

- 8 Koyama S, Kotani A, Sasaki J: Spontaneous dissecting aneurysm of the anterior cerebral artery: Report of two cases. *Surg Neurol* 1996;46:55-61.
- 9 Hirao J, Okamoto H, Watanabe T, Asano S, Teraoka A: Dissecting aneurysms at the A1 segment of the anterior cerebral artery: Two case reports. *Neurol Med Chir* 2001;41:271-278.
- 10 Kazui S, Sawada T, Naritomi H, Kuriyama Y, Yamaguchi T: Angiographic evaluation of brain infarction limited to the anterior cerebral artery territory. *Stroke* 1993;24:549-553.
- 11 Kazui S, Naritomi H, Kuriyama Y, Sawada T: Reversible segmental dilatation of anterior cerebral artery. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:316-321.
- 12 Cornelius G, Bellet A, Van Eygen B, Roisin PH, Libon E: Rotational multiple sequence roentgenography of intracranial aneurysms. *Acta Radiol* 1972;13:74-76.
- 13 Thron A, Voigt K: Rotational cerebral angiography, procedure and value. *AJNR* 1983;4:289-291.
- 14 Hoff DJ, Wallace C, terBrügge KG, Gentile F: Rotational angiography assessment of cerebral aneurysms. *AJNR* 1994;15:1945-1948.
- 15 Hochmuth A, Spetzger U, Schumacher M: Comparison of three-dimensional rotational angiography with digital subtraction angiography in the assessment of ruptured cerebral aneurysms. *AJNR* 2002;23:1199-1205.

Shoji Matsumoto, MD, Department of Neurology  
Fukuoka City Hospital, 13-1 Yoshizukahonmachi Hakata  
Fukuoka 812-0046 (Japan)  
Tel. +81 92 6321111, Fax +81 92 6320900  
E-Mail matsumoto.s14@city.fukuoka.jp

*Cerebrovasc Dis* 2005;20:58-61  
DOI: 10.1159/000086492

## C2 Segmental Type of Vertebral Artery with Recurrent Embolic Strokes

Tomokatsu Yoshida<sup>a</sup>, Kensuke Shiga<sup>a</sup>, Maki Uraoka<sup>a</sup>,  
Kenji Yoshikawa<sup>a</sup>, Kei Owada<sup>b</sup>, Masanori Nakagawa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Department of Neurology and Gerontology, and <sup>b</sup>Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

### Introduction

'C2 segmental type of vertebral artery' is a remnant metameric artery that courses through the intervertebral foramen between the atlas and axis, where it penetrates the dura mater. The atlantoaxial joint, where most of the neck rotation is generated, is one of the sites most susceptible to traumatic injury of a vertebral artery (VA). C2 segmental type of VA may, thus, be vulnerable to trauma by neck rotation.

We report a patient with recurrent embolic strokes confined to the posterior circulation. The patient had bilateral C2 segmental type of VA and her left VA showed an irregular configuration at the intervertebral foramen between the atlas and axis. The possibility of brain ischemia in a setting of C2 segmental type of VA is discussed.

### Case Report

On January 7, 2003, a 52-year-old woman was admitted to our hospital because of sudden diplopia, ataxia and left facial numbness. She had no history of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, or arrhythmia, but she had been receiving chiropractic treatment for several years.

The patient had been well until 4 years before admission, when she abruptly noted diplopia, which completely disappeared in a few days. A year later, she suddenly fell over as she rotated her head rightward while closing a door. Six months later, a dizzy sensation abruptly developed, followed by dysarthria, and culminating in a complete loss of consciousness. All these symptoms subsided the following day. At every occasion, a cranial computed tomography (CT) scan was performed, each time with negative results.

Eighteen days before admission, weakness in the right arm developed, but receded a minute later. On the morning of admission, she suddenly noticed diplopia again, immediately followed by dizziness, therefore she lay down on the sofa. Two hours later, she noted numbness of the left face and clumsiness of the left hand. Three hours later, dysarthria supervened. She then consulted our hospital.

On admission, blood pressure was 124/80 mm Hg and heart rate was 60/min with regular rhythm. The chest and abdomen were normal. Cervical bruit was not audible. On neurological evaluation, the patient was alert and oriented. There were neither cognitive nor sleep disorders. Eye fields were intact. Complete upward gaze palsy was noted. Downward movement of the right eye was moderately limited, however, that of the left eye was preserved. Horizontal eye movements and convergence were intact. The pupils were equal in size and promptly reacted to light. She reported dysesthesia in the left face. There was no apparent weakness in the extremities, however, finger-to-nose test showed slight dysmetria on the left side. All tendon reflexes were normal, with negative Babinski signs.

Urine analysis, complete blood count and biochemical data were within normal ranges. Chest radiograph was normal and electrocardiogram showed normal sinus rhythm without ischemic ST changes. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a high intensity area in a paramedian meso-diencephalic infarct on the right side on diffusion-weighted imaging (DWI) (fig. 1A), compatible with vertical gaze paresis. Conventional T<sub>2</sub>-weighted images (T<sub>2</sub>WI) depicted several old infarctions in the bilateral cerebella, right occipital cortex, and left thalamus (fig. 1B, C). In contrast, the area in the anterior circulation did not show any ischemic events.

Transesophageal echocardiography denied a responsible embolic source in either the left atrium or the aortic arch. Vertebral echogram showed normal flow velocities and peak indices in a neutral position; however, diastolic flow suddenly dropped when the neck was rotated laterally with an angle more than 60°, suggesting a possible distal occlusion (data not shown).

Then we started antithrombotic therapy intravenously and her clinical symptoms continuously improved until the seventh day. However, in spite of being under antithrombotic therapy, she suddenly complained of vertigo lasting for several hours. A second brain MRI was then performed, demonstrating new high intensity areas in the left cerebellar hemisphere on DWI (fig. 1D). MR angiography finding suggested dissecting aneurysm at left V3-V4 portion (fig. 2).

The left vertebral angiogram showed a tortuous configuration at the left V3-V4 portion (fig. 3A). When she rotated her neck right-

# Vascular Lab

すべての「血管」診断から治療へのアプローチのための臨床専門誌

2

2005 Vol.2No.2

MC メディカ出版



# Treatment

特集

## 血栓溶解療法

国立循環器病センター内科脳血管部門 部長\*1

粕谷潤二 高田達郎 峰松一夫\*1

*Kasuya Junji Takada Tatsuro Minematsu Kazuo*

### はじめに

1995年米国NINDS (National Institute of Neurological Disorder and Stroke) rt-PA studyによって、発症3時間以内の超急性期虚血性脳血管障害に対するrecombinant tissue plasminogen activator (t-PA) 静注法の有効性が証明された<sup>1)</sup>。本薬は翌年に初の「脳血管障害治療薬」として米国食品医薬品局 (FDA) で承認された。これを境に虚血性脳血管障害は「Brain attack」として超急性期治療の重要性が叫ばれるようになり、専門医療機関への超早期受診の重要性と、これに対応できる脳卒中診療体制の構築が強調されるようになった。現在、本薬は世界40カ国で承認され、欧米の主要専門学会の治療ガイドラインでも本療

法が明記されている<sup>2, 3)</sup>。また、1999年には発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症を対象としたPROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) studyによる局所線溶療法の効果も報告された<sup>4)</sup>。2004年には、異物除去装置MERCII<sup>5, 6)</sup>を用いた血栓除去法が米食品医薬品局 (Food and Drug Administration ; FDA) に承認され、今後の発展が注目されている。

