

図4 内頸動脈閉塞治療後の悪化例(72歳, 男性)

左半身麻痺で発症。発症1時間で来院。MRI T2強調画像でラクナ梗塞を認めた。

a: 右総頸動脈撮影像(斜位像)。内頸動脈起始部閉塞を認める(⇒)。

b: 血管撮影像。左: 左総頸動脈撮影正面像, 右: 椎骨動脈撮影側面像。前交通動脈, 後交通動脈を介した側副血行はほとんど認められない。

c: 側面像。内頸動脈(右)および中大脳動脈(左, 右のワク内)に局所線溶療法を実施。ウロキナーゼ24万単位注入。

d: 右総頸動脈撮影(左: 正面像)。再開通が得られたが, extravasationを認めた(⇒)。

e: 治療直後のCT像。広範な脳腫脹と脳出血を伴う脳ヘルニアを認めた。

再灌流が起こると脳腫脹, 脳出血の起こる危険が高く, 血栓溶解療法の適応となりにくい。再開通後に悪化する症例を経験することが多い³³⁾(図4)。症候性的内頸動脈閉塞は, 自然経過の悪化例も多いが, 治療による悪化例が多い場合にはエビデンスを追求する臨床的意義は少ない。内頸動脈閉塞例に関する研究では, 動脈内投与の有効性は示されなかった³⁴⁾。

椎骨脳底動脈系の閉塞では, 多くの症例で自然

経過が不良とされており, 血栓溶解療法で改善する例もあることから(図5), 積極的に治療する施設が多いが, これに対するエビデンスはまだ得られていない。

MELT Japan

急性期脳梗塞の局所線溶療法が有効な治療手技であるのかどうかについて, 統計的に有意の

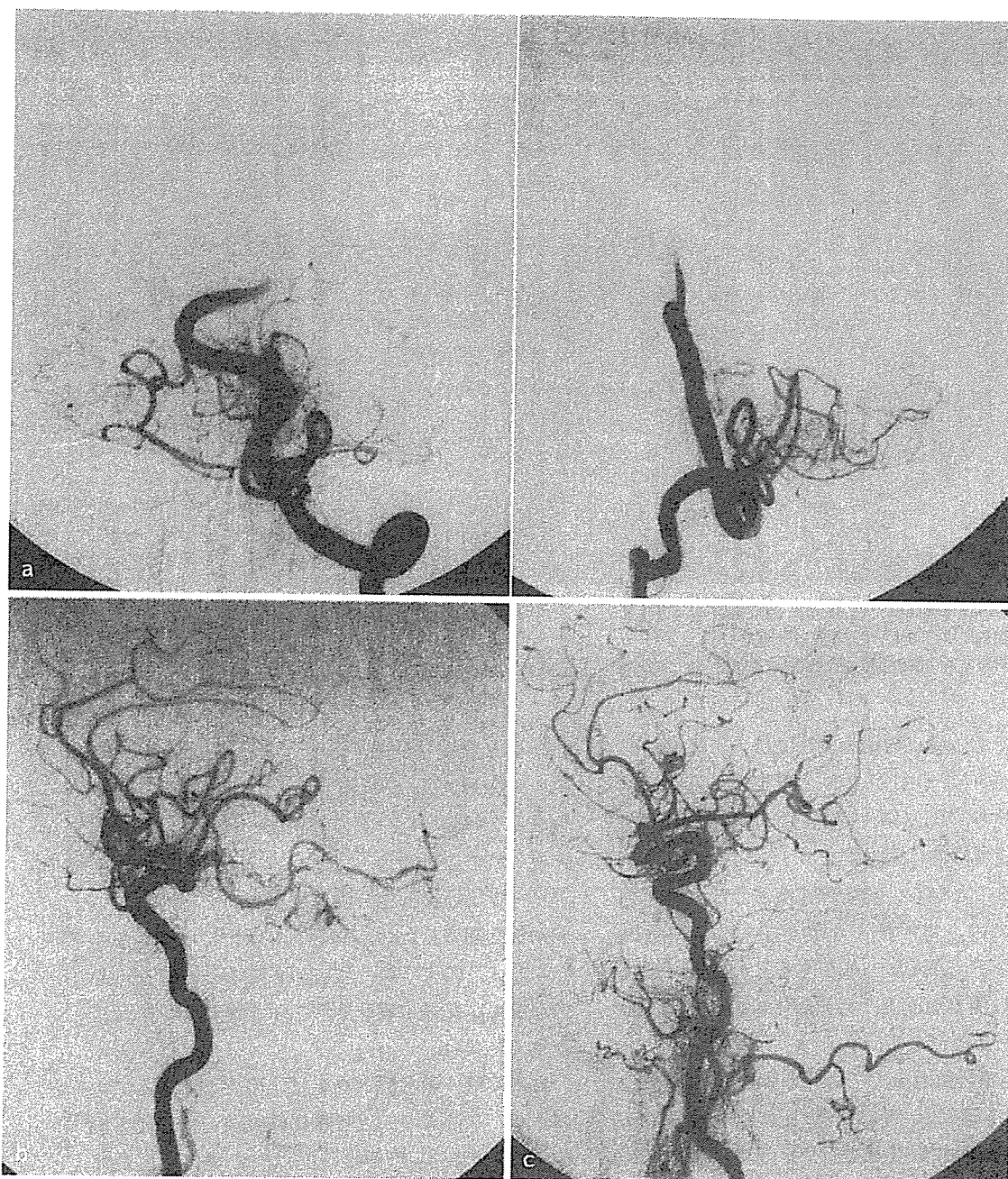


図5 脳底動脈閉塞に対する局所線溶療法(73歳, 男性)

意識障害で発症(JCS100). CT像, MRI像で異常所見を認めない.

a: 椎骨動脈撮影(左; 正面像, 右; 側面像). 脳底動脈末端部閉塞を認める.

b: 右内頸動脈撮影側面像. 右の後交通動脈を介した後大脳動脈への側副血行を認める.

c: 左内頸動脈撮影側面像. 側副血行は認められない.

EBMを得るために多施設共同ランダム化比較試験が必要と考えられた. こうした背景から, 2001年に厚生労働省班研究として, 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(MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial; MELT Japan)が発足した. この研究は, 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法の有用性と安全性を従来の薬物療法と比較した, 前方視的無作為多施設共同比較臨床試験であり, レベル1のEBMを目標としている.³⁵⁾

MELT Japanの適応は, ①中大脳動脈M1およびM2の塞栓症, ②発症6時間以内に治療開始可能, ③CT上, 軽微な初期変化を除いて所見を認めない, ④入院時NIHSS 5~22点, ⑤患者年齢20~75歳, としている. 局所線溶療法の手技は, Seldinger法によりX線透視下にガイディングカテーテルを内頸動脈に誘導し, coaxialに挿入したマイクロカテーテルを患側中大脳動脈に誘導し, 閉塞部位を貫いた部位および閉塞部位に, ウロキナーゼ最大投与量60万単位を注入する.

