

図 1 発症 3 時間以内に来院し、神経症候を有した患者の内訳

の診療の流れ

アルテプラゼ静注療法が認可された 2005 年 10 月 11 日から 2006 年 2 月 28 日までの 20 週間に、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は 137 例であり、その内 52 例 38% が脳梗塞と診断された。その中で実際にアルテプラゼによる治療を行ったのは 16 例 12% だった。同期間内に、発症 7 日以内の脳梗塞は 171 例来院しており、うち 30% が 3 時間以内の来院、9% がアルテプラゼ治療を受けた計算となった。

3 時間以内に来院した 137 例の内訳は、52 例 38% が脳梗塞、38 例 28% が脳出血、てんかんが 19 例 14%、SAH が 5%、めまい 4% であった。その他に低血糖、ASDH、片頭痛、脳炎、薬物中毒、肺炎、消化管出血などがあった。3 時間以内の脳梗塞 52 例の内、16 例 31% に t-PA 静注療法を行った。図 1 にその概要を示す。

アルテプラゼ静注療法を実施しなかった主たる理由としては、症状の著明な改善を含めた軽症脳梗塞、あるいは TIA が 19 例 36% と最も多かった。続いて小脳の広汎な脳梗塞により適応除外とした 4 例、3 カ月以内の脳梗塞合併 3 例、ワーファリン内服による PT-INR 延長が 2 例だった。また、2.5 時間以降に来院し治療時間に間に合わなかった患者、広汎な早期虚血所見、外傷性血腫合併、脳動脈瘤合併、妊娠、発症前の modified Rankin Scale (mRS) スコア 4、動脈解離が疑われた症例がそれぞれ 1 例ずつであった。

2) アルテプラゼ静注療法施行例の治療までの流れ

2006 年 3 月 17 日までに、当施設では 18 例に t-PA 静注治療を施行した。

1 例は院内発症だったが、その他の 17 例の移送手段は全て救急車だった。救急車要請までは 15 分(中央値、

以下同じ)、救急車は要請後 5 分で現地に到着し、発症から来院までは 50 分であった。来院から CT まで 21 分、MR まで 31 分と、比較的スムーズに検査出来ており、当直時間帯よりも通常勤務時間帯で検査時間が延長する傾向があった。来院から治療開始までの時間は 75 分と、AHA の推奨より 15 分遅れており、今後の改善が必要と考えられた。最終的に、発症から治療開始までの時間は 91 分から 175 分に分布し、中央値は 133 分であった。

3) アルテプラゼ静注療法 18 例の臨床像、治療成績
年齢は 55 歳から 91 歳で、男性 16 例だった。CT 上 4 例に early CT sign を認め、1 例は 1/3 以上の領域に見られた。閉塞(責任)血管は ICA 4 例、MCA 10 例でそのうち M1 4 例、M2 以遠が 6 例、ACA が 1 例、PCA 1 例だった。降圧を必要とするような高血圧症例は 16 例中 1 例だった。18 例中 13 例は脳卒中学会の適正治療指針の定める慎重投与項目を有していた。病型診断としては、心原性脳塞栓症 13 例 72% であり、うち 1 例は奇異性脳塞栓症であった。他は、アテローム血栓性脳梗塞 2 例、大動脈原性脳塞栓症 1 例、動脈解離に伴う脳梗塞 1 例、大径ラクナ梗塞 1 例であった。治療直前 NIHSS スコアの中央値は 13 だった。

18 例中 17 例にエダラボンの併用を行い、うち 1 例は局所低温療法も併用した。治療投与 24 時間後の NIHSS スコアで 4 点以上の改善を認めたのは 9 例 50% であり、逆に投与前より 1 点でも増悪したのは 3 例だった。うち 2 例は 3 週間後の mRS スコアが 4、および 5 であり、転帰不良であった。t-PA 投与 24 時間以降の治療としては、13 例 72% にヘパリンを使用し、ATBI 2 例にはアルガトロパンを使用した。ヘパリン・アスピリン併用例が 1 例あり、動脈解離例にはアスピリンを使用した。1 例は切迫脳ヘルニアのため、開頭減圧を行った。症候性頭蓋内出血は 18 例中 1 例に認めた。3 週間後の mRS スコアは 18 例中 9 例 50% が 0 か 1 となっており、良好な治療効果が得られた。

18 例の NIHSS スコアの推移を様々な要素に分けて検討すると、年齢別に分けた場合 75 歳を超える高齢者にも著明改善例があり、高齢者が転帰不良という印象はなかった。血管閉塞部位では ICA 閉塞例が治療効果不良であり、M1 で治療効果不良例は近位部閉塞例だった。しかしながら、ICA 閉塞や M1 閉塞例でも著明改善例があり、近位側閉塞に対しても治療効果は期待できると考えられた。発症から治療開始までの時間は中央値 133 分であり、130 分で 2 群に分けた場合、治

療時間の短い方が成績良好の印象であった。治療前 NIHSS スコアで分けると、NIHSS スコアが高い方に治療効果不良例が集まっているが、NIHSS スコアが高くとも著明に改善する症例が少なからず見られた。Early CT sign の有無で分けた場合、改善例は early CT sign のない方に集まっており、early CT sign は治療効果不良の予測因子と考えられた。病型別では心原性脳塞栓症が多く、病型間での差ははっきりしなかった。

4. 結 論

神経欠損症状を有し、発症3時間以内に来院した患者の1/3が脳梗塞で、その1/3にt-PA治療を行った。治療例18例の治療直前NIHSSスコア(中央値)は13で、病型は13例72%が心原性脳塞栓症だった。治療例は発症から50分(中央値)で来院し、来院後治療開始までに75分(中央値)を要した。t-PA治療患者の半数が3週間後(退院時)のmRSスコア0,1と予後良好であった。更なる症例の蓄積を行い、アルテプラゼ

静注療法の適応、有効性について検討していくことが必要と考えられた。

参考文献

- 1) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 269—272
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581—1587
- 3) 峰松一夫, 山口武典, 端和夫, ほか. 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラゼ)静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* 2004; 26: 603—606
- 4) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 2006; 37: 1810
- 5) 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: I204

Abstract

Emergent management for patients with neurological deficits who were hospitalized within 3 hours after the onset, being candidates for intravenous alteplase therapy

Takahiro Nakashima, M.D.¹⁾, Kazunori Toyoda, M.D.¹⁾, Tatsuro Takada, M.D.¹⁾,

Hiroyuki Kawano, M.D.¹⁾, Shoichiro Sato, M.D.¹⁾, Sohei Yoshimura, M.D.¹⁾,

Shinpei I, M.D.¹⁾, Naoaki Yamada, M.D.²⁾, Hiroaki Naritomi, M.D.¹⁾ and Kazuo Minematsu M.D.¹⁾

¹⁾Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center.

²⁾Department of Radiology, National Cardiovascular Center

Objectives: In Japan, intravenous alteplase therapy was approved in October 2005, being based on the results by Japan Alteplase Clinical Trial. To perform the therapy efficiently and safely, it is very important to improve emergent in-hospital management for patients who were hospitalized within 3 hours after the onset of neurological deficits.

Methods: A prospective, single-center study was carried out in consecutive patients who were hospitalized to our stroke care unit (SCU) within 3 hours after neurological deficits between October 2005 and February 2006.

Results: Of 137 patients admitted within 3 hours after neurological deficits, 52 patients (38%) were diagnosed as having hyperacute ischemic stroke. Sixteen of them (31%, 14 men, 55–91 years) received intravenous alteplase, accounting for 12% of neurological patients hospitalized within 3 hours after the onset and for 12% of ischemic stroke patients hospitalized within the initial 7 days. The time from onset to alteplase therapy was 2.3 hours in median. Median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 13 at baseline. One patient (6%) had symptomatic and 3 (18%) had asymptomatic intracranial hemorrhage within the initial 36 hours. On discharge, all the patients survived; 9 of 18 patients (50%) had very favorable outcome corresponding to modified Rankin Scale score ≤ 1 .

