

Fig 1：入院費用における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較

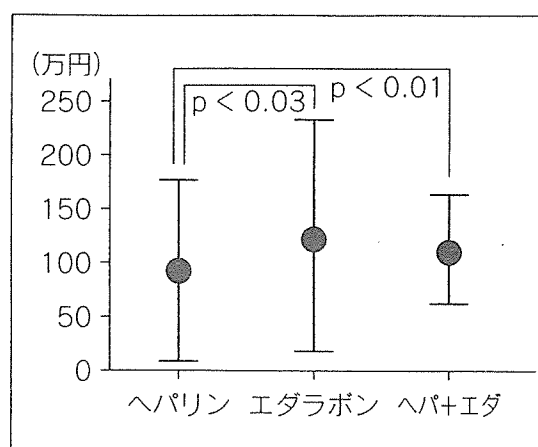


Fig 2：入院費用における非線溶療法群内の使用薬剤別比較

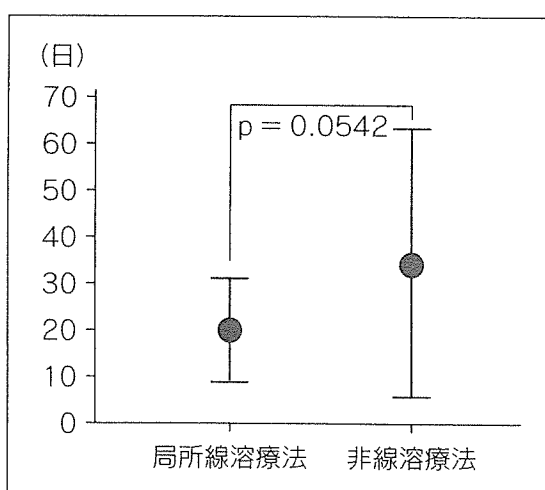


Fig 3：入院日数における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較

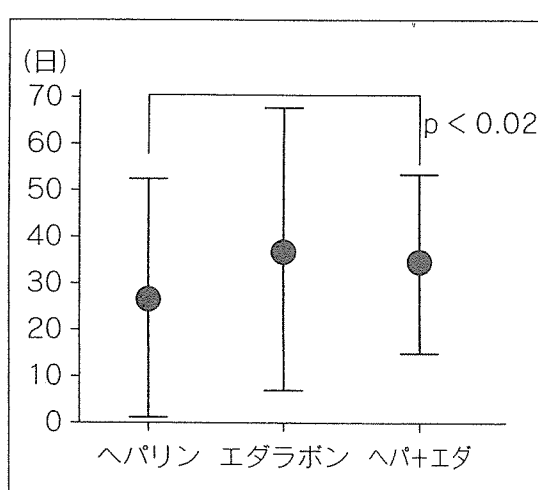


Fig 4：入院日数における非線溶療法群内の使用薬剤別比較

81例であった。経動脈的局所線溶療法群における発症から治療までの時間はTable 2の通りであり、全例6時間以内であった。減圧術は非線溶療法群の4例に、発症2～4日の何れかに行われていた。非線溶療法群の高浸透圧利尿剤以外の使用薬剤はヘパリン単独25例(31%)、エダラボン単独39例(48%)、両者併用17例(21%)であった。また、非線溶療法群の使用薬剤別の治療開始前意識レベルはヘパリン単独でJCS 0-I桁が20例(80%)、JCS II-III桁が5例(20%)、エダラボン単独でJCS 0-I桁が26例(67%)、JCS II-III桁が13例(33%)、両者併用でJCS 0-I桁が9例(53%)、JCS II-III桁が8例(47%)であった。

#### 治療成績

経動脈的局所線溶療法群における血行再開の程度は完全再開通4例(21%)、部分再開通11例(58%)、非再開通4例(21%)であった。出血性梗塞の頻度は経動脈的局所線溶療法群32%(6/19)、非線溶療法群5%(4/81)であった。治療開始24時間後の症状変化は経動脈的局所線溶療法群で改善11例(58%)、不変2例(11%)、悪化6例(31%)、非線溶療法群で改善34例(42%)、不変34例(42%)、悪化13例(16%)であった。治療3カ月の転帰は経動脈的局所線溶療法群でmRS 0-2が5例(26%)、mRS 3-5が14例(74%)、mRS

6が0例、非線溶療法群で mRS 0-2が36例(44%)、mRS 3-5が41例(51%)、mRS 6が4例(5%)であった。なお、mRS 0-1を good recovery、それ以外を poor recovery とすると good recovery は経動脈的局所線溶療法群では11%(2/19)、非線溶療法群では28%(23/81)であった。

非線溶療法群の使用薬剤別の治療3カ月の転帰はヘパリン単独では mRS 0-2が16例(64%)、mRS 3-5が9例(36%)、mRS 6が0例、エダラボン単独では mRS 0-2が15例(38%)、mRS 3-5が20例(52%)、mRS 6が4例(10%)、両者併用では mRS 0-2が5例(29%)、mRS 3-5が12例(71%)、mRS 6が0例であった。

減圧術を行った4例はいずれも救命されているが、3カ月の転帰は mRS で4が1例、5が3例であった。

#### 入院日数・入院費用

入院費用における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較および非線溶療法群内の使用薬剤別比較を Fig 1, 2 に示す。経動脈的局所線溶療法群は非線溶療法群に比し、有意に入院費用が高かった。使用薬剤別比較ではエダラボン単独あるいはエダラボン併用がヘパリン単独に比し有意に入院費用が高かった。

入院日数における経動脈的局所線溶療法群と非線溶療法群との比較および非線溶療法群内の使用薬剤別比較を Fig 3, 4 に示す。経動脈的局所線溶療法群は非線溶療法群に比し入院日数が短い傾向にあったが、有意差はなかった。一方、エダラボン併用はヘパリン単独に比し有意に入院日数が長かった。

## 考 察

脳塞栓症に対する根本的な治療は脳組織が虚血による不可逆的損傷を受ける前に血流を再開することである。この概念に基づいた治療法が急性期線溶療法である。1999年に発表された北米の PROACT-II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism-II) 臨床試験は、発症6時間以内の中大脳動脈脳塞栓閉塞に対する prourokinase を用いた経動脈的局所線溶療法をヘパリン投与のみの対照群と比較している<sup>5)</sup>。経動脈的局所線溶療法としては、唯一のランダム化対照比較試験である。その結果、経動脈的局所線溶療法で再開通率(経動脈的局所線溶療法群 66%対対照群 18%)が有意に高く、機能評価尺度の日常生活自立(mRS 0-2)の頻度(経動脈的局所線溶療法群 40%対対照群 25%)も経動脈的局所線溶療法群で有意に高かった。症候性頭蓋内血腫の頻度(経動脈的局所線溶療法群 10%対対照群 2%)は有意差がなかった。結論として、経動脈的局所線溶療法は有効であるとしている。一方、本邦でも2001年より MELT (MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial)-Japan が開始されている。選択基準は PROACT-II に準じているが、それに CT 所見(CT 上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)を加えている。中間解析<sup>6)</sup>では、65例が登録され32例が経動脈的局所線溶療法群に33例が対照群に割り付けられている。死亡(経動脈的局所線溶療法群 4%対対照群 8%)、症候性頭蓋内出血の頻度(経動脈的局所線溶療法群 12%対対照群 4%)は両群間で有意ではなかった。Primary end point である日常生活自立(mRS 0-2)は経動脈的局所線溶療法群 46%対対照群 31%で前者に多い傾向を示したが、有意ではなかった。Secondary end point である障害なし(mRS

0-1)は経動脈的局所線溶療法群 39%対対照群 21%で前者に有意に ( $p = 0.03$ ) 多かった。本邦における経動脈的局所線溶療法の有効性の有無に関しては MELT-Japan の最終結果を待ちたい。

一方、本研究で示されたように線溶療法の対象となる脳塞栓症例は、発症 6 時間以内に来院した症例に限っても全体の 1/4 程度しかない。多くの脳塞栓症例は根本的な治療ができず、非線溶薬物療法となる。意識障害あるいは神経症候が軽度の症例においては再発予防が治療の目的となり、ヘパリンが以前より用いられている<sup>7)</sup>。本研究においても JCS 0-I 桁の症例の約 80%でヘパリンが単独で用いられていた。これに対し JCS II-III 桁の重症例においては高浸透圧利尿剤以外にエダラボンが使用されていた。エダラボンは free radical scavenger で強い抗浮腫作用があり、mass effect を伴う脳塞栓による重症脳梗塞の生命予後を改善する効果がある<sup>8)</sup>。虚血性脳浮腫による mass effect に対する薬物療法が無効な症例に対しての減圧術は生命予後は改善するが機能予後は改善しないとの報告がある<sup>9)</sup>。本研究においてもいずれも 3 カ月後の転帰は mRS で 4 あるいは 5 と不良であった。