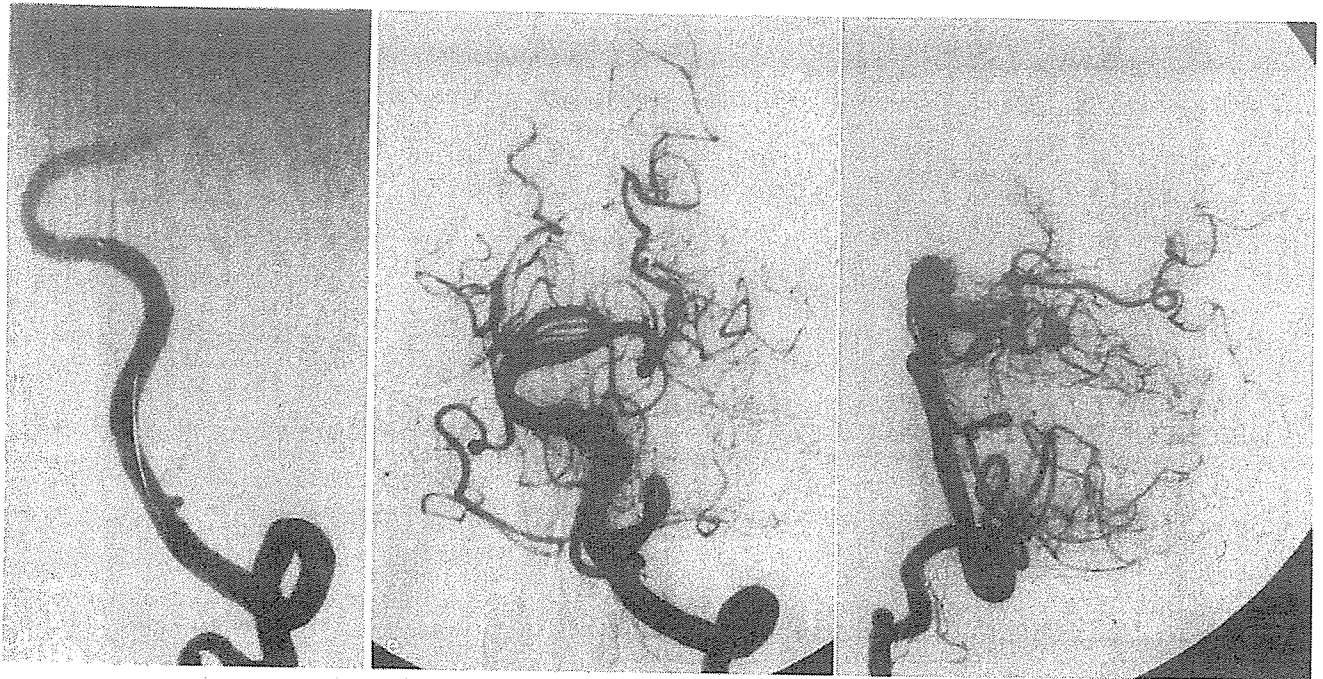


図5 脳底動脈閉塞に対する局所線溶療法(つづき)

d: 脳底動脈内にウロキナーゼ24万単位注入。

e: 局所線溶療法後の椎骨動脈撮影像(左:正面像, 右:側面像)。脳底動脈の再開通を認め, 意識障害は改善した。

対照群である従来の薬物療法では, 予後良好群 (good recovery ; GR)が35%と予想され, 血栓溶解薬静脈投与の国立衛生研究所 (NIH) などの trial では, 予後良好群は対照群より7~14%の改善が見込まれることから, 局所線溶療法では有用性を検証するには, 対照群より20%良好な55%GRが必要になる。p値を0.05とすると, sample size としては対照群100例, 治療群100例の合計200例の症例が必要になる。

検査, 治療の流れとしては, 患者来院後, 診察, 検査の後, 適応症例と予想された場合には, allocation centerに仮登録を行い, ランダム化比較試験のためのインフォームドコンセントを患者家族に行う。これと並行して, 血管撮影を行い, 適応症例と決定されれば, 正式登録を行い, 治療群か対照群かの割り付けを行う。治療群に割り付けられれば, 標準化された局所線溶療法手技を行う。治療終了後, 術後検査管理をそれぞれの群で行い, 退院時評価およびフォローアップの評価を行う。

MELT Japanは現在, 研究調査が進行中である。

抗凝固療法

脳梗塞の治療に抗凝固療法は最も早くから導入されていた。International Stroke Trial (IST)では, 発症後48時間以内にヘパリン投与された群と非投与群に無作為に分け, さらにアスピリンを投与

した群と非投与群の亜群を設け, 発症後14日以内の死亡および6か月後の死亡, 再発, 機能予後, 合併症を評価した。その結果, ヘパリン投与群と非投与群の差はなかった³⁶⁾。その後, ISTのスタディーでは心房細動合併症群についてヘパリンの有効性を調査したが, 有効性を示すには至らなかった³⁷⁾。このように, 現在のところヘパリンの急性期脳梗塞に対する有効性を示すエビデンスは得られていない。

日本では, 選択的トロンビン阻害薬であるアルガトロバンによる二重盲検比較試験を含む臨床試験が行われ, 発症後48時間以内の急性期脳梗塞 (ラクナ梗塞を除く) に対する有効性が証明され, 1996年4月より認可されている³⁸⁾。

抗血小板療法

急性期脳梗塞にはアスピリンと選択的トロンボキササンA₂合成酵素阻害薬であるオザグレルナトリウムが使用されている。

International Stroke TrialとChinese Acute Stroke Trialのmeta-analysisでは, 発症後48時間以内の脳梗塞に対してアスピリン投与は, 軽度ではあるが再発予防効果および長期予後改善が認められている³⁹⁾。しかし出血性合併症の増加も認められた⁴⁰⁾。このことから, アスピリンの投与は予防の効果はあるものの出血の可能性も考えねばならな

い。一方、オザグレルナトリウムは、発症5日以内の脳血栓症に対して静脈内投与した場合に運動麻痺の改善が認められており、ラクナ梗塞が適応症として使用されている⁴⁾。

急性期治療EBMの問題点

ランダム化比較試験では、十分なインフォームドコンセントを得て、プロトコルを遵守して治療適応を判定し、標準化された治療法を実行し、治療経過を十分に観察することが重要である。しかし、急性期治療では、高いエビデンスを得るためのこれらの過程を困難にする要因が数多く存在する。救急医療の現場では、限られた時間と少ない医療スタッフという環境のなかで、高い水準のEBMを実践するためには相当な努力を要する。さまざまなバイアスにより、レベル1のEBMの研究も水準が下がり、EBMとしての価値を喪失する危険性ははらんでいる。また、症例を無作為化試験に登録する時点で、適応外の症例に登録したり、登録漏れがあったり、登録せずに線溶療法を行ってしまったり、インフォームドコンセントが得られず登録できないなどの脱落症例が生じる可能性がある。

脳梗塞急性期症例に対してMRI検査が可能な施設では、CT上適応ありとして割り付けられた場合に、DWIで広範囲の高信号域が検出された症例をプロトコルどおりに治療することには、担当医としては抵抗があるが、治療中止するとプロトコル違反となり、どちらにしても深刻な問題となる。

