

新春特集＝主要疾患の最新の話 2013

脳卒中

～rt-PA療法の現状と展望～

●rt-PA療法の市販後調査 ●発症4.5時間まで延長された投与時間 ●rt-PA療法の問題点 ●血管内治療の新展開



しばた ますなり 柴田 益成 写真
とみもと ひでかず 富本 秀和

日本赤十字社 伊勢赤十字病院 脳血管内治療科/神経内科 部長
三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学 教授

1 rt-PA療法の市販後調査

アルテプラゼは、発症3時間までを対象にしたINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)試験の報告2を受け、1996年に最初に米国で認可、臨床使用が開始された。一方わが国では、2002～2003年にオープンラベル試験であるJ-ACT(Japan Alteplase Clinical Trial)が実施3され、その結果をもとに2005年に本療法が認可されるに至った。なお、本邦で認可された容量は、J-ACTで用いられた0.6mg/kgであり、これは海外の2/3量にあたる点が特殊な点である。

図1にNINDS試験と各国の市販後調査における治療成績を示す。海外で

INTRODUCTION

超急性期脳梗塞患者に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクチベータ(recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA) であるアルテプラゼの静注療法が2005年に国内承認され丸7年が経過した。

最近の報告では、承認後4年間の全国のrt-PA療法実施症例数は推計22,491例に達しており1、今後ますますその使用症例は増加するものと考えられる。しかし、本療法の普及とともにその限界も明らかとなりつつあり、現場では血管内治療(IVR)との複合治療、基礎研究の場では新たな血栓溶解薬の開発等の試みが行われている。

本稿では、rt-PA療法の現状と問題点、IVRの新展開につき解説する。

図1：無作為化試験(NINDS試験)と各国の市販後調査：rt-PA療法3カ月後の機能予後

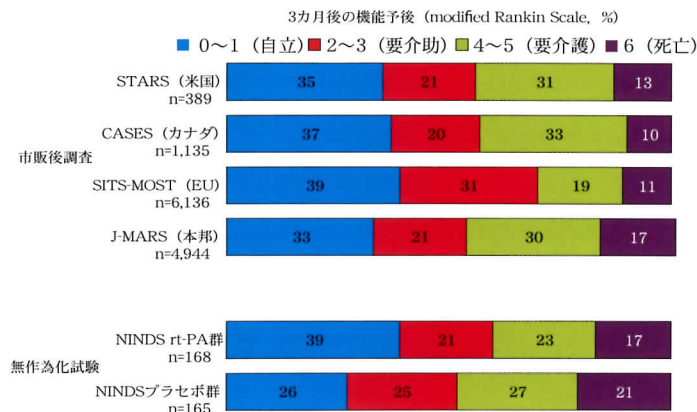
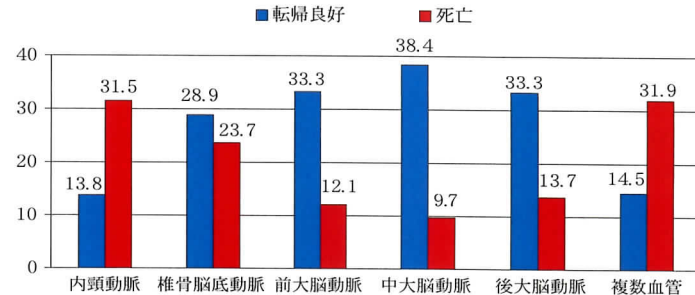


図2：血管閉塞部位とrt-PA療法後3カ月後の予後



(田辺三菱製薬株式会社, 協和発酵キリン株式会社：アルテプラゼ使用成績調査の中間集計—第4回一, 2008年9月)

国内でも本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月に保険適用が可能となった。昨年9月、日本脳卒中学会から「アルテプラゼは発症4.5時間以内の虚血性脳卒中患者に投与すべし」とする緊急声明が出されたことは記憶に新しい。

