

＜シンポジウム 1—1＞脳血管障害：基礎と臨床の最前線

「血栓溶解療法が拓く脳卒中新時代」

峰松 一夫

(臨床神経, 48 : 889—891, 2008)

Key words : 遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ, 一次脳卒中センター, 急性虚血性脳血管障害, 病院前脳卒中救護, 脳卒中ユニット

はじめに

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) の1つ, アルテプラゼが, 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対する治療薬として2005年10月に国内承認されて約2年半が経過した. 国内第III相治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)¹⁾の結果が, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study²⁾の実薬群のそれとほぼ同等であったことが, 本薬国内承認の根拠の1つとなった (Fig. 1).

筆者は, J-ACTのプロトコル策定や治験実施, 論文発表, および承認直後に発表された日本脳卒中学会「脳卒中医療向上・社会保険委員会」による「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針」作成などに深くかかわった. 日本脳卒中学会はこの「適正治療指針」をテキストに, のべ171回, 9,000名以上を対象にした「適正使用講習会」を全国各地で開催した. 承認後2年間の本薬使用実績は, 推定約8,300例 (1,095施設)に達している. この間, 海外では大規模な使用成績調査の結果が発表され, 本療法の限界の打破を目指した新たな治療戦略の開拓, すなわち beyond alteplase への動きも活発化

している.

1. 脳卒中急性期診療体制の変革：海外の現状

2000年に発表された American Heart Association (AHA) の「心肺蘇生と救急心臓血管治療のための国際ガイドライン」では, 「脳卒中からの生還と回復のための7つのD」, すなわち, Detection (発見), Dispatch (出動), Delivery (搬送), Door (来院), Data (情報), Decision (方針決定), Drugs (治療) を挙げ, 超急性期脳卒中診療の流れを示した³⁾. アルテプラゼ静注療法については, 発症から病院到着までの病院前脳卒中救護 (prehospital stroke care) は2時間以内の, 来院から治療開始前までの院内救急診療は60分以内の完結が求められる. このため国内外とも, 早期受診率向上のための市民啓発, 救急隊メンバーへの脳卒中病院前救護教育, 救急隊や一般診療医と専門医療機関との連携, 脳卒中救急診療改善のための医療職員教育, SCUや脳卒中センターの整備など, 脳卒中診療体制の再構築を目指した動きが盛んになっている.

世界最初 (1996年) のアルテプラゼ静注療法承認国である米国では, 専門家会議 Brain Attack Coalition (BAC) が本療法の実施施設としての一次脳卒中センター (primary stroke center, PSC) の整備の必要性を勧告し⁴⁾, これをもとに Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO) が PSC 認定を推し進めている. オーストラリアでは, 脳卒中救急診療へのコメディカルの関与が充実し, 入院から退院後の転帰調査までを一貫して受け持つ Stroke Liaison Nurse 制度なども試みられている. 交通網の発達したドイツでは, 来院から治療開始まで30分以内, 年間治療実績130例以上を達成している Heidelberg 大学頭部病院といった大規模な脳卒中センター網の整備が進んでいる.

- ✓ 103例 (22施設) を登録
- ✓ t-PA治療群のみのオープン試験
- ✓ 投与量0.6mg/kg B.W.: 欧米の2/3
- ✓ 心原性脳塞栓症が多い (78%) > NINDS (45%)

3Mo後のmRS	0-1: 障害なし	2-3: 軽~中等度	4-5: 高度障害	死亡
NINDS偽薬	26	25	27	21
NINDS t-PA	39	21	23	17
J-ACT	37	20	33	10

Fig. 1 Japan Alteplase clinical Trial (J-ACT) の概要と National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke (NINDS) Study との比較 (文献 1, 2)
上段の枠内は J-ACT の特徴. 下段の帯グラフは NINDS Study (偽薬群, 実薬群) と J-ACT (実薬のみ) における発症後3カ月目の転帰 (modified Rankin Scale).

2. 国内の状況

承認前は一部施設で少数例にアルテプラゼが投与されていたがわが国でも, 承認直後より急性期診療体制は大きく変化し, 主に脳卒中ユニット (stroke unit, SU) 保有施設で本

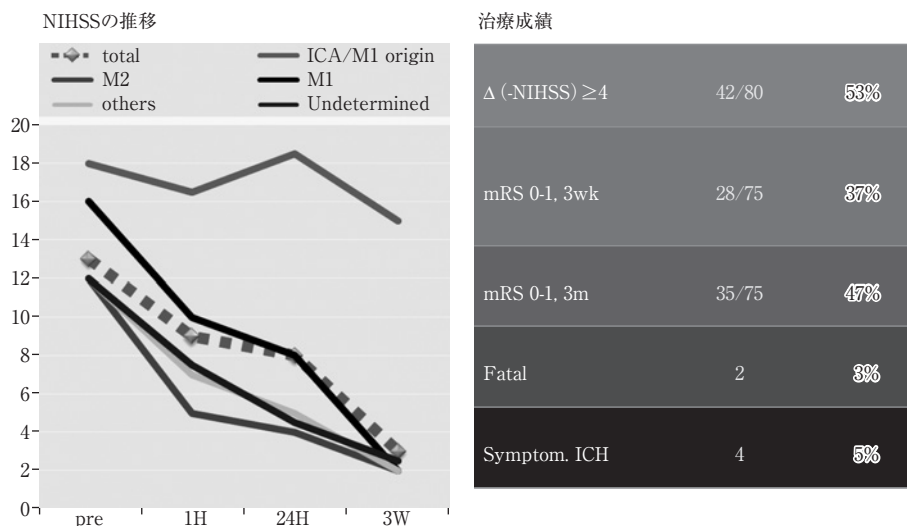


Fig. 2 国立循環器病センターにおけるアルテプラゼ承認後2年間の治療成績のまとめ (文献6)
 左: 閉塞血管別の NIH Stroke Scale (NIHSS) スコア中央値の推移. 内頸動脈・中大脳動脈起始部 (ICA/M1 origin) 閉塞以外では, 時間とともに順調に低下 (症候改善) している. 右: 治療成績のまとめ. 上段より, 24時間以内の有意改善 (NIHSS score4以上の低下), 3週目及び3カ月目の転帰良好 (modified Rankin Scale 0, 1), 死亡, 発症後36時間以内の症候性頭蓋内出血の例数ならびに率を示す.

