

(GFR) < 60 mL/min/1.73 m², using the Modification of Diet in Renal Disease equation modified by the Japanese coefficient (0.881), were 8.9% for men and 11.3% for women.¹⁰ Compared with the GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² group, the HRs (95% CIs) for stroke were 1.9 (1.3 to 3.0) in the GFR 50 to 59 mL/min/1.73 m² group and 2.2 (1.2 to 4.1) in the GFR < 50 mL/min/1.73 m² group. Compared with the optimal BP subjects without CKD, the normal BP, high-normal BP, and hypertensive subjects without CKD showed increased risks of stroke. However, the impact of each BP category on stroke (P for interaction: 0.03 in men, 0.90 in women) was more evident in men with CKD. These results show that pre-hypertension can be a stronger vascular risk factor when combined with other traditional and newer risk factors than when it is the sole risk factor.

As is known, extracranial carotid atherosclerotic lesions are less frequent in the Asian population than in the Western population. The prevalence of asymptomatic extracranial carotid artery lesions and its relationship to cardiovascular risk factors were determined using ultrasound in the Suita residents.¹³ Significant sex differences were shown in the prevalence of atherosclerotic lesions in the extracranial carotid artery; 4.4% of all the subjects, 7.9% of the men, and 1.3% of the women aged 50 to

79 years had atherosclerosis accompanied by area stenosis > 50%, and these values increased to 6.5%, 11.1%, and 2.1% for the subjects aged 60 to 79 years, respectively (Figure 3). In addition, accumulation of established major coronary risk factors (i.e., hypertension, smoking, and hypercholesterolemia) affected carotid atherogenesis in both sexes.¹⁴

Registry studies on stroke

In this chapter, major registry studies on ischemic stroke in Japan are introduced (Table 1).

The Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC) was a nationwide, multicenter, prospective, hospital-based registration study from May 1999 through April 2000, when intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was not yet approved for clinical use. A total of 156 hospitals participated in the study, and 16,922 patients (70.6 ± 11.5 years old) with acute ischemic stroke (94%) and transient ischemic attack (TIA, 6%) who were hospitalized within 7 days of onset were registered. As was common in the Asian population, lacunar stroke was the leading subtype (38.8%), followed by atherothrombotic (33.3%) and cardioembolic stroke (21.8%).

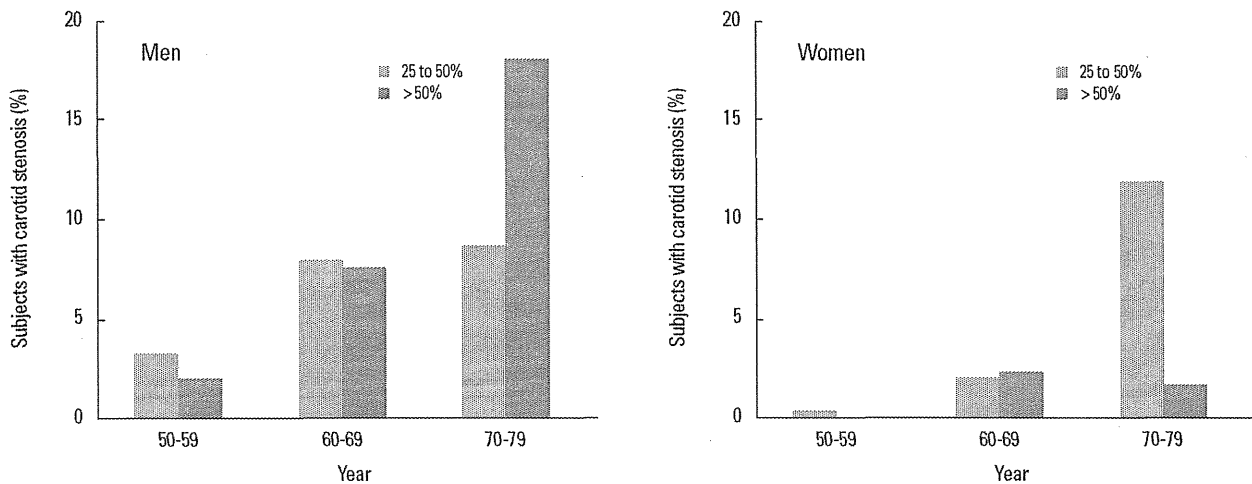


Figure 3. Percentage of subjects with asymptomatic carotid artery stenosis: the Suita Study.¹³

Table 1. Registry studies on Japanese stroke patients

| Study | Years | Patients | Patient number | Institutes |
|---|---|---|--|---|
| Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC) | 1999-2000 | Ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA), ≤ 7 days | 16,922 | 156 hospitals over Japan |
| Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS) | 2000-ongoing | Stroke and TIA, ≤ 7 days | Ongoing (47,782 by Nov 2007) | 162 hospitals over Japan |
| Fukuoka Stroke Registry (FSR) | Retrospective: 1999-2007 Prospective: 2007-ongoing | Stroke, ≤ 7 days | Retrospective: 5,547 Prospective: Ongoing (4,315 by Feb 2011) | 7 hospitals in the Fukuokametropolitan area |
| Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry | 2005-2008 | Ischemic stroke receiving intravenous rt-PA | 600 | 10 hospitals over Japan |

The median National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score on admission was 5 (interquartile range 2 to 11), and 60.8% of the patients had a modified Rankin Scale (mRS) score of 0-2 at discharge, while 6.9% died during acute hospitalization.¹⁵ In the follow-up study of survivors, the 1-year cumulative mortality was 6.8%, which was relatively low compared to that from Western countries.¹⁶ The cause of death included cerebrovascular disease in 24.1%, pneumonia in 22.6%, heart disease in 18.1%, and cancer in 11.0%.

The Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS) is an ongoing multicenter stroke registration study based on a computerized database from 162 Japanese institutes. From January 2000 through November 2007, a total of 47,782 patients with acute stroke and TIA who were hospitalized within 7 days after onset was registered. Many subanalyses of the registry data have been reported in Japanese books published every two to four years. As the major findings, 75.4% of stroke patients had ischemic stroke, 17.8% had ICH, and the remaining 6.8% had SAH. As subtypes of ischemic stroke, 33.9% had atherothrombotic, 31.9% had lacunar, and 27.0% had cardioembolic stroke. It is interesting that the leading stroke subtype changed from lacunar stroke in J-MUSIC (1999-2000) to atherothrombotic stroke in JSSRS (2000-2007), although the participating hospitals and designs of the two studies were not identical. Effects of sex and age on stroke subtypes, underlying risk factors, initial conditions at onset, and outcomes of ischemic stroke patients were reported in English.¹⁷ Briefly, women were older than men at stroke onset (75.0 ± 11.7 years versus 69.3 ± 11.4 years), and women more frequently had cardioembolic events (odds ratio [OR] 1.090, 95% CI 1.036 to 1.146) after age-adjustment. Onset-to-arrival time was longer ($\beta = 0.0554$, $P = 0.026$), the initial NIHSS score was higher ($\beta = 0.1565$, $P < 0.001$), and duration of hospitalization was longer ($\beta = 0.0355$, $P = 0.010$) in women than in men after multivariate adjustment. At hospital discharge, women less commonly had an mRS score of 0-1 (OR 0.802, 95% CI 0.741 to 0.868) and more commonly had an mRS score of 4-6 (OR 1.410, 95% CI 1.293 to 1.537) than men. Thus, women developed more severe strokes than men in Japan.