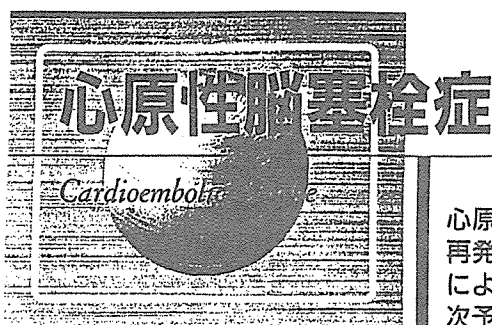
以上のことより現段階では以下のように結論する。

中大脳動脈塞栓症において、

- 1) 経動脈的局所線溶療法の有効性の有無に関しては MELT-Japan の最終結果を待ちたい。
- 2) 経動脈的局所線溶療法の適応以外の症例では、軽症例は再発予防のためのヘパリンの投与、重症例では生命予後改善のためのエダラボンの投与を行う。

## 文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Stroke **21** : 637 - 676, 1990
- 2) 篠原幸人：脳血管障害の病型分類。東儀英夫編；医学のあゆみ別冊脳血管障害。2001, pp3 - 6
- 3) 藤島正敏：脳血管障害の疫学。東儀英夫編；医学のあゆみ別冊脳血管障害。2001, pp7 - 11
- 4) 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
- 5) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. JAMA **282** : 2003 - 2011, 1999
- 6) 小川 彰：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。超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験。厚生労働科学研究費補助金報告，2004
- 7) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン。篠原幸人，吉本高志，福内靖男，石神重信編。2004
- 8) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group : Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis **15** : 222 - 229, 2003
- 9) Foerch C, Lang JM, Krause J, et al : Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. J Neurosurg **101** : 248 - 254, 2004



心原性脳塞栓症は虚血性脳血管障害全体の21~27%を占める。再発率が高く、転帰不良例も多い。人口高齢化に伴いNVAFによる本症の増加が懸念される。今後超急性期治療や一次・二次予防戦略の発展が期待される。

## 概念

心原性脳塞栓症は米国NINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)脳卒中分類第Ⅲ版の脳梗塞臨床カテゴリーのひとつであり、心臓内(左心系、とくに左房、左心耳)に形成された血栓などによる脳塞栓症と定義される。これには奇異性脳塞栓症も含まれる。わが国の全国多施設共同前向き登録調査J-MUSIC(Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration)<sup>1)</sup>では、虚血性脳血管障害全体の21.8%、またJSSRS(Japan Standard Stroke Registry Study)<sup>2)</sup>では26.6%を占めた。高齢者層ほどその割合が高く、75歳以上では全体の33.9%を占めた。

## 発症メカニズム・病態

心原性脳塞栓症の原因となりうる疾患、すなわち塞栓源となる心疾患で頻度が高いのは、非弁膜症性心房細動(NVAF)、弁膜症(僧帽弁または大動脈弁)、急性心筋梗塞、人工弁などである。NVAFは最も高頻度であり、JSSRSでは56%を占めた<sup>2)</sup>。心原性脳塞栓症のうちNVAFを原因とする頻度は、図に示すように加齢とともに急上昇した。上記の心疾患により心臓内で血流がうっ滞し、さらに脱水、心内膜損傷、心不全、感染症などが加わり、凝固系が活性化することでフィブリン主体の血栓が形成される。それが栓子となり頭蓋内へ流入し、脳塞栓症を生じる。静脈・右心系からの血栓がシャント性心疾患(卵円孔開存や心房中隔欠損症など)を介し脳塞栓症を生じることもある(奇異性脳塞栓症)。

本症の臨床像は、ほかのタイプの脳梗塞と比べ梗塞巣が広汎で、高度脳浮腫や出血性脳梗塞を伴いやすく、再発率が高く、転帰不良例も多い<sup>3)</sup>。

## 診断・治療との関連

本症は、突発完成型発症(例外あり)、塞栓源となりうる心疾患の存在、ほかの脳卒中の原因病変の欠除、多血管領域にまたがる脳梗塞または他臓器塞栓の既往・併発などが特徴としてあげられる。これらの臨床的特徴にCT、MRI所見、脳血管造影やMRA所見を加味して診断される。

治療は、早期から抗脳浮腫薬を使用し、70歳未満で梗塞巣が広汎でなければ早期からヘパリン持続静注(1.0~2.0万単位/日)を行う。慢性期には、原則としてワルファリンによる経口抗凝固療法へ切り替える。至適用量はPT-INR 2.0~3.0であるが、わが国の70歳以上の高齢者NVAF症例ではPT-INR 2.0前後(1.6~2.6)が望ましい。

## 現在のトピックス

(1)脳梗塞超急性期治療として血栓溶解療法がある。1995年NINDS rt-PA Stroke Studyにおいて、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対する組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)静注

### 用語解説——奇異性脳塞栓症

静脈・右心系からの血栓が右左シャント(卵円孔開存や肺動静脈瘻など)を介し動脈系に流入し、脳塞栓症をきたすもの。

### 用語解説——出血性脳梗塞

脳梗塞内に発生する二次性出血のこと。一定時間後の栓子の自然溶解・再開通は梗塞巣内への出血をきたし、症状の悪化を伴うこともある。

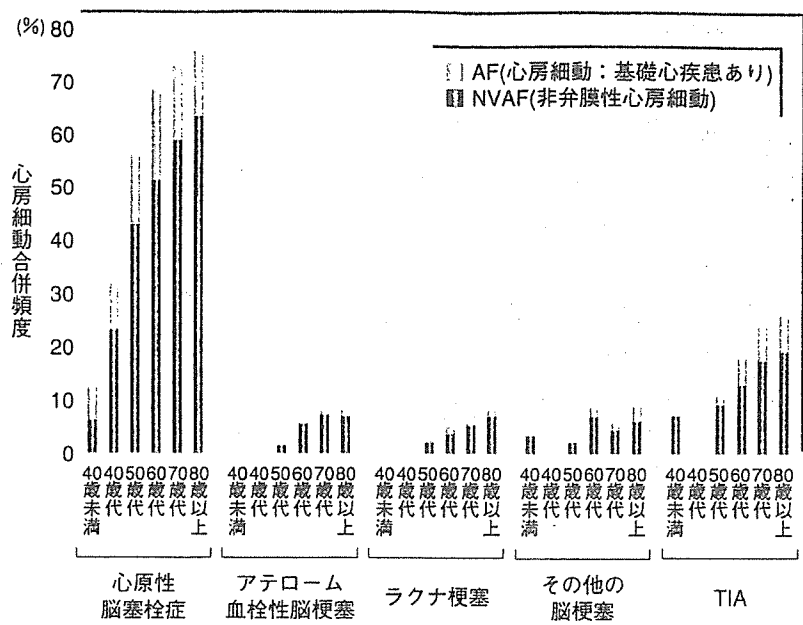


図 病型別、年齢層別の心房細動合併頻度  
 一過性脳虚血発作の高齢者層を除けば、ほかの病型の NVAf 合併頻度は 10% を超えない。  
 NVAf と心原性脳塞栓症との密接な関係が明らかである。 (文献 2 より引用)

療法の有効性が示された<sup>4)</sup>。1996 年米国で承認され、現在では世界 40 カ国で承認されている。本治療法はわが国では未承認であるが、現在承認申請中である。心原性脳塞栓症はその好適疾患と考えられている。

(2)米国を除く国際共同研究(日本も参加)SPORTIF III、米国で二重盲検試験として実施された SPORTIF V において、経口内服薬キシメラガトラン(ximelagatran)がワルファリン代替薬となりうることを示唆された。詳細は別項(「SPORTIF III」)参照。

## 今後の展望

1. 予防対策の徹底  
 いまだわが国では、心原性脳塞栓症予防を目的とした抗血栓療法、とくに抗凝固療法の実施率は低い。多くの施設、開業医の取り組みが必要とされる。
2. 超急性期の迅速診断、診断基準  
 t-PA が承認された場合、本治療をより安全に行うには、今まで以上に迅速かつ正確な虚血性脳血管障害超急性期診断が求められる。これを可能にする技術と、精度の高い臨床診断基準を確立する必要がある。
3. 超急性期治療法の開発  
 t-PA 静注療法はこれまでのところ発症 3 時間以内が適応であることから、現在さらに発症 3~6 時間経過した症例での治療法が課題となっている。局所動注血栓溶解療法は、proUK を用いた PROACT-II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism-II) で有効性が示唆され、UK を用いた MELT-Japan (MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan) が進行中である。一方、血管内治療による閉塞血管からの血栓除去術 MERCI-1 (a phase I study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)<sup>5)</sup> の成績が報告され、今後の発展が注目されている。
4. 症候性頭蓋内出血の予知と回避  
 本症の急性期は症候性頭蓋内出血が高頻度である。そのリスク評価とこれを回避、予防、軽減させる方法の開発は、きわめて重要である(とくに t-PA 静注療法時)。
5. 急性期再発防止対策  
 本症の急性期再発防止として抗凝固療法(おもにヘパリン)が実施されているが、エビデンスに乏しく、否定的見解も多い。急性期再発防止の至適抗血栓療法の追求が必要である。

**References**

- 1) Kimura K et al : *Cerebrovasc Dis* 18 : 47-56, 2004
- 2) 小林祥泰(編) : 脳卒中データベース, 2003, p16-17
- 3) 峰松一夫ほか : 心原性脳塞栓症, 2003, p78-85
- 4) NINDS rt-PA Stroke Study Group : *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
- 5) Gobin YP et al : *Stroke* 35 : 2848-2854, 2004

