超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法

木村 和美

要 旨

遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) の脳梗塞急性期への研究は、1995 年に発表された NINDS 研究の結果を基に、1996 年に米国の Food and Drug Administration (FDA) が alteplase を承認し、その後、世界中で広く rt-PA 静注療法が行われるようになった。日本では米国における認可から 10 年遅れ臨床試験を経て、ようやく 2005 年 10 月に alteplase の使用が承認された。その後、多くの研究で発症 4.5 時間までは有効の可能性が示され、わが国でも 2012 年 9 月から発症 3 時間以内から 4.5 時間までに延長され現在に至っている。われわれは、t-PA 静注療法時に MRI を駆使した研究を行ってきた。本稿では、t-PA 治療前の DWI 所見と転帰、t-PA 治療と右左シャントの関連、M1 susceptibility vessel sign (M1 SVS) と再開通現象、早期再開通現象が見られない因子、t-PA 治療と microbleeds の意義について、われわれの行ってきた研究を中心に概説する。

(脳循環代謝 26: 177~179, 2015)

キーワード: rt-PA 静注療法, 脳梗塞急性期, MRI, 研究

はじめに

1980 年代に、血栓溶解療法は、急性心筋梗塞、急性肺梗塞、末梢動脈閉塞で研究がなされ、大規模研究にて、急性心筋梗塞患者において、ストレプトキナーゼ (SK) と遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) により心機能の改善、患者の予後を改善させると報告された。北米では、心筋梗塞患者に rt-PA が行われるようになったのと同じく、CT が普及し、1980 年代の後半まで、脳卒中に対して血栓溶解に関する報告が散見されるようになった。わが国でも、1990 年前後に、Yamaguchi T や Mori E らにより rt-PA (alteplase) の静脈内投与による血栓溶解療法の臨床試験が行われ有用性が示された。しかしながら、特許の問題で開発が中止された残念な経緯がある。1990 年代初期、いくつかのパイロット的な臨床研究が、効果、安全性、治療までの時間に関して同じような報告がなされた。

1995 年から 1996 年にかけて大規模な臨床試験が報告され、1996 年に米国の Food and Drug Administration (FDA) が alteplase を承認し、その後、世界中で広く rt-PA 静注療法が行われるようになった。日本では米国における認可から 10 年遅れ臨床試験を経て、ようやく 2005 年 10 月に発症 3 時間以内の脳梗塞患者に alteplase の使用が承認された経緯がある。その後、多くの研究で発症 4.5 時間までは有効の可能性が示唆され ECASSIII の研究よりプラセボに比べて 3~4.5 時間の alteplase 投与が有効であることが証明され、わが国でも 2012 年 9 月から発症 3 時間以内から 4.5 時間までに延長され現在に至っている。以下、われわれが報告してきた研究について概説する。

1. t-PA 治療前の DWI 所見と転帰¹⁾

t-PA 治療前の DWI 所見が、患者の転帰を予測できるか否かわかっていない。対象は、発症 3 時間以内の脳梗塞患者で、t-PA 治療前に DWI 検査を施行した、7 日目の患者転帰と DWI-ASPECTS との関係を調べた。49 人の患者が登録された。著効例は、DWI-ASPECTS5 以下の 8 例中 1 例に、DWI-ASPECTS6 以上の 41 例中 21 例にみられた ($P=0.0592$)。転帰不良は、DWI-

日本医科大学大学院医学研究科神経内科分野
〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL: 03-3822-2131 FAX: 03-5802-8193
E-mail: k-kimura@nms.ac.jp

ASPECTS5以下の8例中6例に、DWI-ASPECTS6以上の41例中2例にみられた($P<0.0001$)。多変量解析により、DWI-ASPECTS5以下が、転帰不良の独立した因子であった。以上の結果より、DWI-ASPECTS5では、t-PA治療を行っても転帰良好になる可能性が少ないので、治験などでは外すほうがよいだろう。逆に言うと、DWI-ASPECTS6以上を治験の対象とすべきである。

2. t-PA治療と右左シャントの関連²⁾

t-PAは、フィブリンリッチな血栓を薬理的溶解する。右左シャントを有する患者の血栓は、多くは深部静脈血栓症などのフィブリンリッチな血栓である。右左シャントを有する患者が、t-PA治療により著効するかどうかを調べた。t-PA治療を行った患者で、TCDにより右左シャントの有無で、著効するかどうかを調べた。46例が登録され17例で右左シャントが陽性であった。多変量解析により右左シャントのみが、著効と独立した関連因子であった。以上より、右左シャントと転帰良好例と関連がみられ、薬理的に血栓が溶解しやすいと推測される。

