

遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA) 静注による脳梗塞急性期治療例の検討

杉澤 千穂 八木 宣泰 小西 高志
今井 昇 芹澤 正博 小張 昌宏
岡部 多加志

静岡赤十字病院 神経内科

要旨： 2005年10月に脳梗塞急性期に対する遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA)静注療法が承認された。そこで、当院においてrt-PA治療を施行した症例につき、その有効性と安全性を検討した。

対象は、2006年9月から2007年8月までにrt-PA静注療法を施行した脳梗塞急性期患者9例である。内訳は、男性2例、女性7例で、平均年齢74.9歳(46~92歳)であった。rt-PA静注療法適正治療指針(日本脳卒中学会)に従い、発症3時間以内で禁忌事項を持たない症例に対し、rt-PA 0.6 mg/kgを静脈内投与した。

臨床病型はアテローム血栓性脳梗塞3例、心原性脳塞栓症6例で、発症から投与までの平均時間は131.4分であった。投与前のNational Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)は平均17.4点で、3例が慎重投与とされる23点以上であった。投与24時間後のNIHSSは平均11.2点であった。1例で投与36時間以内に症候性頭蓋内出血を認めた。発症3ヵ月後のmodified Rankin Scale(mRS)は平均2.4であった。rt-PA静注療法の有効率は、投与24時間後で67%、発症3ヵ月後で33%であった。

当院で施行したrt-PA静注療法例においても、National Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)やJapan Alteplase Clinical Trial(J-ACT)等の臨床試験とほぼ同等の有効性と安全性が得られた。

Key word： rt-PA, アルテプラゼ, 血栓溶解療法, 組織プラスミノゲンアクチベータ, 梗塞急性期

I. 緒 言

脳梗塞急性期の治療においては、従来より動注法¹⁾や静注法²⁾による血栓溶解療法の可否が検討されてきた。1995年米国National Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)は、遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA)の効果をも、発症3時間以内の急性期虚血性脳卒中患者624名により検討した³⁾。その結果、アルテプラゼ0.9 mg/kg静注群ではプラセボ群に比べ、急性期脳出血の頻度は増加したものの、発症3ヵ月後の機能予後を有意に改善した。本邦におけるアルテプラゼ0.6 mg/kg静注を用いた臨床

試験(Japan Alteplase Clinical Trial, J-ACT)においても、同様の効果が確認された⁴⁾。

これらの成績を踏まえ、本邦では2005年10月に脳梗塞急性期に対するアルテプラゼを用いたrt-PA静注療法が承認された。本報告では、当院におけるrt-PA静注療法施行例について、その有効性と安全性を検討した。

II. 対象と方法

2006年9月から2007年8月までに当院においてrt-PA静注療法を行った脳梗塞急性期患者9例である。内訳は男性2例、女性7例で、平均年齢74.9±14.3歳(46~92歳)であった。いずれも、発症3

時間以内で rt-PA の使用に対する禁忌事項をもたない症例である。

rt-PA 静注法は、rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 (日本脳卒中学会) に従った。すなわち、アルテプラゼ (商品名グルトパ) を添付溶解液により溶解し、0.6 mg/kg (34.8 万国単位/kg) を、その 10% を急速静注 (1~2 分) し、残量を 1 時間で点滴静注した。

投与前 (来院時) および投与 24 時間後に National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) により神経症候を評価した。また、発症 3 ヶ月後に modified Rankin Scale (mRS) により機能予後を評価した。

rt-PA 静注法の効果の判定は、NINDS³⁾ および J-ACT 臨床試験⁴⁾ に従い、投与 24 時間後および発症 3 ヶ月後に行った。すなわち、以下の①および②を有効と判定した。

① 投与 24 時間後の NIHSS が投与前と比べ 4 点以上の改善、または NIHSS 0 点への改善。

② 発症 3 ヶ月後の mRS が 0-1 点。

また、安全性の評価は NINDS および J-ACT 臨床試験に従い、投与 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の有無により判定した。

III. 結 果

結果のまとめを表 1 に示す。対象患者の臨床病型は、アテローム血栓性脳梗塞 3 例、心原性脳塞栓症 6 例であった。発症から投与までの時間は、平均 131.4 ± 22.2 分 (98~171 分) であった。投与前 (来院時) の NIHSS は平均 17.4 点 (8~25 点) で、うち 3 例が慎重投与とされる 23 点以上であった。

投与 24 時間後の NIHSS は平均 11.2 点 (1~31 点) であった。すなわち、rt-PA 投与前後で NIHSS の点数減少 7 例、不変 1 例、増加 1 例であった (図 1)。前述の判定基準に基づく投与 24 時間後の効果判定は、有効 6 例、無効 3 例で、有効率 67% であった (表 1)。