**関連事項**

ヘパリン ▶▶	222 頁
ワルファリン ▶▶	226 頁
t-PA/ウロキナーゼ/その他の線溶系薬 ▶▶	230 頁
心房細動 ▶▶	244 頁
SPORTIF III ▶▶	278 頁

# 7 線溶療法

## A. 線溶療法の原理

### 1. 血栓による動脈閉塞と線溶(血栓溶解)療法

動脈硬化性病変などに生じた病的血栓により、局所での動脈閉塞が生じる。また、静脈や心腔内に形成された病的血栓が流血中に流出し、末梢動脈に流入してこれを閉塞することもある(塞栓症)。閉塞部より末梢の組織は虚血状態に陥る。一定レベル以上の虚血が一定時間以上続けば、組織は壊死(梗塞)に陥り、重篤な機能障害や死の原因となる。

虚血発生から不可逆的な組織壊死発生までには一定時間を要する。その間に動脈閉塞を解除できれば、虚血組織は不可逆的障害を免れうる(再灌流療法)。血液線溶系の機能を応用して、動脈閉塞の原因となった病的血栓を迅速に溶解し、治療効果を得るの

が、本稿で論ずる線溶(血栓溶解)療法である。

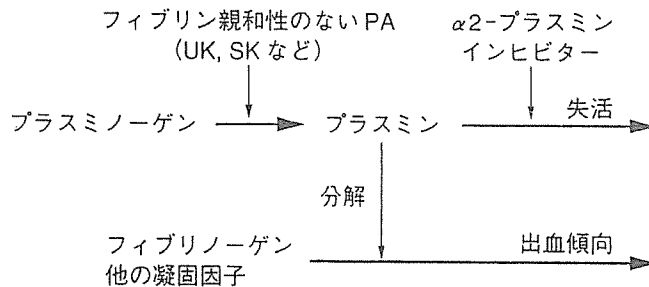
### 2. 線溶系の発現機序

線溶反応の本態は、プラスミンによるフィブリン(血栓の主要構成成分)分解である。プラスミノゲンアクチベーター(plasminogen activator; PA)は、プラスミノゲンをプラスミンに変換させる。線溶薬はPA活性を有する薬剤の総称であるが、フィブリン親和性の有無から2通りに(図6-13)、また開発年代順に3通りに分類される(表6-17)。

#### a) フィブリン親和性をもたないPA

第1世代線溶薬であるウロキナーゼ(urokinase; UK)、ストレプトキナーゼ(streptokinase; SK)はフィブリン親和性がなく、投与後直ちに流血中のプラスミンを活性化させる。プラスミンの大半は、 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$  plasmin-inhibitor;  $\alpha_2$ -

#### A. 流血中



#### B. 血栓

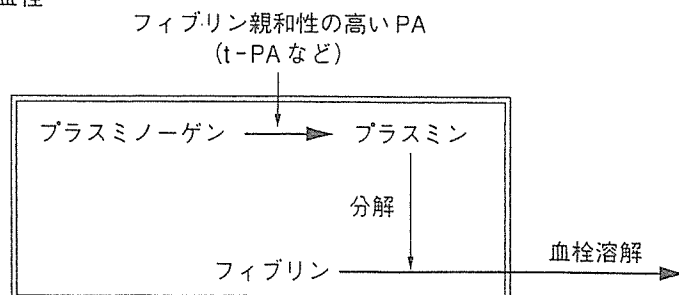


図 6-13 線溶薬の種類による作用機序の差異

- A. 流血中で酵素活性を発揮する第1世代線溶薬の場合。
- B. 血栓上で酵素活性を発揮する第2・3世代線溶薬の場合。

表 6-17 第 1～3 世代の代表的線溶薬

分類	一般名	フィブリン親和性
第 1 世代	ウロキナーゼ	×
	ストレプトキナーゼ	×
第 2 世代	pro-UK	○
	t-PA	○
	ナテプララーゼ	○
	チソキナーゼ	○
第 3 世代	改変型 t-PA	○
	モンテプララーゼ	○
	パミテプララーゼ	○

PI)により失活する。残存プラスミンは流血中の凝固因子を分解し、出血傾向の原因となる。血栓溶解効率は低い。

#### b) フィブリン親和性を有する PA

1980年代に開発された第2世代線溶薬はフィブリン親和性が高く、血栓上でプラスミンを活性化する。線溶効率は高く、出血傾向を生じにくい。組織プラスミノーゲンアクチベーター(tissue PA; t-PA)、プロウロキナーゼ(prourokinase; pro-UK)がこれに相当する。最近では、t-PA分子の一部を改変し、フィブリン親和性の強化、血中半減期の延長、血栓溶解力の強化を実現した改変型 t-PA(第3世代線溶薬)が臨床応用されている。

くのランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)により証明され、発症早期の治療法として確立した<sup>3-5)</sup>。すなわち、速やかな線溶療法(6時間以内、おそらく12時間以上でも)が急性心筋梗塞例の死亡率を有意に減少させること、しかしながら脳卒中、頭蓋内出血、重大な出血も生じやすくなることが示された。迅速な治療開始が本質的に重要であり、線溶薬の種類(例: SK 対 t-PA)による治療効果の差異は明確でない。

線溶薬投与方法には、冠動脈内投与方法と静注法がある。初期には前者が主流であったが、種々の理由により最近では静注法が一般的である。表 6-18 にわが国の線溶療法のガイドライン・禁忌事項を、表 6-19 に具体的処方を示す<sup>6)</sup>。

一方、カテーテルを用いた経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI)の有効性を示す RCT も相次いだ。PCI は、線溶療法を事前に行わない primary PCI と、これを先行させる sequential PCI とに分けられる。表 6-20 に、線溶療法(静注)と primary PCI との差異を整理した。両者の優劣については結論が出ていないが<sup>7,8)</sup>、治療開始までの時間、国土の広さ、発症率の高さなどから、米国では「再灌流療法の第一選択は線溶療法」とされている。一方わが国では、primary PCI を第一選択としている施設が多い。Sequential PCI は、当初の検討で無効もしくは有害とされてきたが、最近見直されつつある。

## B. 急性心筋梗塞

### ■ 1. 急性心筋梗塞の原因

急性心筋梗塞の原因については、過去に激しい論争がなされた。1990年代初頭、大半は冠動脈粥腫の破裂とこれに引き続く血栓形成が原因であることが認識されるようになった。不安定狭心症、心臓突然死の大半も同じ機序で発生することから、これらを一括した急性冠症候群(acute coronary syndrome; ACS)という病態概念が提唱され、臨床現場に定着している<sup>1,2)</sup>。

### ■ 2. 再灌流療法と線溶療法

急性心筋梗塞に対する線溶療法は1970年代後半より試みられてきた。1986年以後、その有効性が多

表 6-18 急性心筋梗塞に対する線溶療法の適応と禁忌(文献 6)

1. 適 応
Class I (広く認められる適応)
ST 上昇(連続する 2 つ以上の誘導における 0.1 mV 以上の上昇)を有し、発症 12 時間以内の 75 歳未満の患者(胸痛を有する脚ブロック例も含む)
Class II a (認められる適応)
ST 上昇を有する発症 12 時間以内の 75 歳以上の患者
Class II b (効果は明らかでないが有用で、たぶん有害ではないもの)
1) ST 上昇を有する発症 12~24 時間の患者
2) 収縮期血圧 180 mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 110 mmHg 以上を有するハイリスク患者
Class III (適応外)
1) 症状の消失した発症 24 時間以上経過した ST 上昇患者
2) ST 低下例
2. 絶対的禁忌
1) 出血性脳梗塞の既往(時期を問わず)、1 年以内の脳卒中または脳血管イベント
2) 既知の頭蓋内新生物
3) 活動性内出血
4) 大動脈解離の疑診例
3. 相対的禁忌
1) 到着時におけるコントロール不良の重症高血圧(180/110 mmHg 以上)
2) 禁忌に属さない脳血管障害の既往
3) 出血性素因・抗凝固療法
4) 頭部外傷、長時間(10 分以上)の心肺蘇生法、または大手術(3 週未満)などの最近の外傷既往(2~4 週以内)
5) 圧迫困難な血管穿刺
6) 最近(2~4 週以内)の内出血
7) 線溶薬に対する過敏反応
8) 妊娠
9) 活動性消化性潰瘍
10) 重症高血圧の既往

表 6-19 冠動脈線溶療法(文献 6)

1. 冠動脈内注入用
1) UK(ウロキナーゼ) 24 万単位ずつ 10 分間で注入、最高計 96 万単位まで
2) t-PA(チソキナーゼ) 160 万単位ずつ 10 分間で注入、最高計 640 万単位まで
3) Pro-UK(ナサルプラーゼ) 1500 単位ずつ 10 分間で注入、最高計 6000 単位まで
2. 全身的静脈内投与
1) UK(ウロキナーゼ) 96 万単位を 30~60 分で点滴
2) t-PA(アルテプラーゼ) 29~43.5 万単位/kg 10% を 1~2 分で静注、残りを 60 分間で点滴
3) 改変型 t-PA(モンテプラーゼ) 2.75 万単位/kg を 2~3 分で静注 (リソナーゼ) 6.5 万単位/kg を 2~3 分で静注

