

iv-tPA 治療 4.5 時間までの time window と MRI の展開

木村 和美 坂本 悠記 青木 淳哉

(臨床神経 2011;51:1174-1176)

Key words : IV t-PA, 脳梗塞急性期, タイムウィンドウ, MRI

現在、我が国でおこなわれている iv-tPA 治療は、発症から 3 時間以内が適応である。この短い時間制限のため iv-tPA 治療をおこなわれる患者は、脳梗塞患者の 2% といわれている。NINDS の研究によると、発症から t-PA 投与までの時間が短いほど転帰は良好である¹⁾。その理由として、早期再開通例が転帰良好と虚血体積の抑制と関連があり、かつ、発症から t-PA 投与までの時間が短いほど早期再開通率が高いことが上げられる (Fig. 1)²⁾³⁾。3 時間の time window を延長できないかと ATRANTIS, ECASS, NINDS 研究のプラセボと t-PA を比較した 2,775 例のメタ解析で、4.5 時間まで t-PA に効果があることが示唆された。この結果を踏まえて ECASS III の研究がおこなわれ、time window が 3~4.5 時間の患者でプラセボにくらべ t-PA が転帰を改善させることが証明された⁴⁾。現在、多くの諸外国で iv-tPA 治療が 4.5 時間までおこなわれるようになった。その後、SITS-ISTR 研究の 12,529 例の解析で、発症 3 時間以内と 4.5 時間以内の患者転帰に差がないことが証明され、また、ECASS, ATRANTIS の解析でもプラセボにくらべ t-PA 投与群で転帰がよいことが証明された。最近、ECASS, ATRANTIS, NINDS, EPITHE 研究をまとめた 3,670 例の解析がおこなわれ発症から t-PA 投与まで 4.5 時間までは有効であったと報告された⁵⁾。この解析によると、プラセボにくらべ t-PA を 0~90 分以内投与することにより転帰良好 (mRS 0~1) が、OR 2.55 となり、91~180 分では OR が 1.64 倍に、181~270 分では OR が 1.32 倍に有意に上昇することが示された。しかしながら、発症から t-PA 投与までが 271~360 分では、有意な効果はなかった。また、発症から t-PA 投与が 4.5 時間以内であれば、死亡や頭蓋内出血は有意に増加しないことが示された。しかしながら、これらの多くの症例は、CT をベースにおこなわれた研究である。

急性期治療のターゲットはペナンプラである。time window の延長に関する研究として、MRI をもちいた EPITHE 研究がある⁶⁾。本研究では、発症 3~6 時間においてペナンプラの存在を示唆する perfusion-diffusion mismatch (PDM) の症例に対してプラセボとアルテプラゼを投与された。しかし、アルテプラゼの有用性はみとめることができなかった。DEFUSE 研究においては、発症から t-PA 投与まで 3~6 時間の患者で、再開通現象が生じれば転帰がよいことが示された⁷⁾。そこで、アルテプラゼより神経毒性が少ないデスマテ

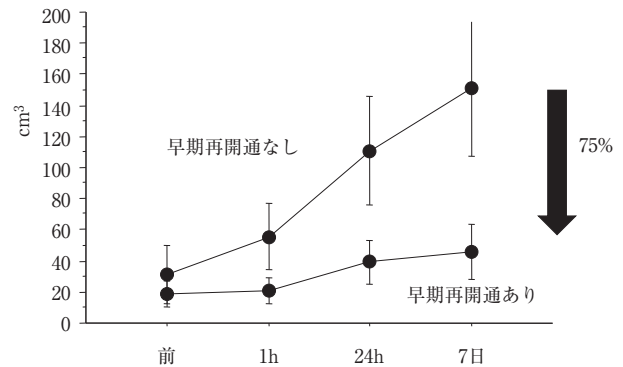


Fig. 1 早期再開通の有無と経時的虚血体積。早期再開通することにより 75% 虚血体積の拡大を抑制できる

プラゼによる研究がおこなわれた。DIAS と DEDAS 研究において、発症 9 時間までの PDM のある患者にデスマテプラゼの有効性が示されたが、その後の DIAS-2 研究において有効性は証明されなかった。現在、日本において MRI をもちいた発症 3~9 時間の脳主幹動脈閉塞に対して第 II 相デスマテプラゼ治療 (DIAS-Japan) が進行中で、その結果が期待される。

t-PA により早期再開通を生じることが患者の転帰良好をもたらすことは明らかである。さらに、発症後、より早期に再開通させることが転帰良好と関係している。逆に、早期再開通しないことが、転帰を悪化させる。ゆえに、t-PA 投与前に早期再開通しない症例を予知できれば、血管内治療をもちいた新たな治療戦略を展開させることができる。われわれは、t-PA 投与前の中大脳動脈閉塞と内頸動脈閉塞例において、MRI T₂* で中大脳動脈起始部に M1 SVS (susceptibility vessel sign) がみられる症例は、早期再開通しにくいことを報告した (Fig. 2)⁸⁾。また、3 カ月後の転帰不良 (mRS 4~6) の予測因子として、1. 発症から t-PA 投与までの時間が 140 分以上、2. t-PA 投与前の NIHSS スコアが 20 以上、3. t-PA 投与前の血糖が 180mg/dl 以上、4. 内頸動脈閉塞、5. M1 SVS の存在があげられる。これらの因子が 1 つのばあいは 30.6% に、2 つのばあいは 70% に、3 つ以上のばあいは 100% で転帰不良である⁹⁾。そこで、現在、川崎医大倫理委員会の承認を受け、発症

