

＜シンポジウム(3)-3-2＞脳梗塞急性期治療の最前線

rt-PA 静注療法の現状と time window の延長

峰松 一夫¹⁾

要旨：国内治験の結果、recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法の有効性・安全性が海外臨床試験のそれとほぼ同等であることが確認され、2005年10月に国内承認が実現した。承認時に厚生労働省が要請した市販後全例調査、臨床試験の結果は、いずれも本療法の有効性を支持するものであった。本療法は超急性期脳梗塞の標準治療として定着したといえるが、国内での使用実態の地域格差は大きく、問題となっている。

本療法の治療可能時間は当初3時間以内であったが、4.5時間目までの有効性がメタ解析で示唆され、さらに欧州の臨床試験でこれが証明された。わが国では、2012年8月に、発症4.5時間以内での保険適応が承認され、同年10月には日本脳卒中学会から適正治療指針第二版が発表された。本講演では、この治療可能時間延長の臨床的意義について論じた。

(臨床神経 2013;53:1163-1165)

Key words：アルテプラゼ、急性虚血性脳卒中、ガイドライン、治療可能時間、起床時発見脳卒中

rt-PA 静注療法の現状

わが国における recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法の承認は、諸外国にくらべかなり遅かった。すなわち、発症3時間以内の本療法は、その有効性を証明した多施設共同ランダム化比較試験の成績発表翌年の1996年に米国で承認され、カナダ、欧州、さらにアジア諸国などがこれに続いた¹⁾。わが国で実施された国内治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)²⁾において、海外臨床試験や市販後調査とほぼ同等の有効性、安全性が確認され、2005年10月にやっと国内承認が実現した。この時の治療可能時間 (therapeutic time window; TTW) は諸外国と同様に「発症後3時間以内」とされ、rt-PA 製剤であるアルテプラゼの用量は諸外国の0.9 mg/kg より低い「0.6 mg/kg」に設定された。承認直後に、日本脳卒中学会は本療法の「適正治療指針」を発表した。本指針をテキストにした講習会が全都道府県で複数回開催され、受講者は1万人を突破した。国内承認後7年以上が経過した本療法は、すでに脳梗塞超急性期の標準治療として定着した感がある。しかしその一方で、使用頻度については深刻な地域格差が存在し、大きな問題となっている³⁾。

本療法の承認時に、厚生労働省から幾つかの条件が付された。これには、前述の適正治療指針の作成・公表や講習会実施がふくまれる。また、市販後全例調査、0.6 mg/kg の rt-PA 静注療法の血栓溶解効果とその安全性とを確認する臨床試験の実施も求められた。

市販後全例調査 J-MARS

承認後2年間にわたり、市販後全例調査 Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS) が実施された。この2年間に、全国1,100施設で推定8,313例に rt-PA 静注療法が実施され、うち7,492例が安全性解析の、また発症前と発症後3ヵ月目の両時点での modified Rankin Scale (mRS) が調査された4,944例が有効性評価の対象となった。安全性指標としての治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率、有効性指標としての発症後3ヵ月目の mRS のいずれも、これまでの海外の臨床試験や代表的な市販後調査とくらべて遜色のないものであった⁴⁾。

市販後臨床試験 J-ACT II

市販後臨床試験 Japan Alteplase Clinical trial II (J-ACT II) は、本治療薬投与前後での DWI や MR angiography (MRA) の所見を比較するものである。全国15施設が参加し、患者は中大脳動脈主幹部 (M1) または分枝 (M2) 閉塞の58例であった。中大脳動脈の完全～部分再開通率は、発症6時間目で52%、24時間後で69%と高率で、再開通例の転帰は良好であった⁵⁾。一方、閉塞部位別に再開通率や転帰の違いをしらべたサブ解析では、M1 起始部から5 mm 未満での近位部閉塞はそれ以降の遠位部閉塞にくらべ再開通率が有意に低く、転帰も不良であった⁶⁾。本療法にも一定の限界があることを、端的に示したデータである。

¹⁾ 国立循環器病研究センター〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7-1〕
(受付日：2013年5月31日)

<ul style="list-style-type: none"> • 患者 75歳 男性 • 主訴 意識障害、立ち上がれない • 入院前mRS 0 • 現病歴 某日19時30分就寝(最終未発症確認). 22時30分に大きな音がしたので妻が見に行くと、ベッドから転落し、立ち上がれなかった. 23時10分(最終未発症確認から220分)に救急車で来院した. • 現症: 血圧 182/76mmHg、脈拍79/分・整 • 神経所見: JCS 100、発語なし、従命不可、右半側空間無視、顔面を含む重度右片麻痺、左半身の軽度感覚障害、NIHSSスコア 25 • 画像所見: 左中大脳動脈主幹部閉塞 • 経過 最終未発症確認から265分(発見時から85分)でrt-PA静注開始 →その後2時間で左中大脳動脈はほぼ再開通し、症候も著明改善した。 3週間後の退院時には NIHSSスコア 4, mRS 1であった。
--