しかし、わが国では海外と異なり用いられるrt-PAが低容量であり、投与時間の延長が患者の転帰を真に改善するか、今後の検証が必要である。

3 rt-PA療法の問題点 (表1)

rt-PA療法は、特別な技術を要さず短時間で開始可能、かつ質の高いエビデンスを有する治療であるが、同時にその限界も明らかとされつつある。

まず、その短い治療可能時間帯。4.5時間まで投与時間が延長されたとはいえ、治療を受けるためには少なくとも発症3.5時間までに来院する必要がある。また、rt-PA療法には表2に示すような多くの禁忌事項、慎重投与項目があるため、一般的には本療法は脳梗塞全体の5%前後にしか施行されていない。そして、主幹動脈閉塞への限定的な効果。アルテプラゼ市販後調査の中間集計においては、rt-PA療法により中大脳動脈

や前大脳動脈、後大脳動脈閉塞においては比較的良好な成績が得られているが、内頸動脈や椎骨脳底動脈、複数血管の閉塞については、予後不良であることが示されている⁶⁾(図2)。

4 血管内治療の新展開

上述のようなrt-PA療法の限界を超えるため、IVRが新展開を見せている。

急性脳動脈閉塞に対するIVRは、血栓溶解薬をマイクロカテーテルから血栓内に直接注入する局所線溶療法やballoon angioplastyを経て、血栓を直接回収しようとする新しいデバイスが登場した。

Merci[®]は、Concentric社が開発した血栓補足用ガイドワイヤーである(図3上段)。先端ワイヤーはらせん状の形状記憶をもつ7巻きのループ構造となっており、このループで血栓を捕捉する仕組みとなっている。本デバイスの臨床試験であるMulti MERCI Trial⁷⁾では、「中等症以上、rt-PA療法禁忌例および無効例を含む発症8時間以内の脳主幹動脈閉塞」164例が登録され、再開通率はMerci[®]単独で54.9%、追加治療の併用で68.3%と高率であり、症候性頭蓋内出血は9.8%と比較的低率で、本治療にて再開通を得ると有意に転帰良好が増加していた(再開通群49% vs 非再開通9.8%)。一方、特殊なマイクロカテーテルを用いて血栓を吸

は、NINDS試験で用いられた0.9mg/kgの投与量を用いており、各国の市販後調査は、RCTで得られた結果とほぼ同等の良好な結果が確認されている。

国内市販後調査、J-MARS(The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study)⁴⁾では、承認後2年間の推定使用数は8,313例。そのうち有効集計例の解析では、発症90日後の転帰良好の頻度は、NINDS試験より低い結果となったが(33% vs 39%)、80歳以上の高齢者や重症例を除外して再検討すると、転帰良好39%、死亡12%であったという。

本邦でのrt-PA療法は概ね海外同様の有効性と安全性をもって実施されているといえる。

2 発症4.5時間まで延長された投与時間

発症3時間以内という短すぎる治療可能時間を延長できないかという検討がなされてきた。

欧米では、発症3～4.5時間の症例を対象としたECASS(European Cooperative Acute Stroke Study)Ⅲ試験が行われ、2008年に結果が発表された。90日後の予後良好群が45.2%から52.4%に増加し、危惧された症候性頭蓋内出血も少なく(2.4%)、この時間帯における本療法の有効性が示された⁵⁾。この結果を受け、欧州、カナダに次いで米国のガイドラインも、発症4.5時間以内のrt-PA療法を推奨するよう改定された。

表1 rt-PA療法の光と影

光	影
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 質の高いエビデンスを有する ✓ 特別な技術を要さず短時間で開始可能 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 短すぎる治療可能時間帯 ✓ 多くの禁忌事項、慎重投与項目 ✓ 主幹動脈閉塞例に対してはその効果は限定的 ✓ 神経学的重症度が高く、より再開通を要する近位血管ほど再開通率が低い