Conclusions: Intravenous alteplase therapy in our SCU resulted in better efficacy and similar safety as compared with those in previous clinical studies outside Japan.

(*Jpn J Stroke* 28: 658—660, 2006)

Key words: Acute ischemic stroke, Thrombolytic therapy, recombinant tissue plasminogen activator

画像診断より見た適応

Application of neuroimaging in deciding thrombolytic therapies for acute ischemic stroke

講師

佐々木真理

Makoto SASAKI

岩手医科大学放射線科

KEY WORDS

acute stroke
CT
MRI
early CT signs
diffusion-perfusion mismatch

SUMMARY

Neuroimaging plays an important role in deciding thrombolytic therapies in acute stroke patients, and its quality control is a prerequisite for improved patient outcome. Exclusion of intracerebral hemorrhage is crucial and now possible in MRI when T2*-weighted images are used. To improve the detection of early CT signs, standardization of the scanning and display parameters as well as the training required for interpretation is essential. Standardization of the display conditions of diffusion-weighted images is also necessary. Objective scales for the distribution of early ischemia, such as ASPECTS and ASPECTS-DWI, may replace the conventional 1/3 MCA rule. Among vendors, the difference in perfusion-weighted imaging or CT perfusion imaging is tremendous; therefore, sophisticated techniques are required for further clinical applications. Well-designed clinical trials using standardized imaging protocols may provide more appropriate criteria for deciding thrombolytic therapies.

はじめに
急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法は劇的な症状改善をもたらし得るが、一方で重篤な合併症の危険をはらんでいる。また、その治療可能時間は極めて短い。したがって、画像診断は厳密かつ迅速でなければならない¹⁾²⁾。拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)と灌流強調画像(perfusion-weighted image: PWI)を主軸とする複合的MRIに対する期待は大きい³⁾が、現在のgold standardである頭部単純CTを凌駕する結果はいまだ得られていない。

本稿では、血栓溶解療法における画像診断の現状と課題について解説し、今後の方向性について考察したい。

1. 脳出血

脳出血の否定は血栓溶解療法の適応

を考慮する際に最も重要である。最近になってMRI単独で脳出血が診断可能なことが明らかとなってきた³⁾⁴⁾。急性期血腫は通常の画像では非特異的な信号となり、診断は難しい(図1 A)。しかし、磁化率に鋭敏なT2*強調画像では明瞭な低信号域として検出することができる(図1 B)。ただしDWI元画像などでは不十分で、gradient echo法を用いる必要がある。

T2*強調画像ではCTで検出できない無症候性微小出血(microbleeds)が点状低信号域として認められる。Microbleedsの取り扱いについては議論がある⁵⁾が、現時点では血栓溶解療法の除外基準とはならないと考えられている⁵⁾。

2. くも膜下出血

くも膜下出血はプロトン密度強調画像やFLAIRで高信号域として認められ(図1 C, D)、MRI単独で否定することは可能と考えられる⁶⁾。ただし、不

出血の否定

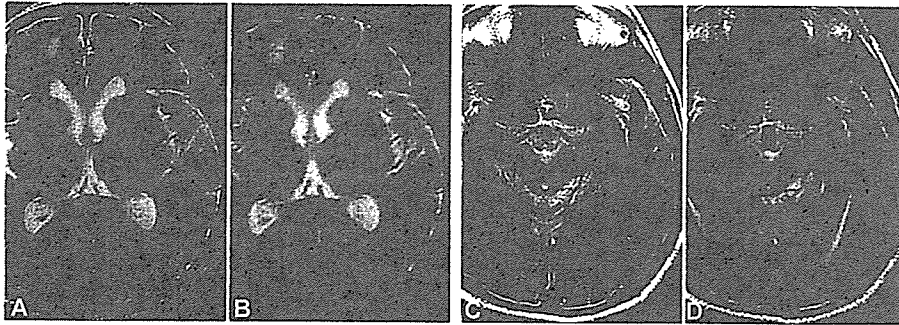


図1 急性期出血性病変のMRI所見
 A, B: 左視床出血
 C, D: くも膜下出血(前交通動脈瘤破裂)
 T₂強調画像(A)では急性期血腫は非特異的な信号を呈するが, GRE法T₂*強調画像(B)では明瞭な低信号を呈する. くも膜下出血はプロトン密度強調画像(C)やFLAIR(D)にて高信号を呈する.

適切な撮像条件, 特に時間短縮のため条件を妥協した際に, 紛らわしいartifactがくも膜下腔に出現する. 本現象を熟知した上で判定を行う必要がある.

初期虚血病変の検出

1. Early CT signs

Early CT signsはレンズ核の不明瞭化, 皮髄境界の不明瞭化, 脳溝の狭小化を指す. Early CT signsの判定は血栓溶解療法の適応決定上重要で, 広汎なearly CT signsは適応除外, 中大脳動脈領域の3分の1以上の場合は慎重投与とされている²⁷⁾.

Early CT signsは軽微な所見であるため, 撮影条件や表示条件の吟味が必要である. 国内ではMELT-Japan (MCA-embolism local fibrinolytic intervention trial) による指針が用いられている²⁾. 厚いスライス of non-helical scan で高電流・低速スキャンを行ってS/N比向上を図るとともに, 狭いwindow幅で表示することが重要である(図2 A~C). マルチスライスCTにはS/N比の低い装置が少なくないので, 条件を特に吟味する.

Early CT signsの判定には十分なトレーニングも必要である. MELT-Japanによるオンライン訓練プログラ

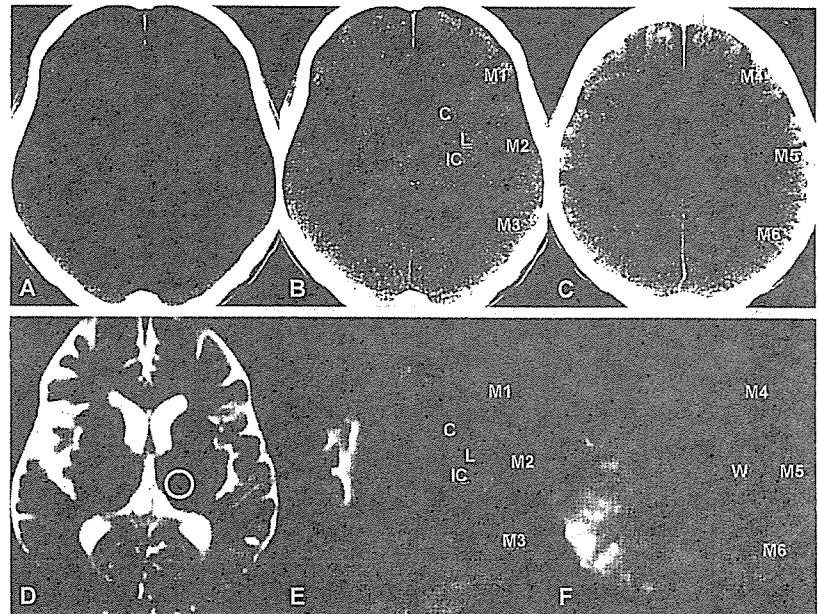


図2 早期虚血病変のCT, MRI所見(右中大脳動脈閉塞)

A~C: 頭部単純CT(発症3時間後), D~F: 頭部MRI(発症3.5時間後)

Early CT signsは表示window幅が広いと不明瞭であり(A), 狭いwindow幅を用いねばならない(B, C). Early CT signsは右島皮質, 弁蓋部に認められ, ASPECTSは8点となる.

b0画像(D)の脳実質(視床)の信号強度をwindow幅, その2分の1をwindowレベルとすることで, 拡散強調画像の表示条件の再現性を担保できる(E, F). 拡散異常域は右島皮質や弁蓋部に加え, 頭頂葉皮質にも認められ, ASPECTS-DWIは8点となる.