The Fukuoka Stroke Registry (FSR) is an ongoing, multicenter, hospital-based registry in which acute stroke patients were enrolled from seven stroke centers in the Fukuoka metropolitan area. The FSR has the strengths that the database extensively collected underlying patients' information, image data principally using MRI/MRA, long-term follow-up of vital and functional conditions for years, and serological and genome genetic analyses for most participants. The associations of several risk factors, including pre-stroke glycemic control¹⁸ and admission proteinuria¹⁹ with clinical outcomes of ischemic stroke patients

were published in the last couple of years. As a unique risk factor of ischemic stroke in Japanese, and probably in Korean people, a windblown sand dust originating from mineral soil in the deserts of China and Mongolia was significantly associated with the incidence of atherothrombotic brain infarction after adjusting for expected confounders, including meteorologic variables and other air pollutants in this cohort.²⁰

Finally, let us consider the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.²¹ This registry included 600 consecutive patients (377 men, 72 ± 12 years old) with ischemic stroke and TIA who received intravenous rt-PA therapy in ten Japanese stroke centers that were balanced regionally between October 2005 (when intravenous alteplase therapy was approved in Japan) and July 2008. Symptomatic ICH within 36 hours with ≥ 1 -point increase from the baseline NIHSS score developed in 3.8% of patients (95% CI 2.6 to 5.7%). At 3 months, 33.2% (95% CI 29.5 to 37.0%) of patients had an mRS score of 0-1, and the mortality was 7.2% (95% CI 5.4 to 9.5%). Analysis of 399 patients with a premorbid mRS score ≤ 1 who met the approved European indications (≤ 80 years old, an initial NIHSS score ≤ 24 , etc.) showed that 40.6% (95% CI 35.9 to 45.5%) had a 3-month mRS score of 0-1. These percentages were similar to those in Western postmarketing surveys using 0.9 mg/kg alteplase. Several published subanalyses clarified the associations of risk factors and initial stroke features with thrombolysis outcomes.

The publications that were discussed in this review dealt with only a small part of each study, and the studies that were introduced represent only a small part of Japanese epidemiologic and registry studies. The author hopes that the readers of this journal will find the similarities (or differences) in stroke epidemiology between Japanese people and those in other countries of great interest.

Acknowledgements

I would like to thank Drs. Takanari Kitazono (Kyushu University), Yutaka Kiyohara (Kyushu University), Shotai Kobayashi (Shimane University), Yoshihiro Kokubo (National Cerebral and Cardiovascular Center), and Takenori Yamaguchi (National Cerebral and Cardiovascular Center) for the valuable advice.

References

1. Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation* 2011;124:314-323.

2. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebralhaemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-176.
3. Leung TW, Kwon SU, Wong KS. Management of patients with symptomatic intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1: 20-25.
4. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Katafuchi R, Hirakata H, et al. Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: the Hisayama study. *Kidney Int* 2003;63:1508-1515.
5. Ueda K, Omae T, Hirota Y, Takeshita M, Katsuki S, Tanaka K, et al. Decreasing trend in incidence and mortality from stroke in Hisayama residents, Japan. *Stroke* 1981;12:154-160.
6. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2349-2354.
7. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008;118: 2672-2678.
8. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:368-372.
9. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, Tanizaki Y, Tanaka K, Okubo K, et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34: 2343-2347.
10. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension* 2008;52:652-659.
11. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita study. *Stroke* 2009;40:2674-2679.
12. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertens Res* 2010;33:1238-1243.
13. Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997;28:518-525.
14. Mannami T, Baba S, Ogata J. Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2297-2303.
15. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T; Japan Multi-center Stroke Investigator's Collaboration. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:47-56.
16. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T; Japan Multi-center Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:171-178.
17. Maeda K, Toyoda K, Minematsu K, Kobayashi S; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Effects of sex difference on clinical features of acute ischemic stroke in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012. 07.006.
18. Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, Kuwashiro T, Ago T, Sambongi Y, et al; FSR Investigators. Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 2011;42:2788-2794.
19. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, et al; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012;78:1909-1915.
20. Kamouchi M, Ueda K, Ago T, Nitta H, Kitazono T; for the Fukuoka Stroke Registry Investigators. Relationship between Asian dust and ischemic stroke: a time-stratified case-crossover study. *Stroke* 2012;43:3085-3087.
21. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, et al; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study Investigators. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40: 3591-3595.

特集I 脳を救え!—急性期脳梗塞の最新治療事情—

脳を救え: 静注血栓溶解と
超音波血栓溶解*

古賀 政利**

Key Words : alteplase, acute ischemic stroke, symptomatic intracerebral hemorrhage, therapeutic time window within 4.5 hours of stroke onset, sonothrombolysis

はじめに

虚血性脳血管障害急性期における治療の核となったアルテプラーゼ静注による血栓溶解療法〔遺伝子組み換えプラスミノゲン・アクティベーター(rt-PA)静注療法〕は、わが国では米国から9年遅れて2005年10月に保険承認され、6年以上が経過した。SAMURAI rt-PA registry¹⁾や市販後金例登録調査(J-MARS)²⁾から、諸外国よりも低用量である本療法の安全性と有効性が確認されてきた。2008年には本療法の発症4.5時間以内の有効性が示され³⁾、諸外国が治療時間を発症4.5時間まで延長している。新規血管内治療装置が登場してきたが、rt-PA静注療法のエビデンスレベルが最も高い。また、rt-PA静注療法における血管再開通を促進する超音波血栓溶解療法が注目されている。ここでは、わが国における静注血栓溶解療法承認までの経緯、その安全性と有効性、諸外国における発症4.5時間以内への治療適応拡大の現状を概説し、そして、超音波血栓溶解療法についても触れる。

静注血栓溶解療法

1995年に米国のNational Institute of Neurologi-

cal Disorders and Stroke(NINDS)試験⁴⁾により、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するrt-PAであるアルテプラーゼ(0.9mg/kg)によるrt-PA静注療法の有効性が示され、1996年に米国食品医薬局(Food and Drug Administration:FDA)が急性期脳梗塞の治療薬として本療法を認可した。その後、多くの国々で承認され医療体制の整備が行われてきた。わが国では、1992年に世界に先駆けてMoriらが発症6時間以内の脳塞栓症を対象にした二重盲のrt-PAであるデュテプラーゼによる偽薬対照群間比較試験の結果を報告し、デュテプラーゼの有効性を示した⁵⁾。また、Yamaguchiらは、デュテプラーゼ2,000万単位と偽薬との多施設共同二重盲検群間比較試験を行い同様の結果を得た⁶⁾。しかしながら、特許権を巡る訴訟によりデュテプラーゼの製造販売は中止となり、脳梗塞への適応拡大申請も幻となった。

わが国で、2002年から2003年にかけてアルテプラーゼによるrt-PA静注療法の第3相治験であるJapan Alteplase Clinical Trial(J-ACT)⁷⁾が実施された。この結果と、海外でのこれまでの本薬に関する大規模ランダム化比較試験(RCT)や市販後臨床試験成績などを総合して、わが国における保険適応が承認された。この治験はアルテプラーゼの単一用量オープン試験であった。対象選択基準と方法はNINDS試験⁴⁾にほぼ準拠したが、用量はNINDS試験の3分の2(0.6mg/kg)であっ

* Intravenous rt-PA therapy and sonothrombolysis.