発症 3 ヶ月後の mRS は平均 2.4 (0~5) であった。内訳は 0~1 が 33% (3 例)、2~3 が 44% (4 例)、4~5 が 22% (2 例)、死亡が 0% (0 例) であった。前述の判定基準に基づく投与 3 ヶ月後の効果判定は、有効 3 例、無効 6 例で、有効率 33% であった。発症 3 ヶ月以内の死亡例はみられなかった。

rt-PA 投与後の頭 CT では 4 例に出血性梗塞を認め、1 例 (全体の 11%) が症候性頭蓋内出血、3

例 (全体の 33%) が無症候性であった。症候性頭蓋内出血を生じたのは 84 歳女性のアテローム血栓性脳梗塞例で、投与前の NIHSS は 23 点であった。発症後 130 分で rt-PA の投与を開始したが、投与後 24 時間の NIHSS は 31 点と増悪した。投与 36 時間後の頭部 CT・MRI で左内頸動脈支配領域に広範な出血性梗塞を認めた。発症 3 ヶ月後の mRS は 5 点と予後不良であった。

表 1 症例のまとめ

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
年齢(歳)・性	85女	63女	65男	92女	84女	78女	78男	83女	46女
臨床病型	心原性	心原性	心原性	心原性	アテローム血栓性	心原性	アテローム血栓性	心原性	アテローム血栓性
発症から投与までの時間(分)	98	120	157	135	130	115	119	138	171
投与前NIHSS	13	10	21	16	23	24	17	25	8
投与24時間後NIHSS	6	1	17	16	31	8	8	7	7
出血性梗塞の有無	-	+(無症候性)	+(無症候性)	-	+(症候性)	-	-	+(無症候性)	-
3ヵ月後のmRS	3	0	3	4	5	3	1	2	1
24時間後の効果判定	有効	有効	有効	無効	無効	有効	有効	有効	無効
3ヵ月後の効果判定	無効	有効	無効	無効	無効	無効	有効	無効	有効

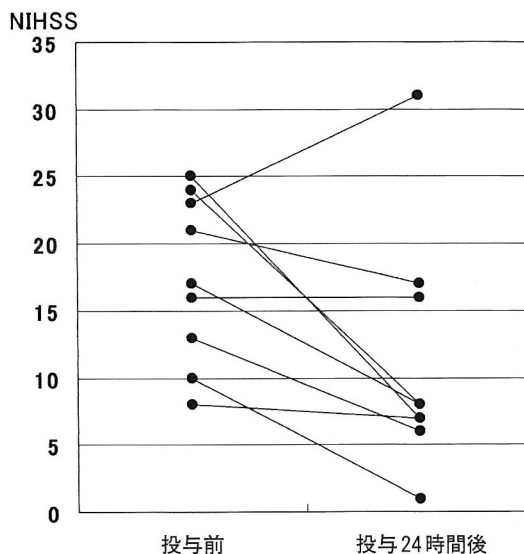


図 1 各症例の NIHSS

IV. 考 察

NINDS³⁾ と J-ACT⁴⁾ 臨床試験は、いずれも発症後 3 時間以内の脳梗塞急性期症例に対する rt-PA 静注療法の有用性を検討した報告である。前者のアルテプラゼ 0.9 mg/kg に対し後者では 0.6 mg/kg と、2/3 の使用量により同等の効果が得られており、本報告でも 0.6 mg/kg を使用した。

投与 24 時間後の有効率は自験例 67%で、NINDS 臨床試験⁹⁾の 47% (プラセボ群 39%) に比べ高率であった。しかしながら、NINDS 臨床試験においては投与 24 時間後の時点でアルテプラゼ群とプラセボ群で有意な効果の差を認めておらず、自験例の症例数も少ないことから、結果の評価には慎重を要する。

表 2 は自験例と J-ACT¹⁰⁾臨床試験を比較したものである。自験例では J-ACT と比べ、平均年齢がやや高く、女性例が多く、アテローム血栓性脳梗塞の多い傾向があった。治療開始までの時間は若干短かった。図 2 は、発症 3 ヶ月後の機能予後 (mRS) を自験例、J-ACT および NINDS 臨床試験で比較したものである。有効率 (mRS 0-1) は自験例 33%で、J-ACT 37%や NINDS 39%とほぼ同等であった。また、自験例では mRS 2-3 の割合が高く (44%)、死亡例がみられなかった点は特筆すべきと考えられる。

