

## 脳梗塞急性期治療の歴史と現状そしてこれから：薬物療法

早川 幹人<sup>1)</sup>

要旨：急性期脳梗塞に対する治療開始可能時間（TTW）4.5時間以内の経静脈的血栓溶解療法（IV t-PA）は有効性が確立した治療であるが、TTWが短い、主幹動脈閉塞への効果が乏しい、などの限界があるため、DWI-PWI mismatchに基づくTTW延長、DWI-FLAIR mismatchによる発症時間推定、次世代t-PA製剤、t-PAの用量設定、超音波血栓溶解などに関する臨床試験が進行中である。来院—治療開始時間の短縮は、現状のIV t-PAや血管内治療（急性期血行再建療法）の有効性向上に重要であるが、血行再建例の転帰改善のみならず、血行再建例増加を通して急性期脳梗塞例全体の転帰を改善させえるものである。

（臨床神経 2014;54:1197-1199）

Key words：急性期脳梗塞，経静脈的血栓溶解療法，急性期血行再建療法，来院—治療開始時間

## 1. はじめに

脳梗塞発症後急性期には、虚血性ペナンプラ救済による症状回復を目指してt-PA製剤による経静脈的血栓溶解療法（IV t-PA）や血管内治療がおこなわれる。本稿では、とくにIV t-PAの最新エビデンス、現状と展望、有効性を高めるための取り組みについて、述べていきたい。

## 2. IV t-PAの最新エビデンスと現状

脳梗塞に対する治療開始可能時間（therapeutic time window; TTW） $\leq 3$ 時間のIV t-PAの有効性が証明されて約20年、2005年10月の国内承認からも10年近く経過し、IV t-PAは定着した感がある。2008年に、TTW 3~4.5時間のIV t-PAのランダム化比較試験（RCT）であるECASS IIIの結果が発表され、実薬群で転帰良好例（3ヵ月後mRS  $\leq 1$ ）が有意に増加し（実薬群 52.4% vs. プラセボ群 45.2%）、死亡率に差がない（7.7% vs. 8.4%）ことから、TTWは4.5時間まで拡大できることが証明された<sup>1)</sup>。わが国でも2012年8月31日よりTTWが拡大され、同年10月には日本脳卒中学会より「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版」が発表された<sup>2)</sup>。TTW拡大により、当院（国立循環器病研究センター）のIV t-PA実施数はTTW  $\leq 3$ 時間の時期より約40%増加し、国内の推定施行件数も2011年10月~2012年9月の9070例から、2012年10月~2013年9月には10,810件と約20%増加した。

2012年には、TTW  $\leq 6$ 時間で、欧州におけるIV t-PA適応外症例を対象としたIST-3の結果が報告された。全体の72%が発症後3~6時間の症例で、6ヵ月後のOxford Handicap Scale（mRS とほぼ同義） $\leq 1$ は実薬群 24%と、プラセボ群 21%より有意に多く（調整オッズ比 1.26; 95% CI, 1.04~1.53）、死

亡率は同等であった（各27%）<sup>3)</sup>。一方、TTW  $\leq 6$ 時間のIV t-PAのRCTのメタ解析（12研究、7,012例）では、発症後3~6時間に限ると有効性は明らかでなかった<sup>4)</sup>。2014年に報告されたメタ解析（9研究、6,756例）では発症後5.1時間まで転帰良好のオッズ比が有意に1を超えることが示されたが<sup>5)</sup>、IV t-PAの有効性が保証できるTTWは、CTで治療適応を検討するかぎり現時点では4.5時間までといえる。

## 3. IV t-PAの展望（限界を打破するには）

IV t-PAは、TTWが拡大したとはいえ未だ短時間であり、近位主幹動脈閉塞における再開通効果は限定的である。このような限界を打破するため、MRIによるDWI-PWI mismatch陽性の発症後3ないし4.5~9時間/起床時発症例に対しIV t-PAをおこなうEXTEND、DWI-FLAIR mismatchに基づく発症時間推定により発症時間不明/起床時発症例に対しIV t-PAをおこなうTHAWS（主任研究者は当院の豊田一則脳血管部門長）、次世代t-PA製剤（desmoteplase [DIAS-3/4, DIAS-J], tenecteplase [TASTE]), IV t-PAの用量設定（0.6 vs. 0.9 mg/kg [ENCHANTED]), 超音波血栓溶解（CLOTBUSTER）などの臨床試験が進行中である。

## 4. 現行のIV t-PA（および血管内治療）の有効性を高めるために

IV t-PAは発症—治療開始時間（onset to needle time; ONT）が短いほど転帰改善効果が高いため<sup>4)5)</sup>、来院—治療開始時間（door to needle time; DNT） $\leq 60$ 分という目標時間枠が提唱されている<sup>2)</sup>。米国ではTarget:Strokeという国家的プロジェクトが組織され、参加施設のDNT短縮を様々な形で支援し

<sup>1)</sup> 国立循環器病研究センター脳血管内科〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕  
（受付日：2014年5月23日）