ムが公開されている(<http://melt.umin.ac.jp>). また, 画面上で表示条件を変えながら読影すると診断能が向上する⁸⁾.

2. 拡散強調画像

DWIにおける異常信号はearly CT

signsに比べて明瞭で, 読影者間一致率も高い. CTが無力であるラクナ梗塞やテント下病変の検出能も高い. しかし, 現時点でDWIによる血栓溶解療法の適応基準は提唱されておらず, CTに比べて患者予後向上をもたらすか否かも明らかになっていない¹⁾²⁾.

DWIで問題となるのは表示条件である。DWIは他の画像と異なり基準となる構造がないため、表示条件は装置、施設、担当者によって大きく異なる。そのため拡散異常域の見逃しや誤認、範囲判定の誤差が生じていることが危惧される⁹⁾。そこで、厚労省研究班ASIST-Japan (acute stroke imaging standardization group)では、DWI表示法の標準化に取り組み、DWIと同時に取得されるb0画像の脳実質信号を基準として表示条件を決定する簡便な手法を提唱している (<http://assist.uimin.jp>, 図2 D～F)。本手法を用いることで、装置や施設を越えてDWIを同一条件で読影することが可能となる。

初期虚血病変の範囲判定

1. 1/3 MCA rule

Early CT signsの範囲判定基準として、中大脳動脈領域の3分の1以下を適応とする“1/3 MCA rule”が広く用いられている¹¹⁾²⁷⁾。本指標は元来MCA領域体積の3分の1を指すが、具体的な基準が公表されていないため、国内外の臨床試験でも曖昧なまま使用されており、判定者の主観に任されているのが実情である。

2. ASPECTS

1/3 MCA ruleに替わる客観的指標にASPECTS (Alberta stroke program early CT score)がある¹⁰⁾。本法は、中大脳脈領域を代表的2断面上で10ヵ所に分類し、early CT signs陽性箇所を減点法で採点していくものである(図2 B, C)。1/3 MCA ruleより読影者間一致率が高く、8点以上では患者予後が良好と言われている。

3. ASPECTS-DWI

ASPECTSはCTのための基準であり、DWIにそのまま転用することはできない。DWIではearly CT signsより明瞭かつ広範囲に異常信号が出現するため、ASPECTSは約0.5点低下する¹¹⁾。また、CTで検出できない白質の虚血病変が描出される。

ASIST-JapanではDWI用にASPECTS-DWIを提唱している。本指標ではASPECTSに放線冠(W)を加え11点満点とする(図2 E, F)。なお、ASPECTSは眼窩耳孔線(OM線)での撮影を前提としているため、DWIもOM線(鼻根部と橋延髄移行部を結ぶ線)又はAC-PC線を基準線とするのが望ましい。

虚血の重症度判定

急性期脳虚血の重症度判定には以前から脳循環検査が用いられてきた。PWIやCT灌流画像(CT perfusion: CTP)はその簡便性・迅速性から広く用いられているが、解析手法が発展途上なこともあり、信頼性は必ずしも高くない¹²⁾¹³⁾。PWIでは脳血流量(cerebral blood flow: CBF)の算出が難しいため、灌流異常の指標としてピーク時間(time to peak: TTP)又は平均通過時間(mean transit time: MTT)を用い、拡散異常と灌流異常の差異であるDWI-PWI mismatch (DPM)をもってペナンプラを推定するのが主流である。しかし、TTPとMTTの差異は大きく、MTTの値もソフトウェアによって大きく異なる(図3)。これはDPMが装置や施設によって異なることを意味する。CTPは定量性が“売り”となっているが、実際には種々の条件で大きく変動する。

PWI, CTPは主に発症3時間以降の血栓溶解療法適用決定に重要な役割を果たすと考えられるが、その意義は十分明らかとなっていない。DIAS (desmoteplase in acute ischemic stroke trial)ではDPM 20%以上という基準が提唱されているが¹⁴⁾、その汎用性の検

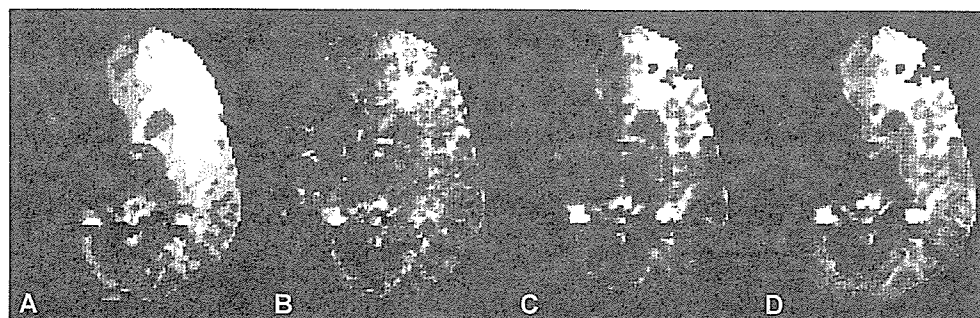


図3 MRI灌流強調画像のアルゴリズムによる差異(左内頸動脈閉塞)

- A: TTP
- B: MTT (firstmoment)
- C: MTT (block-circulantSVD)
- D: MTT (classical SVD)

同一データでもパラメータやアルゴリズムによって灌流異常の範囲が大きく異なる。TTP(A)はMTTに比べ異常域が広がる。MTTのなかではfirst moment法(B)とblock-circulant SVD法(C)はほぼ同等だが、造影剤遅延効果の影響を受けるclassical SVD法では異常域が広がる。(岩手医科大学脳神経外科 井上 敬先生、西本英明先生のご厚意による)

証はこれからである。現在PWI, CTPの標準化がASIST-Japanによって精力的に進められている。標準化手法を用いた質の高い臨床試験を通し、PWIやCTPによる適応基準を確立していくことが望まれる。

脳血管の評価

脳血管検査は血栓溶解療法の適応決定に必須ではないが²⁾、病型決定や再開通判定を目的に施行されることも多い。CTでは、塞栓子をhyperdense MCA signとして同定できるが、陽性率は3分の1程度に留まる¹⁵⁾。MRIではT₂強調画像のflow void消失やFLAIRのintraarterial signalとして閉塞血管を特定でき¹⁶⁾、塞栓子はT₂*強調画像で低信号に描出される¹⁷⁾。血管自体の描出にはMRAが用いられるが、治療前後の撮像条件を同一にするのが望ましい。CTではCTPを施行した場合は残りの造影剤を用いてCTAを行うことができる。超音波では、経頭蓋カラードプラの信号欠如や頸部エコーの流速変化で頭蓋内血管閉塞の判定がある程度可能である¹⁸⁾。

おわりに

画像診断は血栓溶解療法の適応決定に重要な役割を果たすが、未解決の問題も多い。国内で画像診断の標準化が世界に先駆けて推進されており、その成果を活かした臨床試験も続々と企画されている。画像診断の質の向上と施設間格差の縮小は、血栓溶解療法の厳密な適応決定に役立ち、患者予後の更

