

特集 変わりゆく抗血栓療法 ～血栓溶解療法・抗血小板薬・抗凝固薬～

1

脳梗塞超急性期患者への rt-PA 静注療法および 脳血管内治療の現状と問題点

出口一郎¹⁾, 棚橋紀夫²⁾

1) 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 助教
2) 埼玉医科大学国際医療センター 副院長, 神経内科・脳卒中内科 教授

2005年に、日本で発症3時間以内の脳梗塞超急性期患者に対する血栓溶解療法の治療薬として、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA) であるアルテプラゼ静注療法が認可され、今や標準的治療として定着しつつある。一方で、治療可能時間や再開通率など、rt-PA 静注療法の問題点も明らかになってきた。さらに近年では、脳血管内治療用の新たなデバイスが次々と認可され、rt-PA 適応除外例・無効例に対して脳血管内治療を中心とした post rt-PA 治療への取り組みも積極的に行なわれつつある。本章では、rt-PA 静注療法の臨床成績および問題点、また急性期脳梗塞に対する脳血管内治療の位置づけについて解説する。

はじめに

2005年10月より、日本で発症3時間以内の脳梗塞超急性期患者に対する血栓溶解療法の治療薬として、rt-PA の静注療法が認可され、日本の虚血性脳卒中診療に劇的な変貌をもたらした。現在では多施設で rt-PA 静注療法が行なわれており、本療法は今や標準的治療として定着しつつある。日本でのアルテプラゼの市販後調査では、過去の大規模試験と同様に症候性頭蓋内出血の合併は3~4%と比較的少なく、安全に投与されることが明らかになった¹⁾。しかし、超急性期脳梗塞患者では、rt-PA 静注療法の適応となる割合は数%以下と非常に少ない。これは、rt-PA 静注療法を施行できる治療開始時間 (therapeutic time window) が、日本では発症3時間以内と限定されていたためである (2012年

9月より4.5時間に改定)。さらに近年では、脳血管内治療用の新たなデバイスが次々と認可され、rt-PA 適応除外例・無効例に対して脳血管内治療を中心とした post rt-PA 治療への取り組みも積極的に行なわれつつある。本章では、rt-PA 静注療法の臨床成績および問題点について、また、急性期脳梗塞に対する脳血管内治療の位置づけについて解説する。

rt-PA 静注療法の目的

脳血管が閉塞すると、閉塞が起こった血管の支配領域の脳実質では、閉塞の中心部 (コア) にほとんど側副血行が届かず、早期に不可逆性変化を受けるが、その周囲は早期に血流が再開することにより回復する、可逆的な領域 (虚血性ペナンプラ) になっている。虚血性ペナ

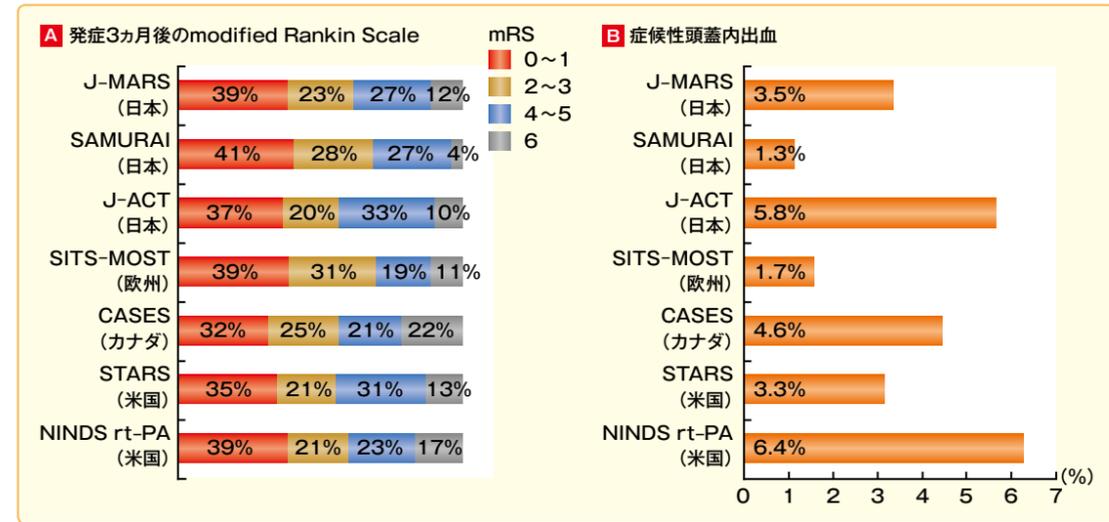


図1 rt-PA 静注療法の治療成績 (文献¹⁻⁶⁾より作成)
A: J-MARS, SAMURAI は、欧州の適応基準 (SITS-MOST) に合う患者に限った成績を示す。STARSのみ発症30日後の成績を示す。
mRS: modified Rankin Scale

ンプラの可逆性は、虚血の程度と持続時間に依存しているため、時間の経過とともに回復する可能性は低くなる。よって、脳梗塞発症後、速やかに血行を回復させ虚血性ペナンプラを救出することが重要となる。rt-PA 静注療法は、早期血流再開により虚血性ペナンプラを救出することを目的としている。ただし、血管が閉塞してから時間が経過すると、神経細胞だけでなく、血管内皮細胞などの血管を構成する細胞も不可逆的な障害を受けてしまう。この時期以降に閉塞血管の血流が再開すると、障害された血管が破綻し、出血が生じる。このため、rt-PA 静注療法では、脳梗塞発症4.5時間以内に投与することが厳守されている。

rt-PA 静注療法の治療成績

国内外の治療成績を図1に示す。日本での rt-PA 静注療法承認後2年間の市販後臨床調査研究として、The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS) が実施された¹⁾。J-MARS の目的は、一般臨床での rt-PA 投与量 0.6 mg/kg の安全性と有効性を検証するとともに、欧米での投与量 0.9 mg/kg を用いた市販後調査研究である the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)²⁾, the Standard Treatment with Alteplase

to Reverse Stroke study (STARS)³⁾, the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES)⁴⁾ などとの比較を行なうこととされた。2005年10月~2007年10月の間に国内1100施設、8313例を対象に rt-PA 静注療法が行なわれ、このうち942施設から登録された7492例で安全性解析が、さらに発症前および発症3ヵ月後の両方の modified Rankin Scale (mRS) が明らかであった4944例で有効性解析が行なわれた。結果、安全性解析における症候性頭蓋内出血の合併頻度は3.5% (36時間以内)、症候性頭蓋内出血による死亡率は0.9%であった。また、有効性解析における3ヵ月後の良好な転帰 (mRS: 0~1) の頻度は33.1%であり、欧州の適応基準 (SIST-MOST) にしたがって患者を限定すると39.0%であった。また、国内10施設共同観察研究 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA 登録研究 (600例) における治療成績では⁵⁾、1.3%に症候性頭蓋内出血の合併がみられ、33.2%には3ヵ月後に良好な転帰 (mRS: 0~1) がみられた。さらに欧州の適応基準 (SIST-MOST) にしたがって患者を限定すると、40.6%に良好な転帰が得られた。これらは欧米の報告とほぼ同等か、それ以上の成績が得られており、発症3時間以内の脳梗塞に対するアルテプラゼ 0.6 mg/kg 静注療法の有効性および安全性が示された。とくに、J-ACT⁶⁾ の症候性頭蓋内出血の発現率と比較し、