## C. 虚血性脳血管障害

### 1. 超急性期治療の理論的根拠

脳血管障害の領域においても、虚血早期には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の間に乖離があり、早期血行再開によりこの領域の機能は回復しうることを示されてきた。この

可逆的虚血領域を虚血性ペナumbra (ischemic penumbra) とよぶ(図 6-14)<sup>9)</sup>。臨床例でも、早期血行再開により重篤な症候が劇的に改善することが経験される<sup>10)</sup>。

### 2. 静注線溶療法

第 1 世代線溶薬の開発された 1960~70 年代に、SK, UK を用いた臨床試験が実施されたが、症候改



表 6-20 線溶療法(静注法)と primary PCI との比較

	線溶療法(静注法)	primary PCI
難易度	低い	高い(一定の施設・術者基準を満たす必要あり)
治療開始までの時間	短い	長い
年齢制限	一般に 75 歳未満*	75 歳以上でも可能
禁忌事項	多い**	少ない
再灌流成功率	50~60%	95%前後
狭窄残存	あり	少ない
出血合併症	多い	少ない
他の重篤合併症	心破裂	冠動脈解離, 遠位塞栓

\*75 歳以上でも可能であるが, 有効性のエビデンスに乏しい(表 6-18 参照)

\*\*表 6-18 参照

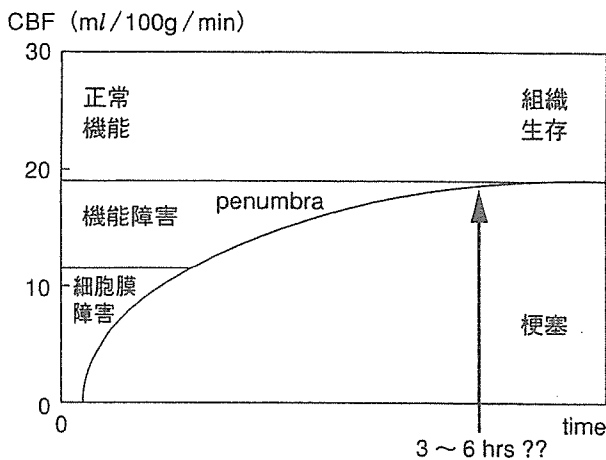


図 6-14 虚血性ペナンプラの概念

脳機能障害の生じる血流値(20 ml/100 g/min 前後)と実際に梗塞巣を生じる血流値との間には, 一定時間のギャップが存在する. このペナンプラ領域は, 早期の血流回復により不可逆的な損傷より免れうる.

表 6-21 血栓溶解療法に関する主な大規模臨床試験の概要

試験	症例数	投与開始	用量	結果	頭蓋内出血
1. t-PA 静注法*					
JTSG(日本)	98	<6 時間	20 MU	有効?	不変
NINDS(米国)	624	<3 時間	0.9 mg/kg	有効	増加
ECASS- I (欧州)	620	<6 時間	1.1 mg/kg	無効**	増加
ECASS- II (欧州)	800	<6 時間	0.9 mg/kg	無効***	増加
ATLANTIS(米国)	579	3~5 時間	0.9 mg/kg	無効	?
2. SK 静注法					
ASK(Australia)	340	<4 時間	150 万 U	有害	増加
MAST-I(Italy)	622	<6 時間	150 万 U	有害	増加
MAST-E(欧州)	270	<6 時間	150 万 U	有害	増加
3. pro-UK 局所動注法					
PROACT- II (米国)	180	<6 時間	9 mg	有効	増加

\*JTSG(日本)では duteplase, 他は alteplase 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

表 6-22 虚血性脳血管障害に対する t-PA 静注法の AHA ガイドラインの概要(文献 12 より)

1. 対象症例: 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害
2. 投与方法: rt-PA 0.9 mg/kg(最大 90 mg), 全体の 10%を急速静注, 残りを 60 分で点滴静注
3. 投与前の CT: 出血や早期広汎梗塞を疑わせる所見\*がないことを確認する
4. 除外項目
  - 1) 経口抗凝固療法中で, INR が 1.7 以上
  - 2) 過去 48 時間以内にヘパリンを使用し, APTT が延長しているもの
  - 3) 血小板数 < 10 万/mm<sup>3</sup>
  - 4) 過去 3 カ月以内の脳卒中または重症頭部外傷
  - 5) 過去 14 日以内の手術
  - 6) 治療前血圧が収縮期 > 185 mmHg, 拡張期 > 110 mmHg
  - 7) 神経症候の急速な改善
  - 8) 単独かつ軽度の神経症候(失調, 感覚障害, 構音障害, わずかな脱力)
  - 9) 頭蓋内出血の既往
  - 10) 過度の低血糖(< 50 mg/dl), 高血糖(> 400 mg/kg)
  - 11) 発症時のけいれん発作
  - 12) 過去 21 日以内の消化管または尿路系出血
  - 13) 最近の心筋梗塞
5. 集中管理, 治療の行える施設内で実施する
6. NIH Stroke Scale が 23 点以上の重症例は注意が必要である
7. 治療開始前に, 予想される効果と危険性を本人, 家族に充分伝え, 相談すること
8. 治療後 24 時間の集中管理
  - 1) 高血圧時(収縮期 > 180 mmHg, 拡張期 > 105 mmHg)には, 降圧薬の静脈投与
  - 2) 中心静脈ルート確保や動脈穿刺の制限
  - 3) t-PA 投与中および投与後 30 分間は膀胱カテーテル留置を行わない
  - 4) 治療後 24 時間以内は胃カテーテル挿入もできるだけ避ける
  - 5) 治療後 24 時間以内は抗血小板薬, 抗凝固薬などの投与を行わない
9. その他
  - 1) 治療後の神経学的悪化時には, CT により頭蓋内出血の有無を診断する
  - 2) 出血性合併症発生時は, t-PA 投与中止, 血液凝固系検査, 輸血, 外科的処置などを行う

\*脳溝の不鮮明化, 圧迫所見, 浮腫など

善は得られず, 頭蓋内出血発生は著しく高率であった。この結果より, 脳血管障害に対する線溶療法は禁忌とされるに至った。1980 年代後半に急性心筋梗塞に対する線溶療法の有効性が確認されたことから, 虚血性脳血管障害への臨床応用も再び模索され始めた。表 6-21 に, 虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法の主な RCT の概要を示す。急性心筋梗塞には有効であった SK や, 発症 3 時間以降の症例も対象とした t-PA の RCT では治療効果は証明されなかった。いずれの RCT でも, 線溶薬は症候性頭蓋内出血を 2~10 倍増加させた。唯一, NINDS rt-PA Stroke Study(以下, NINDS Study)において, 発症 3 時間以内の rt-PA 静注が発症 3 カ月目の転帰を有意に改善させた<sup>11)</sup>。

本薬は, 「唯一の急性期脳卒中治療薬」として, 米国, カナダ, EU 諸国で承認され, 関連専門医学会も, NINDS Study プロトコルに準拠した治療ガイドラインを公表している(表 6-22)<sup>12)</sup>。なお米国での市販後臨床調査では, プロトコル遵守違反が転帰の悪化要因となることが示されている<sup>13)</sup>。

### ■ 3. 局所動注法

マイクロカテーテルを用いた頭蓋内動脈局所での線溶薬投与により, 血栓溶解効率の向上, 出血性合併症の減少が期待され, 血管撮影による血栓溶解効果モニタリングも可能である。最近, 発症 6 時間以内の急性中大脳動脈閉塞症に対する pro-UK 動注の有効性が示された(表 6-21)<sup>14)</sup>。一方で, 実施可能施設が

限られ、治療開始までに時間を要することなど、心筋梗塞に対する primary PCI に類似した問題がある。

#### 図 4. わが国の現状と今後の展望

世界に先駆けた t-PA 療法に関する RCT は、わが国で実施された (JTSG, 表 6-21 参照). 試験薬 alteplase はしかし、特許権を巡る米国企業との争いに敗れ、承認申請は断念された. t-PA は、わが国では急性心筋梗塞にのみ保険承認されているため、虚血性脳血管障害への t-PA 静注は少ない. むしろ局所動注法、特に UK を用いたものが主流である (わが国の急性期脳梗塞の診療実態に関する全国調査約 17,000 登録例中の 1.6% に UK 局所動注が施行されていた)<sup>15)</sup>. 最近公表されたわが国の脳卒中治療ガイドラインでは、発症 3 時間以内の t-PA 療法がグレード A (行うよう強く勧められる) に、線溶薬局所動注法はグレード B (行うよう勧められる) に位置づけられた<sup>16)</sup>. ガイドラインと保険承認との矛盾は、大きな問題であろう.

最近、承認申請を目的とした t-PA (アルテプラゼ) の国内治験が終了した. 本治験では、投与量が少ない (0.6 mg/kg) など、若干の相違があるものの、有効性、安全性に関するデータは NINDS Study のそれとほぼ同等であった. 発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する UK 局所動注法の RCT も現在進行中である (MELT Japan, 主任研究者: 小川彰). こうした趨勢から、わが国の急性期脳血管障害の診療現場で線溶療法が本格化するのも、そう遠い将来のことではないと期待される.

