

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

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

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

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

C. 考察

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

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

しいデバイスの開発とその臨床応用に注目していききたい。

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

D. 結論

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

分担研究者 滝 和郎 三重大学 医学部 脳神経外科学 教授

研究要旨

局所線溶療法の術前検査の標準化および超急性期脳梗塞に関する後ろ向き調査研究

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する血栓用溶解剤を用いた動注法による局所線溶療法の有用性に関し、本邦における超急性期線溶療法と一般的治療法を対照として多施設共同大規模ランダム化比較試験を行ってきた。線溶療法の適応基準の標準化を担当し、前向きランダム化比較研究を行ってきたが、平成 17 年 10 月の t-PA 静注療法の薬事承認により安全監視委員会からの中止勧告を受け、残りの研究期間で超急性期脳梗塞の実態と成績を明らかにすることを目的に後ろ向き調査研究(MELT Japan II)を行う。

B. 研究方法

アンケート結果をもとに、本邦における超急性期線溶療法の各種検査機器の種別、機能、精度を把握し、術前検査の種別とその検査基準について策定し前向き比較研究を行った。続いて平成 17 年 10 月(t-PA 静注療法承認)ー平成 18 年 10 月の期間に、発症 6 時間以内に来院した全ての急性期閉塞性脳血管障害患者を対象とし、t-PA 療法・その他の内科的治療・バイパス術や血栓溶解を含む外科的治療などの実態調査と 3 ヶ月

後の結果および有害事象の発生頻度などを Case record として集計する。

(倫理面への配慮)

個人情報の提出はないが、その漏洩が生じないよう最大限の配慮を行う。

C. 研究結果

「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験」を行うための、術前検査の標準化を行った。画像所見においての虚血変化については厳密な撮影条件を満たした CT 検査での評価とした。適応として「まったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化(島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値の僅かな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認めるもの」とした。神経学的評価基準としては、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)を用いた第三者評価とした。適応として NIHSS が 5 点以上で 22 点以下とした。血液・生化学検査においても、一般的治療および線溶療法の双方において治療上必要な項目を選定し、基準値を各々で設定することにより合併症を予防することを第一とした。平成 17 年 10 月までの比較研究の結果は公開済みである。

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

D. 考察

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

E. 結論

本邦での超急性期局所線溶療法に関する、質の高い多施設共同ランダム化試験の実施が可能となり、本邦発の EBM を確立するた

めの術前検査の標準化を行うことが出来た。また MELT Japan II の調査結果から、t-PA の適応などの見直しが急務と考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表:なし

2. 学会発表:なし(ただし、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験 (MELT-Japan)」のホームページには研究者向けページにて術前検査のプロトコールを公開済みである)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし

2. 実用新案登録:なし

3. その他:なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

(分担)研究報告書

「超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験」

分担研究者 根本 繁

研究要旨 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法 of 臨床研究が、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験として実施され、組織プラスミノゲンアクティベーター静脈内投与法認可にともない終了となったが、この間症例割付が統計的に問題なく遂行されていたか、割付に関して検証を行った。その結果、症例登録後の割付はバイアスを効率よく排除し、Allocation center での盲人化、無作為化割付が順調に実施され、統計学的にも問題ないことが判明した。

A. 研究目的

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法 of 臨床研究が終了し、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験とし、症例割付に問題がなかったか調査した。

B. 研究方法

大学医療情報ネットワークの on-line ネットワークで割付けを行い、この割付に従って実施された治療の結果を、治療群、対照群の間で、症例数、性別、年齢、神経学的所見(NIHSS)、CT所見、閉塞部位について、治療群と対照群とを比較検討した。

C. 研究結果

症例の割付については、統計的に問題なく実施されていた。

平成17年10月までに本登録された114例のうち、治療群57例、対照群57例であり、各群で性別、年齢、発症時神経学的症候、心原性塞栓症例数で差は認められなかった。発症から搬送までの時間は治療群がやや短く、血圧は治療群がやや高い傾向が認められたが、両群の有意のバイアスとはなかった。

