute cerebral infarction in MELT Japan study. The 2nd KOREAN-JAPANESE joint Stroke Conference. Yokohama. 2004

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し。

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

参加56施設一覧

所属施設 所属科

相澤病院 脳血管内治療センター、秋田赤十字病院 脳神経外科、岩手医科大学 脳神経外科、岩手県立大船渡病院 脳神経外科、岩手県立久慈病院 脳神経外科、岩手県立中央病院 脳神経外科、NTT 東日本関東病院 脳神経外科、愛媛大学 脳神経外科、大阪医科大学 脳神経外科、大阪厚生年金病院 脳神経外科、大阪市立総合医療センター 脳神経外科、大阪市立大学 脳神経外科、岡山大学 脳神経外科、岐阜大学 脳神経外科、京都大学 脳神経外科、京都府立医科大学 脳神経外科、杏林大学 脳神経外科、近畿大学 脳神経外科、熊本大学 脳神経外科、慶應義塾大学 脳神経外科、広南病院 脳血管内脳神経外科、神戸市立中央市民病院 脳神経外科、神戸大学 脳神経外科、社会保険神戸中央病院 脳神経外科、社会保険小倉記念病院 脳神経外科、国立国際医療センター SCU、国立循環器病センター 脳血管内科、国立仙台病院 脳神経外科、国立病院九州循環器病センター 神経内科、済生会宇都宮病院 脳神経外科、市立岸和田市民病院 脳神経外科、聖マリア病院 脳血管内科、聖路加国際病院 放射線科、千葉県循環器病センター 脳神経外科、天理よろづ相談所病院 脳神経外科、東京警察病院 脳神経外科、東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科、東邦大学医学部附属大橋病院 脳神経外科、徳島大学医学部附属病院 脳神経外科、長崎大学 脳神経外科、中村記念病院 脳神経外科、名古屋大学 脳神経外科、奈良県立医科大学 放射線科、西神戸医療センター 脳神経外科、日本医科大学付属千葉北総病院 脳神経外科、日本大学 脳神経外科、兵庫県立姫路循環器病センター 脳神経外科、福島赤十字病院 脳神経外科、古川市立病院 脳神経外科、三重大学 脳神経外科、山形大学附属病院 脳神経外科、山形県立中央病院 脳神経外科、山口大学 脳神経外科、横浜市立脳血管医療センター 脳卒中治療部、琉球大学 脳神経外科、和歌山県立医科大学 脳神経外科

研究組織

主任研究者

小川 彰 (岩手医科大学 脳神経外科)

分担研究者

森 悦朗 (東北大学高次機能障害学)
峰松一夫 (国立循環器病センター内科脳血管部門)
滝 和郎 (三重大学医学部脳神経外科)
高橋 明 (東北大学神経病態制御学)
根本 繁 (自治医科大学脳血管内治療部)
宮本 享 (国立循環器病センター脳神経外科)
佐々木真理 (岩手医科大学放射線医学講座)

班研究事務局

小笠原邦昭 (岩手医科大学脳神経外科)
紺野 広 (岩手県立花巻厚生病院)
井上 敬 (岩手医科大学脳神経外科)
坂井千秋 (神戸市立中央市民病院)

登録事務局

根本 繁 (自治医科大学脳血管内治療部)
上野俊昭 (帝京大学脳神経外科)

広報委員会

内山真一郎 (東京女子医科大学神経内科)
根本 繁 (自治医科大学脳血管内治療部)
坂井信幸 (神戸市立中央市民病院脳神経外科)
上野俊昭 (帝京大学脳神経外科)

Study Design 策定委員会、中間解析委員会

森 悦朗 (東北大学高次機能障害学)
峰松一夫 (国立循環器病センター内科脳血管部門)
米田行宏 (神戸赤十字病院神経内科)

Allocation Center

木内貴弘 (東京大学医学部附属病院中央医療情報部)
根本 繁 (自治医科大学脳血管内治療部)
上野俊昭 (帝京大学脳神経外科)