本稿では、血栓溶解療法を中心に超急性期治療の現状・課題について解説する。

### 血栓溶解療法の理論

機能障害は生じているが不可逆的損傷には至っていない領域は虚血性ペナンプラと呼ばれ、血行再建により不可逆的損傷を免れ、機能回復も可能であるといわれている。この可逆性は脳虚血の程

〒565-8565 大阪府吹田市藤原台5-7-1

表1 血栓溶解療法の大規模無作為化比較試験の概要

	症例数	投与開始時間	用量	有効性	症候性頭蓋内出血発症率
1. SK静注法					
MAST-E(1994) <sup>10)</sup>	270	<6時間	150万U	-	6.0%
MAST-I(1995) <sup>11)</sup>	622	<6時間	150万U	-	17.5%
ASK(1996) <sup>9)</sup>	340	<4時間	150万U	-	12.6%
2. t-PA静注法					
JTSG(1993) <sup>12)</sup>	98	<6時間	20MU(duteplase)	+	8.5%
NINDS(1994) <sup>1)</sup>	624	<3時間	0.9mg/kg(alteplase)	+	6.4%
ECASS-I(1985) <sup>2)</sup>	620	<6時間	1.1mg/kg(alteplase)	+/-	19.8%
ECASS-II(1998) <sup>13)</sup>	800	<6時間	0.9mg/kg(alteplase)	+/-	8.8%
ATLANTIS(1999) <sup>14)</sup>	579	3~5時間	0.9mg/kg(alteplase)	-	7.2%
3. 局所線溶療法					
PROACT II <sup>4)</sup>	180	<6時間	9mg/kg(prourokinase)	+	10.0%

度と持続時間に依存する<sup>7)</sup>。臨床的には、発症後数時間から一両日のうちに症状が劇的に改善する現象を spectacular shrinking deficit (SSD) と呼び、脳梗塞症例の10%に認められる。Minematsu ら<sup>8)</sup>は、SSDの機序として栓子の溶解に伴う脳組織の早期再灌流を推定した。また、近年の画像診断機器の発達や脳虚血病態の解明により、脳梗塞巣が完成する以前の発症3~6時間以内に血流を再開することで脳梗塞への進展を防止あるいは軽減できることも示された。

### 血栓溶解療法の変遷

血栓溶解薬は開発された年代順に第1世代から第3世代に大別される。1960年代に開発された第1世代の streptokinase (SK) や urokinase (UK) は、血栓への親和性が低く、血栓到達までに大半が失活するために、血栓溶解作用は弱い。このため大量投与が必要であるが、一方で流血中の plasminogen を plasmin に変換するため、全身性の線溶状態を惹起しやすく、出血性合併症の頻度が非常に高くなった。脳卒中例に投与した試験では、死亡率がむしろ高くなり、本療法は禁忌と

された。1980年代、第2世代の t-PA や pro-urokinase (pro-UK) が開発された。これらは血栓親和性が高く、血栓溶解作用も強い。さらに、画像診断の発達によって適切な症例選択が可能となったことで、1980年代後半より本療法は再び脚光を浴び始めた。1990年代の欧米での t-PA 静注法の無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の報告を経て今日に至っている<sup>1,2,9~14)</sup>。最近、フィブリン親和性や酵素活性を強力にし、血中半減期を長くした第3世代の血栓溶解薬が開発され、臨床応用が検討されている。

### 血栓溶解療法の大規模臨床試験

#### 1. 静注法

これまでの主な大規模臨床試験の結果を示す(表1)。SK 静注法は3件の試験が実施されたが、いずれもSK群で重篤な出血性合併症や早期死亡が有意に高く、すべての試験が途中で中止となった<sup>9~11)</sup>。1993年、Yamaguchi ら<sup>15)</sup>は世界に先駆け、超急性期脳塞栓症に対する t-PA (duteplase) 静注法の多施設 RCT を実施した。発症6時間以内の脳塞栓症例に対して duteplase

20MUが静脈内投与され、再開通率は有意に上昇し、1カ月目の転帰にも改善傾向が認められた。また、症候性頭蓋内出血の発症率は偽薬群と差がなかった<sup>15)</sup>。

冒頭に述べたNINDS studyでは、3カ月後の転帰良好例は、プラセボ群21%、t-PA群34%で、t-PA群で有意に高率であった。臨床病型による有効性の差はなかった<sup>1)</sup>。しかし、NINDSのプロトコルを用い発症3～5時間での有効性を検討したATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke)では、転帰改善効果は証明されなかった<sup>14)</sup>。ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study)では、1.1mg/kgのalteplase静注法で検討され、全体では90日目の転帰には明らかな差はなかったが、プロトコル違反を除いた症例で検討すると、症候の回復時間と入院期間はt-PA群で短かった。また30日目の死亡率はプロトコルに違反したt-PA群で非常に高かったことから、t-PAの使用に際しては厳密な症例選択が必要とされた<sup>12)</sup>。この結果を踏まえてECASS IIが実施された。投与量を0.9mg/kgに下げ、エントリー基準をより厳しくした。modified Rankin scale (mRS) スコア $\leq 2$ の症例はプラセボ群46.0%に対し、t-PA群54.3%と有意に多かった。発症3時間以内と3～6時間での効果および出血性合併症に差はなかった<sup>13)</sup>。これらRCTの結果を踏まえ、米国心臓病協会(AHA)などからガイドラインが示されている(表2)<sup>2)</sup>。

## 2. 動注法

血栓溶解薬を直接頸動脈内に投与する動注法、特にマイクロカテーテルを用い血栓溶解薬を直接血栓内に投与する局所線溶療法は1980年代後半より試みられようになった<sup>16, 17)</sup>。PROACTは

proUKを用い発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症に対する局所線溶療法で、再開通率はproUK群58%、プラセボ群14%、転帰良好例(mRSスコア $\leq 1$ )はproUK群31%に対しプラセボ群21%であった。出血性合併症は低用量ヘパリンを用いることで低くなった<sup>18)</sup>。以上より、本格的なRCTであるPROACT IIが施行された<sup>4)</sup>。ヘパリン静注のみの群とproUKの局所投与群とを比較し、再開通率はヘパリン群18%、proUK群66%と有意差を認めた。症候性頭蓋内出血はヘパリン群2%に対し、proUK群10%と増加したが、90日目のmRSスコア $\leq 2$ はproUK群で有意に高く(25% vs. 40%)、90日目の死亡率は同等(27% vs. 25%)であった。しかし、症例数が180例と少数であるとの理由などにより、FDAの承認は得られていない。

## 本邦での歴史と現状

前述のように、世界初のt-PA静注法のRCTは本邦で行われた。しかし、本薬剤の特許権の問題で製造中止となり、本邦ではt-PAは未承認のまま現在に至っている。そのため大部分の施設では超急性期といえども血栓溶解療法を実施できないのが実情であった。脳神経外科を中心としたごく一部の施設では、超急性期の血栓溶解療法としてUKもしくはt-PAによる局所線溶療法が施行されてきた。本邦の全国多施設共同前向き登録調査(Japan Multicenter Stroke Investigations' Collaboration; J-MUSIC)<sup>19)</sup>では、登録解析患者の2.1%(発症6時間以内の4.3%)に局所線溶療法が行われていた。これらの状況を踏まえ2002年よりalteplase静注法の臨床試験(Japan Alteplase Clinical Trial; J-ACT)、UKによる局所線溶療法のRCT(MCA-Embolic Local