** Masatoshi KOGA, M.D., Ph.D.: 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科[〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1]; Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565-8565, JAPAN

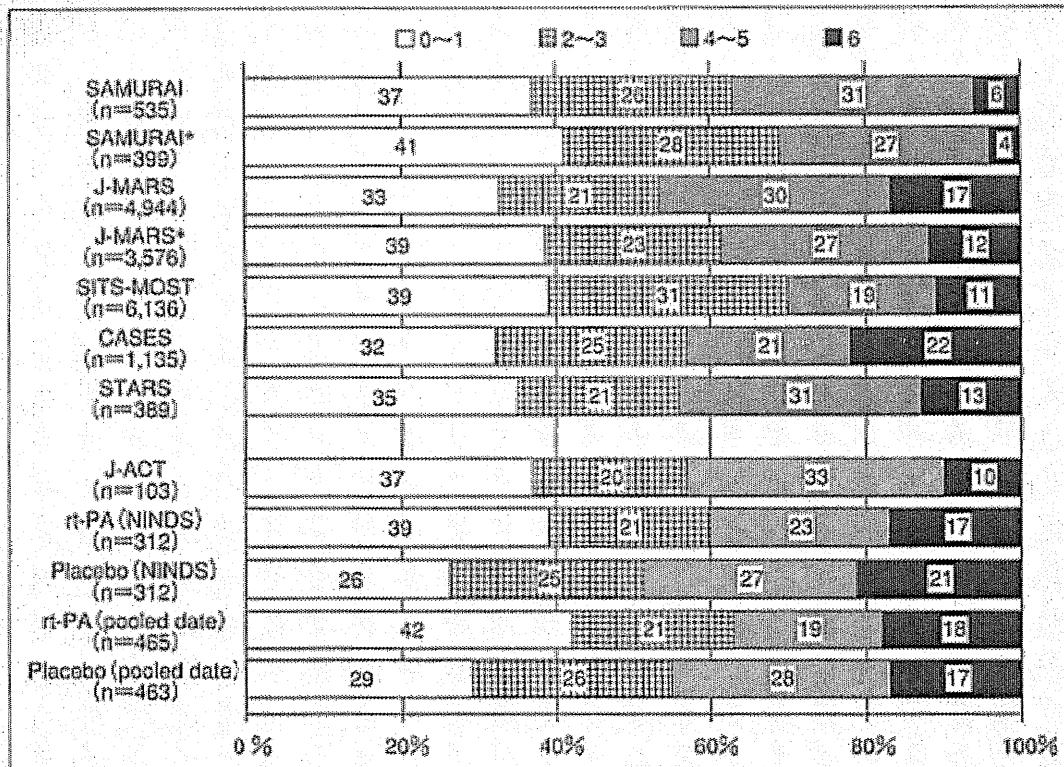


図1 発症3時間以内の国内外の承認後調査・臨床試験における発症90日後modified Rankin Scale
* 欧州適応基準(80歳以下かつNIHSSスコア25未満)を満たす。

た。その結果、発症3か月目の転帰良好(modified Rankin Scale (mRS) 0~1)は37%で、NINDS試験の実験群の39%とはほぼ同じであり、死亡率は9.7%対17%とJ-ACTでより低かった(図1, 表1)。早期の症候性頭蓋内出血は5.8%で、NINDS試験の6.4%とはほぼ同じであった(表1)。よって、本療法が欧米で報告されているアルテプラゼ0.9mg/kgの静注療法と同程度の臨床的有効性ならびに安全性を有すると結論され、2005年10月に虚血性脳血管障害急性期に対して保険承認された。

本療法の実施には、日本脳卒中学会による「rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針」⁹⁾を遵守し適正に使用しなければならない。この指針は本療法の承認にあわせて発表され、rt-PA静注療法のエビデンス、施設基準、チェックリスト、本療法に必要な知識、本療法の実際が示されている。実際の臨床現場では、この中で示されたチェックリストを使用して、適応例、慎重投与、

禁忌例を検討することになる。慎重投与例とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現しやすく、かつ良好な予後も期待できない場合を意味する。また、投与後の管理では、神経症候、血圧の厳格な観察および対処が求められている。神経症候増悪時には迅速な診断を行い、必要があれば可及的速やかに開頭血腫除去術などの脳外科的処置を実施する。本指針は発表から6年が経過しており、本年中にも発症4.5時間までの治療適応拡大(後述)や市販後調査から浮かび上がってきた諸問題に関する改訂が予定されている。

市販後研究や調査により確認されたわが国におけるrt-PA静注療法の安全性と有効性

rt-PA静注療法は、その有効性に対する期待が高い一方で、頭蓋内出血などの重篤な副作用の心配もあり、市販後登録研究や調査が行われた。

表1 発症3時間以内の国内外の臨床試験・承認後調査における安全性の比較

| | % (95%信頼区間) | |
|---|---------------|-----------------|
| | 症候性頭蓋内出血* | 3か月後までの死亡** |
| 臨床試験 | | |
| J-ACT(日本, n=103) | 5.8 | 9.7 |
| NINDS(米国, n=312) | 6.4 | 17 |
| 無作為割付試験(NINDS, ECASS I-II, ATLANTIS)の実薬群(n=463) | 8.6(6.3~11.6) | 17.3(14.1~21.1) |
| 各国の承認後調査(研究) | | |
| SAMURAI rt-PA registry(日本, n=600) | 3.8 | 7.2 |
| J-MARS(日本, n=7,492) | 3.5(3.1~3.9) | 13.1(12.4~13.9) |
| SITS-MOST(EU, n=6,483) | 7.3(6.7~7.9) | 11.3(10.5~12.1) |
| CASES(カナダ, n=1,135) | 4.6(3.4~6) | 22.3(20~25) |
| STARS(米国, n=389) | 3.3(1.8~5.6) | 13* |

*「症候性頭蓋内出血」は発症24~36時間後の頭蓋内出血で、NIHSSスコアが1点以上(J-ACTは原則4点以上)の増悪を伴うものを指す。 **「3か月後までの死亡」のうちSTARSのみは1か月後までの死亡を示す。

厚生労働科学研究費補助金による「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」(SAMURAI研究, 主任研究者・豊田一則)の一環として, 研究班員が所属している国内10施設共同で2005年10月から2008年7月までにrt-PA静注療法を受けた600例を登録した(SAMURAI rt-PA registry)¹⁾。この研究では, 画像上の頭蓋内出血は19.8%, 36時間以内の症候性頭蓋内出血は3.8%であった。3か月間に7.2%が死亡し(表1), 原疾患による直接死が15例, 肺炎が6例, 心不全が5例, 心破裂が1例, 感染性心内膜炎が1例を占めた。発症前mRS \geq 2であった65例を除外すると発症3か月後に37.2%が完全自立(mRS \leq 1)した。欧州の市販後調査(SITS-MOST)²⁾と同様の解析(80歳を超える高齢者や投与前NIHSSスコア25以上の重症例を除外)を行うと, 40.6%が3か月後に完全自立であった(図1)。多数の脳卒中患者を治療する国内基幹施設における良好な治療成績が明らかとなった。

Japan post-Marketing Alteplase Registration Study(J-MARS)³⁾は, 承認後2年間にその安全性と有効性を検討するために行われた市販後使用成績調査(全例調査)である⁴⁾。推定使用症例数8,313例中7,692例が登録され, うち有効な調査票を回収した7,492例(97.4%)が解析された。62%が男性で, 年齢の中央値は72歳であった。臨床病型では心原性脳塞栓症が60%と最多であった。副作用報告は2,412件(32.2%)で, 治療後36時間以

内の頭蓋内出血は16.2%, 症候性頭蓋内出血は3.5%, 3か月以内の死亡は13.1%(表1), 頭蓋内出血を死因とする死亡は0.9%であった。施設あたりの治療症例数が多いほど症候性頭蓋内出血発生率が低下することがわかった。発症前に完全自立(mRS \leq 1)であり, かつ3か月後のmRSを評価しえた4,944例の検討では, 3か月後の完全自立はJ-MARS 33%で, 死亡はJ-MARS 17%であった(図1)。この理由として, 80歳を超える高齢者や重症例がJ-MARSに多く含まれていたことが考えられた。SITS-MOST²⁾, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study(CASES)¹⁰⁾, Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke(STARS)試験¹¹⁾はそれぞれ欧州諸国, カナダ, 米国での市販後調査成績である(図1, 表1)。特に, SITS-MOSTは6,483例を登録した過去最大規模の調査で, 国内成績と比較検討するうえでも大いに参考になる。SITS-MOSTでは, 80歳を超える高齢者や投与前NIHSS 25以上の重症例は検討対象から除外しているが, J-MARSに登録された症例から同様の症例を除外した3,576例では完全自立39%, 死亡12%となり, 諸外国と同様の結果であった。