局所線溶療法が地域住民に知られている救急医療施設では、局所線溶療法の有効性が証明されていないので臨床研究が必要であるという患者への説明に矛盾が生じる可能性がある。局所線溶療法のよい適応と思われる症例の場合、対照群に割り付けられることに、担当医師は抵抗を感じるかもしれない。こうした状況乗り越えてプロトコルどおりに実施しなければならないところに、急性期治療EBMの抱える課題がある。

日常診療では、経験のある医師に教育機関で指導・訓練された若い医師は、その後、自分の経験を積み、各分野の権威といわれる研究者の研究結果を聞き、文献的考察から知識を得て自分自身の臨床経験の裏づけとする。こうして積み重ねた経験と知識から患者に適した治療を選択し実践する。

実際の診療では、その多くが経験に基づくものであり、“experience-based medicine”といえる。経験が臨床では重要なことであることには変わりがないが、その経験に裏打ちされたことが時代とともに変わることもある。経験を裏づけるためのエビデンスが必要であり、エビデンスだけですべて解決できるわけではないが、エビデンスのない医療は受け入れられない時代に入っているといっても過言ではない。しかし、日常臨床でエビデンスを得るには時間と労力がかかり、それに見合うリスクが伴うことも事実である。すべての点でエビデンスを得ることは不可能に近いことかもしれないが、一つでも多くのことにエビデンスを得よう努力することが、患者を治療するうえでおおいに役に立つことは明らかである。

(根本 繁)

文献

- 1) Bendszus M, et al. Outcome after local intra-arterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. *Neuroradiology* 1998; 40: 54-8.
- 2) Weber J, et al. Diffusion-weighted imaging in ischaemic stroke: A follow-up study. *Neuroradiology* 2000; 42: 184-91.
- 3) Karonen JO, et al. Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke: Ischemic penumbra predicts infarct growth. *Stroke* 1999; 30: 1583-90.
- 4) Sorensen AG, et al. Hyperacute stroke: Evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 391-401.
- 5) Ueda T, et al. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994; 25: 298-303.
- 6) Klotz E, et al. Perfusion measurements of the brain: Using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol* 1999; 30: 170-84.
- 7) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
- 8) Donnan GA, et al. Trials of streptokinase in severe acute ischemic stroke. *Lancet*: 1995; 345: 578-9.
- 9) Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-14.

- 10) 大友英一ほか. 脳血栓症におけるウロキナーゼの臨床的有用性について—Placeboを対照とした多施設二重盲検法による試験. 臨床評価 1985; 13: 711-51.
- 11) Albers GW, et al. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000; 283: 1145-50.
- 12) 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.
- 13) Clark WM, 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. JAMA 1999; 282: 2019-26.
- 14) Hacke W, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 1017-25.
- 15) Hacke W, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352: 1245-51.
- 16) Kwiatkowski TG, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 1781-7.
- 17) The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke 1997; 28: 2109-18.
- 18) Fiorelli M, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. Stroke 1999; 30: 2280-4.
- 19) Katzan IL, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The Cleveland area experience. JAMA 2000; 283: 1151-8.
- 20) Reed SD. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. Stroke 2001; 32: 1832-40.
- 21) Barnwell SL, et al. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. Am J Neuroradiol 1994; 15: 1817-22.
- 22) del Zoppo GJ, et al. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke 1998; 29: 1255-6.
- 23) Lewandowski CA, 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: 2598-605.
- 24) Adams HP, Jr. Guideline for thrombolytic therapy for acute stroke: A statement of guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guideline for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1996; 27: 1711-8.
- 25) Zeumer H, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). Neuroradiology 1993; 35: 159-62.
- 26) Larrue V, et al. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) Stroke 2001; 32: 438-41.
- 27) von Kummer R, et al. Acute stroke: Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. Radiology 1997; 205: 327-33.
- 28) Keris V, et al. Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. Am J Neuroradiol 2001; 22: 352-8.
- 29) Frey JL, et al. Intrathrombus administration of tissue plasminogen activator in acute cerebrovascular occlusion. Angiology 1995; 46: 649-56.
- 30) Ouriel K, et al. Prourokinase versus urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: The PURPOSE trial. J Vasc Interv Radiol 1999; 10: 1083-91.
- 31) Furlan A, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999; 282: 2003-11.
- 32) Kase CS, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. Neurology 2001; 57: 1603-10.
- 33) Theron J, et al. Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory. Intervent Neuroradiol 1996; 2: 111-26.
- 34) Jensen O, et al. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16: 1977-86.
- 35) 小川 彰ほか. 平成13年度厚生科学研究費補助金21世紀型医療開拓推進事業研究報告書. 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. 2002年4月.
- 36) International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569-81.
- 37) Saxena R, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. Stroke 2001; 32: 2333-7.
- 38) 田崎義昭ほか. 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992; 161: 887.
- 39) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997; 349: 1641-9.
- 40) ZhengMing Chen, et al. On behalf of the CAST and IST collaborative groups Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 2000; 31: 1240.
- 41) 大友英一ほか. 脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性—プラセボを対象とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬 1991; 7: 353-88.

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療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、手技の標準化委員の一人としてこのプロトコー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されれば症例の割付けに進み, 局所線溶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砕は可。
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. |

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。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,

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 |
| 機械的破砕施行 | 37例(70%) | |
| 再開通 | なし | 15例 |
| | 50%未満 | 11例 |
| | 50%以上 | 24例 |
| | 完全 | 3例 |

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かと思われる。

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. |

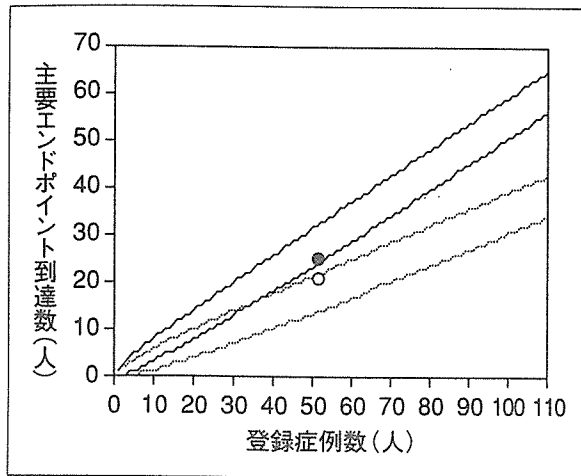


図 1 登録症例数と主要エンドポイント到達症例数
●: 療法群, ○: 保存群. 2本の帯は両群の予測範囲を示す.