## 特集

アルテプラザとトクティの比較

表2 t-PA静注法に関するATPAガイドラインの概要

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：recombinant t-PA 0.9mg/kg(最大90mg)全体の10%を急速静注し、残りを60分間で点滴静注
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、PT-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) 神経症候の急激な改善
  - 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/dL)
  - 11) 発症時のけいれん発作
  - 12) 過去21日以内の消化管出血または尿路系出血
  - 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. NIHSSスコアが23点以上の重症例は注意が必要
7. 治療開始前に, 予想される効果と危険性を本人, 家族に十分説明すること
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)には降圧薬の静脈内投与
  - 2) 中心静脈ルートの確保と動脈穿刺の制限
  - 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避ける
  - 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は行わない
9. そのほか
  - 1) 治療後の神経学的悪化の際には, CTにより頭蓋内出血の有無を診断する
  - 2) 出血性合併症に対しては, t-PA投与の中止, 血液凝固系検査を行い, 必要に応じて輸血, 新鮮血漿や血小板輸血, 外科的処置を行う

Fibrinolytic Intervention Trial ; MELT-Japan) が開始された。

### 1. J-ACT

2002年より実施された alteplase 単一用量静注法のオープン試験である。NINDS 試験との比較であるため、それに準じたプロトコールで行われた。発症前後にはオザゲレルナトリウム、アルガトロバン、エダラボンの投与が禁止され、投与前のCT所見で中大脳動脈支配領域3分の1以上の early CT signs (脳溝消失、基底核構造の不鮮明

化など) を認めた例、NIHSSスコア4点以下およびJCS 100以上が除外項目に加えられた。急性心筋梗塞および前述の duteplase 試験での投与量に基づき0.6mg/kgとされた。「3カ月後のmRSスコア $\leq 1$ が33.9%以上」が有効性の、「投与36時間以内の症候性頭蓋内出血9.6%未満」が安全性のエンドポイントと定められた。

登録症例数は22施設103例で、患者背景は心原性脳塞栓症の比率が78%と高かった以外は、年齢、男女比、重症度、血圧や血糖などの指標に

NINDS 試験と差はなかった。発症3カ月後の mRS スコア $\leq 1$ の頻度は37%、投与開始36時間以内の症候性頭蓋内出血は5.8%と、いずれのエンドポイントも目標に到達した。なお、投薬例の死亡率は10%と、NINDS 試験の17%より低率であった<sup>20)</sup>。

## 2. MELT Japan

2002年始めより開始された MELT Japan は、超急性期虚血性脳血管障害に対する局所線溶療法の有効性と安全性を、従来の一般的治療法と比較する多施設共同 RCT である。年齢20～75歳の中大脳動脈塞栓症 ( $4 < \text{NIHSS}$  スコア  $< 23$ )、発症6時間以内に治療開始可能で、CTで early CT signs を認めないか、レンズ核、シルビウス裂に限局する軽微な変化のみの症例を対象とした。プライマリーエンドポイントは3カ月後の転帰で、mRS スコア $\leq 2$ を転帰良好と定めた。局所線溶群100例、対照群100例を目標に、現在試験継続中である<sup>21)</sup>。

## 血栓溶解療法の実際

t-PA 静注法は前述のとおり多数の RCT の結果により、適応症例や投与方法が AHA などによってガイドラインとして明確化された(表2)。一方、局所線溶療法の有効性は PROACT II 以外に証明されておらず、ガイドラインも存在しない。本邦における脳卒中ガイドラインにおいても t-PA 静注法はグレード A として推奨されている。

### 1. 適応症例の選択

血栓溶解療法の最大の問題点は症候性頭蓋内出血の増加である。そのため症例の選択にあたってはいかに安全に行えるかがポイントとなる。t-PA による症候性頭蓋内出血は6～17%で、最も頻度の高かった ECASS を除くと6～8%である<sup>1, 12, 13)</sup>。

1997年、FDAの要請による全米57施設での389人を対象とした第4相試験 STARS (Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke) 研究が実施され、症候性頭蓋内出血の合併率は3.3%であった。プロトコール違反は32.6%に認められ、その内訳は発症3時間以降での投与(13.4%)、24時間以内の抗血小板薬治療(6.7%)、収縮期血圧 $> 185$ torr (3.3%)であった<sup>22)</sup>。そのほか、糖尿病の合併、高齢者や重篤な臨床症候を有する例、治療前に抗血小板薬や抗凝固薬内服中であった患者は注意を要する。局所線溶療法においても t-PA 静注法同様の適応基準が使われることが多い。MELT-Japan では、塞栓性中大脳動脈主幹部閉塞のみを対象としている。

early CT signs とは、超急性期脳虚血性変化を表す CT 上の所見である。主にレンズ核の不鮮明化、insular ribbon の消失、皮髄境界の不鮮明化を指し、hyperdense MCA sign を加えることもある。図1に代表的な所見を提示した。これらの所見は脳虚血の程度や重症度とも関連し、血栓溶解療法においては本所見と症候性頭蓋内出血や予後との関連が示されている<sup>23, 24)</sup>。ECASS および MELT-Japan, J-ACT では除外基準の重要な項目となっている。しかし、early CT signs の判定に際しては、判定医の熟練に加え、正しい条件下での CT 撮像が必要である。MELT-Japan では、①コンベンショナルスキャン方式、②スライス厚8～10mm、③最適の再構成関数(フィルター)、④回転速度180度/秒以下(2秒/回転以上)、⑤Window 幅80以下を撮影条件としている。early CT signs の読影を誤れば重大な合併症を招く危険もあることを銘記すべきであろう。AHA のガイドラインでも専門医による判定を推奨している。

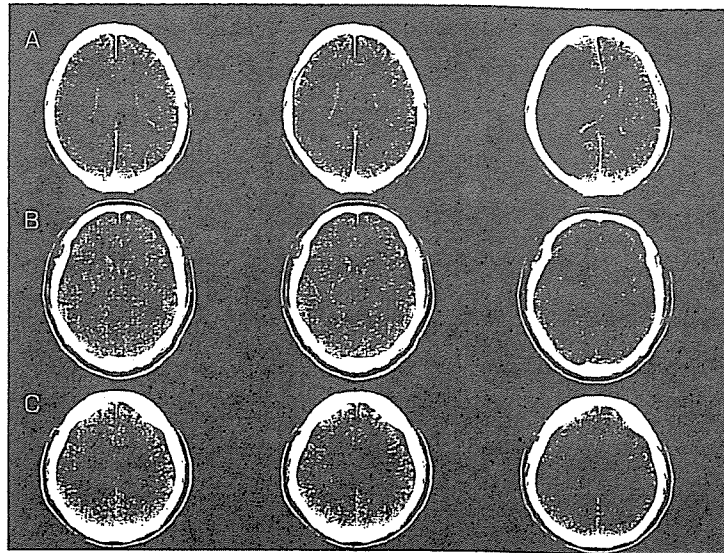


図1 early CT signsの実例

左：搬入時頭部CT  
中央：early CT signs  
右：入院後頭部CT

A：皮髄境界の不明瞭化

症例は74歳、男性。心房細動の既往あり。自室で倒れているところを発見された。JCS10、右共同偏視、構音障害、左片麻痺あり。搬入時頭部CTで右中大脳動脈ほぼ全域の皮髄境界の不明瞭化を認めた。第3病日のCTでは右中大脳動脈全域に低吸収域と高度脳浮腫を呈した

B：島皮質の不明瞭化、C：皮髄境界の不明瞭化

症例は78歳、男性。発作性心房細動あり。左上下肢の脱力で発症。JCS2、半側空間無視、病態失認、身体失認、左片麻痺あり。搬入時頭部CTで右島皮質の不明瞭化と、右central artery領域の皮髄境界の不明瞭化を認めた。第2病日のCTで同部位に低吸収域に認めた