発症4.5時間までの治療適応拡大

2008年にEuropean Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)III³⁾の結果が報告され, 発症3~4.5時間までの虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼを用いたrt-PA静注療法の有効性と安全

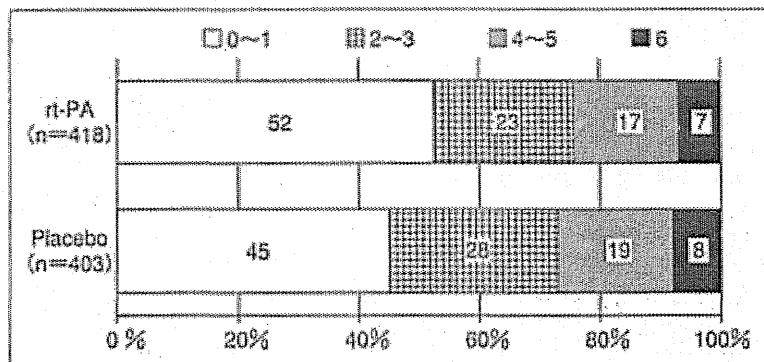


図2 発症3~4.5時間の臨床試験(ECASS III)における発症90日後modified Rankin Scale (文献⁹⁾より引用改変)

表2 発症3~4.5時間の臨床試験(ECASS III)における安全性評価項目

| | n(%) | | オッズ比(95%信頼区間) | P |
|---------------|----------------|------------|------------------|-------|
| | アルテプラゼ群(n=418) | 偽薬群(n=403) | | |
| すべての頭蓋内出血 | 113(27.0) | 71(17.6) | 1.73(1.24~2.42) | 0.001 |
| 症候性頭蓋内出血 | | | | |
| ECASS III定義* | 10(2.4) | 1(0.2) | 9.85(1.26~77.32) | 0.008 |
| ECASS II 定義** | 22(5.3) | 9(2.2) | 2.43(1.11~5.35) | 0.02 |
| SITS-MOST定義† | 8(1.9) | 1(0.2) | 7.84(0.98~63.00) | 0.02 |
| NINDS定義‡ | 33(7.9) | 14(3.5) | 2.38(1.25~4.52) | 0.006 |
| 致死性頭蓋内出血 | 3(0.7) | 0 | — | — |
| 死亡 | 32(7.7) | 34(8.4) | 0.90(0.54~1.49) | 0.68 |

* 発症7日以内のNIHSSスコアが4点以上増悪, もしくは死因となった頭蓋内出血で, 神経学的増悪の主因である場合. ** 発症7日以内のNIHSSスコアが4点以上増悪, もしくは死因となった頭蓋内出血. † 治療開始22~36時間にparenchymal hematoma type2で24時間以内のNIHSSスコアが4点以上増悪, もしくは死因となった頭蓋内出血. ‡ 治療開始36時間以内のNIHSSスコアが1点以上増悪した頭蓋内出血.

(文献⁹⁾より引用改変)

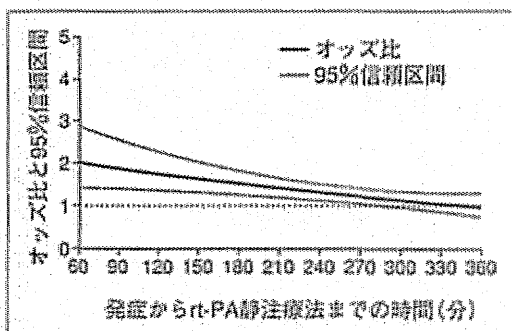


図3 発症一治療時間と発症90日後完全自立の関係 (文献¹⁰⁾より引用改変)

性が示された. この研究では, 418例がアルテプラゼ, 403例が偽薬に無作為に割り付けられた. 主要評価項目として発症3か月後転帰良好(mRS 0~1)が比較され, 実薬群52%, 偽薬群45%($P=$

0.04)であった(図2). 症候性頭蓋内出血はアルテプラゼ群2.4%と偽薬群0.2%($P=0.008$)(表2)であったが, 死亡はそれぞれ7.7%と8.4%($P=0.68$)で差はなかった(図2). 2010年にはすべての主要なアルテプラゼを使用した虚血性脳血管障害の無作為割付試験に登録された3,670例の統合解析結果¹⁰⁾が報告された. rt-PA静注療法を受けた患者では完全自立(mRS \leq 1)の補正オッズ比が発症一治療1.5時間以内で2.55(95%信頼区間1.44~4.52), 1.5~3時間で1.64(1.12~2.40), 3~4.5時間で1.34(1.06~1.68), 4.5~6時間で1.22(0.92~1.61)で, 4.5時間まではrt-PA群で完全自立が有意に多く, 4.5~6時間では差が消失した(図3). 死亡は4.5時間以降に増加する傾向があった. 症候性頭蓋内出血と発症一治療時間に有意な関連はなかった. この解析でも発症4.5時間までのア

表 3 CLOTBUST試験における治療開始 2 時間の閉塞血管再開通、神経学的症候改善と再開通血管再開塞および発症 3 か月後転帰

| | n (%) | | P |
|-----------------------------|--------------|---------------|--------|
| | モニター群 (n=63) | 非モニター群 (n=63) | |
| 治療開始 2 時間までの評価項目 | | | |
| 複合評価項目* | 31 (49) | 19 (30) | 0.03 |
| 治療開始 2 時間以内の完全再開通 | 29 (46) | 11 (18) | <0.001 |
| 治療開始 2 時間以内の神経学的改善 | 18 (29) | 13 (21) | 0.4 |
| NIHSSスコア 3 点以下への改善 | 9 (14) | 5 (8) | |
| NIHSSスコア 10 点以上の減少 | 9 (14) | 8 (13) | |
| 治療開始 2 時間以内の完全再開通もしくは神経学的改善 | 16 (25) | 5 (8) | 0.02 |
| 治療開始 2 時間以内の再開塞 | 11 (18) | 14 (22) | 0.7 |
| 治療開始 2 時間での完全再開通継続 | 24 (38) | 8 (13) | 0.002 |
| 発症 3 か月後転帰 | (n=53) | (n=49) | |
| 完全自立 (mRS ≤ 1) | 22 (42) | 14 (29) | 0.2 |
| 死亡 (mRS 6) | 8 (15) | 9 (18) | 0.4 |

* 事前に設定された複合評価項目で、治療開始 2 時間以内の閉塞血管の完全再開通もしくは治療開始 2 時間以内の神経学的改善 (NIHSSスコア 3 点以下への改善もしくは NIHSSスコア 10 点以上の減少)。

(文献¹⁰⁾より引用改変)

ルテプラゼの有効性と安全性が示された。これらの結果に基づき、欧州では2009年にガイドラインを改定して発症4.5時間以内に対する本療法が推奨され、2011年11月に欧州15か国の相互認証方式で発症4.5時間まで適応が拡大された。米国・カナダも2009年に、豪州も2010年にガイドラインを同様に改訂した。豪州では2010年に発症3~4.5時間の患者にアルテプラゼの投与が承認された。わが国では発症3時間以内が治療対象となっているが、脳卒中学会で適正治療指針の改訂作業中であり、治療適応時間の見直しを含めた改訂が本年中にも予定されている。たとえば、治療可能時間が4.5時間までに延長されたとしてもrt-PA静注療法の効果を最大限にするために、発症-治療時間を短縮するための努力を忘れてはならない。