なる向上に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : 2005 guideline update. *Stroke* **36** : 916-921, 2005
- 2) 山口武典, 高田達郎, 峰松一夫, 他 : rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針. 日本脳卒中学会rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針部会, 2005
- 3) Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al : Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* **292** : 1823-1830, 2004
- 4) Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al : Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage : a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* **35** : 502-506, 2004
- 5) Kakuda W, Thijs VN, Landberg MG, et al : Clinical importance of microbleeds in patients receiving thrombolysis. *Neurology* **65** : 1175-1178, 2005
- 6) Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, et al : Acute subarachnoid hemorrhage: MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Radiology* **196** : 773-777, 1995
- 7) Wardlaw JM, Mielke O : Early signs of brain infarction at CT : observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* **235** : 444-453, 2005
- 8) Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al : Acute stroke : improved nonenhanced CT detection-benefit of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* **213** : 150-155, 1999
- 9) 佐々木真理, 藤原俊朗 : 頭部領域での拡散強調画像の臨床. *日獨医報* **50** : 621-628, 2005
- 10) Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, et al : Use of the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR* **22** : 1534-1542, 2001
- 11) Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, et al : Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76** : 1528-1533, 2005
- 12) Sasaki M, Kudo K, Oikawa H : CT perfusion for acute stroke : current concepts on technical aspects and clinical applications. *International Congress Series 1290* (in press)
- 13) 佐々木真理, 及川博文 : CT灌流画像, MR灌流画像の急性期脳梗塞における異議と課題. *循環器科* **59** : 39-44, 2006
- 14) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al : The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS) - a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* **36** : 66-73, 2005
- 15) Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al : Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultra-early thrombolytic therapy. *AJNR* **17** : 79-85, 1996
- 16) Maeda M, Yamamoto T, Daimon S, et al : Arterial hyperintensity on fast fluid-attenuated inversion recovery images : a subtle finding for hyperacute stroke undetected by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR* **22** : 632-636, 2001
- 17) Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, et al : Hyperacute ischemic stroke : middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology* **232** : 466-473, 2004
- 18) 古井英介, 松本康史, 清水宏明 : 急性期脳梗塞における神経超音波検査. *画像診断* **25** : 1498-1505, 2005

進化する脳梗塞急性期治療 特集

〈特別インタビュー〉 国立循環器病センター 山口 武典 名誉総長 / 岩手医科大学脳神経外科 小川 彰 教授

脳梗塞(こうこうそく)の年間死亡者数は8万497人(平成14年)。日本人の死亡原因第3位を占める脳卒中の一つで、血管が詰まって起こる怖い病気だ。現在、より高度な治療法の研究・開発と診療体制づくりが急ピッチで進められている。

脳梗塞とは――

脳梗塞の危険因子には高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙などの生活習慣や加齢、性別、家族歴などがある。脳は虚血状態に弱く、脳の血流が止まる脳梗塞は秒・分単位で症状が進行するため、一刻も早い対応が必要となる。

発症から間もない急性期の治療にあたっては、血管を詰まらせている血栓を溶かして血流を元通りにする「血栓溶解療法」が広く用いられている。治療方法には静脈に溶解剤を投与する静注法と、股動脈(こどうみやく)からカテーテルを入れて、脳動脈

の詰まった部分に薬剤を投与する局所線溶解法(動注法)の二つがあるが、現在血栓溶解療法は大きな過渡期にあるといえる。そこで脳梗塞急性期治療の重要性と、現在国内での承認が期待されている血栓溶解剤t.P.A(組織プラスミンノーゲンアクチベーター)について、国立循環器病センターの山口武典名誉総長(大阪府吹田市)に、また、中大脳動脈閉塞―脳塞栓症に対する局所線溶解法の研究を行っているMELT Japan研究班で主任を務める岩手医科大学脳神経外科の小川彰教授に、同研究班の活動について聞いた。

の詰まった部分に薬剤を投与する局所線溶解法(動注法)の二つがあるが、現在血栓溶解療法は大きな過渡期にあるといえる。そこで脳梗塞急性期治療の重要性と、現在国内での承認が期待されている血栓溶解剤t.P.A(組織プラスミンノーゲンアクチベーター)について、国立循環器病センターの山口武典名誉総長(大阪府吹田市)に、また、中大脳動脈閉塞―脳塞栓症に対する局所線溶解法の研究を行っているMELT Japan研究班で主任を務める岩手医科大学脳神経外科の小川彰教授に、同研究班の活動について聞いた。

進化する脳梗塞急性期治療

山口名誉総長インタビュー



国立循環器病センター 名誉総長 山口 武典 (やまぐち たけのり)

PROFILE

昭和40年九州大学大学院医学研究科修了。同43年7月～45年10月米国ミネソタ州のメイヨ・クリニックにて研究に従事。帰国後九州大学医学部講師を経て同52年国立循環器病センター内科・脳血管部門主任医長に就任。その後同センター内科・脳血管部門部長、副院長、病院長、総長を経て平成13年から現職。日本脳神経超音波学会、日本脳卒中協会理事長をはじめ、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、日本脳ドック学会などの医学会で理事を務める他、国際学会でも要職に就き世界的に活躍している。平成6年度「公益信託美原脳血管障害研究振興基金」美原賞受賞。

脳梗塞急性期治療について

――脳梗塞は一刻も早い治療が必要ですが、そのために大切なのはどんなことでしょうか。

山口 まず、はなるといっても患者さんに早く病院まで来てもらうことです。脳梗塞はあつという間に進行しますから、発症後すぐに治療を開始しないと後遺症の残る可能性が高くなり、命にも関わ

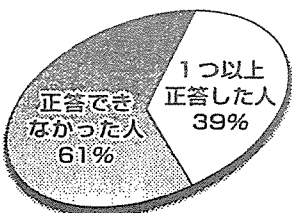
ります。――そうになると、一般の人々にも脳梗塞の正しい知識が必要になります。山口 その通りです。実は以前、日本脳卒中協会(山口名誉総長が理事長)で、脳梗塞を含めた脳卒中についてどれだけ知られているか一般の方々を対象に調査をしたことがあり

ます。その中で脳卒中の危険因子(前ページ参照)を答えてもらったところ、一つ答えられた方が約4割いました。ところが、二つ以上答えられた方は1割ほどしかいないことが分かったのです。更に症状になると一つ答えられた方でも3割程度しかいませんでした(表参照)。

――本当ですか。驚きました。認知度はまだまだ低いんですね。山口 そうですね。

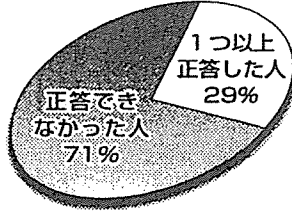
一般市民の脳卒中に関する知識

(日本脳卒中協会調べ)



危険因子

(以下のうち1つ以上正答)
飲酒、喫煙、食事、高血圧、肥満、運動不足、脂質代謝、糖尿病、心疾患、TIA(一過性脳虚血発作)



症状

(以下のうち1つ以上正答)
頭痛、言語障害、運動・感覚麻痺、視覚障害、めまい・転倒、意識障害

今後の啓発活動が大き
な課題です。

——脳梗塞は突然起こ
るといわれますが、前
触れはないのでしょうか。

山口 すべての方に
みられるわけではあり
ませんが、麻痺(まひ)
やしびれ、言語障害な
ど、脳梗塞と同じよう
な症状が一時的に起こ
ることがあります。24
時間以内に症状が治ま
るものを一過性虚血発

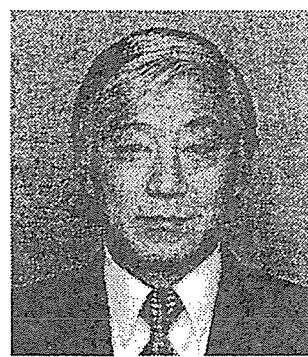
作と呼んでいますが、
発作後一カ月以内に脳
梗塞を発症する患者さ
んも多いので、異常を
感じたら決して放置し
ないでください。最も
重要なのは脳梗塞にな
らないよう日頃から気
を付けることですが、
発症してしまつたら必
ず脳卒中に詳しい専門
医やスタッフのいる専
門病院で受診しましよ
う。発症から2時間以

内に病院に到着できれ
ば理想的です。

——急性期の主な治療
法として、血栓溶解療法
が用いられています。

山口 静脈に血栓溶
解剤を投与する静注法
が一般的です。対して
動脈に薬剤を投与する
局所線溶解療法は、細い
血管にカテーテルを通
して行うため、医師の
技量が必要になります
ですが治療効果は高い
といわれており、現在
確かなエビデンス(医
学的根拠)を確立する
ため、小川彰教授率い
るMELT Japan 研
究班が臨床試験を行っ
ています。また、新し
い血栓溶解剤t.P.A
の承認も間もなく実現
すると思われます。脳
梗塞治療が大きな進化
を遂げようとしている
今、病院・患者・自治体
が一体となつて、十分な
体制づくりを進めてい
かなくてはなりません。