たことで、DNT 中央値は 77 分から 67 分と短縮 ( $p < 0.001$ ) し、DNT  $\leq 60$  分達成率も 26.5% から 41.3% に増加 ( $p < 0.001$ , 調整オッズ比, 2.09 : 95% CI, 1.95~2.25) し、治療症例数の増加 (急性期脳梗塞例全体の 5.7% から 8.1% へ) および転帰改善 (自宅退院率の増加, 院内死亡・症候性頭蓋内出血の減少) に帰結した<sup>6)</sup>。当院においても、診療体制の改変により DNT は平均 70 分から 55 分に短縮され (2012 年時点), TTW  $\leq 3$  時間での治療症例数は約 60% 増加している。

血管内治療は再開通効果が IV t-PA を上回るため、転帰改善効果が期待されていたが、複数の RCT で IV t-PA に優る有効性を示せなかった。その要因として、治療開始時間 (再灌流までの時間) の遅延, 不適切な症例選択, 旧来デバイスによる低再開通率, などが挙げられる<sup>7)</sup>。血管内治療においても IV t-PA 同様, 発症—再灌流時間 (onset to reperfusion time; ORT), 来院—治療開始 (穿刺) 時間 (door to puncture time; D2P) が短いほど転帰良好例が増加することが知られ, 近年, D2P  $\leq 120$  分などの目標時間枠が設定されている<sup>8)</sup>。

当院では, IV t-PA のみならず血管内治療にも直接携わる内科医の主導により, DNT 短縮と並行して血管内治療の診療体制を改変 (IV t-PA の再開通率が低い内頸動脈・中大脳動脈近位部・脳底動脈の閉塞例は IV t-PA の効果判定を待たずすみやかに血管内治療へ移行) した<sup>9)</sup>。改変前後で D2P/ORT は短縮 (D2P 中央値 143 分 vs. 115 分,  $p = 0.01$ ) し, 急性期主幹動脈閉塞例全体における血管内治療施行率は増加 (12.0% vs. 27.7%,  $p < 0.01$ ) しており, 診療体制の改変が急性期主幹動脈閉塞例全体における転帰不良例 (3 ヶ月後 mRS  $\geq 5$ ) の減少と関連する傾向にあった (調整オッズ比, 0.54 : 95% CI 0.28~1.05,  $p = 0.07$ )<sup>10)</sup>。

来院—治療開始時間 (DNT/D2P) 短縮を目指した診療体制の見直し・改善は, 急性期脳梗塞例全体の転帰を改善する上で重要なことがわかる。

## 5. おわりに

IV t-PA はエビデンスの蓄積により有効性が確立した治療であるが, 進行中の臨床試験によりさらなるブレイクスルーが期待される。DNT/D2P の短縮は現状の IV t-PA や血管内治療 (急性期血行再建療法) の有効性を高める上で重要だが, それにより急性期血行再建例の転帰が改善するのみならず, 急性期血行再建療法を享受する症例の増加を通し, 急性期脳梗塞例全体の転帰が改善される可能性がある。DNT/D2P 短縮において, 急性期脳卒中診療に主体的に携わる神経内科医の果たす役割は大きい。

謝辞: 本稿の執筆に当たり, 当院で脳血管内治療を主導される山上宏脳神経内科医長, 佐藤 徹脳神経外科医長, 本稿を御高閲いただいた豊田 一則脳血管部門長に深く謝意を表します。

※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) 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
- 2) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会, rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針改訂部会. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版. *脳卒中* 2012;34:443-480.
- 3) The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-2363.
- 4) Mardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379: 2364-2372.
- 5) Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014 Aug 5. pii: S0140-6736(14)60584-5. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- 6) Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after quality improvement initiative. *JAMA* 2014;311:1632-1640.
- 7) Goyal M, Almekhlafi M, Menon B, et al. Challenges of acute endovascular stroke trials. *Stroke* 2014;45:3116-3122.
- 8) Sacks D, Black CM, Cognard C, et al. Multisociety consensus quality improvement guidelines for intraarterial catheter-directed treatment of acute ischemic stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Neuro-Interventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:151-163.
- 9) 早川幹人. 神経疾患の血管内治療の最先端—神経内科 (医) の挑戦—. *臨床神経* 2013;53:951-955.
- 10) Yamagami H, Hayakawa M, Koga M, et al. Impact of extended IV rt-PA time window and immediate endovascular therapy on the outcome in patients with major artery occlusion (abstract). *Stroke* 2014;45:ATP4.

**Abstract****Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: past, present and future**Mikito Hayakawa, M.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

The efficacy of intravenous thrombolysis using alteplase, a recombinant tissue plasminogen activator (IV t-PA) within a 4.5-hour time window for acute ischemic stroke patients has been well established. However, a tight time window allows a minority of stroke patients to receive IV t-PA, and low recanalization rates of large intracranial artery occlusions limit the efficacy of IV t-PA. To overcome the limitations of IV t-PA, clinical trials regarding IV t-PA based on DWI-PWI mismatch or DWI-FLAIR mismatch, next-generation agents of t-PA, dose modification of alteplase, sonothrombolysis, and so on are going on worldwide. Shortening of the time of door to treatment (needle or femoral puncture) plays a very important role to enhance the efficacy of acute reperfusion therapy including IV t-PA and acute stroke endovascular therapy, and as a consequence, it could contribute to improve the entire stroke outcomes due to an increase of acute reperfusion therapy-eligible patients.

(Clin Neurol 2014;54:1197-1199)

**Key words:** acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, acute reperfusion therapy, time of door to treatment

---