超音波血栓溶解療法

超音波による血栓溶解促進作用に関する研究は、最初にわが国から発表された。1981年にin vitroで人工血栓にウロキナーゼ添加と超音波照射を併用すると、その溶解率がウロキナーゼ添加単独よりも向上することが示された¹³⁾。1989年にはイヌの両側股動脈の塞栓モデルで、rt-PA静注下で超音波に曝露することにより、再開通時間の短縮とrt-PA投与量を減らしうることが報告

された¹⁴⁾。この血栓溶解促進のメカニズムは、超音波が血栓を形成するフィブリン塊の約数ミクロンのメッシュ状の隙間へのrt-PAの浸潤を加速すると同時に、血栓を構成するフィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products : FDP) を血栓外に除去し、rt-PAを効率よく血栓に浸透させる作用と考えられている¹⁵⁾。この効果は、超音波のきわめて微弱なエネルギーの効果で、いわゆるキャビテーションや温熱作用などとは異なる。

2004年Alexandrovら¹⁶⁾は、CLOTBUST試験で臨床応用されている2MHz探触子を備えた経頭蓋ドプラ (transcranial Doppler : TCD) を用いて、中大脳動脈閉塞による虚血性脳血管障害126例を無作為にrt-PA静注療法開始から60分間モニターする群としない群に割り付けると、主要評価項目 (治療開始 2 時間以内の完全再開通、もしくは神経学的改善) はモニター群で高率であることを報告した (49%対30%, $P=0.03$) (表 3)。症候性頭蓋内出血は両群とも 3 例 (4.8%) で、3 か月後の転帰良好 (mRS ≤ 1) はモニター群 42%, 非モニター群 29% であった ($P=0.2$) (表 3)。この報告によって超音波血栓溶解療法が世界的に注目を集めることとなった。Cerevast Therapeutics社はハンズフリー (検査者の技術を必要としない) で頭蓋血管に超音波を照射できるTCD装置 (Clotbust

ER™)を開発した。この装置を用いて虚血性脳血管障害のrt-PA静注療法中の無作為割付試験が本年中にも開始される見込みである。

Eggersら¹⁷⁾は、経頭蓋カラードブラ(transcranial color coded sonography : TCCS)を用いた検討を報告した。この検討ではrt-PA投与後1時間後にモニター群57.9%、非モニター群22.2%で再開通を認めたと(P=0.045)、症候性頭蓋内出血はモニター群15.8%、非モニター群5.6%であった(P=0.60)。統計学的な有意差はなかったものの、TCCSの連続モニターでは3倍程度に症候性頭蓋内出血が発生したことになる。Molinaら¹⁸⁾は、超音波造影剤(マイクロバブル)であるLevovist®をTCDモニターに併用すると、TCDモニターのみよりも治療開始2時間後の完全再開通率が向上することを示した。その後、マイクロバブルによる血栓溶解促進作用の国際的な治験であるTranscranial Ultrasound in Clinical Sonothrombolysis (TUCSON) trial¹⁹⁾が行われたが、用量決定試験の途中で血圧上昇との関連が疑われる症候性頭蓋内出血の増加が確認され中止となった。治療目的に開発された300kHzバースト波を使用した経頭蓋超音波照射を虚血性脳血管障害のrt-PA静注療法時に併用したTranscranial Low-frequency Ultrasound-mediated Thrombolysis in Brain Ischemia (TRUMBI) 試験²⁰⁾では、14例中13例で頭蓋内出血が発生し、5例が症候性であったために試験途中で中止された。出血を非梗塞領域にも認め、くも膜下出血の発生もあった。これはバースト波が頭蓋内で多重反射して頭蓋内の複数箇所に音圧上昇をきたしキャビテーションを生じたものと考えられている。

わが国では古幡らが、血栓溶解促進作用が最も期待できる超音波が500kHz連続波であることを前臨床研究(in vitroおよびin vivo)で明らかにしてきた¹⁵⁾。また、この方法ではアルテプラゼの投与量を3分の2に減らしてもアルテプラゼ単独と同程度の溶解率を達成できる。ラットを用いた検討では、500kHz連続波併用による出血率の増加はみられていない²¹⁾。この技術を臨床評価すべく、超音波画像ナビゲーション型標的照射法や側頭部貼付型広角照射治療法が開発されてきた。前者は、診断治療統合化法で血管閉

塞部位を経頭蓋的に検出し、同部位に向かって治療用の超音波ビームを発射するものである。この方法には検査者の技術が必要であり、かつ超音波ビームの標的技術など課題が残っている。側頭部貼付型広角照射治療法は超音波振動子を患側の側頭部に貼付するだけでよいので、rt-PA静注療法適応患者全例に対して効果が期待できる。ただし、標的性や再開通をモニターする能力はない。この方法では柔らかな振動子(pasteable soft ultrasonic transducer : PSUST)²²⁾を平面シート状に側頭部表面に貼付する。PSUSTは、患者の体動にはまったく影響されず患部領域に超音波を当てようとする次世代型の経頭蓋的装置であり、臨床評価が検討されている。

おわりに

わが国でもアルテプラゼによるrt-PA静注療法が安全で有効であることがわかってきたが、本療法は虚血性脳血管障害患者全体の1割未満にしか施行されていない。治療時間が発症4.5時間までに延長されることにより本療法の恩恵を享受できる患者は増えるであろう。また、rt-PA静注療法でも6割程度は後遺症を残すか致命的な転帰をとっている。rt-PA静注療法の限界を超える安全かつ有効な脳卒中治療法を確立するために、超音波血栓溶解療法などによる新規治療ストラテジーが期待されている。

文 献

- 1) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients : general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009 ; 40 : 3591.
- 2) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice : the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010 ; 41 : 1984.
- 3) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1317.
- 4) Tissue plasminogen activator for acute ischemic

- stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1581.
- 5) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992 ; 42 : 976.
 - 6) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993 ; 3 : 269.
 - 7) 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 (J-ACT). *Stroke* 2006 ; 37 : 1810.
 - 8) rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針. *脳卒中* 2005 ; 27 : 327.
 - 9) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) : an observational study. *Lancet* 2007 ; 369 : 275.
 - 10) Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke : results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005 ; 172 : 1307.
 - 11) 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* 2000 ; 283 : 1145.
 - 12) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke : an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 1695.
 - 13) 立花俊郎, 古賀悦子. ウロキナーゼのブースターとしての超音波応用. *血液と脈管* 1981 ; 12 : 450.
 - 14) Kudo S. Thrombolysis with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Med J* 1989 ; 101 : 1005.
 - 15) 古幡 博. 超音波併用血栓溶解療法の原理と未来. *臓と循環* 2012 ; 17 : 141.
 - 16) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2170.
 - 17) Eggers J, König IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion : results from a randomized study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1470.
 - 18) Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006 ; 37 : 425.
 - 19) Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, et al. Transcranial Ultrasound in Clinical Sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 28.
 - 20) Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial Low-frequency Ultrasound-mediated Thrombolysis in Brain Ischemia : increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator : results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005 ; 36 : 1441.
 - 21) Saguchi T, Onoue H, Urashima M, et al. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke : neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. *Stroke* 2008 ; 39 : 1007.