3. M1 susceptibility vessel sign (M1 SVS)と再開通現象³⁾

t-PA治療は、早期再開通させることが転帰を改善させる。MRI T2*にて、血栓を検出可能でM1 susceptibility vessel sign(M1 SVS)と呼ばれている。このM1 SVSが、t-PA治療が早期再開通させる否かを調べた。48例が登録された。M1 SVSは、13例(27.1%)にみられた。2群間で臨床背景に違いはみられなかった。早期再開通は、M1 SVSの患者には、1例もみられず、M1 SVSのない患者には57.1%に認めた($P=0.0007$)。MRI T2*のM1 susceptibility vessel sign(M1 SVS)は、t-PA治療が早期再開通しない強力な予測因子であることがわかった。M1 susceptibility vessel sign(M1 SVS)が存在する場合は、t-PA治療が無効である可能性が高いので、次なる治療戦略を考える必要がある。

4. 早期再開通現象がみられない因子は？⁴⁾

t-PA治療で、臨床的背景因子とMRIの所見より、早期再開通させる因子を調べることである。132例(平均76歳、63例が男性)が登録された。MRAにより37.1%に早期再開通がみられた。単変量解析により、心房細動、t-PA投与までの時間が遅いこと、血糖135

mg/dl以上、large arterial diseases、内頸動脈閉塞、M1閉塞、M1 SVSが早期再開通と非早期再開通の2群間に差がみられた。多変量解析により、M1 SVS(OR 7.157 95% 1.756–29.172)のみが、唯一、早期再開通がみられない独立した因子であった。上記論文と指示する内容となった。M1 SVSが存在する場合は、血管内治療などの次なる治療戦略を考える必要がある。

5. t-PA治療とmicrobleedsの意義⁵⁾

Microbleedsは微小脳出血の跡であり脳の細動脈の脆弱性を意味する。t-PA治療による頭蓋内出血が、最も問題となる副作用であるが、t-PA治療により新たにmicrobleedsが生じることがある。そこで、その頻度とその意義について調べた。224例が登録された。t-PA治療前にはmicrobleedsが、72例(32.1%)にみられた。t-PA治療24時間後、新たなmicrobleedsは11例(4.9%)に新たに観察できた。新たなmicrobleedsは、t-PA治療前にはmicrobleedsが存在した患者に多かった(12.5% vs. 1.3% $P=0.0008$)。新しいmicrobleedsは、症候性異所性頭蓋内出血と関連があった。以上より、t-PA治療24時間後の新たなmicrobleedsは50例に1例ほどにみられ、症候性異所性頭蓋内出血と関連がある。以上より、t-PA治療前のmicrobleeds存在は、症候性異所性頭蓋内出血を生じる可能性があるので注意が必要である。

文 献

- 1) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Inoue T, Uemura J, Aoki J: Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 39: 2388–2391, 2008
- 2) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Aoki J, Matsumoto N: The presence of a right-to-left shunt is associated with dramatic improvement after thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 40: 303–305, 2009
- 3) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Watanabe M, Iwanaga T, Aoki J: M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Stroke* 40: 3130–3132, 2009
- 4) Kimura K, Sakamoto Y, Aoki J, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T: Clinical and MRI predictors of no early recanalization within 1 hour after tissue-type plasminogen activator administration. *Stroke* 42: 3150–3155, 2011

- 5) Kimura K, Aoki J, Shibazaki K, Saji N, Uemura J, Sakamoto Y: New appearance of extraischemic microbleeds on T2*-weighted magnetic resonance imaging 24 hours after tissue-type plasminogen activator administration. Stroke 44: 2776–2781, 2013

Abstract

IV-rt-PA therapy for acute stroke

Kazumi Kimura

Department of Neurological Science, Nippon Medical School
Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

American Food and Drug Administration(FDA) approved recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA) based on the result of the NINDS study in 1996. After that, rt-PA IV therapy came to be performed widely all over the world. In Japan, use of rt-PA was approved in October, 2005. Effective possibility until onset 4.5 hours for time-window is shown in many studies and time-window was extended by 4.5 hours from September, 2012 in Japan as well as other countries. We have performed the IV-rt-PA studies based on MRI after approve of use of rt-PA. In this paper, herein, we mentioned our studies as follows, 1) DWI before the t-PA treatment and patient outcome, 2) t-PA treatment and presence of right left shunt, 3) M1 susceptibility vessel sign (M1 SVS) on T2* and early recanalization after rt-PA therapy, and 4) t-PA treatment and microbleeds on T2*.

Key words: IV-rt-PA, acute ischemic stroke, MRI, study