#### ●文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992; 326: 242-50.
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992; 326: 310-8.
- 3) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinainell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986; 1: 397-402.
- 4) ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among

17187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2: 349-60.

- 5) Gersh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage: Results of clinical trials and the animal paradigm—paradoxical or predictable? *Circulation.* 1993; 88: 296-306.
- 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1998-1999 年度合同研究班報告). 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Jpn Circ J.* 2000; 64 (Suppl. IV): 1081-127.
- 7) Danchin N, Vaur L, Ferriers J, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the real world: one-year results from a nationwide French survey. *Circulation.* 1999; 99: 2639-44.
- 8) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003; 361: 13-20.
- 9) Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981; 12: 723-5.
- 10) 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: 157-62.
- 11) 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.
- 12) Adams HP, Brodt TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for 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: 1711-8.
- 13) 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: 1151-8.
- 14) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA.* 1999; 282: 2003-11.
- 15) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004; 13: 1-11.
- 16) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他編. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 東京: 協和企画; 2004.

〈峰松一夫〉

ずせつ けっせん しけつ けっかんがく  
図説 血栓・止血・血管学 ©  
りっせんしやうせいあつ  
血栓症制圧のために

発行 2005年9月1日 初版1刷

編著者 いちのせ あき ただ  
一瀬白帝

発行者 株式会社 中外医学社  
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電話 03-3268-2701 (代)

振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三報社印刷(株) <KO・SH>

Printed in Japan

JCLIS <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

## 血栓溶解療法 of EBM

脳卒中のなかでも、虚血性疾患である脳梗塞は、死亡率は高くないが、罹病率は高く、発症後の治療管理だけでなく予防が重要である。脳梗塞は脳血栓、脳塞栓に分けられてきたが、脳梗塞の病因から、①アテローム血栓性脳梗塞、②ラクナ梗塞、③心原性脳塞栓症、④その他の梗塞に分類されるようになった。

脳梗塞の治療では、急性期の治療と慢性期の治療とに分けられ、慢性期の治療は再発予防が主体となるが、急性期治療では、虚血症状の回復と梗塞病変拡大抑制が中心となる。急性期治療には、血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法がある。血栓溶解療法は、閉塞した血管を再開通させるという、より積極的な治療である。抗凝固療法、抗血小板療法については、さまざまな臨床研究に基づいて治療薬の選択が行われているが、血栓溶解療法では、適応決定、治療法選択についての明確な基準がなく、各施設がそれぞれ独自の経験に基づいて行っているのが現状である。

救急医療の現場では、血栓溶解療法による血行再建術で、劇的に神経症状の改善が得られる症例が経験されている。しかし症状改善が得られず、出血性合併症のために悪化する症例も経験されており、脳梗塞急性期に行われる治療がはたして患者にとって有益であるのかという疑問が投げかけられている。

各臨床医の個人的な経験による判断だけでなく、適切にデザインされた臨床研究から得られたデータに基づく、統計学的に有意な結論を客観的に判断する evidence-based medicine (EBM) の必要性が認識されるようになってきている。

### 脳血管障害における EBM

#### 有効性の評価

脳血管障害の新しい治療法が患者を治療するうえで役に立つかどうか判断するために、治療法の有効性を判定しなければならない。新しい治療法には、従来の治療法と比べて治療成績が優れているという研究結果をださなくてはならない。この研究結果が信用に値するものであるかどうかは、研究のデザイン、結果判定、分析が重要である。すなわち、その結果が妥当なものであると客観的に評価される必要がある。新しい治療法の有効性を立証するには、新しい治療群が対照群あるいは標準的治療群と比較して有効であるか、少なくとも同等の有効性が証明されなければならない。

#### 臨床研究におけるバイアス

結果やその解釈に影響を及ぼすバイアスは臨床研究の各段階で生じる。以下にその主なものを示す。

#### 診断バイアス

発症時の神経学的所見、CT スキャン画像診断での初期脳梗塞所見や血管撮影所見について正確な評価が下せない、適応症例を誤ることになる。たとえば、CT スキャンの解像度が悪いために脳梗塞初期変化を見落としたり、また、撮像条件が同一の CT 画像であっても診断する医師によって判定が異なると、診断、適応を誤ることになる。診断時の判定法を標準化させることにより、脳梗塞急性期の初期虚血変化を判定する際のバイアス (diagnostic bias) を回避することが可能である。

## ■ 選択バイアス

治療群と対照群で、患者の年齢構成、重症度などの分布が異なっていると、正確な治療成績評価が困難となる。そのため治療群と対照群に振り分ける際に生じる選択バイアス(selection bias)は、無作為化して割り付けすることにより対処する。

## ■ 実行バイアス

治療群に割り付けられた場合に、治療手技がガイドラインどおりに遂行されるかどうかで、実行バイアス(performance bias)が生じる。プロトコル以外の治療を行うこともこれに含まれる。術後管理でも同一の管理が必要である。こうした治療手技には標準化が必要となる。

## ■ 検出バイアス

治療結果を判定する際に、担当医、治療実施者が判定すると、偏見、先入観のために客観的評価が難しくなると考えられ、検出バイアス(detection bias)が生じる。治療結果を判定する場合には、盲検化された第三者評価が必須である。

## ■ 症例減少バイアス

治療後の追跡調査で脱落症例があると、症例減少バイアスが生じ、せつかくの登録症例も治療成績評価に影響を与える。

## EBMの重要な点

数多くの症例を対象とした多施設共同研究で重要な点は、以下のとおりである。

① 治療群と対照群が無作為に割り付けられた randomized controlled trial であること。患者が治療を希望したり、医療側が故意に治療しやすい患者を治療群に選択してはならない。

② 患者と治療者、結果判定者が治療について“盲検化”されていること。治療群であるか対照群であるかの認識があると、先入観により結果、判定を歪めることになる。

③ 治療群、対照群とも同様の患者構成であること。治療群が明らかに軽症者ばかりであったり、対照群が高齢者ばかりであったりすると、治療の

実際の有効性を上回る偽りの成績が得られる危険性が生じる。

④ 十分な追跡調査が行われていること。

⑤ 有効性を立証するに足りる妥当なエンドポイントで効果を判定すること。項目としては、発症率、死亡率、再発率といった“比率”をみるもの、生存期間、再発までの期間などの“時間”をみるもの、治療後のQOL(quality of life)をみるものなどがある。QOL評価の場合には主観的要素が介入して結果を歪める危険があるので、Glasgow Outcome Scale(GOS), modified Rankin Scale(mRS), Barthel Index (BI), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)などのより客観的な分類で評価する必要がある。

⑥ 客観的かつ正確な結果の判定を行うこと。無作為化で新しい治療群と非治療群(標準的治療群)に割り付けしても、患者が治療を途中で拒否したり、術者がプロトコルどおりの治療法を行わなかったり、副作用などのために治療を中止した場合に、きちんと治療を受けた患者だけを治療群として判定すると、その治療法の副作用などのマイナス面を見逃して、治療法の有効性判定を誤る危険が生じる。治療群に割り付けられた患者のうちで、きちんと治療を受けた患者もプロトコルどおりの治療を受けなかった患者も、合わせて治療群として判定する intention-to-treat 分析が必要である。

## 検査と診断法に関するエビデンス

### CT

CTでは、脳梗塞発症後6~8時間で梗塞病変が低吸収域として通常検出されるが、発症早期でも軽微な変化が認められる。中大脳動脈閉塞症では、島皮質(insular cortex)の境界不鮮明化、基底核の低吸収域化、大脳皮質脳溝の消失などである。これらの変化のうちで、大脳皮質脳溝の消失は不可逆的变化を示唆していると考えられている。

CTで中大脳動脈がhigh densityに映るのは、中大脳動脈のthromboembolic occlusionの特徴的所見といわれており、中大脳動脈閉塞症を選別するのに有効といわれている<sup>1)</sup>。

## MRI

MRIはCTに比べて、虚血性変化を早期に検出可能である。通常のT1, T2強調画像では検出不可な軽微な早期の梗塞病変でも、拡散強調画像(DWI)では高信号域として検出される。

DWIで認められる高信号病変は、一般に不可逆的虚血病変といわれており、血行再建を行っても回復する可能性は低いと考えられている<sup>2)</sup>。DWIで広範囲に高信号域が認められる場合には適応外といわれている。灌流強調画像(PWI)で異常を示して、DWIでは異常が認められない、DWI-PWIのミスマッチがみられる症例が血栓溶解療法のよい適応ではないかともいわれている<sup>3,4)</sup>。しかしながら、血栓溶解療法の適応決定で、DWIが有効であるという明らかなエビデンスは報告されていない。

## 脳血流評価

脳血流が遮断され、残存血流量が20 mL/100mg/分以下になると不可逆の状態に陥るため、血行再建の適応外になるといわれている<sup>5)</sup>。

脳血流の評価としては、脳血流シンチグラム(SPECT)やダイナミックCT<sup>6)</sup>、キセノンCT(Xe-CT)、ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)などがある。

急性期に脳血流評価が重要であることは認識されているが、脳血流検査が24時間実施可能な救急医療施設は、わが国ではきわめて少ないのが現状である。CTのみでは、虚血病変の診断に限界があるが、MRIを24時間体制で稼動することも一部の施設を除いては困難であり、CTのみで診断している施設が多い。