* * *

『発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する
rt-PA（アルテプララーゼ）静注療法の適正な施行に関する緊急声明』

（推奨）

1. アルテプララーゼ静注療法は、発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う。
2. 発症後 4.5 時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも 1 時間以内に）アルテプララーゼ静注療法を始めることが望ましい。
3. 発症後 3～4.5 時間に投与開始する場合、慎重投与のうちとくに「81 歳以上」、「脳梗塞既往に糖尿病を合併」、「NIHSS 値 26 以上」、「経口抗凝固薬投与中」に該当する場合は、適応の可否をより慎重に検討する必要がある。

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善を目的とした遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）であるアルテプララーゼ（alteplase）の静脈内投与が、2005 年に国内で使用承認され、その後現在までの治療件数は 4 万例を超えた。承認にあたって、国内臨床試験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) [1]の結果を踏まえ、独自のアルテプララーゼ投与量 0.6 mg/kg（欧米では 0.9 mg/kg）を用いることが推奨された。日本脳卒中学会はわが国独自の治療法が安全に実施されることを目指して、「rt-PA（アルテプララーゼ）静注療法適正治療指針（2005 年 10 月）」を作成し[2]、その後の日常臨床の場で広く用いられてきた。

この指針での根幹となる推奨事項のうち、とくに治療可能時間に関して「発症から 3 時間以内に開始しなければならない」と明記され、その後に作成された脳卒中合同ガイドライン委員会による「脳卒中治療ガイドライン 2009」においても同じ内容が記載された[3]。この規定の根拠として、発症 3 時間以内の患者を対象とした米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 主導の臨床試験が良好なアルテプララーゼ治療効果を示したのに対して[4]、5 ないし 6 時間以内の患者を対象とした試験では治療効果が明らかでなかった点や[5-7]、国内承認の直接の根拠となった J-ACT[1]が 3 時間以内の患者を対象とした点があげられる。治療開始可能時間を短時間に制限することは、既に広範な脳虚血障害を起こしている患者への治療機会を避けて本治療の安全性（頭蓋内出血の抑止）を高める半面で、多くの患者の治療機会を損ね、実際に投与される患者は虚血性脳血管障害患者全体の 5%以下に留まっている。

海外での臨床試験のメタ解析の結果からは、発症後 4.5 時間以内にアルテプラ
 ーゼ静注療法を始める場合の良好な治療効果が示唆され (図 1) [8,9]、欧州での観察研
 究 (Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke
 Thrombolysis Registry: SITS-ISTR) [10]と介入試験 (European Cooperative Acute
 Stroke Study III: ECASS III) [11]で発症後 3~4.5 時間の患者への本治療の有効性と安
 全性が証明された。この結果に基づき、欧州では 2009 年にガイドラインを改訂して発症
 後 4.5 時間以内の患者に対する本治療が推奨され[12]、2011 年 11 月に欧州 15 カ国の
 相互認証方式で発症後 3~4.5 時間の患者への投与が承認された。米国・カナダも 2009
 年に[13,14]、また豪州も 2010 年にガイドラインでの治療開始可能時間を 3 時間から
 4.5 時間に延ばし[15]、豪州では 2010 年に発症後 3~4.5 時間の患者にアルテプラ
 ーゼの投与が承認された。このように現在では、治療開始可能時間 4.5 時間以内が、国際標
 準となっている。

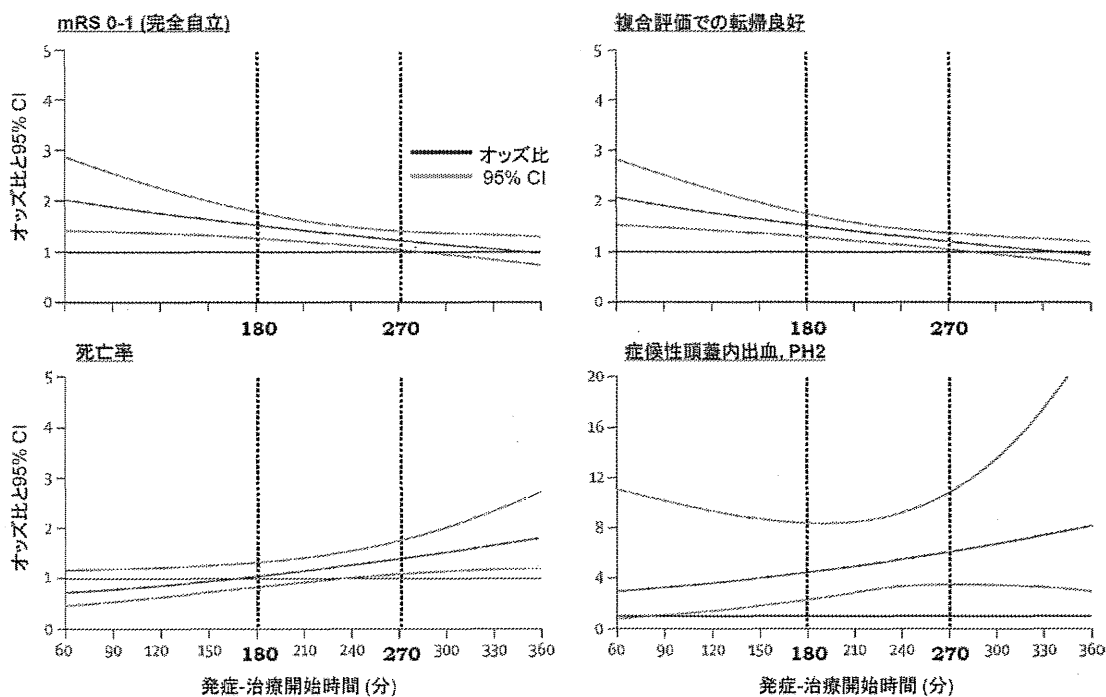


図 1.発症から治療開始までの時間と 3 か月後の転帰:海外主要試験(NINDS 試験、ECASS I, II, III、ATLANTIS、EPITHET) のメタ解析結果 [文献 9 より改変引用]

以上のような状況にあって、国内でも虚血性脳血管障害患者へのアルテプラ
 ーゼ静注療法
 の開始可能時間を 3 時間から 4.5 時間に延ばすことについて「医療上の必要性の高い未承
 認薬・適応外薬検討会議」で評価され、2012 年 8 月に薬事・食品衛生審議会で公知申請の
 事前評価が終了し、保険適用が可能となった。わが国において、発症後 3~4.5 時間の虚血
 性脳血管障害患者に対して本治療を適正に行うための診療指針を明らかにすることは、日
 本脳卒中学会の極めて重要な使命であり、今回の緊急声明をもって国内に診療指針を周知
 させることとした。

1. 治療開始時間

虚血性脳血管障害発症 4.5 時間以内の患者を、治療対象とする。ただし、図 1 に示したように、本治療の効果は発症からの時間経過とともに低下し、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるため、本治療は可能な限り早く始めるべきである。言い換えれば、3 時間以内に治療開始可能である患者に対しては、治療開始を遅らせることなく従来通り 3 時間以内に治療を始める。

2. 治療適応となる患者・診療施設の基準

発症後 3~4.5 時間の虚血性脳血管障害患者のうち、アルテプラゼ静注療法の適応外（禁忌）例、慎重投与例（適応の可否を慎重に検討すべき症例）を表 1 に示す。この表は、「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針（2005 年 10 月）」における表 3 と同一であるが、注意事項として「慎重投与」のうちとくに「脳梗塞既往に糖尿病を合併」、「年齢 81 歳以上」、「たとえば NIHSS スコア 26 以上の重い臨床症状」、「経口抗凝固薬投与中」に該当する場合は、適応の可否をより慎重に検討する必要がある点を書き加えている。