## 2. 投与方法

欧米においては、alteplase 0.9mg/kgが標準であるが、J-ACTでの投与量は前述のように0.6mg/kgである。いずれも、全体の10%を静注で投与し、残りを1時間で点滴投与する。MELT Japanでは、マイクロカテーテルにより閉塞局所で最大60万単位までのUKを注入する。この場合、血栓遠位よりの機械注入法が用いられる。図2は当施設での症例を呈示する。

## 3. 治療後管理

t-PA静注法、局所線溶療法ともに治療後24時間まではstroke care unitなどでの厳重な集中治

療管理が必要である。そのポイントは、①高血圧時（収縮期>180mmHg、拡張期>105mmHg）の降圧療法（静脈内投与）、②中心静脈カテーテル、動脈穿刺、胃管および膀胱カテーテルの制限、③抗血小板薬、抗凝固薬投与の禁止である<sup>4)</sup>。局所線溶療法では、再開通度の判定などが可能である。

心原性脳塞栓症では、再発が重要な予後悪化因子となる。治療24時間以降のCTにて梗塞範囲、出血性梗塞の有無を確認し、可能であればヘパリン10,000～15,000単位/dayの持続点滴静注などの抗血栓療法による再発予防対策を開始する。



## 特集

ブレインアタック up case

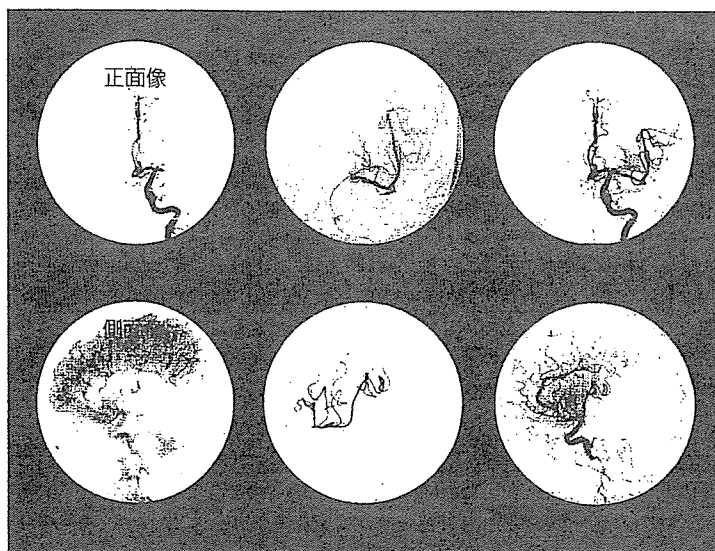


図2 局所線溶療法の実例

上段：正面像，下段：側面像

左：治療前，中央：マイクロカテーテルによる造影，右：治療後

症例は76歳女性。失語，右片麻痺で発症，搬入時JCS10，右共同偏視，全失語，右片麻痺，NIHSSスコア17点。脳血管造影で左中大脳動脈水平部に閉塞を認めた。側面像で毛細管相においてearly veinを認めた。マイクロカテーテルを閉塞血栓より末梢に留置し，UKを総量48万単位投与したところで，狭窄を残すものの再開通が得られた。術後NIHSSスコアは9点と改善した。

## 今後の課題・展望

### 1. 超急性期の迅速診断，診断基準

超急性期治療の成功のためには，迅速かつ正確な超急性期診断技術が必須である。実際の臨床現場では，early CT signsの的確な判定により，症候性頭蓋内出血の危険を予測し，除外できるかが重要である。近年，超急性期MRIとして，拡散強調画像（DWI）や灌流画像（PWI）の有用性が報告されているが，撮像方法や評価判定基準など標準化への課題は解決されていない。

### 2. 新たな超急性期治療戦略の追求

t-PA静注法で再開通を得られなかった症例での治療法も課題となっている。またt-PA静注法はこれまでのところ発症3時間以内が適応であり，発症3～6時間経過した症例での治療法が課題として残っている。局所溶解療法での治療適応

時間は静注法のそれより長く，発症6時間以内といわれている。PROACT IIやMELT Japanの結果より発症6時間以内の血栓溶解療法として確立することが期待される。一方，2004年に血管内治療による閉塞血管からの血栓除去装置MERCIFDAで承認され，今後の展開が注目されている。また，NINDS研究とほぼ同様のプロトコールで発症6時間以内の脳梗塞6,000例を対象とした大規模RCTも開始されており，今後が注目される<sup>25)</sup>。

### 3. 新たな診療体制の構築

血栓溶解療法のガイドラインは安全性の確保のため，非常に厳格なものとなっている。しかし，厳格であるがゆえにt-PA投与例は米国においても脳梗塞患者全体の1～2%，中核的施設においても5%程度を占めるに過ぎないといわれてい

る<sup>26)</sup>。本邦での専門医療機関への発症3時間以内入院は虚血性脳血管障害の37%に過ぎず<sup>19)</sup>、現時点では血栓溶解療法の恩恵を受けることのできる患者は虚血性脳血管障害患者の一部に過ぎない。この問題の解決のためには、より多くの患者が早期に診療を受けることを可能とする診療体制の再構築と的確な診断・治療を実践できる脳卒中専門医の育成が急務といえよう。

#### 参考文献

- 1) 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, 1995, 1581-7.
- 2) Adams, HP. 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 health care professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke.* 27, 1996, 1711-8.
- 3) European Stroke Council. European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis.* 10 (5), 2000, 335-51.
- 4) Furlan, A. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA.* 282, 1999, 2003-11.
- 5) Gobin, YP. et al. MERCI 1 : a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke.* 35 (12), 2004, 2848-54.
- 6) Becker, KJ. et al. Stroke. Approval of the MERCI clot retriever : a critical view. *Epub.* 36 (2), 2005, 400-3.
- 7) Heiss, WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke.* 23 (11), 1992, 1668-72.
- 8) Minematsu, K. et al. Spectacular shrinking deficit' : A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology.* 42, 1992, 157-62.
- 9) Donnan, GA. et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relation to time of administration. *JAMA.* 276, 1996, 961-6.
- 10) Hommel, M. et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet.* 345, 57, 1994.
- 11) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet.* 346, 1995, 1509-14.
- 12) Hacke, W. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 274, 1995, 1017-25.
- 13) Hacke, W. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 352, 1998, 1245-51.
- 14) 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 Stroke. JAMA.* 282, 1999, 2019-26.
- 15) Yamaguchi, T. et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 3, 1993, 269-72.
- 16) Gonner, F. et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 29, 1998, 1894-900.
- 17) Zeumer, H. et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke : urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology.* 35, 1993, 159-62.
- 18) 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. *Stroke.* 29 (1), 1998, 4-11.
- 19) Kimura, K. et al. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis.* 18, 2004, 47-56.
- 20) 峰松一夫 ほか. 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527 (アルテプラザーゼ) 静注療法臨床試験の結果. 脳卒中. (印刷中).
- 21) 小川彰. 超急性期脳塞栓症に対する局所溶解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による21世紀型医療開拓推進研究事業報告書. 岩手, 岩手医科大学医学部, 2002, 15-28.
- 22) Albers, GW. et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA.* 238, 2000, 1145-50.
- 23) Okada, Y. et al. Early computed tomographic findings for thrombolytic therapy in patients with acute brain embolism. *Stroke.* 29, 1998, 18-22.
- 24) Marks, MP. et al. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke.* 30 (2), 1999, 389-92.
- 25) Hand, P. et al. The third International Stroke Trial (IST-3). *Stroke.* 31, 2000, 2866.
- 26) Chiu, D. et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke.* 29, 1998, 18-22.