## 急性期脳虚血の病態

### 急性期脳虚血の病態と血栓溶解剤

一過性脳虚血では、出現した神経症状は24～48時間以内に回復し、閉塞血管が自然再開通することによるとされている。このことは、閉塞した脳動脈を早期に再開通すれば脳組織は回復する

能力があることを示唆する。

血栓により脳血流が遮断されると、脳細胞に酸素と糖分の供給が停止され、anaerobic(無酸素状態)な代謝過程に移行し、初期には“ischemic penumbra”とよばれる血流再開により回復可能な状態であるが、遷延すると神経細胞死へと移行する。この回復可能なischemic penumbraの時期に的確な診断を下して治療を行うことが、急性期脳梗塞の治療の根幹となる。

動脈内血栓形成機転が生じると、血小板由来の白色血栓が形成され、そこにフィブリノーゲンが活性化されフィブリンとなって付着し、血栓が形成される。一方、フィブリン血栓が形成されると、血液中のプラスミノーゲンアクチベーターが活性化されてプラスミノーゲンに作用し、これをプラスミンに変化させ、フィブリン血栓に付着して血栓を溶解する作用、線維素溶解(fibrinolysis)が発生する。体外から外因的なプラスミノーゲンアクチベーターを加えることにより、より強力な線維素溶解作用を起こすのが血栓溶解療法である。

プラスミノーゲンを活性化させる物質として、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノーゲンアクチベーター(t-PA)などが知られている。わが国では、ヒトの尿から採取したウロキナーゼが最も多く使用されている。

## 血栓溶解療法の経緯

心筋梗塞急性期に、閉塞した冠動脈を薬剤注入により再開通させる試みが行われた。まず、血栓溶解作用のあるストレプトキナーゼを静脈内投与し、さらにカテーテルから閉塞血管に直接注入する治療法が行われ、局所線溶解療法の有効性が示された<sup>7)</sup>。

脳動脈閉塞に対してもストレプトキナーゼを静脈内投与する試みが行われ、有効と思われる症例も報告された<sup>8)</sup>が、合併症のために研究が中止された<sup>9)</sup>。わが国では、ウロキナーゼを静脈内投与する治療が試みられ、1日6万単位のウロキナーゼ点滴静脈内投与は、急性期脳血栓症患者の症状改善に有効とされており<sup>10)</sup>、保険適用となっているが、客観的評価による判定はなく、十分な科学的根拠はない。

急性期に開頭術で閉塞血管を再開通する血行再建術は、時間の制約があり、実施困難であるが、薬剤の静脈内投与による血栓溶解療法は、手技が

単純であり、時間もかからないという簡便性から、導入されるようになった。

## 急性期脳梗塞治療のEBM

### 血栓溶解療法

血栓溶解療法は、閉塞した血管を再開通させるという、より積極的な治療であり、脳塞栓症の発症早期に回復可能な虚血状態であると診断されれば、血栓溶解の適応となる。血栓溶解療法の第一の方法は、線維素溶解剤を静脈内投与して閉塞動脈の再開通させる方法である。この方法の利点は、診断後すみやかに治療開始が可能なことであり、特殊な手技を要せず、救急の現場で実践しやすい。

### ■ t-PA 静脈内全身投与

アメリカでは、1995年のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)の臨床研究において、急性期脳梗塞発症3時間以内にt-PAを静脈内投与することにより、発症3か月後の神経症状で、プラセボ投与群より有意に改善が得られたことが証明された<sup>11,12)</sup>。

この臨床研究のPart 1では、291人を対象とし、発症24時間以内にNIHSSで4点以上改善か症状消失を調査したが、t-PA投与群とプラセボ群では有意の差が認められなかった。しかし、Part 2では、333人を対象とし、発症3か月後のBI, GOS, mRS, NIHSSの各スコアを調査し、4つのどのスコアにおいても治療群は対照群に比べて後遺障害がほとんど残らない可能性は、相対評価で30%以上高いということが証明された。対象症例として、脳血栓症、脳塞栓症が含まれ、血管造影も行っていないために閉塞血管も同定されていないなど、数多くの問題点を含んでいるものの、無作為に割り付けして、t-PA治療群とプラセボ治療群を比較していることから、信頼度の高い臨床研究とされている。

その結果、アメリカ食品医薬品局(FDA)は急性期脳梗塞発症3時間以内のt-PA静脈内投与を適応として認可している。さらに、治療時間を脳梗塞発症5時間以内に拡大し、プロトコールは

NINDS同様としたAlteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)試験が行われたが、有効性は認められなかった<sup>13)</sup>。また、1995年のヨーロッパの多施設共同研究European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)でも、脳梗塞発症6時間以内にt-PAを静脈内投与した場合には、プラセボに比べて有効性は証明されなかった<sup>12,14-16)</sup>。これらの臨床研究から、脳動脈閉塞後、可及的早期、3時間以内に血流再開させることが治療成績に反映するものと考えられる。

しかし、t-PAの静脈内投与には出血性合併症の問題がある。NINDSの臨床研究においては、t-PA治療群では6%に出血性合併症が発生しており、プラセボ群の2%に比べて有意に発生頻度が高く、発生した合併症の50%に当たる3%に致死的な脳出血を起こしている<sup>17)</sup>。このことから、t-PAは静脈内投与した場合に、有効ではあるものの、出血性合併症の危険も高いことから<sup>18)</sup>、適応には慎重になる傾向がある<sup>19,20)</sup>。

### ■ 局所線溶療法

血栓溶解療法のもう一つの方法は、血管造影で閉塞部位を確認し、引き続いて閉塞部位にマイクロカテーテルを誘導し、線維素溶解剤を閉塞部位に直接注入する局所線溶療法である。この方法の利点は、薬剤の局所血中濃度が高く、すみやかな再開通が期待できることである(図1)。欠点としては、血管造影を実施するのに要する時間のために治療開始が遅れることであり、血管内治療手技のための特別な訓練が必要になる。薬剤注入だけでは十分な再開が得られないこともあり、ガイドワイヤーを用いて血栓を粉碎したり<sup>21)</sup>、さらにバルーンカテーテルで血栓を粉碎除去する方法も行われる(図2)。いずれも特殊な技術を要するだけでなく、血管内治療手技によるリスクも伴うことに注意しなければならない。

マイクロカテーテルを用いた脳血管内治療の発展により、頭蓋内動脈へのカテーテル誘導が可能になり、脳梗塞急性期に閉塞血管の部位診断と同時に局所線溶療法が可能になった。閉塞部位では血流が低下していることから、静脈内投与した場合には、薬剤が閉塞部位に十分な量到達することは難しいと考えられるが、動脈内投与では、閉塞部位の血栓内に直接高い濃度の薬剤を注入するため、再開通に関しては静脈内投与よりは有効であ