術前検査標準化委員会

滝 和郎 (三重大学医学部脳神経外科)
寺田友昭 (和歌山労災病院)
前田正幸 (三重大学放射線科)
植田敏浩 (横浜市立脳血管医療センター脳神経外科)
高田達郎 (聖マリアンナ医科大学神経内科)
上野俊昭 (帝京大学脳神経外科)
中川原讓二 (中村記念病院脳神経外科)

手技の標準化委員会

高橋 明 (東北大学神経病態制御学)
瓢子敏夫 (中村記念病院脳神経外科)
坂井信幸 (神戸市立中央市民病院脳神経外科)
高田達郎 (聖マリアンナ医科大学神経内科)
松岡秀樹 (国立病院九州循環器病センター神経内科)
寺田友昭 (和歌山労災病院)
江面正幸 (東北大学神経病態制御学)

画像診断中央判定委員会

中川原讓二 (中村記念病院脳神経外科)
岡田 靖 (国立病院九州医療センター脳血管内科)
佐々木真理 (岩手医科大学放射線科)

症例報告書作成委員会

峰松一夫 (国立循環器病センター内科脳血管部門)
高田達郎 (聖マリアンナ医科大学神経内科)
高橋 明 (東北大学神経病態制御学)
瓢子敏夫 (中村記念病院脳神経外科)
坂井信幸 (神戸市立中央市民病院脳神経外科)
松岡秀樹 (国立病院九州循環器病センター神経内科)
寺田友昭 (和歌山労災病院)
江面正幸 (東北大学神経病態制御学)

佐藤浩一 (徳島大学脳神経外科)

プロトコール遵守監視委員会

橋本信夫 (京都大学脳神経外科)

吉峰俊樹 (大阪大学脳神経外科)

永廣信治 (徳島大学脳神経外科)

鈴木倫保 (山口大学脳神経外科)

プロトコール遵守監視実務委員

宮本 享 (国立循環器病センター脳神経外科)

瓢子敏夫 (中村記念病院脳神経外科)

江面正幸 (東北大学神経病態制御学)

根本 繁 (自治医科大学脳血管内治療部)

宮地 茂 (名古屋大学脳神経外科)

杉田正夫 (山梨大学脳神経外科)

寺田友昭 (和歌山労災病院)

坂井信幸 (神戸市立中央市民病院脳神経外科)

杉生憲志 (岡山大学脳神経外科)

佐藤浩一 (徳島大学脳神経外科)

兵頭明夫 (琉球大学脳神経外科)

先頭に戻る

安全監視委員会

山口武典 (国立循環器病センター名誉総長)

山田和雄 (名古屋市立大学脳神経外科)

内山真一郎 (東京女子医科大学神経内科)

松本昌泰 (広島大学医歯薬学総合研究科脳神経内科学)

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法および結果

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

1) 静注・動注併用療法

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

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

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

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

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

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

2)機械的塞栓除去併用療法

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

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

A) 超音波

A-1) TCD の併用

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

A-2) 低周波超音波の併用

Transcranial Low-Frequency

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

B) 塞栓除去デバイスの併用 (MERC1, MultiMERC1)

選択的線溶療法に加えて、マイクロガイドワイヤー、マイクロカテーテルやバルーンカテーテルなどが、塞栓子や血栓を積極的に破碎する補助的な方法として用いられてきた。更に、脳血管内治療のためのデバイスの進歩に伴って、塞栓部位から血栓を除去するデバイス (clot retriever) が臨床応用されるようになった。MERC1 (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) は MERC1 retriever を用いた急性期脳虚血に対するトライアルである (前向き、シングルアーム、多施設) [9, 10]。MERC1 retriever は超弾性合金製の螺旋状のチップ (径が 2.8-1.1mm の 5 つのループ) を遠位端に持つワイヤーである。

MERC1 研究は partI (55 例)、partII (96 例) からなり、対象は NIHSS が 8 以上で、