## 血栓溶解薬の使い方

名誉総長

高田 達郎

山口 武典

Tatsuro TAKADA

Takeori YAMAGUCHI

国立循環器病センター内科脳血管部門

### はじめに

血栓溶解療法の歴史は1960年代より始まった。しかし、当時の薬剤はストレプトキナーゼ(streptokinase : SK)やウロキナーゼ(urokinase : UK)であり、CTなどの画像診断機器が発達しておらず、また、投与時期も比較的遅いものであったため出血性合併症の頻度が非常に高く、むしろ禁忌という結論が出された。これらの対象症例には脳出血などが含まれていた可能性もある。その後、血栓親和性の強い recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)が開発・実用化された。1995年、The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (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への有効性が証明され<sup>1)</sup>、再び脚光を浴びるようになった。

一方で、近年のカテーテル技術の発達に伴い、頭蓋内血管へのマイクロカテーテルによるアプローチが容易となり、この技術を用いて頭蓋内動脈局所での血栓溶解療法(局所線溶療法)が試みられるようになった。1980年代後半頃よりrt-PAやUKを用いた少数例での報告が散見されるようになった。1999年、PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) studyにより、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症における局所線溶療法の有効性が報告された<sup>2)</sup>。このように、超急性期虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法として、現在のところ rt-PA 静注法と局所線溶療法の2通りの方法が行われている。

### 血栓溶解療法の根拠

脳梗塞症例のなかには、発症後数時間から一両日のうちに症状が劇的に改善するものがある。この現象は spectacular shrinking deficit (SSD)と呼ばれている。Minematsu<sup>3)</sup>は、SSDが広汎な虚血症候で発症した脳塞栓症例の10%強にみられることを報告し、SSDの機序として栓子の溶解に伴う脳組織の早期再灌流を推定した。また、CTやMRIなどの画像診断機器の発達や脳虚血病態の解明も進み、梗塞巣が完成する以前の発症3時間あるいは6時間以内に血流を再開することにより、脳梗塞への進展を防止あるいは軽減できることも示された。このため、本療法のターゲットは発症3時間あるいは6時間以内の超急性期に絞られる。

### 血栓溶解療法の大規模臨床試験

表1に主な大規模臨床試験の成績を示す。SK静注法は、SK群で早期死亡や重篤な出血性合併症が有意に高く、すべての試験が途中で中止となった<sup>4)-6)</sup>。rt-PAを用いた脳血管撮影所見に基づく無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)は、我が国で初めて実施された。発症6時間以内の脳塞栓症例に対して、デュテプラーゼ20MUが静脈内投与され、1ヵ月目の転帰に改善傾向が認められた<sup>7)</sup>。同じく、発症6時間以内の症例を対象とした ECASS Iでは、1.1mg/kgのアルテプラーゼ静注法が検討された。

表1 血栓溶解療法の大規模無作為化比較試験の概要

	症例数	投与開始時間	用量	有効性	症候性頭蓋内出血発症率
1. SK静注法					
ASK (1996) <sup>4)</sup>	340	< 4 時間	150万U	-	12.6%
MAST-E (1994) <sup>5)</sup>	270	< 6 時間	150万U	-	6.0%
MAST-I (1995) <sup>6)</sup>	622	< 6 時間	150万U	-	17.5%
2. t-PA静注法					
JTSG (1993) <sup>7)</sup>	98	< 6 時間	20MU (alteplase)	+	8.5%
NINDS (1994) <sup>1)</sup>	624	< 3 時間	0.9mg/kg (alteplase)	+	6.4%
ECASS- I (1995) <sup>8)</sup>	620	< 6 時間	1.1mg/kg (alteplase)	+/-	19.8%
ECASS- II (1998) <sup>9)</sup>	800	< 6 時間	0.9mg/kg (alteplase)	+/-	8.8%
ATLANTIS (1999) <sup>10)</sup>	579	3 ~ 5 時間	0.9mg/kg (alteplase)	-	7.2%
3. 局所動注法					
PROACT II (1999) <sup>2)</sup>	180	< 6 時間	9 mg (prourokinase)	+	10.0%

対象全例の90日目の転帰に明らかな差はなかったが、プロトコル違反を除いた症例で検討すると、rt-PAと同等の治療効果が示されている<sup>9)</sup>。投与量を0.9mg/kgに減量し、エントリー基準をより厳しくした ECASS II (6 時間以内) では、modified Rankin Scale (mRS) スコア ≤ 2 の症例がプラセボ群46.0%に対し、rt-PA 群54.3%で転帰良好例が有意に多かった<sup>9)</sup>。

冒頭に述べた発症 3 時間以内のNINDS rt-PA Stroke Studyでは、3ヵ月後の転帰良好例は、rt-PA群で有意に高率であった(プラセボ群21%、rt-PA群 34%)<sup>1)</sup>。Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) studyでは、NINDSのプロトコルに従い発症 3 ~ 5 時間での有効性を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった<sup>10)</sup>。我が国でのアルテプラゼ静注法の臨床試験は、発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害102例に対して0.6 mg/kgの投与量で実施された。オープンラベルの試験ではあるが、有効性、安全性とも NINDS studyに遜色ない結果を示した<sup>11)</sup>。

PROACT II は、マイクロカテーテルによるプロウロキナーゼ(proUK) 9 mg 局所動脈内投与に関する試験である。再開通率はproUK群で66%と、対照群に比べて明らかに高く、90日目のmRSスコア 2 以下の転帰良好例はproUK群40%、対照群 25%であった<sup>2)</sup>。なお、本研究に対しては症例数が少ないとの批判もあり、FDAの認可には至っ

ていない。我が国では、2002年より「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(主任研究者：小川彰, MELT-JAPAN)」が開始された。血栓溶解薬としてUK (最大量60万単位)を用い、発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する有効性を検討している。発症 3 ヶ月目の自立度(mRS スコア ≤ 2)を一次評価項目として、治療群100例、対照群100例を目標として進行中である<sup>12)</sup>。

## 適応と方法

### 1. ガイドライン

前述のRCTの結果より、静注法の適応としては発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害となっており、アメリカ心臓病協会 (American Heart Association : AHA)によりガイドラインが策定されている<sup>13)</sup>。表 2 にAHAガイドラインの概要を示した。局所線溶療法の適応に関しては、発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞症以外のエビデンスは現在のところ存在しない。また、局所線溶療法のガイドラインも存在しないのが実情である。

### 2. 適応症例の選択

前述のように、rt-PA静注法の適応は発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害、局所線溶療法では発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞症が現在のコンセンサスである。しかし、本療法においては治療の

効果もさることながら、いかに合併症を少なくできるかが重要なポイントであり、そのためには適応外症例の厳格な除外が必要となる。表1に示したごとく、血栓溶解療法の最大の合併症は症候性頭蓋内出血である。SKは症候性頭蓋内出血の合併率が12~17%と非常に高く、むしろ禁忌とされている<sup>4)~6)</sup>。rt-PAによる症候性頭蓋内出血は6~17%で、最も頻度の高かったECASS Iを除くと6~8%である<sup>17)~19)</sup>。1997年、FDAの要請による全米57施設での389人を対象とした第4相試験(STARS研究)では、症候性頭蓋内出血の合併率は3.3%であった<sup>14)</sup>。Katzanら<sup>15)</sup>の報告では、症候性頭蓋内出血性の合併率が15.7%に達し、治療群と対照群に転帰の差がなかった。両報告でのプロトコル違反は、STARS研究32.6%に対してKatzanらは50%であった。以上のように、症候性頭蓋内出血の合併率をいかに抑えるかが本療法成功の鍵となり、厳格な適応基準とその遵守が求め