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⁶⁾行われた. 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などの機械的破碎は禁じられている. 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

あった。これらの結果は有効と判断してよいものであるが、FDAはまだ認可していない。ちなみに、再開通率の66%はやや低い印象を受けるが、機械的破碎を禁止した結果と思われる。Piercingを積極的に行うわれわれの施設では、再開通率は95%に達している⁷⁾。

LIFの今後の動向

MELT Japanについては、上述したように当初のプロトコールに従った臨床研究の登録は終了した。これまでの登録症例の3か月後のフォローアップが終了後中断時点での最終報告がなされる予定である。

そもそも欧米のstudyも含めて、静注療法とLIFを比較しようという試みはまだ行われていないのであるが、ともに保存療法を対照としたMELT JapanもPROACT IIも結果はほぼ同様で、LIFは有効ではあるもの静注療法を遥かに凌駕するほどではない、ということである。

そうすると局所線溶療法の対象として考えつくのは、静注療法の適応外である発症3時間以上の症例をターゲットにすることである。しかし、発症3~5時間を対象としたATLANTIS studyは無効という結果に終わっており⁸⁾、静注療法とLIFの違いはあるものの、発症3時間を超えると血栓溶解療法が有効な症例は少なくなってくるものと思われる。また、最初から意図して静注療法と組み合わせて行うか⁹⁾、静注療法が無効であった症例の追加療法とする¹⁰⁾など、静注療法と組み合わせて行うことも考えられる。

また、LIFにおけるこれまでの多くのstudyは、中大脳動脈塞栓症を標的病変としているか、結果的に中大脳動脈塞栓症が主な対象疾患となっているが、脳底動脈塞栓症に代表される後方循環系の塞栓症では、中大脳動脈塞栓症と異なり生命予後に直接かかわる疾患であること、患者数が少なく大規模臨床試験が困難であるなどの理由から、LIFを第一に考慮していいのではないかとと思われる¹¹⁾。

文 献

1) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明. 脳塞栓症に対す

る局所線溶療法の現状と展望. 分子脳血管病 2004 ; 3 : 56.

- 2) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明. 急性期局所線溶療法の現状. 脳外誌 2004 ; 13 : 111.
- 3) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T. Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 1996 ; 19 : 231.
- 4) Ezura M, Takahashi A, Shimizu H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an indicator for fibrinolytic therapy in patients with acute ischemic events. *Neuroradiol* 2000 ; 42 : 379.
- 5) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明, ほか. MELT Japanの現状と報告. 分子脳血管病 2005 ; 4 : 135.
- 6) 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* 1999 ; 21 : 2003.
- 7) 江面正幸, 川岸 潤, 西村真実, ほか. 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法. 脳卒中 2000 ; 22 : 520.
- 8) Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study : a randomized controlled trial. *alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA* 1999 ; 282 : 2019.
- 9) The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke. The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004 ; 35 : 904.
- 10) Lee KY, Kim DI, Kim SH, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR* 2004 ; 25 : 1470.
- 11) Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, et al. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996 ; 27 : 875.

特集 I/急性期脳梗塞のガイドライン

4. 急性期血行再建術(血管内治療)*

江面正幸¹⁾ 松本康史²⁾ 高橋明¹⁾

Key words : MELT Japan, local intraarterial fibrinolysis, PTA, stent, urokinase

はじめに

ほとんどすべての疾患において、内科的治療と外科的治療が存在する。急性期脳梗塞においても例外ではなく、内科的治療と外科的治療が存在する。t-PA 静注は、奏功する場合は劇的な改善が見込める一方で合併症が出現した場合は致死的であり、その二極性は多分に外科的であるが、侵襲性の面からは点滴静注をするだけであるので内科的治療に位置付けられる。したがって脳梗塞急性期症例に対する内科的治療は、オザグレル、アルガトロバン、エダラボン、グリセオールなどの種々の薬物療法に t-PA 静注を加えたものを指す。

一方、外科的治療という一般に脳外科手術を連想させるが、脳外科手術は全身麻酔に要する時間、骨弁を除去し硬膜を切開して病変部に達するのに要する時間が必要であり、時間との競争となる急性期脳梗塞では非常に不利な要素となる。この点、脳血管内治療では全身麻酔を必要としないこと、アプローチが簡便なこと特に診断のために脳血管撮影を行っている場合には直ちに治療に移行できること、などの利点がある。このため急性期脳梗塞に対する外科的治療は脳血管内治療が主体となる。

急性期脳梗塞に対する脳血管内治療は経動脈的局所投与方法と血管形成術(PTA: percutaneous transluminal angioplasty)に分かれる。本稿では両者について解説する。

I. 局所線溶療法

t-PA などの血栓溶解薬を全身投与するのではなく、閉塞部位まで誘導したマイクロカテーテルにより閉塞

局所で投与する方法である。基本的には脳塞栓症が対象となる。局所投与なので再開通率は高くなるが、静注法より手技が複雑であるので投与までに時間を要し、かつ合併症の頻度も高い。ただし血栓溶解薬の投与量は静注法よりも少量で済むので、静注法でしばしば問題になるような12時間から24時間目くらいでの大出血の発生頻度は静注法よりも少ない。

1. PROACT II

米国で行われた、局所線溶療法に関する大規模臨床試験である¹⁾。発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症180例を対象に、proUK(プロウロキナーゼ)9mg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。具体的な局所線溶療法の方法は後述するMELT Japanの方法とほぼ同様だが、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(modified rankin scale)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%であった。これらの結果は有効と判断してよいものであるが、FDAはまだ認可していない。因みに、再開通率の66%はやや低い印象を受けるが、機械的破砕を禁止した結果と思われる。piercingを積極的に行うわれわれの施設では再開通率は95%に達している⁶⁾。

2. MELT Japan

1) 対象および方法

MELT Japanはわが国で実施された局所線溶療法の無作為割り付け試験である。2001年に開始され、2002年より症例登録が始まった^{8,9)}。この臨床試験では術前検査検討委員会、手技の標準化委員会などのい

* Neuroendovascular Therapy for Acute Stroke

¹⁾ 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) Masayuki Ezura, Akira Takahashi : Department of Neuroendovascular Therapy, Tohoku University, 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai-City 980-8575, Japan

²⁾ 広南病院血管内脳神経外科 Yasushi Matsumoto : Department of Neuroendovascular Therapy, Kohnan Hospital

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

NIHSS: NIH stroke scale, mRS: modified rankin scale, LIF: local intraarterial fibrinolysis

くつかの委員会が組織され, 中大脳動脈の局所線溶療法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わが国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, 手技の標準化委員の1人としてこのプロトコル作りに関わった立場から, 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時間以内に局所線溶療法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局所線溶療法において, 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, 例えば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局所線溶療法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, この点はぜひ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に関係なく局所線溶療法を行うのであれば, CT施行後2時間を経過して局所

線溶療法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図するところである。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^{4,7)}, 特に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最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つ目は試験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(randomized controlled trial)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カ月目の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例えば95%に上昇するなら, Nが少なくても良いわけである。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り付けに進み, 局所線溶療法が割り付けられればLIF (local intraarterial fibrinolysis)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, 脳血管撮影にて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 で規定されている局所線溶療法の方法を以下に示す(表2)。局所線溶療法は血管内手術なので全身ヘ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並びにシースは、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限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砕は行ってもよい。栓子の変化にしたが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時は中止する。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 を開始する際に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を使用した方がよいのではないかと思われる。

主要エンドポイントは3カ月目のmRS 0-2であり、療法群の主要エンドポイント到達率が対照群よりも

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, 大腿動脈経路。8Fまでは可, 上腕動脈経路は可, 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限り遠位)。
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砕は可。
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時は中止。
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。

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) 経過

MELT Japan は当初3年計画で2001年4月より開始された。最初の9カ月を試験デザインの構築に費やし、残りの27カ月で症例登録を終了すべく、2002年1月より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に過ぎなかった。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。