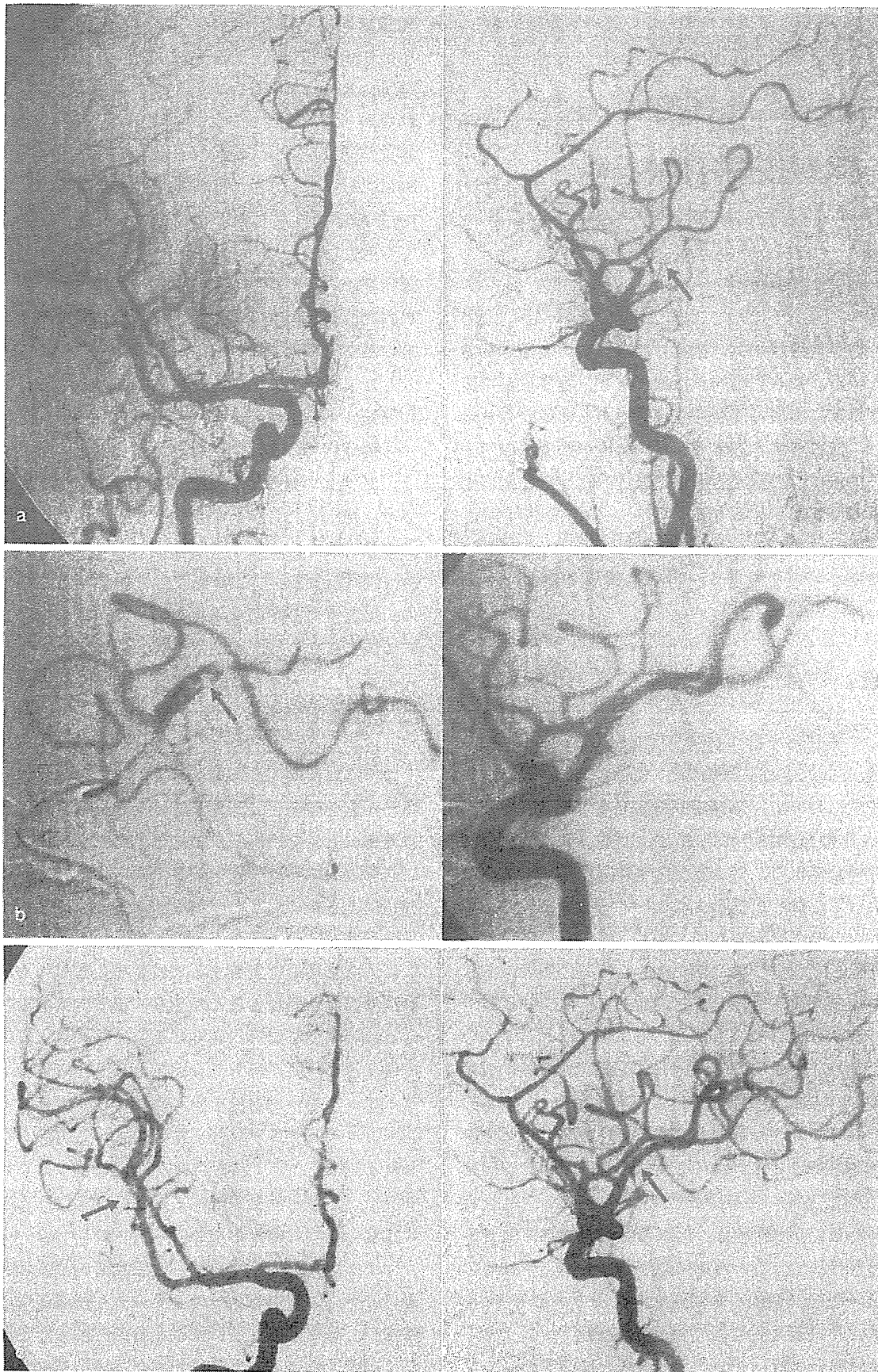


図1 中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法(66歳, 男性)

左半身麻痺で発症。右中大脳動脈分枝閉塞に対して発症3時間でウロキナーゼ12万単位を注入し、再開通させた。直後から左半身麻痺は消失し、後遺症なく退院した。発症直後のCT像では異常所見を認めなかった。

a: 右内頸動脈撮影像(左: 正面像, 右: 側面像)。右中大脳動脈分枝閉塞を認めた(⇨)。

b: 局所線溶療法。左: 右中大脳動脈内に血栓を認めた(⇨)。右: ウロキナーゼ注入後、再開通した。

c: 右内頸動脈撮影像(左: 正面像, 右: 側面像)。中大脳動脈再開通を確認(⇨)。

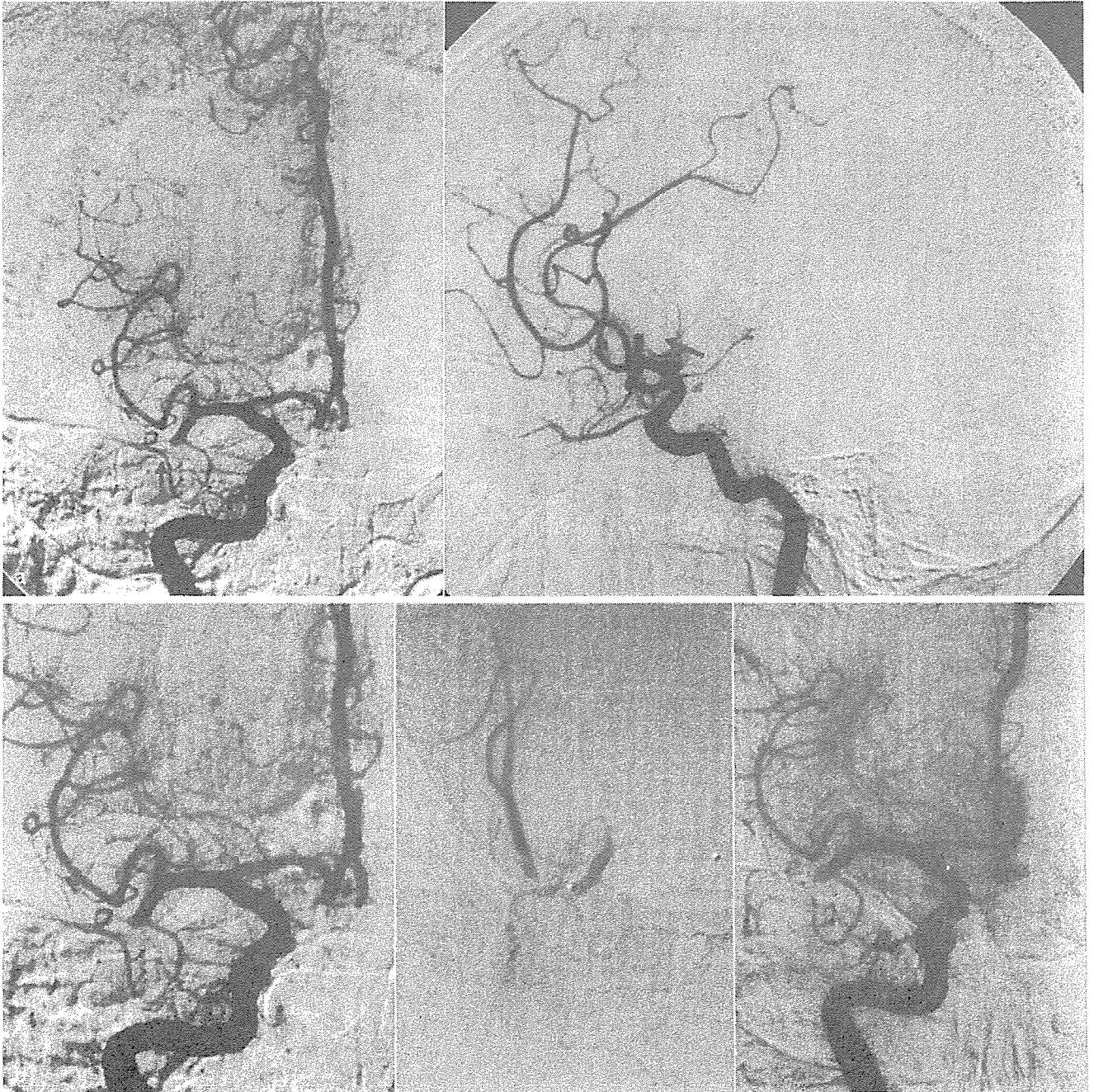


図2 中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法とPTA(62歳, 男性)

左半身麻痺で発症, 発症1時間で来院。

a: 右内頸動脈撮影像(左: 正面像, 右: 側面像), 中大脳動脈分枝閉塞を認めた(⇒)。

b: 局所線溶療法, ウロキナーゼ12万単位を注入するも再開通が得られなかった。左: 注入前, 中: 注入中(中大脳動脈内に血栓を認める), 右: 注入後。

ろうと考えられている<sup>22,23)</sup>。しかし, 出血性合併症が高いという欠点もある。完全虚血に陥り, 血液脳関門(blood-brain-barrier)が破綻した組織に血流を再開させると, 脳組織の腫脹, 出血をきたし, かえって症状は悪化する。動脈閉塞後早期に再開通が得られても, 再灌流による出血性合併症が起こると予後不良となる(図3)。

脳血管内治療の進歩と普及に伴い, 救急医療施設で脳梗塞急性期に局所線溶療法が行われるよう

になっているが, その有効性を検討する臨床研究の必要性が議論されるようになった。

動脈内投与では, 薬剤投与量が少なくすむこと, 再開通率が高いことなど利点があるが, 出血性合併症をきたす症例があり, 局所線溶療法が有効となる適応症例を選別することが重要であると考えられる<sup>24)</sup>。