表 2. アルテプラゼ静注療法のチェックリスト

適応外 (禁忌)	慎重投与 (適応の可否を慎重に検討する)
<input type="checkbox"/> 発症 (最終未発症確認) ~治療開始時刻45時間超 既往歴 <input type="checkbox"/> 非外傷性頭蓋内出血 <input type="checkbox"/> 1ヵ月以内の脳梗塞 <input type="checkbox"/> 3ヵ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術 <input type="checkbox"/> 21日以内の消化管あるいは尿路出血 <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"/> 治療薬の過敏症 臨床所見 <input type="checkbox"/> くも膜下出血(疑) <input type="checkbox"/> 急性大動脈解離の合併 <input type="checkbox"/> 出血の合併 (頭蓋内, 消化管, 尿路, 後腹膜, 咯血) <input type="checkbox"/> 収縮期血圧 (降圧療法後も185mmHg以上) <input type="checkbox"/> 拡張期血圧 (降圧療法後も110mmHg以上) <input type="checkbox"/> 重篤な肝障害 <input type="checkbox"/> 急性肺炎 血液所見 <input type="checkbox"/> 血糖異常 (<50mg/dl, または>400mg/dl) <input type="checkbox"/> 血小板100,000/mm ³ 以下 <input type="checkbox"/> 抗凝固療法中ないし凝固異常症においてPT-INR>1.7またはaPTTの延長 CT/MR所見 <input type="checkbox"/> 広汎な早期虚血性変化 <input type="checkbox"/> 圧排所見 (正中構造偏位)	<input type="checkbox"/> 年齢81歳以上 既往歴 <input type="checkbox"/> 10日以内の生検・外傷 <input type="checkbox"/> 10日以内の分娩・流早産 <input type="checkbox"/> 1ヵ月以上経過した脳梗塞 <input type="checkbox"/> 3ヵ月以内の心筋梗塞 <input type="checkbox"/> 蛋白質製剤アレルギー 神経症候 <input type="checkbox"/> NIHSS値26以上 <input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 症候の急速な軽症化 <input type="checkbox"/> 痙攣 臨床所見 <input type="checkbox"/> 脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動脈奇形・もやもや病 <input type="checkbox"/> 胸部大動脈瘤 <input type="checkbox"/> 消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎 <input type="checkbox"/> 活動性結核 <input type="checkbox"/> 糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症 <input type="checkbox"/> 血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中 <input type="checkbox"/> 月経期間中 <input type="checkbox"/> 重篤な腎障害 <input type="checkbox"/> コントロール不良の糖尿病 <input type="checkbox"/> 感染性心内膜炎

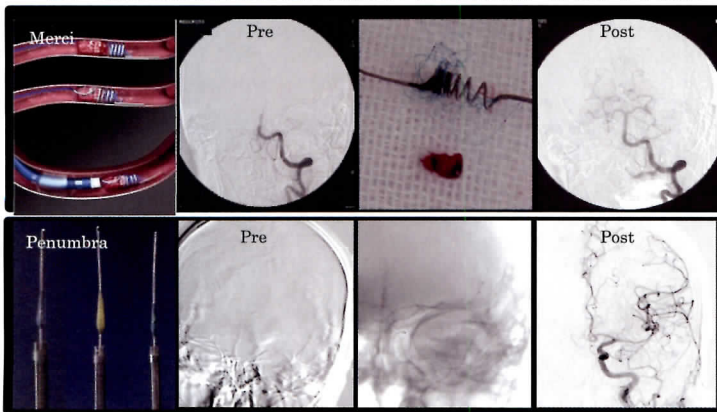
日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA 静注療法指針改定部会: rt-PA 静注療法適正治療指針 第二版 2012年10月より抜粋

引し回収する機器がPenumbra社により開発され、機器の名称もPenumbra®と呼ばれる (図3下段)。Merci®と直接比較した試験はないが、既報では概ねPenumbra®のより早い再開通時間、より高い再開通率が報告されている。デバイスラグの問題を抱えるわが国でも2010年10月に