この時点で2007年3月が2期目の終了に当たったが、2005年10月にt-PAの静注療法が保険適応となり、MELT Japan も大きな方向転換を迫られた。

そもそも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者の間で、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、それまでと同じプロ

表3 MELT Japan 登録症例の背景因子

| | 療法群 [N = 57] | 対照群 [N = 57] | |
|-----------------|-----------------|-----------------|------|
| 男：女 | 37：20 | 37：20 | n.s. |
| 年齢[歳] | 66.9 ± 9.3 | 67.3 ± 8.5 | n.s. |
| 来院時間[分] | 68 ± 45 | 79 ± 52 | n.s. |
| 割付時間[分] | 199 ± 51 | 206 ± 54 | n.s. |
| NIHSS | 14.7 ± 5.1 | 14.2 ± 4.2 | n.s. |
| 左：右 | 16：10 | 13：13 | n.s. |
| 心原性塞栓 | 88% | 83% | n.s. |
| 入院時血圧 [mmHg] | 154/88 | 145/82 | n.s. |
| 血圧違反 | 14 | 6 | n.s. |

NIHSS：NIH stroke scale, n.s.：not significant

表4 MELT Japan 登録症例の神経放射線学的因子

| | 療法群 | 対照群 | |
|------------|-------|-----|------|
| 閉塞側 | 左 | 32 | n.s. |
| | 右 | 25 | |
| 閉塞血管 | M1 近位 | 14 | n.s. |
| | M1 遠位 | 25 | |
| | M2 | 18 | |
| 側副血行 | 不良 | 19 | n.s. |
| | 軽度 | 25 | |
| | 良好 | 11 | |
| CT 早期虚血性変化 | 27 | 27 | n.s. |

トコルで MELT Japan を継続することは控えるべきであるという主旨の勧告が、t-PA 静注療法が認可される直前に当試験の安全監視委員会より提出された。

3) 結果

安全監視委員会の勧告に従い、MELT Japan は t-PA 静注療法が認可されたその日に中止され、2006年3月の報告会で、追跡予定期間である発症3カ月の解析結果が公開された。最終的な登録症例は114例であり、各群の症例数はおおの57例であった。年齢や性別などの背景因子(表3)、神経放射線学的所見に有意差を認めなかった(表4)。発症から割り付けまでの時間は療法群で平均199分、対照群で206分であった。療法群においては、再開通は42例(74.0%)に認められ、50%以上の部分開通の頻度が最も高かった(表5)。主要エンドポイント到達症例は療法群で28例、対照群で22例で、療法群で多い傾向があるが、有意差はない(表6、

表5 MELT Japan 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 | 16例 |
| | 60万単位 | 39例 |
| 機械的破砕施行 | 39例(68%) | |
| 再開通 | なし | 15例 |
| | 50%未満 | 12例 |
| | 50%以上 | 27例 |
| | 完全 | 3例 |

表6 MELT Japan の有効性、安全性に関する最終結果

| | 療法群 | 対照群 | |
|-------------------------------|---------------|---------------|----------|
| Primary end point (mRS ≤ 2) | 28/57 (49.1%) | 22/57 (38.6%) | n.s. |
| Secondary end point (mRS ≤ 1) | 24/57 (42.1%) | 13/57 (22.8%) | p < 0.05 |
| 死亡 | 3/57 (5.3%) | 2/57 (3.5%) | n.s. |
| 症候性頭蓋内出血 | 5/57 (8.7%) | 1/57 (1.8%) | n.s. |

図1)。副次エンドポイントの1つである mRS 0 or 1 で比較すると療法群24例、対照群13例で、p < 0.05で有意差となる。死亡症例は療法群で3例、対照群で2例と療法群で多く、頭蓋内出血も療法群の方が多かった。ただしいずれも有意差ではなかった。

3. t-PA 静注療法認可後の局所線溶療法

ともに保存療法を対照とした PROACT II も MELT Japan も結果はほぼ同様で、局所線溶療法は有効ではあるもの静注療法を遥かに凌駕するほどではない、ということである。欧米の臨床試験も含めて、静注療法と局所線溶療法を比較しようという試みはまだ行われていないのであるが、MELT Japan を中止する際に行われた試算では、対照を静注療法とすると対照群の成績がかなり良くなるため、1,000例規模の臨床試験をやらないと有効性が証明されないことになる。MELT Japan の目標症例数が200例だったのに対し実際は登録期間を延長してさえ目標の6割程度しか達成できなかったのだから、1,000例規模の臨床試験は非現実的であるといわざるをえない。

局所線溶療法の対象候補としては、静注療法の適応外である発症3時間以上の症例がある。現に MELT Japan を中止するに際して、発症3～6時間の症例を対象に継続することも検討された。しかし、MELT Japan の登録症例の3/4は発症2.5時間以内の症例で

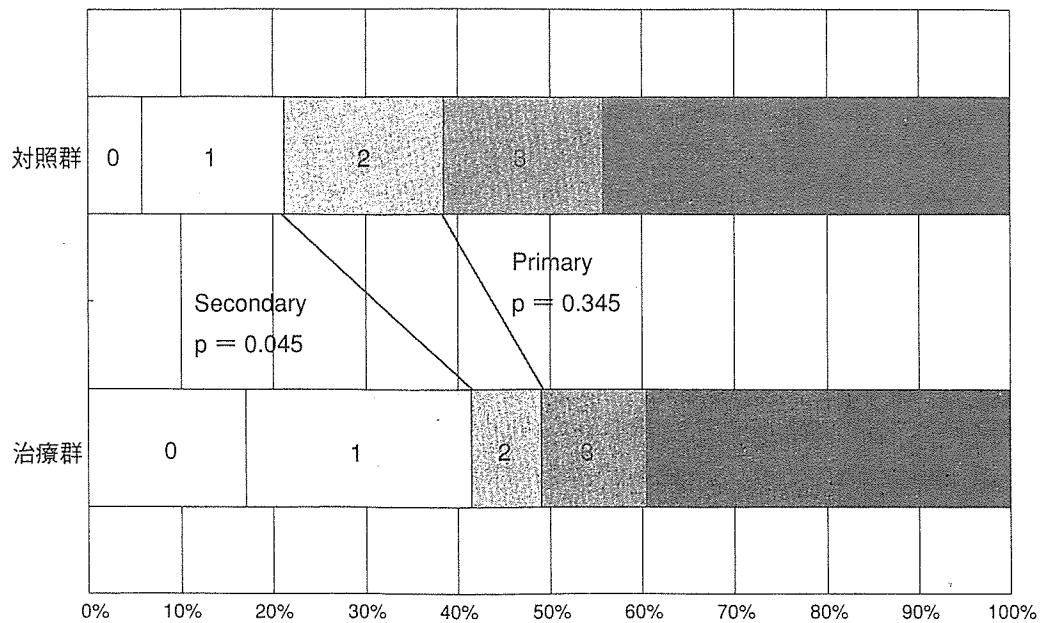


図1 MELT Japan 登録症例の3カ月後の modified Rankin Scale

あり、ただでさえ登録症例数が増えないことが問題だった MELT Japan の症例数の 1/4 になってしまうと試算された。しかも発症 3～5 時間を対象とした AT-LANTIS Study は無効という結果に終わっており²⁾、静注療法と局所線溶療法の違いはあるものの、発症 3 時間を超えると血栓溶解療法が有効な症例は少なくなってくるものと思われるので、少ない症例数で有効性を示すのはさらに困難であろうということで、発症 3～6 時間の症例を対象に継続することも見送られた。