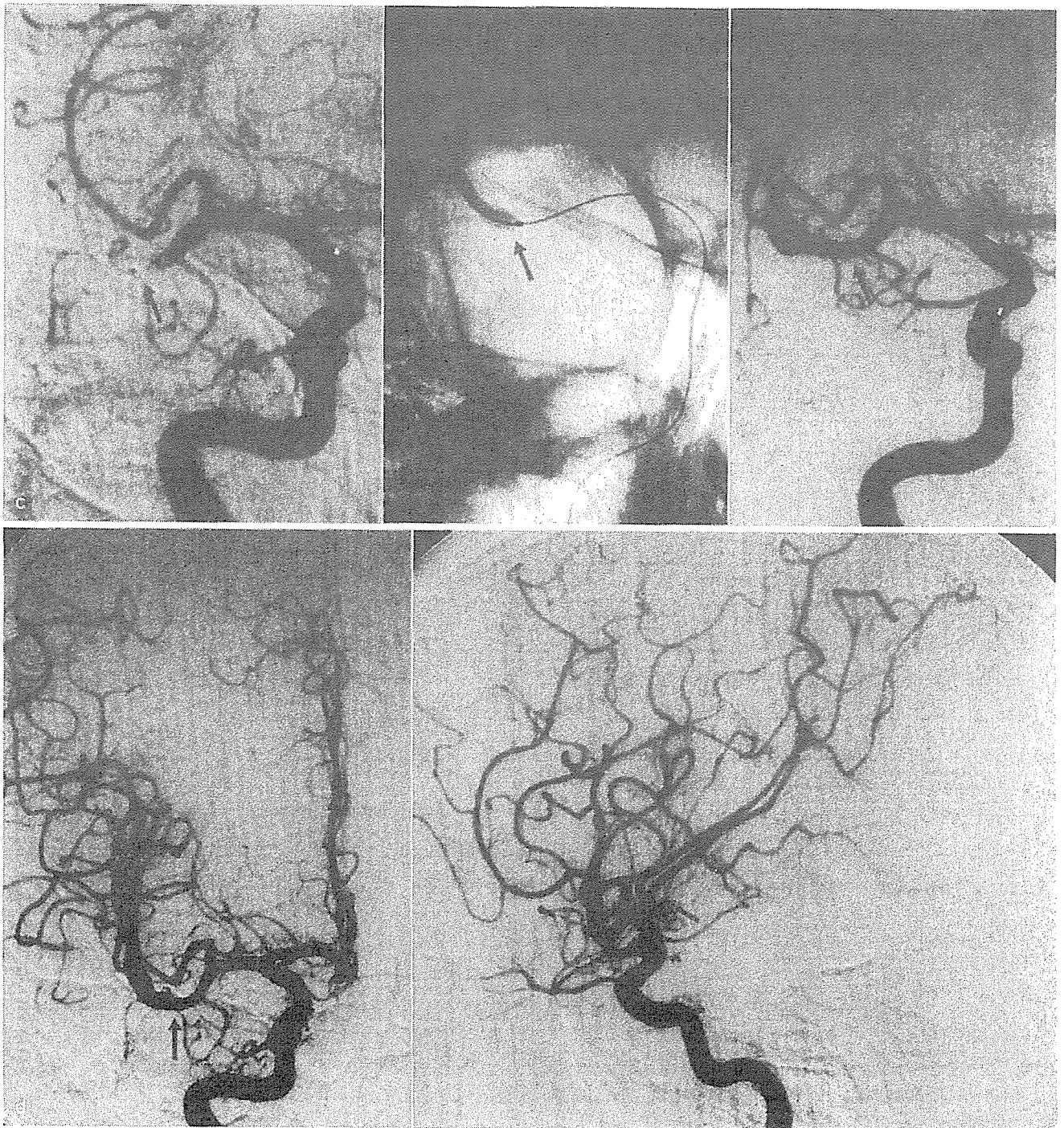


図2 中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法とPTA(つづき)

c: direct PTA. マイクロバルーンカテーテルで血栓を粉碎. 左; PTA前, 中; バルーンで拡張中, 右; PTA後, 再開通が得られた(⇒). d: 右内頸動脈撮影像(左; 正面像, 右; 側面像). 中大脳動脈再開通を確認(⇒). 直後に左半身麻痺は消失.

### 急性期局所線溶療法のEBM

中大脳動脈閉塞症に対して, カテーテルを用いてウロキナーゼを注入する局所線溶療法の臨床研究では, 症状が改善する症例は報告されているが, 統計的に有効性は証明されていない<sup>25)</sup>.

CT上広範な低吸収域がみられる場合には, 出血性合併症のリスクが非常に高くなるため適応外

となることは広く認められているが<sup>26,27)</sup>, いわゆる初期の徴候(early sign)が認められる場合に局所線溶療法が有効であるのかということについては, 明らかなエビデンスが得られていない.

血栓溶解療法で, 発症3時間以内のt-PA静脈内投与は有効で, 6時間以内は有効ではないという結果が示されたが, t-PAの動脈内投与なら発症後6時間以内でも有効であろうという推論から, 局所線溶療法への道が開かれた<sup>28)</sup>. t-PAを

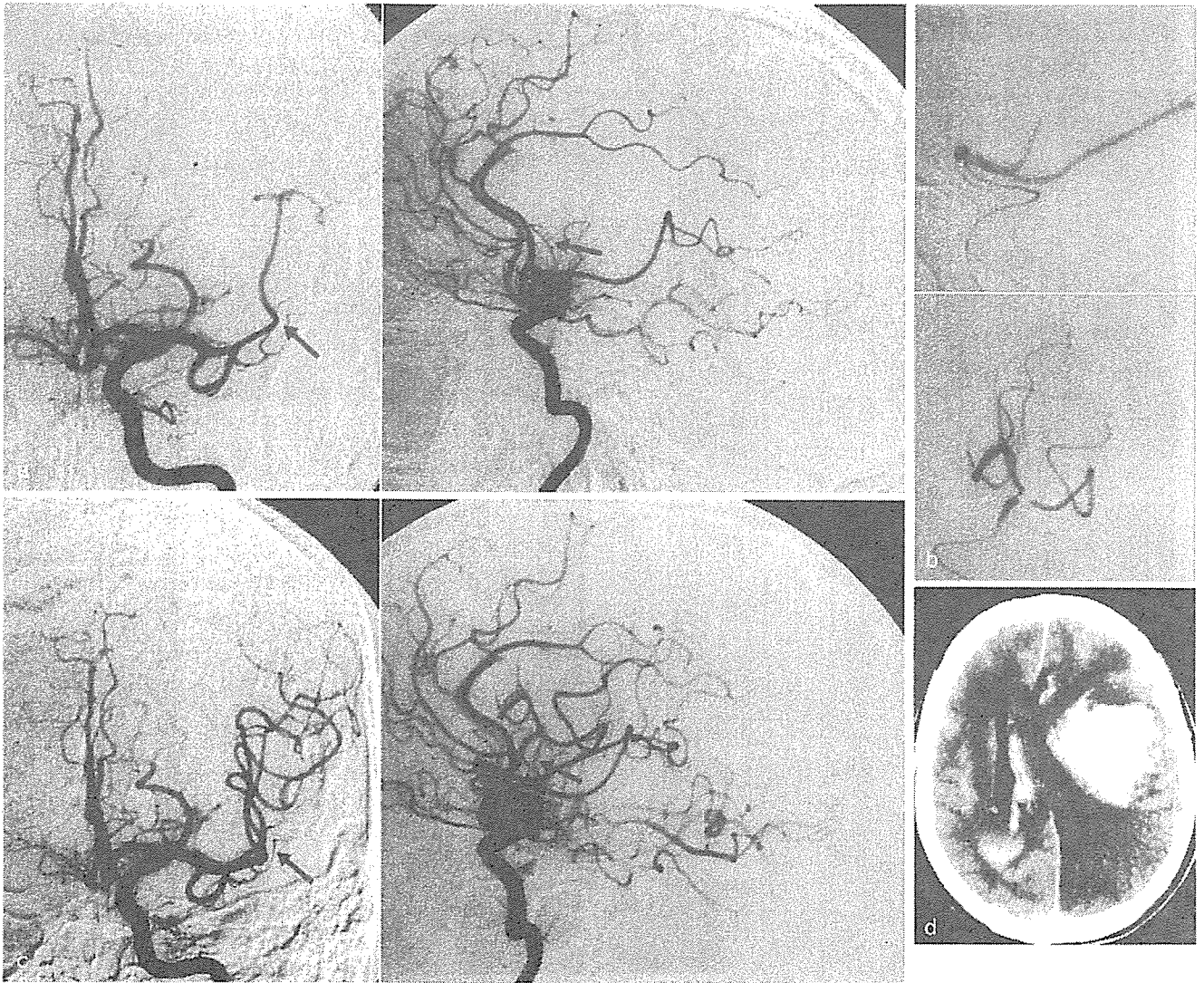


図3 中大脳動脈閉塞治療後の出血性合併症例(77歳, 男性)

右半身麻痺と失語症で発症。発症1時間で来院。CT像, MRI T2強調画像でラクナ梗塞を認めた。

a: 左内頸動脈撮影像(左: 正面像, 右: 側面像)。発症3時間後, 中大脳動脈分枝閉塞を認める(→)。

b: 局所線溶療法。中大脳動脈内に血栓を認め, ウロキナーゼ12万単位注入。

c: 局所線溶療法後の左内頸動脈撮影像(左: 正面像, 右: 側面像)。再開通が得られたが(→), 症状の改善は認められなかった。

d: 治療26時間後のCT像。広範な脳腫脹と脳出血を伴う脳ヘルニアを認めた。

動脈内投与する治療も試みられ, その有効性が示唆されたが, 有意の差を証明するには至らなかった<sup>29)</sup>。

ウロキナーゼとt-PAのどちらが有効であるかというエビデンスは示されていないが, t-PAのほうがフィブリン親和性が高く, より有効と考えられる。プロウロキナーゼ(pro UK)は, ウロキナーゼより血栓親和性が高く, pro UKのほうが再開通率が優れている<sup>30)</sup>。

Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)の研究では, 発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症に対して, 血管撮影で確認後, 治療群にはヘパリン投与と, recombinant pro-urokinase (r-pro UK)を閉塞動脈内に直接注入し, 対照群

ではヘパリン投与のみとする40例のrandomized trialが行われた。この研究では, 有効症例を報告し, 動脈内投与による再開通効果が優れていることが判明したが, 治療成績では統計的に有意差を証明するには至らなかった<sup>22)</sup>。その後のrandomized controlled study PROACT IIでは, 180例を対象とし, 発症90日後では, 治療群ではmRS 0-2の予後良好例は40%であるのに対し, 対照群では25%であり, pro UK動脈内投与群の治療成績が優れていると結論し( $p = 0.04$ ), 局所動注による血栓溶解療法の有効性が示された<sup>31)</sup>。この研究でも出血性合併症が高いことが注目された<sup>32)</sup>が, 死亡率では差がみられなかった。

閉塞部位に関しては, 症候性的内頸動脈閉塞は,