られる。

Levyら<sup>16)</sup>は、症候性頭蓋内出血の危険因子として治療前高血圧をあげた。すなわち、治療前拡張期血圧100mmHg以上の群の症候性頭蓋内出血発生頻度は、100mmHg未満の群の18倍と著しく高頻度であった。また、糖尿病の合併、高齢者や重篤な臨床症候を有する例、内頸動脈閉塞や治療前に抗血小板薬や抗凝固薬内服中であった患者は注意を要する。

その他、CT上の早期虚血所見(Early CT signs)の存在も大きなポイントとなる。Early CT signsとはinsular ribbonの消失、皮髄境界の不鮮明化、基底核構造の不鮮明化を総称したもので、超早期の脳虚血を反映したCT上の所見である。これらのsignを2つ以上認めた場合、転帰不良の可能性が高い<sup>17)</sup>。Early CT signsの具体例を図1に提示する。ECASSでは、early CT signsが中大脳動脈領域の1/3以下、MELT-JAPANでは、島皮質、前

表2 t-PA静注法に関するAHAガイドラインの概要

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：recombinant t-PA0.9mg/kg(最大90mg)全体の10%を急速静注し、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ヵ月以内の脳卒中又は重症頭部外傷
  - 5) 過去14日以内の手術
  - 6) 治療前血圧が収縮期>185mmHg, 拡張期>110mmHg
  - 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(<50mg/dl), 高血糖(>400mg/kg)
  - 11) 発症時の痙攣発作
  - 12) 過去21日以内の消化管又は尿路系出血
  - 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点以上の重症例に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, 家族に十分に説明すること。
8. 治療後24時間の集中管理
  - 1) 高血圧時(収縮期>180mmHg, 拡張期>105mmHg)には、降圧薬の静脈内投与
  - 2) 中心静脈ルートの確保や動脈穿刺の制限
  - 3) t-PA投与中及び投与後30分間は膀胱カテーテル留置を避ける。
  - 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の際には、CTにより頭蓋内出血の有無を診断する。
  - 2) 出血性合併症に対しては、t-PA投与の中止, 血液凝固系検査を行い、必要に応じて輸血, 新鮮血漿や血小板輸血, 外科的処置を行う。

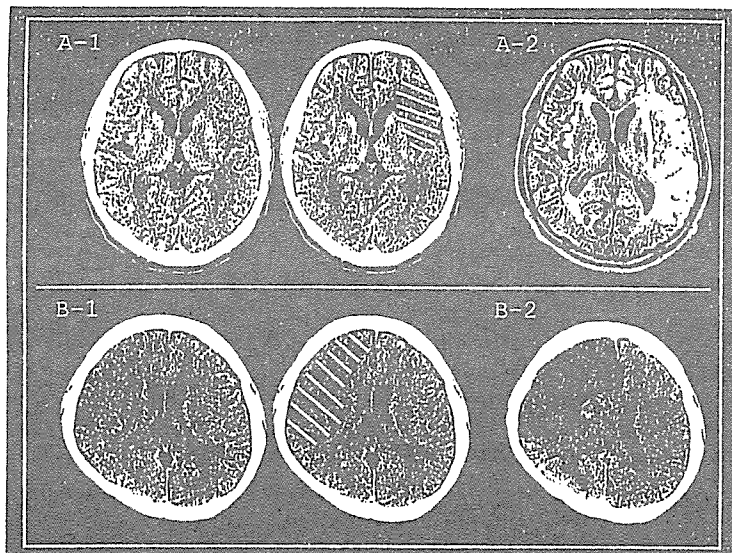


図1

- A: 73歳, 男性, 右完全片麻痺, 全失語で発症。  
 B: 41歳, 男性, 右への共同偏視, 左半側空間無視, 左片麻痺で発症。
- A-1: CT(発症より2時間20分後). Insular ribbonの消失, 左前頭葉皮髄境界の不鮮明化(斜線部)あり, Early CT signsは左中大脳動脈(MCA)領域の1/3以下であり, 脳血管造影では左MCA主幹遠位部閉塞であったため, 局所線溶療法施行。
- A-2: MRI(FLAIR, 発症1ヵ月後). 左前頭葉の梗塞を認めたが, 軽度失語のみ残存。
- B-1: CT(発症より2時間45分). Insular ribbonの消失, 基底核構造の不鮮明化, 右MCA前方領域の皮髄境界の不鮮明化(斜線部)あり. Early CT signsは左中大脳動脈(MCA)領域の1/3以上であり, また, 脳血管造影で左MCA主幹近位部及び前大脳動脈閉塞が認められたため, 血栓溶解療法は未施行。
- B-2: CT(9時間45分後). 右MCA前方領域の低吸収域と内部に淡い高吸収域が混在(出血性梗塞), 著明な正中構造の偏位を認め, 緊急開頭外減圧術を施行した。

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適応としている。しかし, Early CT signsの読影にはある程度の訓練が必要とされ<sup>18)</sup>, CT装置の撮像条件でも検出率に差を生じる<sup>19)</sup>。

### 3. 投与方法

海外におけるrt-PA(UK)静注法の臨床試験では, 概ね0.9mg/kg(最大90mg)で, この10%をボラスで投与し, 残りを1時間の点滴投与としている。日本では0.6mg/kg(最大60mg)を同様の方法での投与となっている。

前述のごとく, 局所線溶療法ではガイドラインがないため, 個々の施設によりまちまちなのが現状である。MELT-JAPANにおいては, UKを最大60万単位まで用い, マイクロカテーテルによる閉塞局所(血栓遠位部)での薬剤注入を原則としている。注入方法はシリンジポンプによる機械的注入である。

### 4. 治療後管理

AHAのガイドラインによると, 血栓溶解療法後24時間までは嚴重な集中治療管理が必要とされている。そのポイントは, ①高血圧時(収縮期血圧>180mmHg, 拡張期血圧>105mmHg)の降圧

療法(静脈内投与), ②中心静脈カテーテル, 動脈穿刺, 胃管及び膀胱カテーテルの制限, ③抗血小板薬, 抗凝固薬投与の禁止である。NINDS rt-PA Stroke Studyでは, 症候性頭蓋内出血の合併はほとんど36時間以内に発症しており, 血栓溶解療法後に臨床症候改善が認められない場合は特に注意を要する。

### おわりに

血栓溶解療法は虚血性脳血管障害を治療可能な疾患とさせた。一方で, 重篤な出血性合併症を伴い不幸な転帰に至ることもあり, 本療法はいわば「諸刃の剣」としての性格を持っている。適応症例の選択, 治療前後の管理に誤りがあれば, 治療効果が期待できないばかりか, 逆に患者の予後を悪化させる可能性もある。特にrt-PA静注法は誰にでも可能な点滴静注という形態をとっており, 治療成績の向上はその症例選択にかかっていると云っても過言ではない。脳卒中診療に携わる医療者はこのことを銘記し, 血栓溶解療法を効果的に, 安全に行うため, 虚血性脳血管障害の病態, 診断, 治療などについて熟知する必要がある。また, 我が国の有床医療機関への発症3時間以内入院は虚血性脳血管障害の37%に過ぎず<sup>20)</sup>, 血栓溶解療法