Fig. 1 治療可能時間の延長により rt-PA 静注療法が実施できた 1 例 (国立循環器病研究センターでの経験例)。

rt-PA 静注療法の治療可能時間 TTW の延長

これまでのアルテプラゼ投与可能時間は 3 時間以内とされていた。発症 3 時間以内を対象とした米国の臨床試験で本薬の有効性が証明された一方で、6 時間以内を対象とした他の複数のランダム化比較試験では確実な有効性がみとめられなかったためである。しかしながら、これらの試験成績のメタ解析により、4.5 時間目までの有効性が示唆された⁷⁾。これを受けて、発症後 3 ~ 4.5 時間の症例を対象として実施された臨床試験 European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) では、発症後 3 ヶ月目の転帰良好例が偽薬群よりもアルテプラゼ群で有意に多く、死亡率には群間差がみられなかった⁸⁾。アルテプラゼ群の症候性頭蓋内出血の頻度も 2.4% に止まった。この成績を受けて、海外の脳梗塞治療ガイドラインでは、アルテプラゼの TTW が従来の 3 時間以内から 4.5 時間以内に改訂され、添付文書も順次変更されている。わが国でも、日本脳卒中学会が本療法の TTW 延長の要望書を厚生労働省に提出し、2012 年 8 月 31 日付けで発症 4.5 時間以内までの保険適用が承認された。日本脳卒中学会は、その直後に本療法の TTW 延長に関する緊急声明を発表し、さらに 10 月には「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版」を公表、学会ホームページ (<http://www.jsts.gr.jp/jss19.html>) ならびに和文機関誌に掲載した⁹⁾。

DTN (door-to-needle time) 短縮と TTW 延長の臨床的意義

これまでの臨床試験のメタ解析により、発症から治療 (アルテプラゼ投与) 開始までの時間が短いほど、治療効果がすぐれ、症候性頭蓋内出血などの重篤な合併症も少ないことが示されている。すなわち、発症から病院搬送までの時間 (onset-to-door time; ODT)、病院到着から治療開始までの時間 (door-to-needle time; DNT) をできるだけ短縮する必要がある。筆者の勤務する国立循環器病研究センター (国循) は、

国内有数の rt-PA 静注療法実施実績を誇っているが (年間 40 ~ 50 例)、2005 年 ~ 2010 年の 5 年間の DNT をしらべたところ平均 70 分であり、国内外のガイドラインで推奨されてくる 60 分を超えていた。そこで、院内治療対応マニュアルを抜本的に見直し、①放射線科への事前連絡の徹底、②MRI-first の画像診断、③投与前確認検査項目の削減、④製剤準備の迅速化などを図った。その結果、DNT は平均 15 分も短縮し、DNT30 分のケースも経験された。rt-PA 治療症例数は約 1.6 倍に増加した。

2012 年 8 月に TTW が 3 時間から 4.5 時間に延長されたことにより、従来なら治療対象とならなかった症例の rt-PA 投与も可能となり、治療実績はさらに向上している。Fig. 1 の症例はその典型で、最終未発症確認時間から 220 分で来院した起床時発見 (発症) 脳卒中 (wake-up stroke) 患者である。本例の発症時間は不明であるが、発見時もしくはその少し前に発症したと仮定すれば ODT は約 85 分となり、むしろ良好な治療効果を期待できる。TTW が従来の 3 時間 (180 分) であれば、最初から適応外であったが、これが 4.5 時間に延長されたため治療可能と判断された。事実、治療によって良好な転帰がえられた。このように、従来なら適応外であったが症例が本療法の恩恵を受ける機会が増えている。

時期	国内使用実績	脳梗塞に占める割合*
2005/10~2008/9	14,792/3yrs = 4,930/y	2.4%
2009/10~2011/9	24,649/3yrs = 8,216/y	4.0%
2011/10~2012/9	9,070/y	4.4%
2011/1~2011/12	8,910/y	4.3%
2012/1~2012/12	9,480/y	4.6%

TTW Extension の効果? +570/3mos → 1.1%/y increase

* 国内脳梗塞発生数を20.5万人/年として計算

Fig. 2 アルテプラゼ国内販売会社 2 社の販売実績から推計した rt-PA 静注療法国内実施数の年次推移。

Fig. 2 は、本薬製造販売会社 2 社から提供された社内データをもとに、本薬の国内使用実績の経年変化をまとめたものである。2011 年にくらべ 2012 年の使用実績は 570 例ほど増加していた。10～12 月の 3 ヶ月間に TTW 延長の影響があったと推定すると、年 2,280 例、約 26% の増加をもたらすと試算された。

脳卒中啓発や救急搬送体制の整備により、より多くの脳梗塞患者が早期受診できれば (ODT 3.5 時間以内)、またより多くの医療機関が rt-PA 静注療法実施体制を充実し、DTN を短縮できれば、本療法の恩恵は大変大きなものとなるであろう。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

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. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
- 3) 岡田 靖, 峰松一夫, 小川 彰ら. rt-PA (アルテプラザーゼ)
- 4) 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* 2010;41:1984-1989.
- 5) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010;41:461-465.
- 6) Hirano T, Sasaki M, Mori E, et al. Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: Exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* 2010;41:2828-2833.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラザーゼ) 静注療法指針改訂部会. rt-PA (アルテプラザーゼ) 静注療法適正治療指針第二版. *脳卒中* 2012;34:443-480.

Abstract

Intravenous rt-PA therapy: Current status and extending therapeutic time window in Japan

Kazuo Minematsu, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾National Cerebral and Cardiovascular Center

Several clinical studies carried out in Japan demonstrated that 0.6 mg/kg of intravenous alteplase within 3 hours of stroke onset could be safe and effective in routine clinical practice for Japanese patients. Since the approval, it has become the golden standard for acute ischemic stroke therapy, although there are huge gaps in frequency of use between various areas of Japan.

Pooled analyses of randomized controlled trials in USA and Europe and the ECASS III clinical trial indicated the efficacy and safety of rt-PA therapy when expanding therapeutic time window (TTW) from 3 to 4.5 hours. The Japanese Government approved the 4.5 hour time-window in August 2012, and the Japan Stroke Society published the 2nd version of guidelines of rt-PA therapy in October 2012. The author discussed on clinical implications of shortening the door-to-needle time and extending TTW of this therapy.

(*Clin Neurol* 2013;53:1163-1165)

Key words: alteplase, acute ischemic stroke, guidelines, therapeutic time window, wake-up stroke