

＜シンポジウム 1—2＞脳梗塞 UP TO DATE

rt-PA 静注療法の効果と限界

豊田 一則

(臨床神経, 49 : 801—803, 2009)

Key words : 血栓溶解療法, 遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ, アルテプラゼ, 急性期脳梗塞

rt-PA 静注療法の現状

血栓溶解療法は、血栓溶解薬によって血液中のプラスミノゲンをプラスミンに変換してフィブリンの分解活性を高め、血管内の病的血栓を溶解することによって、脳梗塞超急性期に途絶した脳血流をごく早期に再開させ、脳の不可逆的障害を回避する治療である。米国でおこなわれた National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study¹⁾の成績が1995年に発表され、発症3時間以内の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・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA : 一般名アルテプラゼ) 静注療法が3カ月後の患者自立度などを改善させることが示された。この結果を受けて、1996年に脳梗塞患者に対する同薬の静注療法が米国で承認されたのを皮切りに、現在では多くの国でrt-PA静注療法が承認され、標準治療として定着している。

わが国では、2002年から2003年にかけて第III相試験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)²⁾が実施された。この試験でのrt-PA投与量は、急性心筋梗塞における同薬の用量の国内外での違いや、1990年代初頭におこなわれた国内 randomized comparative trial (RCT) でのrt-PA (デュテプラゼ) 投与量を参考に、国外での用量の3分の2にあたる0.6 mg/kgに設定された。この試験で投与量をおさえたにもかかわらず国外での調査と同等の有効性と安全性をみとめたため、2005年に同投与量での治療が国内承認された³⁾。承認に先立って日本脳卒中学会による適正治療指針が作成、公表され、指針に沿った治療が求められた⁴⁾。また承認条件の一つとして、2年間で3,000例以上の使用成績調査(全例調査)が求められた。

国内使用成績調査の第4回中間集計をふくめた国内外の治療承認前の治験と承認後調査における治療成績を、Fig. 1に発症3カ月後のmodified Rankin Scale (mRS)と発症36時間以内の症候性頭蓋内出血の頻度をもちいて表す^{2)5)~8)}。mRSで0~1は障害のない完全自立、2~3は自力で歩行可能なレベルの障害、4~5は介助歩行を要するレベル以上の障害、6は死亡を指す。rt-PA静注により、3カ月後に35~41%の患者が完全自立にいたっている。また死亡例は10~22%におよ

ぶ。症候性頭蓋内出血は3.3~8.6%に起こっている。

国内使用成績調査中間集計においては、若年者、軽症例、ラクナ梗塞、中大脳動脈閉塞例に3カ月後に完全自立(mRS 0~1)にいたる例が比較的多く、高齢者、重症例、心原性脳塞栓症、内頸動脈閉塞例、糖尿病患者に予後不良例が多かった。また、適正治療指針における禁忌例にrt-PA静注療法をおこなったばあいの3カ月後の死亡の割合は20.7%で、非禁忌例での12.7%に対して明らかに高かった。国内承認後1年半を過ぎた時点で、大動脈解離を有する脳梗塞患者にrt-PAが使用され死亡にいたった例が10例報告されたため、添付文書に警告として「胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること」が追記された。

rt-PA静注療法は、脳梗塞患者の転帰を劇的に改善しえる治療ではあるものの、現状で慢性期に完全自立にいたる患者は半数以下であり、また発症3時間以内の患者にしかもちられないため、多くの脳梗塞患者はその治療機会をえない。改善すべき問題点が多い治療である。

rt-PA 静注療法の今後の展望

rt-PA静注療法の治療効果を高めるために、①血栓溶解薬の改良、②併用薬物療法の工夫、③超音波血栓溶解療法の併用、④血管内治療の併用などが考えられる。このうち①は、アルテプラゼよりもフィブリン親和性が高く、より安全と考えられるデスマテプラゼなどが開発されている。②は、脳保護療法の併用(具体的には、エダラボン静注の併用など)の有効性が期待できる。また現在の国内外の指針ではrt-PA投与後24時間以内の抗血栓療法は勧められないが、今後病型などを考慮しながら早期の抗血栓療法を選ぶ状況も有りえるであろう。③の詳細は、古幡博教授の別稿に譲る。④はわが国でも血栓回収用機器の承認が検討されるなど、今後の展開が期待される。

rt-PA静注療法の大きな問題点は、発症3時間以内という治療可能時間の制限である。これに対して欧州では、発症後3~4.5時間に治療を始められる821例をrt-PA治療群と偽薬群に無作為に割りつけたRCT (European Cooperative Acute Stroke Study [ECASS] III)⁹⁾がおこなわれ、2008年にその結

