

<教育講演 (3)―1>

脳梗塞再開通療法の最新適正治療方針

星野 晴彦

(臨床神経 2012;52:882-884)

Key words : 経静脈tPA血栓溶解療法, 経動脈血栓除去, 症候性頭蓋内出血, ミスマッチ, ベナンプラ

はじめに

本邦では2005年に発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対してtPAによる経静脈血栓溶解療法が保険認可された。現場での使用に際して、日本脳卒中学会による適正治療指針が示され、その講習会がおこなわれ、安全に広く施行されるようになったが、未だにその施行率は5%程度と推定され、治療の恩恵に与れる症例が少ないのが現状である。現在、国際的には発症4.5時間まで適応が広がっているが、本邦では本講演時にはまだ公知申請の段階で、審議がおこなわれておらず、発症から治療までの時間延長に関してはその治療指針は示されていない。

発症3時間以内の経静脈tPA血栓溶解療法

1995年、National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)試験結果¹⁾が発表され、翌年から米国では発症3時間以内の脳梗塞に対して経静脈tPA血栓溶解療法が認可された。NINDS tPA試験ではプラセボとの比較で、36時間以内の症候性脳出血は0.6%対6.4%と実薬群で明らかに増加したが、90日後のmodified Rankin Scale (mRS)スコア0~1の機能良好例は26%対39%と1.5倍多く、その有効性が示された(Fig. 1, Table 1)。

本邦では、これまでに蓄積された知見から、tPA投与量としては欧米の0.9mg/kgの2/3量の0.6mg/kgが採用され、NINDS tPA試験に準じた対象条件で、実薬群のみによるJapan alteplase clinical trial (J-ACT)がおこなわれた²⁾。その結果は、発症90日後の機能良好例の割合、36時間以内の症候性頭蓋内出血の割合がNINDS tPA試験と遜色ないものであることが示された(Fig. 1, Table 1)。この結果を受け、本邦での発症3時間以内の脳梗塞に対して経静脈tPA治療が保険適応となり、日本脳卒中学会による適正治療の講習を多くの医師が受講し、欧米より約10年遅れて、実地臨床で安全に治療がおこなわれるようになった。その後の市販後調査であるJapan post-marketing alteplase registration study (J-MARS)の結果からは、4,944症例の投与結果でもmRS0-1の転帰良好例

は33.1%とほぼ同様の有効性が確認されている³⁾。J-MARSにおいては36時間以内の症候性頭蓋内出血が3.5%と臨床試験結果よりもかなり低率となっているが、その一因として市販後実地臨床ではfree radical scavengerのエダラボンが併用されている効果が推測される。

発症4.5時間以内の経静脈tPA血栓溶解療法

NINDS tPA試験の前後でおこなわれたいくつかの臨床試験から発症4.5時間程度まで経静脈tPA血栓溶解療法の有用性が示唆されていたが、2008年に発症3~4.5時間を対象としたEuropean Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) IIIの結果が発表された⁴⁾。ECASS IIIでは、症候性脳出血の発症は増加するものの、90日後の転帰良好例の割合は有意に多かった(Fig. 1, Table 1)。この結果を受け、American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)⁵⁾およびEuropean Stroke Organizationでは経静脈tPA血栓溶解療法の適応は発症4.5時間まで延長するガイドラインの改訂がおこなわれ、欧米では発症4.5時間以内に経静脈tPA血栓溶解治療がおこなわれるようになった。AHA/ASAのガイドラインの延長に際しては、新たに以下の4つの除外基準が追加された。①80歳超、②抗凝固薬内服中、③NIHSSスコアが25点超、④脳卒中既往と糖尿病の両者を有するばあい⁵⁾。tPA投与4.5時間まで延長後の欧州の登録調査であるSafe

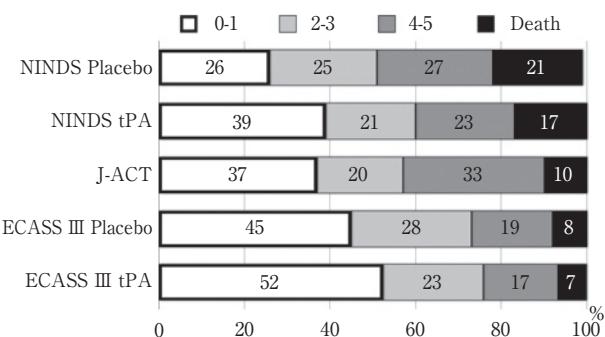


Fig. 1 Proportion of patients in NINDS tPA trial, J-ACT and ECASS III according to the modified Rankin Scale (mRS) score at 90 days.

Table 1 Intracranial hemorrhage and mortality rate in NINDS tPA trial, J-ACT and ECASS III.

症例数	ECASS-III		J-ACT		NINDS tPA	
	tPA	Placebo	tPA	Placebo	tPA	Placebo
すべての頭蓋内出血	27.0	17.6	31.1	10.6	3.2	
症候性頭蓋内出血	7.9	3.5	5.8	6.4	0.6	
致死性頭蓋内出血	0.7	0.0	0.9	2.9	0.3	
3カ月後までの死亡	7.7	8.4	9.7	17.0	21.0	

数字は %

Implementation of Treatments in Stroke, a prospective internet-based audit of the International Stroke Thrombolytic Registry の解析では発症 3 時間以内の 18,317 例での mRS 0-1 の転帰良好例は 40%, 3~4.5 時間の 1,784 例の転帰良好例は 44% と、投与時間延長後の実地臨床でもその有効性が確認されている⁶⁾。

