



平成 24 年 8 月 31 日

一般社団法人日本神経学会
代表理事 水澤 英洋 先生 侍史

一般社団法人日本脳卒中学会理事長 小川 彰
同脳卒中医療向上・社会保険委員会委員長 峰松 一夫

【重要なお知らせ】

rt-PA(アルテプラゼ)静注療法の治療可能時間延長(4.5 時間以内)について

拝啓

盛夏の候、貴学会の皆様におかれましては益々ご清栄のこととお喜び申し上げます。

さて、日本脳卒中学会では、かねてより脳梗塞に対する rt-PA(アルテプラゼ)静注療法の治療可能時間をこれまでの3 時間以内から4.5 時間以内に延長することを、厚生労働省に要請して参りました。平成 24 年 8 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会での評価により、4.5 時間以内の本薬投与に対して保険適用が可能となりましたので、お知らせします。

本学会では、別添の通り、本件に関する「緊急声明」を公表しました。本緊急声明は、本学会ホームページにも掲載しております。脳血管疾患診療に関わりの深い貴学会会員の皆様にも、本件をお知らせ頂ければ幸いです。

敬具

『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。

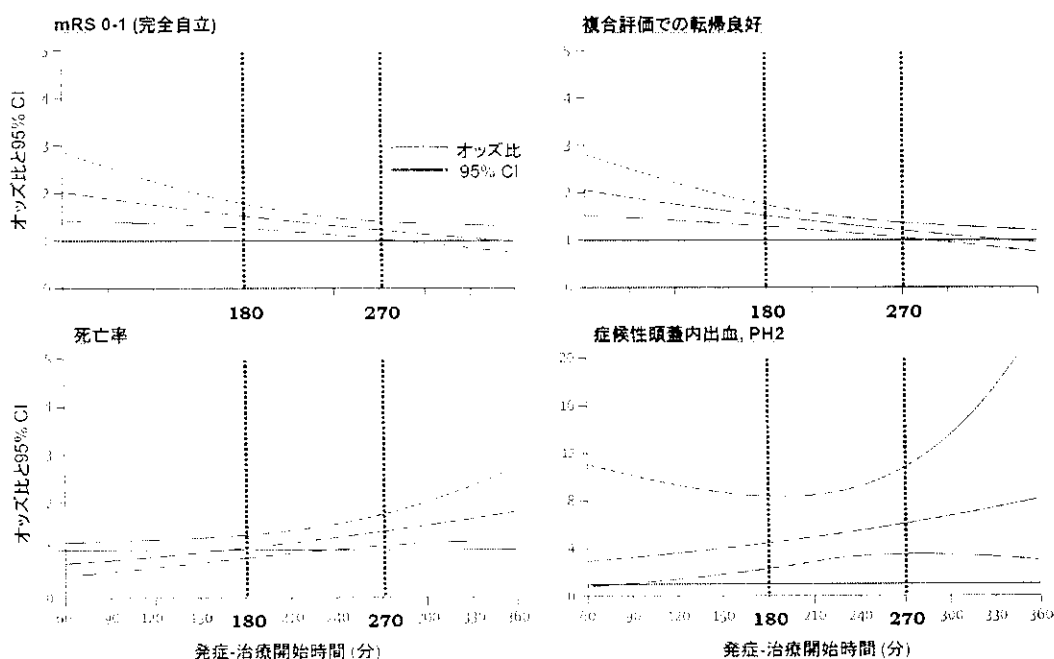


図 1.発症から治療開始までの時間と 3 か月後の転帰:海外主要試験(NINDS 試験、ECASS I, II, III、ATLANTIS、EPITHET) のメタ解析結果 [文献 9 より改変引用]

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・食品衛生審議会での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"/>
	急性肺炎		<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・流早産		<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, *を附した 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。