E. 結論

本研究で導入された大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation centerによる多施設共同ランダム化比較試験はレベル1に相当する臨床研究として遂行され、統計学的に有意な研究が遂行された。

G. 研究発表

1. 論文発表

根本 繁: 脳梗塞急性期. 血栓症ナビゲーター(池田康夫監修)pp 236-237 メディカルレビュー社 2006

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

2. 学会発表

根本 繁: 脳血管内治療の現状と問題点. 第12回大阪脳血管内治療研究会 2006年2月9日大阪

根本 繁: 脳血管内治療の現状と問題点. 第6回大分急性期脳卒中研究会 2006年2月24日大分

根本 繁: 虚血性病変に対する血管内治療の問題点. 第99回日本脳神経外科学会関東地方会 2006年4月22日東京

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

D. 考察

本研究終了時点の結果から、大学医療情報ネット
ワークの on-line ネットワークで割付けが十分に
機能しており、臨床研究における無作為割付に有
用であることが証明された。

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験
分担研究報告書

超急性期虚血性脳血管障害へのアルテプラーゼ静注療法
(認可後 1 年間の治療成績)
分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター 内科脳血管部門

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

A. 研究目的・方法

2002 年より 2003 年にかけて, 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラーゼ静注療法のオープン試験(第Ⅲ相試験, J-ACT)¹⁾が行われ, 2005 年 10 月に厚生労働省の適応拡大承認を得た.

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

今回我々は, 当施設において超急性期虚血性脳血管障害に対応した救急診

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

神経症候を有し, 発症 3 時間以内に

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 参考文献

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

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

- 3) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.

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

G. 健康危険情報

特に問題となる健康危険情報はなかった。

H. 研究発表

1. 論文発表

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

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

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

分担研究者 宮本 享 国立循環器病センター脳神経外科部長

研究要旨 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験 (MELT Japan) の精度を高めるために、研究外での意図的な線溶療法の実施、プロトコル違反の有無について監査した。その結果、数施設において本研究について倫理委員会の認可が得られていないものの、重大なプロトコル違反はなくプロトコルは遵守されていると判断された。

A. 研究目的

研究施設に対するアンケート調査および訪問査察を行い、プロトコル遵守の実態を把握し、本研究事業の精度を高めることを目的とした。更に、リアルタイムにRCT実施に伴う各種バイアスを検証し、安全性に関する評価・監視を行い、研究継続の可否を判断した。

B. 研究方法

施設訪問による査察を行い、未だ倫理委員会の審議が未完了ないしこれまで仮登録もない施設を対象とし、以下の項目を確認した。

1. 倫理委員会の審議が終了していない理由
2. これまで仮登録が 1 例もない理由
3. 平成 14 年 1 月の本研究登録開始後の研究外での中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法施行の有無

更に、登録症例の end point を評価した。

C. 研究結果

昨年度の報告以降、変化はなかったのでこれまでの経過を再度記す。倫理委員会審議未終了施設のうち審議再申請中及び倫理委員会の設置拒否が各 1 施設、未申請が 3 施設であり、4 施設で本研究への参加が倫理委員会で却下されていた。このうち、5 施設から本研

究からの脱退の申し出があった。

更に倫理委員会審議終了後に未だ仮登録のない 7 施設が訪問査察されたが、研究期間中に登録可能症例は存在しなかった。

D. 考察

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

施設訪問査察を行った結果、プロトコルの著しい逸脱はなかった。

E. 結論

今年度にプロトコルの著しい逸脱症例はなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験
分担研究報告書

急性期脳梗塞における頭部 CT 検査の標準化に関する研究

分担研究者 佐々木 真理 岩手医科大学放射線医学講座講師

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

そこで、現在最も客観的で再現性の高い

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

B: 研究方法

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

MELT-Japan 基準は、“CT でまったく変化を認めないか、シルビウス裂に限局する軽微な虚血変化”とし、early CT signs が皮質領域に及んでいるものは治療非適応とした。画像判定は判定委員 3 名が別個にブラインドで行い、判定が異なっている場合は合議で判定した。