小川彰教授インタビュー



岩手医科大学 脳神経外科
教授 小川 彰
(おがわ あきら)

PROFILE

昭和49年岩手医科大学医学部卒業。国立仙台病院脳神経外科医長・臨床研究部脳神経研究室長や東北大学医学部助教授を経て平成3年から米国アリゾナ大学バロー神経研究所へ留学。帰国後岩手医科大学脳神経外科学講座教授を務め、同15年4月から医学部長を併任。日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、日本脳ドック学会などの医学会で理事を務める他、現在MELT Japan主任研究員として脳梗塞治療向上のため大規模な臨床試験に取り組んでいる。

世界が注目する

MELT Japan 研究班

——MELT Japan
発足の経緯は。

小川 実は日本の脳
梗塞治療は非常に進歩
しているのです。脳の
血管が閉塞し麻痺など
が出現したとき、脳が
ダメージを受ける前に
閉塞した血管を再開さ
せれば脳梗塞を免れる
可能性があるので、
このとき動脈からマイ
クロカテーテルを入れ
局所で血栓を溶かす動

注法が静注法に比べ有
効である可能性が高い
といわれているながら十
分なエビデンスがあり
ませんでした。

しかし現在、脳梗塞
を含め脳卒中で亡くな
る人は年間13万257
人(平成14年)と、がん、
心臓病に次いで多く、
更に入院率ではがんを
抜いて第1位を占めて
います。また、治療
によって完全に社会復

帰される患者さんも非
常に多いということか
ら、少しでも早く、局
所線溶解法のエビデン
ス確立と、最も有効な
治療手順の標準化を図
らなくてはと、研究が
開始されたのです。

——現在大規模なラン
ダム化比較臨床試験が
行われていますね。

小川 日本でこれだ
け大きな規模の臨床試
験が行われるのはめつ
たにないことです。非
常に手間がかかります
し、医療スタッフだけ
でなく患者さんとその

ご家族まで、全員が協力しなくてはとでもできません。

—世界中から関心が寄せられているようですが。

小川 MELT Japanの研究については、イギリスの権威あるコ克蘭・ライブラリーでも紹介されています。

—具体的な研究の内容をお聞かせください。

小川 脳梗塞急性期患者さんの対応に十分な体制をとることができると判断された100の医療機関を抽出し、

その医療機関に搬送された患者さんを対象に、MELT Japan本部が定めたプロトコール（計画）に従って治療を進めていくものです。搬送から6時間の間に患者さんご家族に連絡し、十分な説明を行いご家族の同意をいただいた上で、局所線溶

療法を行う患者さんと

それ以外の治療法を行う患者さんとに分けていきます。そして術後経過を見ながら、双方の治療の効果を比較するのです。

—6時間以内という限られた時間の中で、そんなに多くのことを行うのはとても大変だと思いますが…。

小川 そうなんです。いつ運ばれてくるかわからない患者さんを救うため、対象医療機関のスタッフは24時間体制でスタンバイしています。

—時間と戦いながら、真摯（しんし）に研究が行われているんですね。

小川 その通りです。より正確な結果を得るために日夜取り組んでいますので、プロトコール違反は厳しく対処しています。決められた方法以外の方法で出された結果は意味があり

ませんからね。

—とても大変な研究だと改めて感じます。

小川 患者さんに少しでも有効な治療を提供するためです。

—そんな有効な治療法の一つとして、血栓溶解剤tPA（組織プラスミノゲンアクチベータ）の承認も期待されているところですが。

小川 ええ。tPAは今年中には承認が得られるのではないかと考えます。発症後3時間内の投与でその有効性が認められている反面、出血性合併症のリスクもありますので、

使用法のガイドライン作成や市民の皆さんへの啓発活動など、承認後の受け入れ準備を今のうちにしておく必要があると思います。承認されたらtPAを用いた治療についての臨床試験も始めたいと思っています。

特集 脳卒中の予防と治療

[脳梗塞の治療—急性期治療の進歩]

血栓溶解療法

高 橋 明

別 刷

日本医師会雑誌

第133巻・第5号

平成17(2005)年3月1日

【脳梗塞の治療—急性期治療の進歩】

血栓溶解療法

高橋 明*

キーワード◎ 脳血管内治療 無作為対照化比較試験 局所線溶療法 脳塞栓症

はじめに

急性期脳虚血の再開通を図る方法としては、開頭手術による血栓除去手術 (embolectomy) や頭蓋外内バイパス手術と血管内治療 (局所線溶療法) がある。血栓溶解療法 (thrombolytic therapy) は薬物作用の点からは線溶療法であり、投与方法の違いから経静脈的、経動脈的 (選択的および超選択的) に分類することができる。急性期脳虚血の治療法に関するエビデンスについては、「Evidence に基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究」(主任研究者：福内靖男) などにまとめられている¹⁾。

われわれは、再開通率の高さと安全性の観点から適応症例を厳密に選択したうえで、マイクロカテーテルの選択的導入による局所線溶療法を積極的に施行してきた²⁻⁵⁾ (図1)。この方法はすでに標準的な手技となりつつあり、いくつかのパイロットスタディを経て、現在、国内で多施設共同無作為対照化比較試験である「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-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan ; MELT Japan)⁶⁾が進行中

である。MELT Japan は進行中の臨床研究であるが、適応症例の選択、治療方法に関してはこれまでのパイロットスタディの成果を反映して、現時点での標準化が図られている。

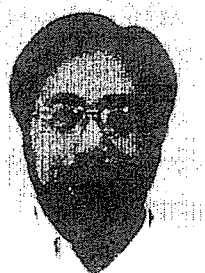
本稿では、以上の状況を考慮して、現時点での急性期脳虚血に対する線溶療法について整理したい。

I. 線溶療法に関するエビデンス

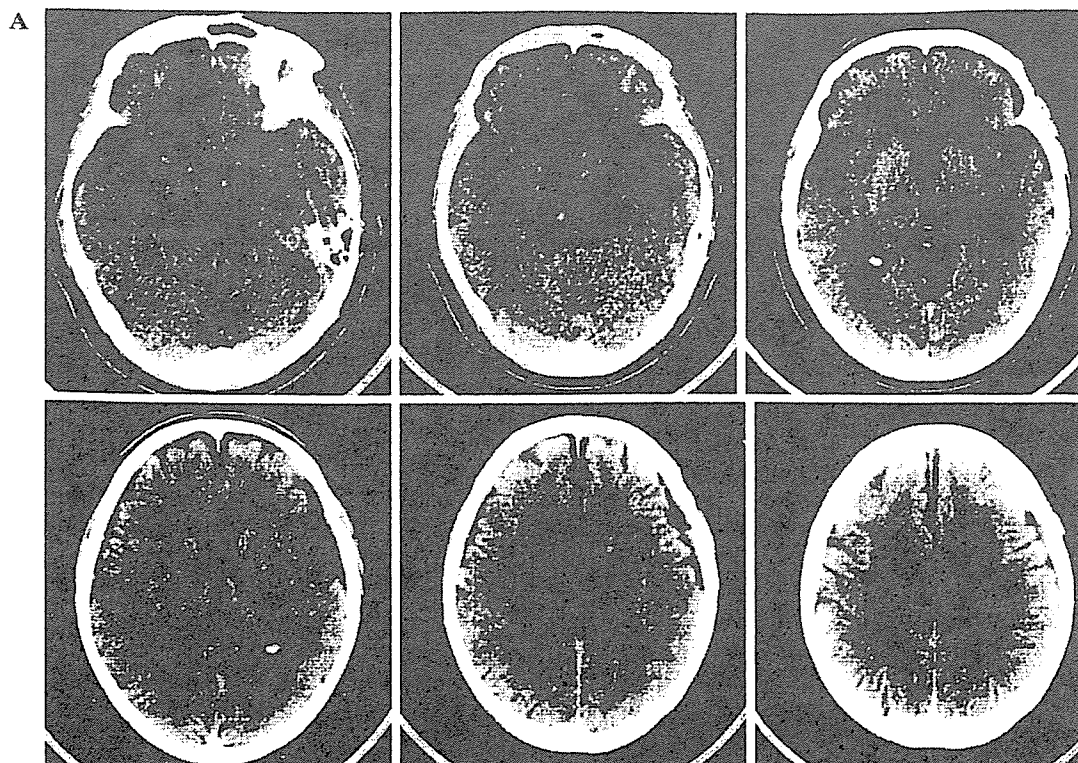
1. 経静脈法

1995年、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) は、発症3時間以内の超急性期の脳梗塞患者の予後はt-PA (組織プラスミノゲンアクチベーター) の静脈内投与により改善されたと報告した⁷⁾。これが急性期脳虚血の静脈内線溶療法の初めてのレベル2のエビデンスとなった。一方、血栓溶解療法では重篤な頭蓋内出血の頻度も増加させ、至適患者の選択や薬剤の種類、投与量、投与方法について明らかな基準がないのが現状である^{8,9)}。