以上のように局所線溶療法は、単独治療として有効性を証明するのはかなり困難な状況に置かれている。

そこで静注療法と組み合わせて行うことがすでに試みられている。Lee らは t-PA 静注療法が無効だった症例の追加療法としてウロキナーゼによる局所線溶療法を行っている¹⁵⁾。さまざまな部位の主幹動脈閉塞 24 例に t-PA 静注療法のあとウロキナーゼによる局所線溶療法を追加し、再開通率や神経学的予後はこれまでの報告例と比較しても良好で、出血が増加することはなかった。

また EMS study¹⁸⁾ および IMS study¹⁴⁾ では、最初から意図して静注療法と組み合わせて行う方法を試行している。これらはいずれも pilot study であるが、IMS study では対象症例に重症例が多かったにも関わらず神経学的予後はこれまでの報告と同等かそれらより良好であり、静注療法と局所線溶療法の複合治療は推進すべきであるとしている。

ただし、これら静注療法局所線溶療法併用の試験的な報告は、いずれも閉塞部位を限定していない。つま

り中大脳動脈血栓症も脳底動脈血栓症も一緒に含まれた解析である。両者では生命予後と虚血耐性時間に大きな違いがあるので、著者としては両者は別個に考えた方が良いと考えている。すなわち、脳底動脈血栓症は生命予後は悪いが脳幹は虚血耐性時間は長いと考えられているので、より積極的な治療を行うべきであろう¹⁾、というのが著者の考えるところである。

II. PTA, stenting

PTA, stenting の対象になるのは、内頸動脈系、椎骨動脈系に関わらず血行力学的脳梗塞の原因となっているアテローム血栓症である。血栓症において血栓子を破碎する目的でバルーンを使用することがあるがこれは本質的には局所線溶療法に含まれる^{23,24)}。

1. PTA, stenting の現状

1) 適応

治療適応は、hemodynamic stroke であることが基本である²²⁾。Stenting は急性期症例においても最近急速に報告例が増加しているが^{16,20)}、頭蓋内病変では PTA 単独でも再狭窄の頻度が高くないこと、後に述べるようにわが国で入手可能な stent では到達部位が限定されることより、頸部内頸動脈を除いては、基本的な治療は PTA と考えて良い^{5,13)}。

中大脳動脈血栓性閉塞症では血栓性閉塞症に較べて側副血行が良好な場合が多いので、皮質領域の血流は保たれていて、穿通枝領域の虚血が症状を惹起しているという場合が多い。その一方で血栓症においては

therapeutic time window が広いことが多いので、時間的には比較的余裕がある。このため中大脳動脈血栓症の適応選択においては SPECT や perfusion MRI などなんらかの血流評価が必須と考えている¹⁰⁾。現在ある臨床症状が皮質領域の血流低下に起因するものなのか、穿通枝領域の虚血症状なのかを、血流評価により判断するわけである。また、therapeutic time window が広いということからかならずしも血管内治療にこだわる必要はなく、浅側頭動脈中大脳動脈吻合術でも対処できる場合もある。

頸部内頸動脈閉塞あるいは狭窄症であっても、その発症要因が血行力学性であれば急性期血管内治療の対象となる。しかし急性期頸部内頸動脈閉塞・狭窄症においては、血行力学的な問題だけであることは少なく、塞栓性の要素も兼ね備えていることが多いため、実際に血管内治療の対象になる症例は限られる。特に脳血管撮影にて floating embolus を認める場合は、現在の遠位塞栓予防の技術を使えば対処できないわけではないが、血栓内膜剝離術の方が安全に対処できることも多く慎重に検討すべきである。逆にもし SPECT や perfusion MRI の所見と脳血管撮影所見により血行力学的閉塞であることが判明すれば、中大脳動脈の場合と異なり、therapeutic time window は狭いことが多いので、躊躇なく血管内治療を選択すべきである^{5,17)}。治療方法としては、慢性期の症例と同じく stenting が第一選択であるが、急性期症例では術後再閉塞の頻度が高いことが知られており、そういった点からは、急性期は PTA で対処しておいて、慢性期になってから stenting を行うという選択肢もある。

椎骨脳底動脈系でも考え方は同じで、hemodynamic stroke であれば PTA, stenting の適応である^{3,20)}。

2) 方法

局所線溶療法と同様に全身ヘパリン化のもと 6F ガイディングカテーテルを留置する。バルーンカテーテルは LIF で使用するマイクロカテーテルよりは末梢誘導性が低い、最近の高性能のバルーンはマイクロカテーテルとさほどの違いはなく中大脳動脈や脳底動脈まで誘導できる。この点 stent は flexibility に劣るので、内頸動脈のサイフォン部を通過させることは難しい。海外では flexibility に富んでサイフォン部を容易に通過する stent も実用化されていて、動脈硬化性病変への使用報告もあるが¹²⁾、基本的には広頸の動脈瘤に対してコイルと併用するものである¹⁹⁾。したがってわが国で頭蓋内血管に stent を使用する場合は、椎骨脳底動脈系では脳底動脈終末部まで誘導可能であるが、内頸動脈系ではサイフォンの手前までとなる。

PTA において使用するバルーンは主にダブルルーメンマイクロバルーンカテーテル (Gateway, Boston Scientific) で、拡張径は推定される病前径の 90% 程度とし、拡張圧と時間は 6 気圧 60 秒程度を標準としている。治療後は 24 時間のヘパリン化とそれに引き続くアルガトロバン持続投与、これと平行して抗血小板剤経口投与を標準としている。

侵襲性の強い治療なので合併症の発生には常に注意が必要である。主な合併症は動脈解離、急性閉塞、脳内出血、過還流症候群などである²¹⁾。

2. t-PA 静注療法認可後の PTA, stenting

PTA, stenting は、上述した局所線溶療法に比較して t-PA 静注療法の影響をあまり受けない領域であると筆者は考えている。理由は、アテローム血栓症の方が緩徐な経過をとるので発症 3 時間以内に搬入される機会が少ないこと、もし 3 時間以内に搬入されたとしても、t-PA 静注がかならずしも第一選択とはならないことである。つまり、t-PA 静注療法の直接的な効果が血栓を溶かすということであるならば、アテローム硬化による狭窄・閉塞が主体である血栓症においては、t-PA の直接的な効果は限定されるはずである。もちろん t-PA 静注はサブグループ解析によって血栓症に効果ありとされていることに反論するものではないが、少なくとも直接的な効果とは考えにくい。一方でアテローム血栓症においては、アルガトロバンやヘパリンが有効な症例を経験するところであるが、t-PA をいったん静注してしまうと、24 時間以内にはそのような併用薬の使用は禁止されている。PTA, stenting 自体は禁止されているわけではないが、ヘパリン使用は禁止されており、これも行いにくい。つまり効果があるかどうかよくわからない t-PA を選択するよりは、アルガトロバン、ヘパリンなどで初期対応しておいて PTA, stenting などの選択肢も残しておく方が病態に適した対処であろうというのが筆者の考えである。