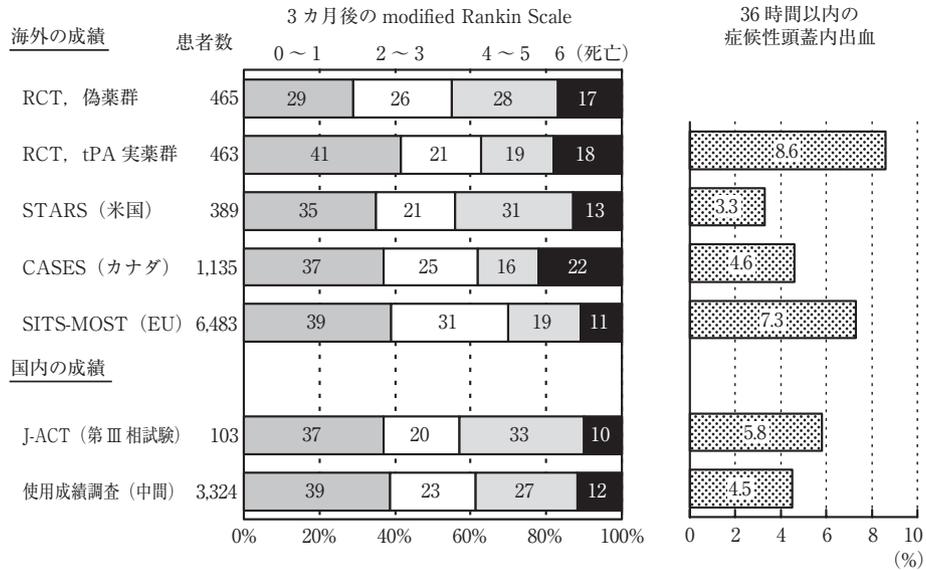


Fig. 1 主な臨床試験・市販後調査における rt-PA 静注療法の有効性と安全性の比較
 modified Rankin Scale (有効性)は発症3カ月後の状態であるが、STARSのみ発症1カ月後の成績を示す。CASESは発症前の modified Rankin Scale で成績を補正している。症候性頭蓋内出血 (安全性)は発症24~36時間後の頭蓋内出血で、1点以上のNIHSS scoreの増悪をともなうものを指す。ただしJ-ACTと国内使用成績調査(第4回中間集計)では、原則として4点以上の増悪をともなうものを指す。
 RCTはNINDS, ECASS I-II, ATLANTISのメタ解析結果を示す。
 SITS-MOSTと国内使用成績調査(第4回中間集計)では、81歳以上の高齢者、NIH Stroke Scaleが25点以上の例などを除いている。

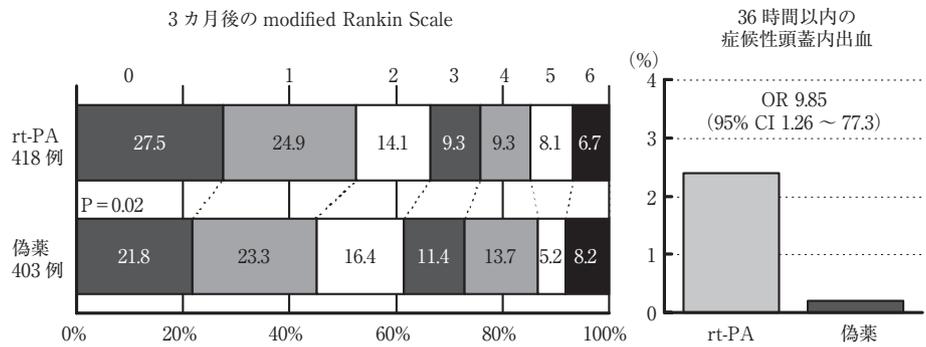


Fig. 2 発症後3~4.5時間のrt-PA静注療法: ECASS-3
 3カ月後の modified Rankin Scale と、36時間後の症候性頭蓋内出血の発症率を示す。

果が報告された。rt-PA群で治療前のNIH Stroke Scale値が有意に低く脳卒中既往例が有意に少ないなど、二群がやや不均質であったものの、3カ月後に完全自立にいたった患者(mRS 0~1)はrt-PA群で有意に多かった(52.4%対45.2%, オッズ比1.34, 95%CI 1.02~1.76, Fig. 2)。rt-PA群では症候性頭蓋内出血の発症率も偽薬群にくらべて有意に高いが、その値は2.4%と低く、両群間の死亡率にも差をみとめなかった。このECASS IIIの成績を根拠に、欧州、カナダに次いで米国(American Heart Association/American Stroke Association)のガイドラインも、発症4.5時間以内のrt-PA静注療法開始を推奨するよう改訂された。さらに、MRI拡散強調

画像と灌流画像の異常信号病変の差をもちいて不完全な虚血部位(いわゆるペナンプラ)を同定し、その多寡によって発症後3時間を過ぎてもrt-PA静注療法の効果が期待される患者を抽出する試みもなされている¹⁰⁾。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587
- 2) 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* 2006; 37: 1810—1815
- 3) 山口武典, 峰松一夫, 豊田一則 編: 脳梗塞 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法実践ガイド, 診断と治療社, 東京, 2007
 - 4) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静脈療法指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静脈療法適正治療指針 2005 年 10 月. *脳卒中* 2005; 27: 327—354
 - 5) 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* 2004; 363: 768—774
 - 6) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145—1150
 - 7) Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307—1312
 - 8) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275—282
 - 9) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317—1329
 - 10) Donnan GA, Baron JC, Ma H, et al: Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2009; 8: 261—269

Abstract

Intravenous rt-PA therapy for acute ischemic stroke: efficacy and limitations

Kazunori Toyoda, M.D.

Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

After the success of the 1995 National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study using intravenous (IV) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA, alteplase) within 3 hours in acute stroke, this therapy was approved worldwide and has been a standard therapy for acute stroke patients. In Japan, IV alteplase at a dose of 0.6 mg/kg was approved in 2005 after a multicenter study using this low dose of alteplase (Japan Alteplase Clinical Trial [J-ACT]). IV rt-PA can drastically improve stroke outcomes. However, more than half of treated patients are not independent in the chronic stage. In addition, the therapeutic time window was so limited that many stroke patients do not have a chance to receive the therapy. In 2008, European Cooperative Acute Stroke Study III showed that IV rt-PA administered between 3 and 4.5 hours after stroke onset significantly improved clinical outcomes in stroke patients; the success resulted in the renewal of recommendation in guidelines in Europe, Canada, and the United States. Several therapeutic strategies, including endovascular therapy, sonothrombolysis, and neuroprotective therapy, may improve the efficacy of IV rt-PA.

(*Clin Neurol*, 49: 801—803, 2009)

Key words: thrombolysis, recombinant tissue-type plasminogen activator, alteplase, acute ischemic stroke