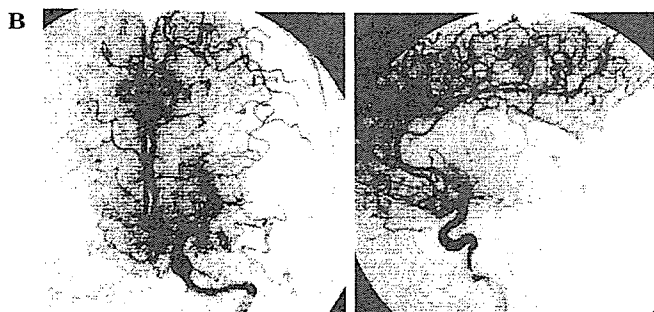
最新のCochrane Database Systematic Reviewでは、1999年までの研究を検索し、5,216人を対象にした17の研究をレビューしている¹⁰⁾。その結果、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法では、最初の7~10日間の死亡および追跡終了時の症候性、致命的頭蓋内出血が増加していた。しかし、同時に生存者の後遺障害は明らかに低下しており、総合的には利益が上回っていた。1,000人を血栓溶解療法で治療した場合、44人が死亡または依存状態から回避された。使用さ



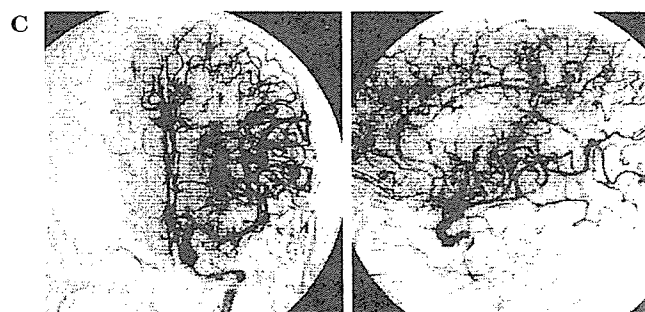
*たかはし・あきら：東北大学大学院医学系研究科教授 (神経病態制御学)。昭和53年東北大学医学部卒業。平成5年広南会広南病院血管内脳神経外科科長。平成9年東北大学医学部講師 (脳神経外科)。平成10年現職。主研究領域/脳血管内治療。



70 歳、男性、発作性心房細動あり。完全右片麻痺、失語症 2 時間後に救急搬送された。NIHSS18。搬送時の CT。early CT signs (①左皮殻前方、内包後脚の軽度 LDA、②左 MCA 水平部の線状 HD、③皮質領域は正常、④mass effect なし、など) を認めるが、MELT の適応基準内である。



治療前左内頸動脈撮影正面像(左)、側面像(右)。発症 2 時間 40 分後。左中大脳動脈水平部、レンズ核線状体動脈より近位の閉塞、断端は taper していない。左前大脳動脈より側副血行あり。



治療後左内頸動脈撮影正面像(左)、側面像(右)。発症 4 時間 30 分後。閉塞部位の再開通を認める。中大脳動脈の上方の主幹は灌流が不十分だが、翌日には完全再開通していた。

図 1 局所線溶療法で治療した中大脳動脈塞栓症

れた薬剤をリコンビナント t-PA に限ると、さらにこの差は大きくなり、6 時間以内に治療された患者については 1,000 人の治療について 57 人が死亡または依存状態から回避された。早期の死亡は明らかに頭蓋内出血によるものであり、血栓溶解療法での死亡は約 5 倍、症候性頭蓋内出血は約 4 倍となっている。

また、主として本邦で行われた低容量ウロキナーゼの 7 日間点滴静注法(6 万単位/日)では、5 日以内の急性期脳血栓症患者の全般改善度には有効だったが、客観的評価尺度を用いた検討は不十分であった。ストレプトキナーゼの静脈内投与は、転帰改善には無効で 10 日および 3 か月以内の死亡を増加させた¹⁾。総じて静脈内

投与の有効性はNINDS studyに基づくエビデンスが主たるものである。したがって、いわゆるtherapeutic time windowとしては、発症3時間以内を推奨するものである⁹⁾。

2. 経動脈法

経動脈法によるランダム化比較試験にはPROACT^{III}、PROACT II^{III}などがあり、以下の示唆が得られている。すなわち、中大脳動脈灌流域の新たな神経症状を有し、来院時のNIH Stroke Scaleが4~29と軽症から中等症で、CT上新たな梗塞巣がなく、発症6時間以内に治療開始できる中大脳動脈塞栓性閉塞においては、遺伝子組み換え型プロウロキナーゼ (r-proUK) による経動脈的な選択的線溶療法が有効である。ただし、上記と同様の条件を採用しても、総頸動脈または内頸動脈からの線溶剤の動注は勧められない。

適応症例の選択に関しては、各種の脳血流量測定が有効との報告があり、特にSPECTを用いた相対的残存血流量の測定を経動脈的選択的線溶療法に適用する場合には、発症6時間以内に治療開始という条件下では、35%未満の場合には、再開通後脳内出血を形成する可能性があるため、勧められない^{6,12)}。

われわれは1987年から、t-PAを用いた局所線溶療法を行ってきた¹³⁾。対象は77例の中大脳動脈塞栓症である(1987年1月~1999年12月, 男54例, 女23例, 年齢42~77歳, 平均63.5歳)^{3,4)}。この治療法が適応となった症例は同時期に入院した急性期脳梗塞患者のうち、約8%であった。対象症例は中等度以上の神経脱落症状を有する中大脳動脈領域の塞栓症で、発症から6時間以内に治療開始できると考えられたものである。

適応症例の選択は、①CT上急性期神経脱落症状に対応する低吸収域を認めない(early CT signsは含めず)、②SPECTで残存皮質相対血流量が対側の対応部位と比較して35~70%、③血管撮影上、塞栓性中大脳動脈閉塞が認められる、

表1 中大脳動脈塞栓症急性期局所線溶療法の効果

1. 治療終了時点での血管撮影上の再開通		
(ア) Grade I :	27	35.1%
(イ) Grade II :	38	49.4%
(ウ) Grade III :	8	10.4%
(エ) 再開通不可能 :	4	5.2%
*血管撮影上、閉塞動脈の灌流領域の100%の再開通が得られた場合をGrade I, 50%以上100%未満がGrade II, 50%未満をGrade IIIとした。		
2. 治療後24時間後のNIH stroke scaleの改善		
(ア) 4以上	26	(合計63.6%)
(イ) 1以上4未満	23	
(ウ) 0	14	
(エ) 悪化	14	
3. 治療30日後のmodified Rankin scaleによる転帰		
0 : no symptoms	8	
1 : no significant disability	7	
2 : slight disability	20	(0~2合計45.5%)
3 : moderate disability	9	
4 : moderately severe disability	24	(0~3合計57.1%)
5 : severe disability	6	
6 : dead	3	