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

P, I, IC, M1, M2, M3, M4, M5, M6)のうち early CT signs が認められる区域を減点法で採点するものとした。画像判定は放射線科医 3 名が別個にブラインドで行い、判定が異なっている場合は合議で判定した。

(倫理面への配慮)

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

C: 研究結果

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

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

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

D. 考察

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

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

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

今回用いた MELT-Japan 基準は従来の 1/3 MCA rule に比べ単純で再現性・客観性が高く、本研究の推進に重要な役割を果たしたと考えられる。このような頭部単純 CT の標準化は世界でも前例がなく、今後の急性期医療や臨床研究のモデルとなるものと思われる。今後 MRI を用いた局所線溶療法の臨床試験が企画された場合も、本研究のノウハウは拡散異常域の範囲判定に応用可能であり、質の高いエビデンスの創出に貢献することが期待される。

E. 結論

本研究班で用いた early CT signs 範囲判定の MELT-Japan 基準は ASPECTS との整合性が高く、簡便で客観性・再現性の高い優れた指標であったことが明らかとなった。本研究班において推進された画像検査の標準化は治療成績の向上に大いに寄与することができたと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 佐々木真理: 脳梗塞の急性期血行再建療法の現状－画像診断より見た適応－。脳と循環 11(3):199-202, 2006

2. 学会発表

1) 佐々木真理: 脳神経領域の MDCT の課題と展望。Beat to Beat Symposium 2007 大阪 2/3/07

2) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の CT, MRI 検査の標準化の意義。第 30 回日本脳神経 CI 学会。大阪 2/2/07

3) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断の意義と課題: 標準化の必要性。第 5 回兵庫ブレインアタックカンファレンス 神戸 12/2/06

4) Sasaki M, et al: Standardization of CT and MR imaging in acute ischemic stroke: techniques and applications in clinical practice and multicenter trials. RSNA2006

Chicago 11/25/06

5) Sasaki M: MDCT in the initial evaluation of acute stroke. 6th International Symposium on Multidetector-row CT. Tokyo 11/18/06

6) 佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断の現状と展望－標準化の必要性－。第 9 回ニューロイメージング実道 松江 10/7/06

7) 佐々木真理、他: 急性期脳梗塞における拡散強調画像の標準化。第 34 回日本磁気共鳴医学会 筑波 9/14/06

8) 佐々木真理: 急性期脳梗塞画像診断の update。第 25 回 Mt. Fuji Workshop on CVD 札幌 8/26/06

9) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断－最近の進歩－。第 16 回脳卒中夏のセミナー－阿蘇カンファレンス－。阿蘇 6/25/06

10) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の MRI－標準化の必要性－。第 3 回長崎 CVD フォーラム 長崎 6/23/06

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Randomized Trial of Intra-arterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke: The MELT Japan

Akira Ogawa, MD; Etsuro Mori, MD; Kazuo Minematsu, MD; Waro Taki, MD; Akira Takahashi, MD; Shigeru Nemoto, MD; Susumu Miyamoto, MD; Makoto Sasaki, MD; Takashi Inoue, MD for The MELT Japan Study Group

Iwate Medical University School of Medicine (AO, MS, TI), Tohoku University Graduate School of Medicine (EM, AT), National Cardiovascular Center (KM), Mie University Graduate School of Medicine (WT), Jichi Medical University School of Medicine (SN), and Kyoto University Graduate School of Medicine (SM)

All correspondence to:

Takashi Inoue, MD

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505 Japan

Telephone: +81-19-651-5111 (ext. 6605)

Fax: +81-19-625-8799

Email: ta-inoue@ja2.so-net.ne.jp

Abstract

Background and Purpose: Intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) benefits patients within 3 hours of stroke. However, many patients present later after stroke onset. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan (MELT-Japan) was organized to determine the safety and clinical efficacy of intra-arterial infusion of urokinase (UK) in patients with stroke within 6 hours of onset.

Methods: Patients with ischemic stroke presenting within 6 hours of onset and displaying occlusions of the M1 or M2 portion of the middle cerebral artery on carotid angiography were randomized to the UK or control groups. Clinical outcome was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale (mRS), and Barthel Index.