一方、自験例では J-ACT と比べ、アテローム血栓性脳梗塞が多いにも関わらず、無症候性頭蓋内出血の割合がやや高かった (表 2)。無症候性頭蓋内出血の割合は、頭部画像検査で微細な出血巣をどの

程度精密に診断するかにも依存する点に留意する必要がある。また、投与 36 時間以内の症候性頭蓋内出血は 11.1%で、J-ACT の 5.8%、NINDS 臨床試験の 6.4%よりも若干高率であった。これには、症例数が 9 例と少ない影響もあると思われる。症候性頭蓋内出血を来した 1 例は、頭蓋内出血の危険性が高いとされる 75 歳以上で、発症時 NIHSS が 23 点の重症例であった。rt-PA 投与には慎重を期すべきであるが、左内頸動脈の完全閉塞が疑われ、rt-PA 投与による脳血流の一部再灌流により救命し得たと考えている。

急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の最大の問題点は、その適応時間 (therapeutic time window) が発症 3 時間以内と短いことである⁹⁾。今のところ発症 6 時間以内の脳梗塞症例に対する有効性は証明されていない⁶⁾。現在、安全性の高い rt-PA 製剤の開発、脳保護薬との併用療法、脳血流画像を用いた適応症例の選択などによる therapeutic time window の拡大が検討されており、その成果に期待したい。

V. 結 語

当院で施行した発症 3 時間以内の脳梗塞急性期症例に対する rt-PA 静注療法においても、NINDS や J-ACT 臨床試験とほぼ同等の有効性と安全性が得られた。しかしながら、症例数は未だ少なく、症例の更なる蓄積を待って再検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. JAMA 1999 ; 282 : 2003-11.
- 2) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. Neurology 1992 ; 42 : 976-82.
- 3) 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 : 1581-7.
- 4) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic

表 2 自験例と J-ACT¹⁰⁾の比較

	自験例	J-ACT
症例数	9	103
年齢(歳)	75±14	71±10
女性(%)	78	38
臨床病型	アテローム血栓性脳梗塞(%)	33
	心原性脳塞栓症(%)	67
	その他(%)	0
治療開始時間(分)	131±22	151±23
無症候性頭蓋内出血(%)	33.3	25.2
症候性頭蓋内出血(%)	11.1	5.8

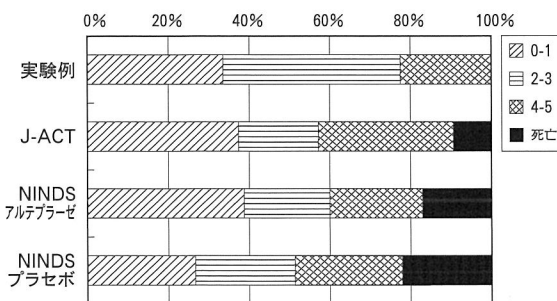


図 2 発症 3 ヶ月後の機能予後

- stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006 ; 37 : 1810-5.
- 5) 小張昌宏: ブレインアタック 2006, t-PA 時代の診断と治療: Therapeutic time window とは. *Medicina* 2006 ; 43 : 202-4.
- 6) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998 ; 352 : 1245-51.

Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) for Acute Ischemic Stroke

Chiho Sugisawa, Nobuyasu Yagi, Takasi Konishi, Noboru Imai
Masahiro Serizawa, Masahiro Kobari, Takashi Okabe

Department of Neurology, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : Purpose of the present investigation was to evaluate the efficacy and safety of the intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy on patients with acute ischemic stroke. Nine patients (2 male, 7 female; average age, 74.9 years) with cerebral infarction within 3 hours after onset were enrolled. Three patients had atherothrombotic infarction and 6 patients were diagnosed as cardioembolism. rt-PA (alteplase) 0.6 mg/kg was administered intravenously. Average time between stroke onset and the administration was 131.4 min. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) improved from the average of 17.4 points before the administration to 11.2 points at 24 hours after the injection. Average modified Rankin Scale (mRS) at three months after the onset was 2.4. Symptomatic intracranial hemorrhage occurred in one patient (11.1%) within 36 hours after the alteplase injection. There were no cases of death within three months after the stroke attack.

The efficacy of rt-PA therapy at 24 hours after the administration was 67%, and at 3 month after the onset was 33%. The results were comparable with those reported by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). It is concluded that the intravenous rt-PA treatment for acute ischemic stroke can be performed effectively and safely in the present institution.

Key word : acute ischemic stroke, cerebral infarction, alteplase, thrombolytic therapy, tissue plasminogen activator