III. まとめ

以上、血管内治療による急性期血行再建術を解説した。t-PA 静注療法が認可され、急性期脳梗塞はすべて t-PA で対処できるようになったかのような錯覚を覚えがちであるが、現実には t-PA 静注ですべてが解決したわけではない。今後は、t-PA 静注療法と血管内治療が相互の弱点を補い合うような形で協力していくことが肝要と考えられる。

文 献

- 1) Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W : Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 27 : 875-881, 1996
- 2) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S : 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. *JAMA* 282 : 2019-2026, 1999
- 3) Eckert B, Kucinski T, Pfeiffer G, Groden C, Zeumer H : Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion : early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis* 14 : 42-50, 2002
- 4) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T : Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 19 : 231-236, 1996
- 5) Ezura M, Takahashi A, Fukuchi M, Yoshimoto T : PTA for internal carotid artery stenosis. *Interventional Neuroradiology* 4 (suppl) : 41-44, 1998
- 6) 江面正幸, 川岸 潤, 西村真実, 高橋 明, 吉本高志 : 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法. *脳卒中* 22 : 520-523, 2000
- 7) Ezura M, Takahashi A, Shimizu H, Yoshimoto T : Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an indicator for fibrinolytic therapy in patients with acute ischemic events. *Neuroradiology* 42 : 379-383, 2000
- 8) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明 : 脳塞栓症に対する局所線溶療法の現状と展望. *分子脳血管病* 3 : 56-60, 2004
- 9) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明 : 急性期局所線溶療法の現状. *脳外誌* 13 : 111-115, 2004
- 10) 江面正幸, 松本康史, 高橋 明 : 頭蓋内内頸動脈および中大脳動脈狭窄に対する経皮的血管形成術. *The Mt Fuji Work Shop on CVD* 22 : 87-90, 2004
- 11) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Calahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism. JAMA* 281 : 2003-2011, 1999
- 12) Hahnel S, Ringleb P, Hartmann M : Treatment of intracranial stenoses using the Neuroform stent system : initial experience in five cases. *Neuroradiology* 48 : 479-485, 2006
- 13) Hyodo A, Kato N, Nakai Y, Anno I, Sato H, Okazaki M, Matsumaru Y, Nose T : Percutaneous transluminal angioplasty for atherosclerotic stenosis of the intracranial cerebral arteries. *Interventional Neuroradiology* 5 (suppl) : 27-32, 1999
- 14) IMS Study Investigators : Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke. The interventional management of stroke study. *Stroke* 35 : 904-911, 2004
- 15) Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shin YW, Kim SM, Heo JH : Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 : 1470-1475, 2004
- 16) Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, Gupta R, Hanel RA, Sauvageau E, Jovin TG, Guterman LR, Hopkins LN : Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke : early results. *Neurosurgery* 58 : 458-463, 2006
- 17) Levy DI : Endovascular treatment of carotid artery occlusion in progressive stroke syndromes : Technical note. *Neurosurgery* 42 : 186-193, 1998
- 18) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Houry J, Brott T : Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 30 : 2598-2605, 1999
- 19) Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C : Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg* 97 : 1306-1313, 2002
- 20) Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Smith WS, Mully TW, DeArmond SJ, Dowd CF, Halbach VV : Endovascular stenting of an acutely thrombosed basilar artery : Technical case report and review of the literature. *Neurosurgery* 44 : 667-673, 1999
- 21) Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Tsumoto T, Yamaga H, Ohura Y, Itakura T : Hemorrhagic complications after endovascular therapy for atherosclerotic intracranial arterial stenoses. *Neurosurgery* 59 : 310-318, 2006
- 22) Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, Ryujin Y, Matsumoto H, Masuo O, Yamaga H, Itakura T : Endovascular therapy for acute thrombotic occlusion of the intracranial artery. *Neuroradiology* 46 : 453-458, 2004
- 23) Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S : Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke* 29 : 2568-2574, 1998
- 24) Yoneyama T, Nakano S, Kawano H, Iseda T, Ikeda T, Goya T, Wakisaka S : Combined direct percutaneous transluminal angioplasty and low-dose native tissue plasminogen activator therapy for acute embolic middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 23 : 277-281, 2002

血管内治療による再開通療法の 新しい試み

江面正幸, 松本康史*, 高橋 明, 小川 彰**

EZURA Masayuki, MATSUMOTO Yasushi, TAKAHASHI Akira, OGAWA Akira

東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野, *広南病院血管内脳神経外科, **岩手医科大学脳神経外科

脳梗塞に対する rt-PA 静注療法が保険認可され, MELT Japan は予定期間の満了を待たずに終了した. 療法群 (57 例) 対照群 (57 例) 間で, 主要エンドポイント (mRS \leq 2) では有意差を認めなかったが, 副次エンドポイントの mRS \leq 1 は療法群で有意に多かった. 今後局所線溶療法は静注療法と組み合わせて施行される可能性がある. また血栓除去デバイス, 衝撃波など, 血栓溶解薬以外の方法を用いた血管内治療が現在研究されている.

Key Words

MELT Japan, IMS study, MERCI trial, 衝撃波, transcranial Doppler

はじめに

本特集でも随所に述べられているように, 2005 年 10 月に脳梗塞急性期症例に対する遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) の経静脈的全身投与法が保険認可された. これにより脳梗塞急性期症例に対する脳血管内治療は変革の時期を迎えている. 本稿では rt-PA 静注療法の保険認可を踏まえた脳血管内治療の変革の一端を紹介する.

1 MELT Japan

すでに本誌 2004 年 1 月号において MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan が実施

時の形態となった経緯や留意点を解説し¹⁾, 2005 年 4 月号では MELT Japan の中間報告をおこなった²⁾. rt-PA 静注療法の保険認可を受けて MELT Japan は予定期間の満了を待たずに終了したので, 最初にこのことに言及する.

そもそも J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) や MELT Japan をおこな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 者のあいだで, どれが有効であるのかはわかっていない, ということであつた. 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おこなうことは倫理的に大きな問題がある. そこで, rt-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

表① MELT Japan における背景因子

| | 療法群 (N=57) | 対照群 (N=57) | |
|--------------|------------|------------|------|
| 男：女 | 37：20 | 37：20 | n.s. |
| 年齢 (歳) | 66.9±9.3 | 67.3±8.5 | n.s. |
| 来院時間 (分) | 68±45 | 79±52 | n.s. |
| 割付時間 (分) | 199±51 | 206±54 | n.s. |
| NIHSS | 14.7±5.1 | 14.2±4.2 | n.s. |
| 左：右 | 16：10 | 13：13 | n.s. |
| 心原性塞栓 | 88% | 83% | n.s. |
| 入院時血圧 (mmHg) | 154/88 | 145/82 | n.s. |
| 血圧違反 | 14 | 6 | n.s. |

(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報告書³⁾をもとに作成)