Results: The Safety Monitoring Committee recommended stopping the trial after approval of intravenous infusion of rt-PA in Japan. A total of 114 patients underwent randomization, 57 patients in each group. Background characteristics were comparable between the two groups. For the primary endpoint, there was a non-significant increase of good outcome (mRS 0 to 2) at 90 days (10.5 %, $p=0.345$). However, excellent functional outcome (mRS 0-1) at 90 days was more frequent in the UK group than in the control group (42.1% and 22.8%, $p=0.045$). The 90-day cumulative mortality was 5.3% in the UK group and 3.5% in the control group (not significant), and intracerebral hemorrhage within 24 hours of treatment occurred in 9% and 2%, respectively (not significant).

Conclusions: Intra-arterial fibrinolysis is beneficial for patients with stroke caused by MC artery occlusion within 6 hours of onset, although it needs reservation as the trial was aborted prematurely and the primary end point did not reach at the statistical significance.

Introduction

Embolic occlusion of the middle cerebral (MC) artery is one of the most clinically severe types of stroke,¹ resulting in either death or severe neurological deficit. Intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) within 3 hours from the onset of symptoms has recently been approved in Japan on the basis of evidence suggesting clinical benefits.^{2,3} However, many patients only present more than 3 hours after stroke onset, so alternative treatments are needed.⁴ Direct intra-arterial delivery of fibrinolytic agents is reportedly more effectively recanalize major symptomatic cerebral arterial occlusions than intravenous delivery.⁵ A number of uncontrolled, nonrandomized case series have demonstrated the benefit of local intra-arterial fibrinolysis in the treatment of acute ischemic stroke,⁶⁻¹² and a randomized controlled trial, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II study, demonstrated the clinical efficacy of intra-arterial fibrinolysis in patients with acute stroke caused by MC artery occlusion at less than 6 hours' duration.¹³ Intra-arterial thrombolytic therapy may be beneficial for patients with ischemic stroke beyond 3-hour time window, while randomized trials have failed to show any overall benefit for intravenous thrombolytic therapy initiated within 6 hours of stroke onset.^{14,15} In a multicenter randomized controlled trial, MC Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan, we examined the safety and efficacy of intra-arterial infusion of urokinase (UK) in patients with symptomatic MC artery occlusion of less than 6 hours' duration.

Subjects and Methods

The trial was conducted between January 2002 and October 2005 at 56 centers in Japan (see Supplement) under the good clinical practice regulations. The protocol was approved by all institutional review boards. An independent review committee monitored the study for safety.

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria were: new onset of focal neurological signs in the MC artery distribution allowing randomization and initiation of treatment within 6 hours from the onset of symptoms; minimum National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 5, except for immediate improvement before initiation of treatment; no or only subtle early ischemic signs in the insular cortex, frontal and temporal opercula, or lenticular nuclei on initial computed tomography (CT) allowing initiation of treatment within 2 hours of CT; and age 20 to 75 years old.

The clinical exclusion criteria were: coma; NIHSS score >22; seizure at stroke onset; disability of modified Rankin Scale (mRS) score of >2; presumed fat embolus or endocarditis; and complication of other diagnostic angiography. Patients with high risk of hemorrhagic complication were also excluded, based on the following: platelet count <100,000/mm³; heparinization within 48 hours (exceeding the normal range of the local institute or >1.5 fold of pre-administration level);

warfarinization with an international normalized ratio >1.7; post-administration status of other fibrinolytic agents, sodium ozagrel, argatroban or urokinase; surgery or parturition within 30 days; serious trauma except to the head within 30 days; history of gastrointestinal hemorrhage; uncompressible status after arterial or lumbar puncture; history of stroke (excluding transient ischemic attack) within the previous 3 months; history of serious head trauma or intracranial hemorrhage at any time; intracranial neoplasm; and uncompensated hypertension (blood pressure >180/100 mm Hg). CT exclusion criteria were: evidence of any hemorrhage; presence of an intracranial tumor; and presumed presence of an aneurysm, arteriovenous malformation, or venous thrombus.