欧州（ドイツ）のアルテプラゼ添付文書では、この 4 項目に該当する患者には本治療を行わないようにと書かれている（3 時間以内の患者においても同様に、行わないようにと書かれている）。このうち高齢者の投与制限について、欧州脳卒中機構のガイドラインでは、「81 歳以上でも一部の患者には投与して良い」と推奨している[12]。2010 年のカロリンスカ脳卒中会議では、81 歳以上の患者への投与が合理的であると提言し、さらに「脳梗塞既往に糖尿病を合併した患者の一部には投与して良い」ことを上記ガイドラインに加えるよう提言している[16]。豪州の添付文書では、「年齢 81 歳以上」を慎重投与としている。このように、海外でも 4 項目の取り扱いは一定の見解を得ていない。わが国では、この 4 項目はいずれも 2005 年版国内適正治療指針における慎重投与に該当するため、従来から適応の可否を慎重に検討してきたが、発症後 3~4.5 時間の患者においてはさらに個々の症例ごとに慎重に適応を検討すべきと考える。

また本治療の施設基準は、2005 年版国内適正治療指針における基準と同一とする。

3. 画像診断

頭蓋内出血や広汎な早期虚血性変化、圧排所見（正中構造偏位）はアルテプラゼ静注療法の禁忌に該当するため、CT もしくは MRI を実施してこれらの所見を除外する必要がある。とくに発症後 3~4.5 時間では、3 時間以内に比べて脳の虚血障害が進行し、早期虚血性変化が広がる可能性が高いため、この変化所見を正確に評価すべきである。ただし画像所見による治療開始時間の遅れは、極力避けねばならない。

4. アルテプラーゼ投与量と投与方法

発症後 3～4.5 時間の虚血性脳血管障害患者へのアルテプラーゼ投与量として、3 時間以内の患者と同じく 0.6 mg/kg (34.8 万国単位/kg) を、投与方法として 10%を 1～2 分かけて急速投与し、残りを 1 時間で持続静注することを推奨する。

海外において、発症後 3 時間以内と 3～4.5 時間の患者では、同一の投与量 (0.9 mg/kg) になっている。一方わが国においては、発症後 3 時間以内の患者に 0.6 mg/kg を投与した全国使用成績調査 Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS) [17]や観察研究 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry[18]で海外と同様の良好な成績が確認されていることから、3～4.5 時間の患者においても 3 時間以内の場合と同じ投与量とすることが適切である。

5. アルテプラーゼ静注療法後の管理

Stroke care unit (SCU)あるいはそれに準じた病棟でのきめ細かい管理が推奨される。管理指針は 2005 年版国内適正治療指針における発症後 3 時間以内の患者への指針と同じである。とくに発症後 3～4.5 時間の患者では、3 時間以内の患者と比べて頭蓋内出血が増えることが、ECASS IIIやメタ解析の結果でも示されているので[9,11]、頭痛、悪心・嘔吐、急激な血圧上昇を認めた場合、緊急 CT スキャンを実施して、頭蓋内出血を見逃さないようにする。

6. その他

以上の指針以外にも、この数年の国内外での新たなエビデンスの蓄積や医療環境の変化（新規抗凝固薬や経皮経管的脳血栓回収用機器の承認など）に伴い、2005 年版国内適正治療指針では対応できない状況が生じている。今回の緊急声明と並行して、日本脳卒中学会では適正治療指針の改訂作業を進めており、年内の改訂版公表を予定している。

2012 年 9 月

一般社団法人日本脳卒中学会 理事長 小川 彰

脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA 適正治療指針改訂部会 部会長 峰松一夫

文 献

1. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 37: 1810-1815, 2006
2. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針 (2005年10月)。 *脳卒中* 27; 327-354, 2005
3. 脳卒中合同ガイドライン委員会。 *脳卒中治療ガイドライン* 2009。 東京、協和企画、2009
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 333: 1581-1587, 1995
5. 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
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 352: 1245-1251, 1998
7. 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: 2019-2026, 1999
8. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363: 768-774, 2004
9. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al: Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 375: 1695-1703, 2010
10. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al: Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 372: 1303-1309, 2008
11. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 359: 1317-1329, 2008
12. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guideline for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. Available from: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf/.
13. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A Science Advisory from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 40: 2945-2948, 2009
14. Best Practices and Standards WG: Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. Available from: <http://www.strokebestpractices.ca/>
15. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010, p11, p137. Available from: <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines/>.
16. Karolinska Stroke Update Consensus Statements 2010: Reperfusion Therapy - Intravenous Thrombolysis. Available from: http://www.strokeupdate.org/Cons_Reperf_IVT_2010.aspx
17. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al: Thrombolysis With 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Routine Clinical Practice. The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41: 1984-1989, 2010
18. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al: Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 40: 3591-3595, 2009

表 1. 発症 3~4.5 時間に治療開始するアルテプララーゼ静注療法のチェックリスト

| 確認事項 | | | |
|---|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| 発症時刻(最終未発症確認時刻) | _____ | | <input type="checkbox"/> |
| 治療開始(予定)時刻 | _____ (≤4.5 時間) | | <input type="checkbox"/> |
| 症状の急速な改善がない | | | <input type="checkbox"/> |
| 軽症(失調, 感覚障害, 構音障害, 軽度の麻痺のみを呈する)ではない | | | <input type="checkbox"/> |
| 禁忌 | | あり | なし |
| 既往歴 | | | |
| 頭蓋内出血既往 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3ヶ月以内の脳梗塞 (TIA は含まない) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21日以内の消化管あるいは尿路出血 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 治療薬の過敏症 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 臨床所見 | | | |
| 痙攣 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| くも膜下出血(疑) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 出血の合併(頭蓋内出血, 消化管出血, 尿路出血, 後腹膜出血, 喀血) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 頭蓋内腫瘍・脳動脈瘤・脳動静脈奇形・もやもや病 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 収縮期血圧(適切な降圧療法後も 185mmHg 以上) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 拡張期血圧(適切な降圧療法後も 110mmHg 以上) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 血液所見 | | | |
| 血糖異常 (<50mg/dl, または> 400mg/dl) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 血小板 100,000/mm ³ 以下 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ワルファリン内服中, PT-INR> 1.7 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ヘパリン投与中, APTT の延長(前値の 1.5 倍以上または正常範囲を超える) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 重篤な肝障害 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 急性膵炎 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 画像所見 | | | |
| CT で広汎な早期虚血性変化 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CT/MRI 上の圧排所見(正中構造偏位) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 慎重投与(適応の可否を慎重に検討する) | | あり | なし |
| 既往歴 | | | |
| 10日以内の生検・外傷 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10日以内の分娩・流産 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3ヶ月以上経過した脳梗塞(*とくに糖尿病合併例) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 蛋白製剤アレルギー | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 臨床所見 | | | |
| 年齢 75 歳以上(*81 歳以上) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| NIHSS スコア 23 以上(*26 以上) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| JCS100 以上 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 活動性結核 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中(*経口抗凝固薬投与中) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 月経期間中 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 重篤な腎障害 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| コントロール不良の糖尿病 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 感染性心内膜炎 | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <注意事項> | | | |
| 1. 確認事項は完全に満足する必要がある。 | | | |
| 2. 一項目でも「禁忌」に該当すれば実施しない。 | | | |
| 3. 一項目でも「慎重投与」に該当すれば, 適応の可否を慎重に検討し, 治療を実施する場合でも「リスクとベネフィット」を患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。 | | | |
| 4. 「慎重投与」のうち, *を付した 4 項目に該当する場合は, 個々の症例ごとに適応の可否を慎重に検討する必要がある。 | | | |

※ 適正治療指針改訂版(年内公表予定)では, リスト内のいくつかの記載のさらなる修正を予定している。

朝日新聞

2012年(平成24年)