経静脈 tPA 血栓溶解療法の適応外症例の扱い

臨床試験で除外となった条件のうち、実際の臨床で多く遭遇する 80 歳以上の高齢者に対する経静脈 tPA 血栓溶解療法については、80 歳超を 3,472 例ふくむ 29,500 例の Virtual International Stroke Trials Archive の検討からは、80 歳超では非投与群も投与群も若年者にくらべると転帰良好例は明らかに少なくなっているが、80 歳超の症例だけで解析すると、tPA 治療により転帰良好例は増加しており、高齢者であるというだけで適応を見送る必要がない可能性が示されている⁷⁾。また、tPA 治療を見送る原因の 30% は神経症候が軽症か改善のためと報告されているが、来院時 NIHSS が低得点でも必ずしも転帰良好とはかぎらず、tPA 以外の治療もふくめて的確な治療法の開発が期待される。さらに 4.5 時間の延長の際の除外項目となった脳卒中既往と糖尿病合併例については、tPA 治療の有効性が低い可能性が示されている⁸⁾が、実際の臨床では遭遇する機会がきわめて多いことから、血糖値といった糖尿病のコントロールの程度など、臨床的有用性がえられる可能性のある症例の適応条件をもっと詳細に検討されるべきと考えられる。また、未破裂動脈瘤の扱いについても再検討がなされるべき時期に来ている。

経動脈再開通療法

閉塞部位に選択的に高濃度の血栓溶解薬を投与することで再開通の率が増加し、全身副作用をおさえられることが期待される。発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞を対象としたプロウロキナーゼによる Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II (PROACTII) とウロキナーゼによる本邦での Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) で有効性が示され、AHA/ASA のガイドラインでは経静脈 tPA 治療を妨げないことを条件に、発症 6

時間以内の中大脳動脈閉塞に対して経動脈血栓溶解療法が推奨されている⁹⁾。その後、Merci、Penumbra と機械的に再開通する治療法がおこなわれるようになった。これらの機械的な再開通治療については発症 8 時間以内の臨床試験で高い再開通率がえられ、再開通と転帰良好とが関連することが示されている。しかし、新たな機器の開発が日進月歩のために、的確な比較臨床試験がおこなわれておらず、科学的根拠としては不十分と評価されている。

Mismatch をめぐる対象症例の選択

再開通療法の主目的は血流再開によって penumbra を救済し、その際にもっとも危惧される出血合併症をおこさないことで、最終的に転帰を改善することにある。画像としてもっとも普及している単純 CT では penumbra を描出することができないことから、発症から治療開始までの時間によってその適応を決めてきたわけであるが、MR および CT の進歩と普及によって、灌流画像を駆使することで、適応症例を絞る試みがなされてきた。とくに、発症 3~9 時間を対象とした desmoteplase による血栓溶解療法の有効性が期待されたが、Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) 2 ではプラセボ群での改善率がこれまでの臨床試験よりも明らかに高いためにその有効性が示されなかった。有効性が示されなかっただけでなく、原因として MR 灌流画像の評価が的確でなかったことが指摘されており、症例選択のための画像の標準化が必要と考えられる。DIAS 2 のその後の解析では、主幹動脈の狭窄・閉塞例に限れば実薬投与群の有効性が示されており、mismatch に加えて、MRA による主幹動脈閉塞の有無が選択として有用な可能性が示されている¹⁰⁾。

まとめ

本教育講演がおこなわれた直後に発症 6 時間以内の経静脈 tPA 血栓溶解療法である the third international stroke trial (IST 3) の結果が発表された。投与早期の死亡率は上昇したものの、6 カ月後の転帰は投与群でわずかに良いという結果であった。また、80 歳超の高齢者における経静脈 tPA 血栓溶解療法の有効性が示された。今後は、発症から治療までの時間以外の画像所見を考慮した再開通療法適応症例の選択、安全で

有効性の高い薬剤の開発、経静脈血栓溶解療法と機械的な経動脈再開通療法のいずれかあるいは併用による治療をどう使い分けるか、の確立が必要である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 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: 1581-1587.
- 2) 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: 1810-1815.
- 3) 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;41:1984-1989.
- 4) 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;359:1317-1329.
- 5) 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* 2010;41:1984-1989.
- 6) Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010;9:866-874.
- 7) Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010;341:c6046.
- 8) Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 2011;77:1866-1872.
- 9) Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115:e478-534.
- 10) Fiebach JB, Al-Rawi Y, Wintermark M, et al. Vascular Occlusion Enables Selecting Acute Ischemic Stroke Patients for Treatment With Desmoteplase. *Stroke* 2012.

Abstract

Current state of recanalization therapy in acute ischemic stroke

Haruhiko Hoshino, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

Thrombolytic therapy with intravenous tissue plasminogen activator (IV tPA) is initiated within 3 hours from the onset of ischemic stroke now. Following the publication of the results of ECASS III in 2008, IV tPA treatment has been initiated within 4.5 hours abroad. Expanding the therapeutic time window from 3 to 4.5 hours had been applied, but not approved yet in Japan. Evidence of mechanical intraarterial (IA) thrombectomy within 8 hours is not sufficient. Since a mismatch between PWI and DWI is very attractive for selecting patients for recanalization, the standardization of neuroimaging analysis must be established. For efficacious and safe recanalization, it is necessary to select patients based on accurate information on neuroimages and to establish the most useful therapy (IV tPA and/or IA thrombectomy) for each patient.

(Clin Neurol 2012;52:882-884)

Key words: Intravenous tPA thrombolysis, Intraarterial thrombectomy, symptomatic intracranial hemorrhage, mismatch, penumbra