Eligible patients were allocated to the Central Randomization Center via internet for preregistration. Patients who provided informed consent then underwent diagnostic cerebral angiography of the symptomatic carotid artery territory. Angiographic inclusion criteria were complete occlusion of either the horizontal M1 segment or the M2 division of the MC artery. Angiographical exclusion criteria were the presence of occlusion in arteries other than the MC artery, the presence of moyamoya vessels or arterial dissection, severe stenosis at the proximal portion of the occluded site, and the presence of cerebral aneurysm. Included patients were allocated to the Central Randomization Center via internet and randomized to receive either intra-arterial UK infusion (UK group) or conventional treatment (Control group).

Intervention and Evaluation

Intra-arterial infusion of UK (12,000 IU over 5 minutes) was performed and repeated until the total dose reached 600,000 IU, 2 hours had passed after starting infusion, or complete recanalization was achieved. Mechanical disruption of clots was permitted only with a guidewire. No other mechanical clot removal techniques were allowed. Intravenous infusion of fibrinolytic agents was prohibited in both UK and Control groups. All patients underwent repeated angiography to assess recanalization of the M1 or M2 MC artery after intra-arterial UK infusion. All angiograms were evaluated by the Film Reading Committee, who were unaware of the clinical information, into the following treatment outcomes: no recanalization; partial recanalization under 50 %; partial recanalization 50 % and over; and complete recanalization.

Clinical outcome was assessed by physicians blinded to the treatment allocation with the NIHSS, mRS, and Barthel Index at 7, 30, and 90 days after treatment.

Symptomatic intracranial hemorrhage (ICH) was defined as CT evidence of new ICH with apparent neurological deterioration manifesting as objective signs or an increase of ≥ 4 points from the most recent NIHSS score. The study protocol required CT and NIHSS evaluations whenever neurological deterioration was identified.

Primary End Point

The primary end point was the proportion of patients with favorable outcomes (mRS score of 0 to 2) at 90 days.

Secondary End Points

The secondary end points were: the incidence of symptomatic ICH within 24 hours after starting treatment; any death within 90 days; the rate of the recanalization of MC artery; the proportion of patients achieving a NIHSS score of 0 and 1 at 24 hours, 30 days, and 90 days; the proportion of patients achieving a Barthel Index score of 95 or greater at 30 and 90 days; the proportion of the patients achieving mRS score of 0 and 1 at 30 and 90 days; and any hemorrhagic finding on CT.

Statistical Analysis

The primary and secondary clinical efficacy analyses were performed on an intention-to-treat basis. We calculated that 200 patients were required for the study to have a statistical power of 80 % to detect the difference of 20 % in good outcome between the two groups at the two-sided 0.05 level. All attributes and outcomes were compared between the two groups with the chi-square test.

Results

Patients

On October 2005, intravenous infusion of rt-PA was approved for the treatment of patients within 3 hours of onset from ischemic stroke in Japan. The Independent Monitoring Committee advised discontinuation of the trial because of ethical and scientific reasons. The Committee recommended that patients eligible for intravenous infusion of rt-PA should undergo this treatment, concluded that the modification of the inclusion criteria would cause a serious selection bias, as 77 % of patients actually arrived at hospital within 2.5 hours in present trial so far, and that the modification of the inclusion criteria would require reapproval of institutional review board in each center as well as a suspension of the trial. According to the Committee's advice, new patient enrollment to the trial was stopped on the day of the approval.

During the trial, 337 patients who fulfilled all clinical and CT inclusion criteria were preregistered for entry, of whom 115 (34.1%) patients satisfied the angiographic criteria and underwent randomization (Fig. 1). One hundred sixty-seven (50.0%) patients did not fulfill the angiographic criteria, 12 (3.6%) patients did not give consent, and 43 (12.8%) patients were excluded for other reasons. One of the 115 patients was not randomized because of a computer system error. Of the 114 randomized patients, 57 patients were allocated to the UK group and 57 patients to the control group.

The technical feasibility of completing the CT studies is illustrated in Fig. 2. CT was performed at the mean of 105 minutes from symptom onset, and randomization was made at the mean