9月1日
土曜日

経済7・8面
国際11面
金融情報14・15面
囲碁・将棋14面
生活17・19面
小説17面
スポーツ20・21・23面
地域26・27面/教育29面
TV・ラジオ24・24面

朝日新聞大阪本社

発行所〒530-8211大阪府北区中崎2-4
電話 06-6343-6131 www.asahi.com

脳梗塞4時間半後まで使えます

厚生労働省は8月31日、脳梗塞の治療薬について、対象患者を発症後3時間以内から4時間半まで延ばすことを認めた。公的医療保険が使えるようになる。とりわけ、患者を遠くの医療機関まで搬送しなければならぬ地方などで恩恵が大きくなりそうだ。

治療薬 延長認める

厚労省、保険を適用

05年に承認された。脳卒中の8割近くを占める脳梗塞の治療薬で、脳の血管に詰まった血の塊を溶かす作用がある。欧州の研究チームが08年、発症後4時間半たった患者でも治療効果があると発表し、欧米では発症後4時間半まで使われるようになった。国内では、日本脳卒中学会が09年から厚労省に延長を認めるよう求めていた。

一方で、発症からの時間は短いほど効果は高いため、病院到着から遅くとも1時間以内に使用を開始するよう、日本脳卒中学会は緊急声明を出した。tPAの治療を受けている患者は現在、年約8500人。脳卒中学会のtPAに関する委員会の委員長、峰松一夫・国立循環器病研究センター副院長は「使用時間延長で、使える患者が2割ほど増えるだろう。ようやく使用時間の延長が認められた」と話している。(大岩ゆり)

rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法 適正治療指針 第二版

2012年10月

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指針改訂部会

| | | |
|--------|---|---|
| 部会長 | 峰松一夫 | 国立循環器病研究センター |
| 指針作成委員 | 中川原譲二 森 悦朗 近藤 礼 棚橋紀夫 塩川芳昭 坂井信幸 木村和美 矢坂正弘 平野照之 豊田一則 | 国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター 東北大学 高次機能障害学 山形市立病院済生館 脳神経外科 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 杏林大学 脳神経外科 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科 川崎医科大学 脳卒中医学 九州医療センター 脳血管・神経内科 大分大学 総合内科学第三講座 (事務局) 国立循環器病研究センター 脳血管内科 |
| 指針査読委員 | 小川 彰 山口武典 佐々木真理 菅 貞郎 片山泰朗 宮本 享 | 岩手医科大学 国立循環器病研究センター 岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 日本医科大学 内科（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門） 京都大学 脳神経外科 |

目 次

| | |
|--------------------|----|
| はじめに | 1 |
| 推 奨 | 2 |
| 1. 治療薬 | 4 |
| 2. 治療開始可能時間 | 5 |
| 3. 治療の適応 | 7 |
| 4. 治療を行う施設 | 11 |
| 5. 発症より来院までの対応 | 12 |
| 6. 病歴・診察・臨床検査 | 12 |
| 7. 頭部・頸部の画像診断 | 16 |
| 8. 適応の判定と説明・同意 | 20 |
| 9. 投与開始後の管理 | 23 |
| 10. 血管内治療 | 25 |
| 参考文献 | 27 |
| 第二版における推奨項目のおもな変更点 | 35 |
| 本治療指針で用いられた英略語 | 36 |

はじめに

急性期虚血性脳血管障害の治療法としての遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) であるアルテプラーゼ (alteplase) の静脈内投与は、米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 主導で行われた臨床試験 (NINDS rt-PA Stroke Study) [1]の成績に基づいて、1996年に米国食品医薬局によって認可された。その後、カナダ、ドイツ、続いて欧州諸国、さらにアジア諸国でも本治療が認可されるに至った。

一方わが国では、独自の用量による臨床試験 (Japan Alteplase Clinical Trial: J-ACT) [2]が行われ、その結果を踏まえて2005年に虚血性脳血管障害への適応拡大が認可された。日本脳卒中学会では、本治療法が安全かつ広く実施されることを目指して、「rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針 (2005年10月)」[3]を発表し、これをテキストにした適正使用講習会を全国各地で実施した。その後7年を経て、国内使用経験が蓄積され、国内外で本治療法に関する新たなエビデンスが明らかにされ、また新規薬剤、新規治療機器の承認など医療環境も大きく変わった。特に、2012年8月には、治療可能時間の延長 (4.5時間以内) がわが国でも保険適応となった。こうした状況の変化に対応するため、今回「rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針第二版」の作成に踏み切った。作成に当たっては、臨床現場で求められる事項を重視し、より実践的な内容になるよう心懸けた。初回版は、本療法の経験に乏しい2005年当時の国内状況に鑑み、安全性を重視した指針となったが、本療法に係るエビデンスが集積され、かつ多くの国内施設が経験を積み重ねてきたことを踏まえ、今回の第二版では適応基準などを中心に大幅な見直しを行った。このため、製品に同封されている添付文書とは、一部の記載が異なっている。

アルテプラーゼ静注療法の実施に当たっては、①対象は発症後4.5時間以内の虚血性脳血管障害患者であること、②使用薬剤はアルテプラーゼに限られること、③その用量0.6 mg/kgは欧米諸国と異なっていること、④方法は静脈内投与 (10%を急速に、残量を1時間かけて静注) であること、⑤本療法は諸刃の剣であり、使用基準を遵守しない場合、症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大することなどを十分に銘記し、本適正治療指針を熟読した上で実施していただきたい。

推 奨

● 治療薬

1. 静注用の血栓溶解薬には、アルテプラナーゼを用いる【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
2. アルテプラナーゼ静注療法によって、3ヵ月後の転帰良好例は有意に増加する。一方で症候性頭蓋内出血は約3~10倍増え、5~20%にみられる【Ia】。
3. わが国においては、アルテプラナーゼ 0.6 mg/kg を静注する【IIa, A】。

● 治療開始可能時間

4. アルテプラナーゼ静注療法は、発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
5. 発症後 4.5 時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも 1 時間以内に）アルテプラナーゼ静注療法を始めることが望ましい【Ia, A】。
6. 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

● 治療の適応

7. アルテプラナーゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
8. 発症後 4.5 時間を超える場合【Ia】、非外傷性頭蓋内出血の既往がある場合、胸部大動脈解離が強く疑われる場合、CT や MRI での広汎な早期虚血性変化の存在など【以上、III】は、アルテプラナーゼ静注療法の適応外項目である。一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行うことは推奨されない【D】。
9. 慎重投与項目とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない条件を指す。このような項目を有する症例では、治療担当医が治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断し、患者ないし代諾者への十分な説明により同意を得た場合に限り、治療実施が可能である【IIa, C1】。
10. 適応基準から逸脱したアルテプラナーゼ投与は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【IIb】。

● 治療を行う施設

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員（日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム）及び設備（ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備）を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラナーゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

● 発症より来院までの対応

12. アルテプラナーゼ静注療法を適切に行うために、市民啓発や救急隊員の病院前救護の改善に努め、患者の迅速な受診を促す【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード B】。
13. 病院内の医療従事者は患者情報の第一報を受けたときに、発症時刻などに関する出来るだけ正確な情報を入手し、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【III, B】。

● 病歴・診察・臨床検査

14. 初診時に可能な範囲で脳卒中以外の疾患の鑑別に努める【エビデンスレベル IV, 推奨グレード A】。
15. NIHSS を用いた客観的な重症度評価を行う【IV, A】。
16. 臨床検査では、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【IV, A】。

● 頭部・頸部の画像診断

17. 単純 CT あるいは MRI を用いて、頭蓋内出血を除外し、早期虚血性変化の程度を評価する【エビ