Merci®, 2011年10月にPenumbra®が異例のスピードで認可、既に各地のセンター病院を中心に使用が広がっている。これらIVRをrt-PA療法とどのように組み合わせるのかについて、センター施設ではある程度のコンセンサスが得られつつある。当施設のプロトコルを図4に示す。

デバイスの進歩は留まるところを知らず、既に欧米ではより短時間で高い再開通を得られるステント様の構造をもつ血栓回収機器 (Stentriever) が主軸となっており、一日も早い導入が待たれると同時に、絶えず結果を検証することにより本治療を発展させていくことが課題である。

図3: 新たに導入された血管内治療デバイスと自験例 (伊勢赤十字病院)



Merci(上段): 80歳女性。最終未発症から6時間で搬送された脳底動脈閉塞例。昏睡、四肢麻痺を呈する重症例であったがMerci1回の通過で完全再開通し家庭復帰を果たした。
 Penumbra(下段): 65歳男性。発症より75分で搬送された左内頸動脈閉塞例。tPA投与にかかわらず悪化した神経症状は、Penumbraからのわずか2分の吸引で再開通後、軽微な失語を残し回復した。

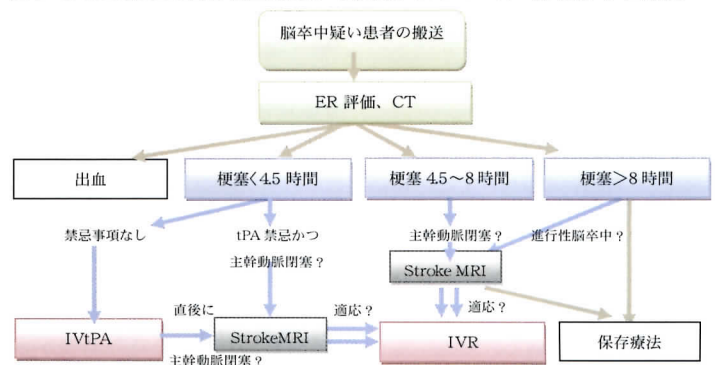
おわりに

t-PA療法の本邦への導入により、「Time is Brain」の考えから脳梗塞は救急疾患であるという認識が広がり、救急搬送や院内診療体制の見直し、SCUの整備など、脳卒中診療をめぐる医療環境を大きく変革させるきっかけとなった。さらに、その後のIVRの新展開により、一部の地域では、遠隔画像転送システム(telemedicine)に基づく「最寄り病院でrt-PA療法を開始し、24時間対応のIVRチームを有するセンター病院へ転送する」病連携の試みが始まっている。もはや、脳卒中は一つの医療機関や自治体で対応すべきものではなく、より広範な医療圏、地域で対応すべき問題となった。患者の予後が、居住する地域、搬送される施設により左右される現状は望ましいとは思えない。今後も一貫し行政と一体となった脳卒中医療改革が求められている。

文献

- 1) 岡田 靖ほか: rt-PA(アルテプラゼ) 静注療法の承認後4年間の全国における実施状況調査~地域格差の克服に向けて~. 脳卒中32: 365-372, 2010
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587
- 3) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Japan Alteplase Clinical Trial(J-ACT) Group: Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. Stroke 2006; 37: 1810-1815
- 4) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al: Thrombolysis with 0.6mg/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
- 5) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.: ECASS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1317-1329
- 6) 出辺三菱製薬株式会社, 協和発酵キリン株式会社: アルテプラゼ (虚血性脳血管障害急性期) 使用成績調査の中間集計(第4回), 2008年9月
- 7) Smith WS, Sung G, Saver J, et al: Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. Stroke 2008; 39: 1205-1212

図4: IVtPAとIVRの両者を主軸とする治療プロトコル (伊勢赤十字病院)



当施設では、CTを基準に可及的早期にrt-PA療法を開始、無効および適応外例にはMRIを基準に適応決定し速やかにIVRを施行する24時間のチーム体制をとっている。