の恩恵を受けることのできる患者は虚血性脳血管障害患者のごく一部に過ぎない。この問題の解決のためには、より多くの患者が早期に受診し、適切な診療を受けることを可能とする診療体制の再構築と、的確な診断・治療を実践できる脳卒中専門医の育成が急務と言える。また、各種メディアを介した宣伝・啓発、非専門医療職への講習、救急搬送システムの整備も必要となろう。これらの結果によって、多くの脳卒中患者がこの恩恵を受けられるようになることを期待したい。

## ■文献

- 1) 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
- 2) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* **282** : 2003-2011, 1999
- 3) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T : 'Spectacular shrinking deficit' : A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* **42** : 157-162, 1992
- 4) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al : Streptokinase for acute ischemic stroke with relation to time of administration. *JAMA* **276** : 961-966, 1996
- 5) Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al : Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* **345** : 57, 1994
- 6) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* **346** : 1509-1514, 1995
- 7) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al : Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3** : 269-272, 1993
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* **274** : 1017-1025, 1995
- 9) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* **352** : 1245-1251, 1998
- 10) 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* **282** : 2068-2070, 1999
- 11) 峰松一夫, 山口武典, 端和夫, 他 : 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラーゼ)静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* **26** : 139, 2004
- 12) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症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による21世紀型医療開拓推進研究事業報告書. 岩手, 岩手医科大学医学部, 15-28, 2002
- 13) Adams HP, Brott 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 health care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **27** : 1711-1718, 1996
- 14) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al : Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* **288** : 1145-1150, 2000
- 15) Katzen IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al : Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke : The Cleveland area experience. *JAMA* **283** : 1151-1158, 2000
- 16) Levy DE, Brott TG, Haley EC, et al : Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* **25** : 291-297, 1994
- 17) Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T et al : Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction : predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* **47** : 366-375, 1996
- 18) von Kummer R : Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* **51** (Suppl.3) : S50-S52, 1998
- 19) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業. 岩手, 岩手医科大学医学部, 41-44, 2002
- 20) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 大阪, 国立循環器病センター, 29-30, 2001

特集

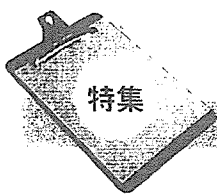
脳卒中治療のエビデンス

[脳卒中急性期の治療]

# 脳梗塞患者に対する血栓溶解薬 静注療法のエビデンス

峰松一夫





## 脳卒中急性期の治療

脳梗塞患者に対する  
血栓溶解薬静注療法のエビデンス

峰松一夫 Minematsu Kazuo 国立循環器病センター内科脳血管部門

POINT  
ポイント

- 適応基準を十分に満足する発症3時間以内の脳梗塞に対するt-PA静注投与は、適切な施設で実施されれば、転帰良好例を有意に増加させる (Level 1)。
- t-PAを含む血栓溶解薬の静注投与は、症候性頭蓋内出血の頻度を有意に増加させる (Level 1)。
- SKの静脈内投与は転帰を悪化させるので、脳梗塞急性期の治療として実施してはならない (Level 1)。
- わが国では、t-PA静注療法は保険未承認である。0.6 mg/kgのアルテプララーゼ投与を行ったわが国の臨床試験では、米国の0.9 mg/kg投与試験とほぼ同等の成績が得られた (Level 2)。
- 発症3時間以降のt-PA静注投与は無効である (Level 1)。ただし、画像診断などにより症例を選び、製剤などを工夫すれば有効かもしれない。

1995年、米国National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)による大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT)、いわゆるNINDS研究により、発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対する血栓溶解薬 tissue plasminogen activator (t-PA) 静注療法の優れた転帰改善効果が明らかにされた (Level 1)<sup>1)</sup>。本薬は、米国Food and Drug Administration (FDA)により、翌1996年に「初の脳卒中治療薬」として承認された。急性期脳卒中は、これまでの治療の虚無主義 (therapeutic nihilism) から解放され、本格的な超急性期治療の時代を迎えた。t-PAに関するRCTは、その前後に何件か実施されたが、NINDS研究を凌ぐ結果は出ていない。このため、NINDS研究プロトコルに準ずることを条件に世界各国でt-PA承認がなされている。承認国は今日まで世界40か国以上にのぼるが、わが国では未承認である。

以下、超急性期血栓溶解療法 (静注法) の現況と

将来について、わが国の課題も含めて論ずることとする。

## 超急性期血栓溶解療法 of 理論と歴史

## 理論

実験的研究によると、虚血早期において、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は同じではない。両者の間には乖離があり、前者が若干高値である。この間の血流量で灌流されている脳組織は、機能障害はあるが早期血行再開で回復しうる可逆的損傷領域であり、虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) とよばれる<sup>2)</sup>。血流量低下が高度なほど回復能はより早期に失われる<sup>3)</sup>。

臨床例でも、重篤な大脳半球性虚血症候が発症数時間以内に劇的に改善する場合があります (spectacular shrinking deficit; SSD)、そのメカニズムとして早期血行再開が示唆されている<sup>4)</sup>。早期血行再

開の促進と、それによる転帰改善を目的としたのが血栓溶解療法である<sup>5)</sup>。

## 血栓溶解薬（線溶薬）のいろいろ

血栓溶解薬は、開発年代順に第1～3世代の3種類に大別される。第1世代薬にはstreptokinase (SK) やurokinase (UK) がある。フィブリン親和性が低く、静注投与された薬剤の大半は流血中（液相）で失活し、かつ凝固因子を分解、消費する。すなわち、血栓溶解効率が低い一方で、全身的な出血傾向を招きやすいという欠点がある。

1980年代に開発された第2世代薬には、t-PA やprourokinase (pro-UK) がある。いずれも血栓（固相）上で線溶活性を発揮し、第1世代薬の欠点大幅に改善された。t-PAには数種類の製剤があり、NINDS研究ではアルテプラーゼ (alteplase) が用いられた。第3世代薬は、フィブリン親和性や酵素活性をより強力にし、血中半減期を長くしたものである。

## 血栓溶解療法の歴史

1960～70年代には、第1世代のSKやUKを用いた臨床試験が実施された。しかし、症候改善は得ら

れず、むしろ頭蓋内出血発生は著しく高率であった。その結果、脳梗塞に対する血栓溶解療法はむしろ禁忌とされた。

1980年代に入り、急性心筋梗塞（急性冠動脈閉塞）に対する第2世代血栓溶解薬の治療効果が大規模RCTで確認された。虚血性脳血管障害に対しても、その臨床応用が改めて模索されることとなった。

## エビデンス

①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。第1世代薬のSKを用いたRCT、発症3時間以降の症例も対象を含むt-PAのRCTでは、確実な治療効果が証明されなかった。いずれのRCTでも、血栓溶解薬は症候性頭蓋内出血を2～10倍増加させた（Level 1）。唯一、NINDS研究においてのみ、発症3時間以内のt-PA (alteplase) 静注が発症3か月目の転帰を有意に改善させた<sup>1)</sup>。

## JTSG (Japanese Thrombolysis Study Group)<sup>6)</sup>

t-PAに関する世界初の多施設共同RCTで、わが国で実施された。発症6時間以内の頸動脈系脳塞栓

### ① 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

\* : JTSG (日本) ではduteplase, ほかは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

症98例にduteplase 20 MUまたはプラセボが投与された。発症1か月後の神経学的重症度はduteplase群で軽い傾向にあり、単一動脈閉塞例のみを対象に比較するとduteplase群で有意に軽かった ( $p < 0.05$ )。全例に治療前後の脳血管撮影が実施され、閉塞血管再開通率はduteplase群で有意に高かった (Level 1)。症候性頭蓋内出血発症率は2群間で有意差がなかった。本試験では、症例数が少なく、再開通率の向上は確実であるものの、有効性・安全性に関する明確な結論は困難である。なお、本薬 (duteplase) はalteplaseとの特許権を巡る争いにより製造販売中止となり、脳梗塞に対する国内承認申請も幻となった。