という条件を満たすものである。局所線溶療法はガイドワイヤー誘導型のマイクロカテーテルを閉塞遠位に進め、t-PAを手動的に注入した。使用量は10mgを上限とした。治療成績は表1に示すとおりで、血管撮影上の再開通は94.8%で得られ、閉塞動脈の灌流領域の50%以上の再灌流は84.5%で認められた。治療後24時間以内のNIH Stroke Scaleは1以上の改善が63.6%で認められ、治療1か月後のmodified Rankin Scaleによる転帰は0~2が45.5% (0~3では57.1%)であった。

II. MELT Japanについて

レベル1のエビデンスを目指す多施設共同研究であるMELT Japanは、この領域に関心のあるすべての研究者が注目すべきものである⁶⁾。脳外科、脳血管内治療および急性期脳虚血の診療に携わる多くの研究者によって現時点で妥当と考えられる条件を網羅したこの研究に

表2 MELT Japan における治療対象 (概要)

1. 選択基準
 - 1) 血管撮影で M1, M2 の閉塞
 - 2) 発症時刻特定可能, 発症後 6 時間以内に治療開始可能
 - 3) 入院直後の CT で, 無変化または病側に軽微な初期変化(島皮質, 前頭・側頭弁蓋部に限局した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
 - 4) CT 撮影後 2 時間以内に治療開始可能
 - 5) 年齢 20 歳以上, 75 歳以下
2. 除外基準

< 症候上 >

 - 1) 神経症状が軽い (NIH Stroke Scale 4 以下), 治療開始までに急速に症状が改善した場合
 - 2) 昏睡
 - 3) NIH Stroke Scale 23 以上
 - 4) 発症時に痙攣を併発
 - 5) 発症前より modified Rankin Scale が 3 以上
 - 6) 非血栓性原因 (脂肪塞栓, 感染性心内膜炎, 頸部外傷など) が強く疑われる
 - 7) 他診断手技, 血管内治療の合併症

< 出血性素因・出血の危険 >

 - 8) 血小板 10 万/mm³ 以下, 48 時間以内のヘパリン投与 (APTT が施設基準値を超えるか, 投与前値の 1.5 倍以上), ワルファリン投与 (INR1.7 以上または不明)
 - 9) 発症後使用禁止薬剤投与 (血栓溶解薬, オザグレール, アルガトロバン, ウロキナーゼ)
 - 10) 30 日以内の大手術, 分娩, 重篤な頭部外傷, 消化管, 尿路出血の既往, 圧迫止血困難な動脈穿刺, 腰椎穿刺の既往
 - 11) 3 か月以内の脳卒中 (TIA 含まず), 重篤な頭部外傷の既往, 頭蓋内出血の既往, 頭蓋内腫瘍
 - 12) 高血圧 (収縮期 180mmHg 以上または拡張期 100mmHg 以上). これ以下に保つのに積極的な治療を要する場合.

< 合併症その他 >

略
3. CT 除外基準
 - 1) あらゆる頭蓋内出血
 - 2) 頭蓋内腫瘍
 - 3) 脳動脈瘤, 脳動静脈奇形など, 脳静脈血栓症の疑われる患者
4. 血管撮影除外基準
 - 1) MCA 以外に閉塞を認める
 - 2) もやもや病, 動脈解離
 - 3) 動脈閉塞が確認不能
 - 4) 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患者
 - 5) 脳動脈瘤が認められた患者

表3 MELT Japan における局所線溶療法の手技 (概要)

1. (閉塞した動脈の) 灌流域全体の状況が判断できる診断のための血管撮影を施行. 大腿動脈経路で 6F のシース留置を原則とする.
2. 導入用カテーテル留置前に全身へパリン化 (5,000 単位単回投与, 追加しない)
3. エンドホールタイプマイクロカテーテルを閉塞遠位に導入.
4. ウロキナーゼ 60 万単位を生理的食塩水 50ml に溶解したものをシリンジポンプで 12 万単位/10ml/5 分間で注入. 注入終了時に導入用カテーテルから造影. ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破碎を行ってもよい. マイクロカテーテル先端は島皮質上は移動させてもよい. 選択的注入が不可能な時は可及的に閉塞部位の近くから注入.
5. ウロキナーゼ注入は投与量の上限 (60 万単位) に達するか, 注入開始から 1 時間まで続ける. それ以前でも以下の (A) の状況を確認できれば中止. (B) のいずれかに該当する場合は直ちに中止.
 - (A-1) 症状が著しく改善したとき (NIH Stroke Scale で 4 以上改善し, かつ 4 以下になったとき)
 - (A-2) 完全再開通が得られたとき
 - (B-1) 合併症その他, 患者側の理由で治療の続行が不適切なとき
 - (B-2) 症状の悪化があり, 頭蓋内出血を思わせるとき
6. 手技の終了時点でマイクロカテーテルを抜去, 導入用カテーテルから造影. 終了後プロタミンで中和しない. シースは少なくとも 12 時間は留置したまま.

よって, 多くの未解決の問題に解答が与えられるはずである. 詳細についてはホームページが公開されているので参照されたい [<http://melt.umin.ac.jp/>, 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の ID, パスワードによる詳細情報にアクセスできる].

表2に対象, 選択基準, 除外基準の概要を示す. 選択基準では CT が大きな比重を占めており, そのため各施設間のばらつきをなくするための標準化の措置が取られた. 拡散強調 MRI や SPECT, Xe-CT, ダイナミック CT などの補助診断手段も当然検討されたが, 現時点での多施設共同試験としては, これらは特殊で実際的ではないと判断された. early CT signs の判定方法と, 適切な CT の撮影条件などについては, 前述のホームページに詳しい解説がある.

表3にMELT Japanにおける局所線溶療法の手技の概要を示す。局所線溶療法に用いる薬剤としてはt-PAを用いる選択肢もあったが、各種条件が整わず、ウロキナーゼ（上限60万単位）を用いることになった。治療手技を標準化するうえで問題となるのは、脳血管内治療の分野の技術革新が日進月歩で、最新の治療手段の進歩を治療のために最大限活用することと、多施設共同研究として全体の質を均質化するという要求の矛盾である。この研究のプロトコールは、作成時点での最新の成果を反映したものであり、今後の研究発展のための基礎として大変重要であると考えられる。

III. 血管内治療による再開通療法の新しい試み

線溶療法を用いた再開通は、その効果と共に限界もまた明瞭になりつつある。限界としては、①カテーテルの導入は簡単だが、以後の操作に時間を要する（主として薬剤が奏効する時間）、②線溶薬による局所的な二次線溶などの副作用（主として出血性合併症）、③新鮮なフィブリン血栓には有効だが、古い血栓やカルシウム血栓などには無効、などが指摘されている。こうした限界を克服しようとする試みもいくつか実践されている。たとえば、血管内異物除去用の血管内デバイスを用いて血栓を除去する方法や、専用の血栓・塞栓除去デバイスを開発する、あるいは血栓吸引デバイスを用いる方法などが報告されている。

われわれは、衝撃波を用いた血栓破砕の実験的研究を進め、管腔内パルスレーザーを用いた独自の血栓破砕装置を考案した^{14,15)}。この方法では、水中でパルスレーザーを照射することで発生する液体ジェットを利用するものである。*in vitro*の人工血栓に対する線溶効果は4~5倍に増強されることが分かった¹⁶⁾。しかも、これは1回のレーザー照射に伴う効果である。実際の臨床では複数回のレーザー誘発液体ジェッ

トを利用できることを考えると、この装置の臨床的有効性は遙かに高くなるものと考えられる。また、レーザーファイバー先端とマイクロカテーテル先端との距離を変化させることも可能で、同時に誘発される衝撃波のコントロールもできることが判明した。1つのデバイスで、柔らかいフィブリン血栓から堅いカルシウム血栓や動脈硬化巣内の石灰化部分などへの応用も可能である。現在、外径3F程度の脳血管内へ誘導可能なカテーテルを開発中である。