表② MELT Japan における神経放射線学的因子

| | 療法群 | 対照群 | |
|------------|-----|-----|------|
| 閉塞側 | | | |
| 左 | 32 | 29 | |
| 右 | 25 | 28 | n.s. |
| 閉塞血管 | | | |
| M1 近位 | 14 | 18 | |
| M1 遠位 | 25 | 24 | |
| M2 | 18 | 15 | n.s. |
| 側副血行 | | | |
| 不良 | 19 | 10 | |
| 軽度 | 25 | 30 | |
| 良好 | 11 | 17 | n.s. |
| CT 早期虚血性変化 | 27 | 27 | n.s. |

(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報告書³⁾をもとに作成)

プロトコールでの 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わが国でも rt-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。

上述したように MELT Japan は、rt-PA 静注療法が認可されたその日に中止され、2006 年 3 月の報告会で、追跡予定期間である発症 3 ヶ月の解析結果が公開された³⁾。最終的な登録症例は 114 例であり、各群の症例数はおのおの 57 例であった。年齢や性別などの背景因子 (表①)、神経放射線学的所見に有意差を認めなかった (表②)。発

表③ 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 | 16 例 |
| | 60 万単位 | 39 例 |
| 機械的破砕施行 | 39 例 (68%) | |
| 再開通 | なし | 15 例 |
| | 50%未満 | 12 例 |
| | 50%以上 | 27 例 |
| | 完全 | 3 例 |

(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報告書³⁾をもとに作成)

表④ MELT Japan の有効性、安全性に関する最終結果

| | 療法群 | 対照群 | |
|-------------------|---------------|---------------|--------|
| 主要エンドポイント (mRS≤2) | 28/57 (49.1%) | 22/57 (38.6%) | n.s. |
| 副次エンドポイント (mRS≤1) | 24/57 (42.1%) | 13/57 (22.8%) | P<0.05 |
| 死亡 | 3/57 (5.3%) | 2/57 (3.5%) | n.s. |
| 症候性頭蓋内出血 | 5/57 (8.7%) | 1/57 (1.8%) | n.s. |

(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報告書³⁾をもとに作成)

症から割り付けまでの時間は療法群で平均 199 分、対照群で 206 分であった。療法群においては、再開通は 42 例 (74.0%) に認められ、50%以上の部分開通の頻度が最も高かった (表③)。主要エンドポイント到達症例は療法群で 28 例、対照群で 22 例で、療法群で多い傾向であるが有意差ではない (表④)。副次エンドポイントの一つである mRS 0 or 1 で比較すると療法群 24 例、対照群 13 例で、P<0.05 で有意差となる。死亡症例は療法群で 3 例、対照群で 2 例と療法群で多く、頭蓋内出血も療法群のほうが多かった。ただしいずれも有意差ではなかった。

2 脳梗塞急性期に対する脳血管内治療の現況

MELT Japan が中止されたことからわかるとおり、静注療法の有効性が確認された現在、局所線溶療法は新たな展開を余儀なくされている。

ともに保存療法を対照とした MELT Japan も PRO-ACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II)⁴⁾ も結果はほぼ同様で、局所線溶療法は有効ではあるものの静注療法を遥かに凌駕するほどではない、ということである。欧米のスタディも含めて、静注療法と局所線溶療法を比較しようという試みはまだおこなわれていないのであるが、MELT Japan を中止する際におこなわれた試算では、対照を静注療法とすると対照群の成績がかなり良くなるため、1,000 例規模の臨床試験をやらないと有効性が証明されないことになる。MELT Japan の目標症例数が 200 例だったのに対し実際は登録期間を延長してさえ目標の 6 割程度しか達成できなかったのだから、1,000 例規模の臨床試験は非現実的であるといわざるをえない。

局所線溶療法の対象候補としては、静注療法の適応外である発症 3 時間以上の症例がある。現に MELT Japan を中止するに際して、発症 3 時間から 6 時間の症例を対象に継続することも検討された。しかし、MELT Japan の登録症例の 3/4 は発症 2.5 時間以内の症例であり、ただでさえ登録症例数が増えないことが問題だった MELT Japan の症例数の 1/4 になってしまうと試算された。しかも発症 3~5 時間を対象とした ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) study は無効という結果に終わっており⁵⁾、静注療法と局所線溶療法の違いはあるものの、発症 3 時間を越えると血栓溶解療法が有効な症例は少なくなってくるものと思われるので、少ない症例数で有効性を示すのはさらに困難であろうということで、発症 3~6 時間の症例を対象に継続することも見送られた。

以上のように局所線溶療法は、単独治療として有効性を証明するのはかなり困難な状況に置かれている。

そこで静注療法と組み合わせておこなうことがすでに試みられている。Kim らは rt-PA 静注療法が無効だった症例の追加療法としてウロキナーゼによる局所線溶療法をおこなっている⁶⁾。さまざまな部位の主幹動脈閉塞 24 例に rt-PA 静注療法のあとウロキナーゼによる局所線溶療法を追加したところ、再開通率や神経学的予後はこれまでの報告例と比較しても良好で、出血が増加することはなかった。

また EMS (Emergency Management of Stroke) study⁷⁾ および IMS (Interventional Management of Stroke)

study⁸⁾では、最初から意図して静注療法と組み合わせておこなう方法を試行している。これらはいずれもパイロットスタディであるが、IMS study では対象症例に重症例が多かったにもかかわらず神経学的予後はこれまでの報告と同等かそれらより良好であり、静注療法と局所線溶療法の複合治療は推進すべきであるとしている。

ただし、これら静注療法局所線溶療法併用の試験的な報告は、いずれも閉塞部位を限定していない。つまり中大脳動脈塞栓症も脳底動脈塞栓症も一緒に含まれた解析である。両者では生命予後と虚血耐性時間に大きな違いがあるので、筆者としては両者は別個に考えたほうが良いと考えている。すなわち、脳底動脈塞栓症は生命予後は悪いが脳幹は虚血耐性時間は長いと考えられているので、より積極的な治療をおこなうべきであろう、というのが筆者の考えるところである。

3 | 脳梗塞急性期に対する脳血管内治療の展望

脳梗塞急性期治療を困難にしている要因は虚血耐性時間と出血である。前者については、脳保護薬の開発、低体温療法などが研究されている。これらは本稿の範疇ではないが、脳血管内治療と組み合わせられるので、有効な方法であれば積極的に活用すべきである。現にわれわれは、局所線溶療法の試行前には必ずエダラポンを投与している。

治療に引きつづく出血も虚血耐性時間に大きく関連するが、現在の治療の主流が血栓溶解薬、つまり出血を助長させやすい薬であるということも大きく関与している。血栓溶解薬を使うことなく血栓を除去できれば出血の問題の一部は解消されるのである。

このような考えにもとづき、MERCİ (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) trial が実施された⁹⁾。ガイドワイヤーの先端がマイクロカテーテルの先端を抜けると「ブタのしっぽ」のように螺旋状になるデバイスを用いて、血栓溶解薬を追加することなく血栓除去をおこなおうというものである。発症 3 時間から 8 時間の症例と、3 時間以内であっても rt-PA 静注療法が適応とならない症例 151 例に対して、rt-PA による局所線溶療法は可という条件でおこなわれた。予定通りの治療をおこなった群での再開通率は 48%であり、再開通を得