## NINDS 研究<sup>1)</sup>

発症3時間以内の急性虚血性脳血管障害624例を対象にalteplase 0.9 mg/kgの静注 (1時間投与) の効果をプラセボ投与群と比較した。その結果、alteplase群で症候性頭蓋内出血の頻度は有意に増加したが (6.4%対0.6%,  $p < 0.001$ )、発症3か月目の転帰は、modified Rankin Scale (mRS)、NIH Stroke Scale (NIHSS)、Barthel Index (BI)、Glasgow Outcome Scale (GOS) のいずれのスケールでもalteplase群で有意に良好であった ( $p = 0.02$ , Level 1)。

## ECASS I, II<sup>7, 8)</sup>

ECASS Iでは、発症6時間以内の半球性虚血性脳血管障害620例を対象に、alteplase 1.1 mg/kgの効果が検討された (RCT)。90日目の転帰改善効果は証明されず、死亡率、症候性頭蓋内出血はむしろalteplase群で高率であった (Level 1)<sup>7)</sup>。なお本試験ではプロトコル違反が多く、これを除外したプロトコル適合例のみの比較では、本療法の有効性が示されたという。

プロトコルを一部変更して実施されたECASS IIでも、主要評価項目での有効性は証明できなかった

が (mRS 0~1: 40%対37%, ns)、二次評価項目のmRS = 0~2 (機能的自立) の頻度は、alteplase群で有意に高かった (54%対46%,  $p = 0.02$ )。症候性頭蓋内出血も有意に高率であった (Level 1)<sup>8)</sup>。

## ATLANTIS<sup>9)</sup>

治療開始時間 (発症後3~5時間) 以外のプロトコルがNINDS研究とまったく同じRCT、ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke) 試験が実施されたが、alteplaseの有効性は証明されなかった (Level 1)。

## SK静注法<sup>10~13)</sup>

SKを用いたRCTが計3件実施されたが、いずれも途中で試験中止に追い込まれている。すなわち、中間解析で転帰改善効果は証明されず、むしろ頭蓋内出血や死亡例が高率であった (Level 1)<sup>10~12)</sup>。これら3試験のメタアナリシスでも、SKは有害であると結論されている (Level 1)<sup>13)</sup>。

## 診療指針

1996年のt-PA承認以降、欧米の脳卒中関連専門医学会は、NINDS Studyプロトコルに準拠した治療ガイドラインを公表、改訂している<sup>14~18)</sup>。②に、American Heart Association (AHA) のガイドライン最新版 (2005年版) での患者選択基準を示す<sup>16)</sup>。本基準のすべてを満足することが治療の前提条件となる。米国での市販後臨床調査では、ガイドライン遵守違反 (特に発症3時間以降の投与) が、転帰の悪化要因となることが示されている<sup>19)</sup>。前述のAHA最新ガイドライン (2005年版) でも、発症3時間以内の治療の厳守を求め、治療の遅れは避けるべきと警告している<sup>16)</sup>。なお、欧州の最新ガイドラインでは、メタアナリシスの結果を元に、「3時間を超すと

② t-PA による治療が可能な虚血性脳卒中患者の特徴

- 測定可能な神経学的障害を引き起こす虚血性脳卒中の診断
- 自然に消失しない神経学的徴候
- 軽度および単発性ではない神経学的徴候
- 重度の障害を有する患者の場合は治療に際して注意を払うべきである
- 脳卒中の症候がくも膜下出血を示唆していない
- 発症から治療開始までの時間が3時間未満
- 過去3か月間に頭部外傷または脳卒中の既往がない
- 過去3か月間に心筋梗塞を発生していない
- 過去21日間に消化管出血または尿路系出血がない
- 過去14日間に大手術を受けていない
- 過去7日間に圧迫止血困難な部位における動脈穿刺を受けていない
- 頭蓋内出血の既往がない
- 血圧が上昇していない(収縮期血圧<185 mmHgおよび拡張期血圧<110 mmHg)
- 診察時に活動性出血または急性外傷(骨折)がない
- 抗凝固薬を服用していない, または服用している場合はINR1.7以下
- 過去48時間以内にヘパリン投与を受けている場合は, APTTが正常範囲内になければならない
- 血小板数10万以上
- 血糖値50 mg/dl (2.7 mmol/l) 以上
- 発作後の神経脱落症候を伴う痙攣発作がない
- CT所見で, 複数の脳葉に及ぶ広範囲梗塞(低吸収域>大脳半球の1/3)でない
- 患者または家族が治療の潜在的リスクと効果とを理解している

(Adams H, et al. Stroke 2005; 36: 916-921<sup>16)</sup> より)

効果は小さくなるが, 4.5時間目までは効果がある (Level 1)」と, AHA ガイドラインとは異なる見解が示されている<sup>18)</sup>。

わが国の現状

脳卒中治療ガイドライン

2004年に脳卒中関連5学会による初の「脳卒中治療ガイドライン」が発表された<sup>20)</sup>。発症3時間以内のt-PA 静注療法は保険適応外でありながら, 最高の推奨レベル(グレードA)とされている(③)。ただし, 経験十分な施設で, かつ厳選された症例のみを対象とすべきこと(いつでもどこでも簡単に行える治療ではないこと)が強調されている。これは,

③ わが国の脳卒中治療ガイドライン(2004年)における血栓溶解療法(静注法)の位置づけ

静脈内投与

1. 組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA, 保険適応外)の静脈内投与は, 経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で, 適応基準(脳梗塞発症3時間以内, CTで早期虚血所見がないかまたは軽微, など)を十分に満たす場合については, 脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される(グレードA)。ただし, 上記の条件を満たさない場合, 予後を悪化させる可能性があるため, その使用は専門的施設で行われるべきである。
2. 低用量(60,000単位/日)ウロキナーゼの点滴静脈内投与は, 急性期(5日以内)の脳血栓症の治療法として行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
3. ストレプトキナーゼ(保険適応外)の静脈内投与は, 脳梗塞の急性期に行わないように勧められる(グレードD)。

推奨のグレード

A: 行うように強く勧められる, B: 行うように勧められる, C1: 行うように考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がない, C2: 科学的根拠がないので, 勧められない, D: 行わないよう勧められる。

(篠原幸人ほか編. 脳卒中治療ガイドライン. 協和企画; 2004<sup>20)</sup> より)

欧米の治療ガイドライン(前述)やCochrane Collaborationによる最新のシステマティックレビューでも強調されている点である(Level 1)<sup>21)</sup>。

J-ACT<sup>22)</sup>

わが国でのt-PA 静注療法の承認申請を目的とした第Ⅲ相試験として, alteplaseを用いた単一用量オープンラベル多施設共同臨床試験Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)が実施された。本試験はRCTではなくCCT(controlled clinical trial)である。対象選択基準, 方法などは, ほぼNINDS研究のそれに準拠しているが, alteplaseの用量が0.6 mg/kgとNINDS試験の0.9 mg/kgより低い。症例選択基準の一部にも若干の変更が加えられた。本試験成績の概要は, すでに2004年の日本脳卒中学会(名古屋市)にて報告された<sup>22)</sup>。詳細は略すが, alteplaseが投与された103例の背景因子は, NINDS研究の患者背景因子とほぼ同等であっ