おわりに

MELT Japanが開始されたことで、急性期脳虚血（特に中大脳動脈領域の塞栓症）の血管内治療は新しい段階に入ったと考えられる。多くの controversies に決着をつけ、急性期脳虚血の治療法の新しいスタンダードを確立するために、より多くの臨床家・研究者のより積極的な参加が期待される。

急性期脳虚血の病態は、塞栓症、血栓症などの原因機序だけでなく、それらが相互に影響しあってきわめて複雑、多彩な臨床像を呈する。限られた時間で適切な治療方針を決定し、適切な患者管理を行うには、脳外科、脳血管内治療、神経内科、神経放射線科など多領域の学際的、総合的な質の高い協働が不可欠である。急性期脳卒中の患者管理の新しいシステム作りも併せて進めていく必要がある。

文 献

- 1) 福内靖男：Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究。厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進研究事業」(EBM分野)平成13年度総括研究報告書, 2001.
- 2) 菅原孝行, 高橋 明, 蘇 慶展他：脳塞栓症を呈した左房粘液腫—超選択的血栓溶解術が奏功した1例。脳神外科 1987; 15: 1321—1326.
- 3) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T: Acute local fibrinolysis for embolic middle cerebral artery occlusion using tissue plasminogen activator. In eds Yamaguchi T *et al*, *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke III*, Springer-Hong Kong, 1995; 335—338.

- 4) 江面正幸, 高橋 明: 超選択的局所線溶療法. 脳と神 2000 ; 52 : 865—870.
- 5) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T : Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 1996 ; 19 : 231—236.
- 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. 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研究事業」研究報告書, 2001.
- 7) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581—1587.
- 8) Wardlaw JW, del Zoppo G, Yamaguchi T : Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review) . In *The Cochrane Library*, issue 2, 2003. Oxford : Update Software.
- 9) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, *et al* : Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992 ; 42 : 972—982.
- 10) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, *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 Thrombolism. *Stroke* 1998 ; 29 : 4—11.
- 11) 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 ; 282 : 2003—2011.
- 12) Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, *et al* : Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 ; 19 : 99—108.
- 13) 川上喜代志, 高橋 明, 吉本高志 : t-PA および urokinase (UK) の局所血栓溶解療法の実験的検討. 脳と神 1990 ; 42 : 193—201.
- 14) Kodama T, Tatsuno M, Sugimoto S, *et al* : Liquid jets, accelerated thrombolysis : a study for revascularization of cerebral embolism. *Ultrasound Med Biol* 1999 ; 25 : 977—983.
- 15) Hirano T, Komatsu M, Saeki T, *et al* : Enhancement of fibrinolytics with a laser-induced liquid jet. *Lasers Surg Med* 2001 ; 29 : 360—368.

2 2006 February
Vol.23 No.2
Graphic Medical
Magazine

Mebio

t-PAが開く新たな 脳梗塞急性期治療の地平

冠動脈疾患の超音波診断
～心・血管エコーでどこまで評価できるか～



<http://www.medicalview.co.jp>

MEDICAL VIEW

脳血管内治療と t-PA治療の選択

江面正幸（東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野助教）

松本康史（広南病院血管内脳神経外科）

高橋 明（東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野教授）

P o l y n t

- 1995年に発表されたNINDS studyにより、米国では発症3時間以内の脳梗塞に関しては、静注療法が標準的治療となった。
- わが国では、Japan alteplase clinical trial (J-ACT)の結果を受けて、ついに2005年10月にt-PA静注療法が保険適応となった。
- MELT Japanは、わが国で実施された局所線溶療法の無作為割付け試験である。
- 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。t-PA静注療法の保険認可後は、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、わが国でも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。

2005年10月まで

本号の特集“t-PAが開く新たな脳梗塞急性期治療の地平”は、脳梗塞急性期治療のt-PA時代を意識したものであるが、t-PA時代の到来に伴って最も大きな影響を受けるのが筆者の担当する「脳血管内治療とt-PA治療の選択」である。鎖国であることを理由に見て見ぬふりをできた欧米の異文化が突然黒船に乗ってやってきて、いきなり自由貿易を迫られたくらいの影響がある。

IV-t-PAが認可される前には欧米はともかく、わが国では脳梗塞急性期症例に対して静注療法と局所線溶療法に保存療法を加えた3者でどの治療が優れているのか結論が出ていなかった。このため1990年代には各施設で独自の治療が行われており、標準的治療が確立されていなかった。このような状況が憂慮され、2000年代前半に保存療法を対照としたいくつかの臨床試験が企画された。

PROACT II

実は後述するMCA embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japanより先行して、米国ではProlyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACT II) というstudyが行われた¹⁾。発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症180例

*1...piercing

耳飾りにおけるピアスと語源を同じくする。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルで塞栓子に穴をあけることをいう。わずかな穴でも開通すれば、そこを通過する順行性の血流によって開いた穴が拡大していくので、たとえわずかな穴でも貫通させることが、早期血流再開にとっては重要である。

を対象に、proUK 9mgを中大脳動脈に誘導したmicrocatheterから注入して局所線溶療法を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上述した方法とほぼ同様だが、piercing*1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、mRS2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²⁾。

MELT Japan

これはわが国で実施された局所線溶療法の無作為割付け試験である。2001年に開始され、2002年より症例登録が始まった(表1)³⁾。対象疾患は中大脳動脈塞栓症のみで20~75歳、発症時間が特定可能で、発症から6時間以内にLIFを開始できる症候上はNIHSS5~22、などの条件がある。神経放射線学的評価項目はCTスキャンのみであり、CTで全く変化を認めないか軽微な初期虚血変化のみを認める場合はenrollされる。近年DWIの有用性が報告されており⁴⁾、DWIを必須検査とするか否かについては最も議論がなされたところであるが、DWIを時間の制約なく施行できる施設がまだ限られていたこと、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2つの理由により不採

- ①中大脳脈塞栓症(artery to artery embolismも含む)
- ②20~75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
- ⑤CT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、シルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認める。
- ⑥CT施行後2時間以内治療開始可能

表1 MELT Japanの症例登録基準

- ①全身ヘパリン化(5,000単位単回投与)
- ②心カテーテルは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碎は可
- ⑦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

表2 MELT JapanにおけるLIFの施行方法

用となった。CTに続いて脳血管撮影を行いMCAの塞栓性閉塞症が確認できれば症例の割付けに進み、局所線溶療法が割付けられればそれを行う。

このstudyでは手技の標準化委員会が組織され、MCAの局所線溶療法に対する標準的な方法が提示された(表2)。マイクロカテーテルやガイ

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

表3 背景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4 神経放射線学的因子の中間解析結果

ドワイヤーの細かい規定はないが、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を血栓より遠位に誘導し、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。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破碎は行ってもよい。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。

2005年10月に登録開始3.5年目の中間報告がなされた(表3~6、図1、2)。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カ月の追跡期間を終了した105例において一時エンドポイントであるmRS0~2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mRS0~1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。

Japan alteplase clinical trial (J-ACT)

1995年に発表されたNINDS studyにより⁵⁾、米国では発症3時間以内の脳梗塞に関しては、静注療法が標準的治療となった。NINDS studyで使用されたalteplaseは、わが国においても米国においても急性心筋梗塞に対して臨床使用が認められているが、その適応量はわが国においては0.5~0.75mg/kgとされ、米国においては100mgとされている。米国成人の標準的な体重を67~100kgと考えると、米国での投与量は1.0~1.5mg/kgとなるので、日本では米国の半量が適応量とされていることになる。このようなことがあるので、NINDS studyの投与量をそのままわが国に移行すると過剰投与になると判断され、日本人に適した投与量でのtrialが必要とされた。これがJ-ACTで、国内の23施設が参加して2002年4月より2003年9月にかけて行われた。種々の検討の結果alteplaseの投与量は0.6mg/kgに設定され、その他の点はNINDSに準じているが、対照群を