療法が実施されていた(脳梗塞の約1%→約5%). 非SU施設での投与率は0.6%に過ぎず, 承認前とくらべ不変であった⁵⁾. 国立循環器病センターで承認後2年間に入院した急性期虚血性脳卒中患者820例中80例(10%)に本療法が実施された. 治療成績は良好で, 発症後3カ月目の転帰良好(modified Rankin Scale 0, 1)は47%に達し, 死亡率3%, 発症後36時間以内の症候性頭蓋内出血発生は5%に止まった(Fig. 2). ただし, 血管閉塞部位別にみると, 内頸動脈・中大脳動脈起始部閉塞では早期改善, 転帰良好例ともに少なく, 一定の限界が示された⁶⁾.

世界各国で, 承認後の観察研究の成績が報告されている. 2007年に報告された欧州の観察研究 Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) はその最大のものであり, 14カ国285施設から6,483症例が登録された⁷⁾. わが国でも, 承認後2年間で3,000例以上を対象とした使用成績調査(全例調査)が実施され, 2008年3月に第3回目の中間集計結果(平成20年1月末までの調査票回収分)が発表された. 本調査のうちSITS-MOST基準(CT上の広汎梗塞や投与前NIHSSスコア25以上の重症例などを除外)を満足する2,839例の分析結果は, SITS-MOSTのそれとほぼ同等であった.

3. Beyond alteplase : 新たな治療戦略の模索

アルテプラゼ静注療法には様々な問題点, 限界がある. 現在, これらを克服し, 急性期脳梗塞治療成績の更なる向上を目指した取り組みが国内外で盛んである. たとえば, 発症後3~9時間の患者を対象にした第3世代血栓溶解薬デスモテブ

ラーゼについて, 2回目の第III相国際共同試験が, わが国でも独自の第II相臨床試験の実施が計画されている.

t-PA 静注療法に経頭蓋超音波照射, さらに超音波造影剤を併用し, 血栓溶解効率, 治療効果を向上させる試みも注目される⁸⁾. わが国では, 慈恵医大グループを中心に, 照射+診断一体型の超音波血栓溶解専用装置の開発が進められ, 臨床治験実施も計画中である.

脳保護薬との併用療法も検討されている. 期待されたフリーラジカルスカベンジャー NXY-059 については, 第III相臨床試験で有効性が証明されなかった. しかしながら, ヒトアルブミンとの併用や, わが国で承認されている edaravone との併用効果を検討する治験が計画されている. 発症3時間以内の t-PA 静注療法と発症3時間以降の局所線溶療法や血栓摘除術などの併用効果をしらべる Interventional Management of Stroke (IMS) Trial III など注目されている.

4. おわりに

国内の本療法は, 大都市部のSU保有施設を中心に普及しつつある. 一方で, 実績に乏しい施設や空白の二次医療圏も多く, 深刻な地域差, 施設間格差の克服が重要課題となっている. 本療法の出現は, 単に病院前救護や急性期診療の変革のみならず, その後の回復期~維持期リハビリテーションや施設・在宅介護など地域レベルの脳卒中ケア・システムの全体像を大きく変えつつある。「脳卒中新時代」はすでに始まっている.

文 献

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 2006; 37: 1810—1815
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581—1587
- 3) The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation: Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation: Section 2: acute stroke. *Circulation* 2000; 102 (Suppl I): 204—216
- 4) Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA* 2000; 283: 3102—3109
- 5) Sato S, Uehara T, Toyoda K, et al: Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the process of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. *Stroke* (in press)
- 6) Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al: Efficacy and limitations of intravenous low-dose alteplase therapy at 0.6 mg/kg for hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 604 (abstract)
- 7) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275—282
- 8) Alexandrov AV, Molina GA, Grotta JC, et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170—2178

Abstract

A new era has begun since the approval of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Japan

Kazuo Minematsu, M.D., Ph.D.

Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT), a prospective multicenter clinical trial, demonstrated good clinical outcome in patients treated with 0.6 mg/kg of alteplase, being similar to that with 0.9 mg/kg of alteplase in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study. On that basis, intravenous alteplase therapy was approved in Japan in October, 2005. This therapy resulted in better efficacy and similar safety in our stroke care unit (SCU) as compared to J-ACT or other clinical studies performed outside Japan. Our nation-wide survey demonstrated that the approval of the therapy resulted in dramatic changes in the processes of management for acute stroke patients. Preliminary results of the post-marketing surveillance study of alteplase in Japan suggested similar efficacy and safety profiles of the therapy to those reported by a European study, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST).

There are several limitations and problems in the therapy that will be overcome by new therapeutic strategies including the development of new-generation thrombolytic agents having longer therapeutic time window, applications of magnetic resonance imaging techniques, and combination therapies with neuroprotective agents, sonothrombolysis, intraarterial application of the agent, or mechanical thrombectomy.

(Clin Neurol, 48: 889—891, 2008)

Key words: recombinant tissue-type plasminogen activator, primary stroke center, acute ischemic stroke, prehospital stroke care, stroke unit