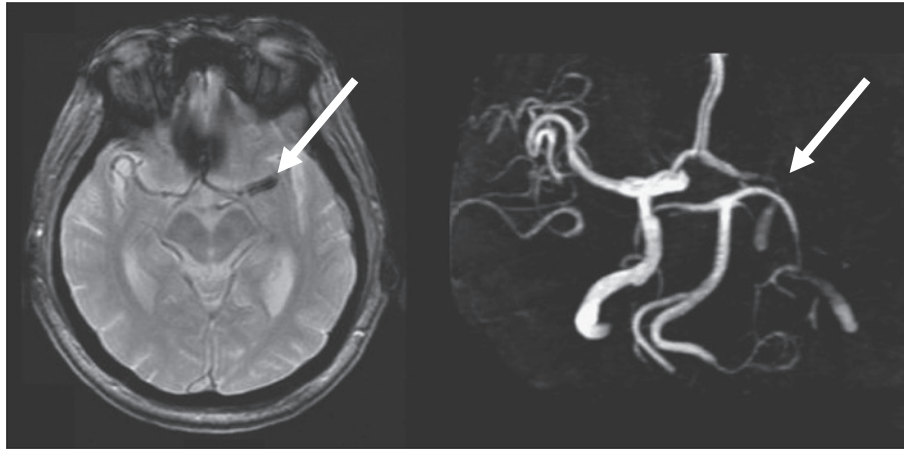


Fig. 2 左 T₂* M1 susceptibility vessel sign (SVS). 右 MRA 左内頸動脈閉塞.

3 時間以内の中大脳動脈閉塞と内頸動脈閉塞例に M1 SVS をみとめる症例には, t-PA の投与はおこなわず血管内治療をおこなっている. これまで内頸動脈閉塞 2 例が対象となり, t-PA の投与はおこなわず血管内治療をおこなった. この 2 例とも早期再開通をえて独歩で退院された. 近い将来, t-PA 治療の限界が明らかとなり, t-PA 治療と血管内治療との棲み分けを考える時代が来ると思われる. 今後の研究に期待したい.

急性期脳梗塞患者において, 発症時間が不明なため t-PA を投与できない患者が 25% いるといわれている. われわれは FLAIR にて脳梗塞発症し 3 時間以内であれば虚血巣が出現せず FLAIR にて発症時間を推定できることを報告した. この結果を踏まえ, 発症時間が不明で, 発見から 3 時間以内で t-PA を投与が可能であり, 内頸動脈閉塞と中大脳動脈閉塞を MRA で確認し FLAIR 画像で虚血巣の描出ないばあい t-PA の投与をおこなう研究を, 倫理委員会承認をえておこなっている. 10 例の症例に本研究をおこなったが, 危惧された症候性出血は 1 例もなく, 転帰は著効例が 5 例, 改善例が 1 例, 増悪群が 1 例であった¹⁰⁾. 以上の結果より発症時間が不明な患者にも MRI をもちいることにより安全に t-PA を投与することが可能である. 今後, MRI をもちいることにより time window の延長や適応患者の選択の拡大が期待される.

文 献

- 1) Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: The NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649-1655.
- 2) Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. Early stroke treatment with iv t-PA associated with early recanalization. *J Neurol Sci* 2011;295:53-57.
- 3) Kimura K, Sakamoto Y, Iguchi Y, et al. Serial changes in

ischemic lesion volume and neurological recovery after t-PA therapy. *J Neurol Sci* 2011;304:35-39.

- 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) 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.
- 6) Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET): A placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.
- 7) Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
- 8) Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. M1 susceptibility vessel sign on t₂* as a strong predictor for no early recanalization after iv-t-pa in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3130-3132.
- 9) Kimura K, Sakamoto Y, Iguchi Y, et al. Clinical and mri scale to predict very poor outcome in tissue plasminogen activator patients. *Eur Neurol* 2011;65:291-295.
- 10) Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, et al. Intravenous thrombolysis based on diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:435-441.

Abstract**The extension of time window until 4.5 hours and development of MRI in t-PA patients**

Kazumi Kimura, M.D., Yuki Sakamoto, M.D. and Junya Aoki, M.D.

Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medial School

In Japan, time window of IV-t-PA therapy for acute stroke is within 3 hours of stroke onset. Recently, ECASS III study revealed that time window of 3-4.5 hours of stroke onset is effective for acute stroke. Thus, now US, Australia, and many countries in Europe and Asia are available for time window of 4.5 hours. The extension of time window until 4.5 hours is expected in Japan. The target of treatment in acute stroke is penumbra. MRI can estimate the area of penumbra using perfusion MRI and diffusion MRI. IV-t-PA study using MRI was conducted in acute stroke patients with over 3-4.5 hours of onset, but did not reach satisfied results. We reported that M1 susceptibility vessel sign (SVS) on T_2^* can predict no early recanalization after t-PA infusion. Next, FLAIR can estimate the onset time of stroke in acute stroke patients within 24h of onset. Our study demonstrated that acute stroke patients with unknown onset time may be able to safely receive intravenous thrombolysis using FLAIR. Extension of time window and development of t-PA therapy using the MRI is expected in future

(Clin Neurol 2011;51:1174-1176)

Key words: IV t-PA, Acute stroke, Time window, MRI
