

1. 脳梗塞急性期

1-1. 血栓溶解療法(静脈内投与)

推 奨

1. 遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA、アルテプラゼ)の静脈内投与は発症から3時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して強く推奨される(グレードA)。わが国ではアルテプラゼ0.6mg/kgの静注療法が保険適応されており、治療決定のための除外項目、慎重投与項目が定められている。また、日本脳卒中学会によりrt-PA静注療法実施施設要件が提案、推奨されている^{注1、2)}。
2. 現時点において、アルテプラゼ以外のt-PA、desmoteplase(本邦未承認)の静脈内投与は十分な科学的根拠がなく、推奨されない(グレードC2)。
3. 低用量(60,000単位/日)ウロキナーゼの点滴静脈内投与は、急性期(5日以内)の脳血栓患者の治療法として行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

注1：rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針の概要(文献1より引用、一部改変)

1. 対象症例：発症3時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害
2. 除外項目
 - ①既往歴：頭蓋内出血、3か月以内の脳梗塞(TIAは含まない)、3か月以内の重篤な頭部脊髄外傷あるいは手術、21日以内の消化管あるいは尿路出血、14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
 - ②臨床所見：痙攣、クモ膜下出血(疑)、出血の合併(頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、咯血)、頭蓋内腫瘍・脳動脈瘤・脳動静脈奇形・もやもや病、収縮期血圧 ≥ 185 mmHg、拡張期血圧 ≥ 110 mmHg
 - ③血液所見：血糖異常(< 50 mg/dL、または > 400 mg/dL)、血小板 10 万/ mm^3 以下、ワーファリン内服中でPT-INR > 1.7 、ヘパリン投与中でAPTTの延長、重篤な肝障害、急性膵炎
 - ④画像所見：CTで広汎な早期虚血性変化、CT/MRI上の圧排所見(正中構造偏位)
3. 適応を慎重に考慮すべき項目：年齢75歳以上、NIHSSスコア23以上、JCS100以上、10日以内の生検・外傷・分娩・流早産、3か月以上経過した脳梗塞、蛋白製剤アレルギー、消化管潰瘍・憩室炎・大腸炎、活動性結核、糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症、血栓溶解薬、抗血栓薬投与中、月経期間中、重篤な腎障害、コントロール不良の糖尿病、感染性心内膜炎
4. 治療の実際
 - a. 診療体制の整備：24時間画像診断、ストロークチーム、集中治療が可能な設備
 - b. インフォームドコンセント：治療開始前に、予想される効果と危険性を本人、

家族に十分説明する。

c. 投与方法：アルテプラゼ0.6mg/kg(34.8万国際単位/kg)の10%をボラス投与し(1～2分かけて)、残りを1時間で点滴静注。

d. 治療後の管理：

- ①SCUあるいはそれに準じた病棟での厳密な管理(治療後36時間以上)。
- ②収縮期血圧>180mmHg、拡張期血圧>105mmHg時には積極的降圧療法の開始。
- ③治療後24時間以内の抗血栓療法の禁止。
- ④経鼻胃管、膀胱カテーテル、動脈圧モニタカテーテルの挿入は遅らせる。
- ⑤症状増悪時には迅速な診断(CT、MRI)を行い、必要があれば可及的速やかに脳外科的処置(開頭血腫除去など)を実施する。

e. 治療開始後の神経学的評価

- ①投与開始～1時間(アルテプラゼ投与中)：15分毎
- ②1～7時間：30分毎
- ③7～24時間：1時間毎

f. 治療開始後の血圧モニタリング

- ①投与開始～2時間：15分毎
- ②2～8時間：30分毎
- ③8～24時間：1時間毎

収縮期血圧が180mmHgまたは拡張期血圧が105mmHgを超えた場合、測定回数を増やし、これ以下の血圧値を維持するため降圧療法を開始する。降圧薬の選択については、米国ではラベタロールが推奨されているが、国内では未承認のため、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会による『高血圧治療ガイドライン』の高血圧緊急症の項を参照すること。

g. 頭蓋内出血への対応

- ①血圧管理：出血の増大を防ぐために正常範囲まで下降させる。
- ②呼吸管理：呼吸・換気障害があれば、気道確保し補助呼吸を行う。
- ③脳浮腫・頭蓋内圧管理：抗脳浮腫薬を投与する。
- ④消化性潰瘍の予防：抗潰瘍薬を投与する。
- ⑤神経症候の進行性増悪がある場合には外科的処置を考慮する。

注2：rt-PA静注療法の施設基準(文献1より引用、一部改変)

1. CTまたはMRI検査が24時間実施可能であること
2. 集中治療のため、十分な人員(日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とするストローク・チーム)および設備(SCUもしくはそれに準ずる設備)を有すること
3. 脳外科的処置が迅速に行える体制が設備されていること
4. 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること

●エビデンス

発症3時間以内の脳梗塞患者に対するrt-PA(アルテプラゼ)0.9mg/kgの静脈内全身

投与方法(1時間投与)の臨床治験では、症候性頭蓋内出血の頻度を有意に増加させたものの、3か月後の死亡数に有意差はなく、転帰良好群を有意に増加させた²⁾(Ib)。1年後の有効性も同様に良好であった。また、適応至適時間拡大を目的とした、発症後3～5時間、発症6時間以内の患者を対象とした臨床治験では、アルテプラゼの有効性を証明するには至らなかった^{3,6)}(Ib)。The Cochrane stroke groupのメタアナリシスによると、発症3時間以内のrt-PA静脈内投与に比べ、3～6時間での投与では、症候性頭蓋内出血の頻度が約3倍増加した⁷⁾(Ia)。海外におけるアルテプラゼ静脈内投与の市販後臨床試験では、これまでの臨床治験と同等の有効性と安全性が確認されている⁸⁻¹⁰⁾が、プロトコール違反が多いと症候性頭蓋内出血を含めた合併症の頻度が増加するという報告もある¹¹⁾(IIa)。海外での治験のメタアナリシスでは、rt-PA静注療法が、発症4.5時間まで延長できる可能性が示唆され¹²⁾、2008年9月ヨーロッパより、発症3～4.5時間の脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の有効性と安全性を証明した臨床試験(ECASS III)が発表された¹³⁾(Ib)。

わが国では、2002年より2003年にかけて、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ静注療法のオープン試験(第Ⅲ相治験、J-ACT)が行われ、海外での臨床治験と同等の有効性と安全性が得られたこともあり¹⁴⁾、2005年10月に厚生労働省の適応拡大承認を得た。J-ACTにおいては海外で承認されている0.9mg/kgよりも少ない0.6mg/kgでの臨床試験であったため、わが国での承認投与量は0.6mg/kgとなっている。

低用量(60,000単位/日)ウロキナーゼの7日間点滴投与は、急性期(5日以内)脳血栓症患者の臨床症候(全般改善度)の改善に有効であった¹⁵⁾(Ib)。しかし、客観的評価尺度を用いた多数例での検討はなされていない。

ストレプトキナーゼの静脈内全身投与の臨床治験は、治療群で転帰不良例や死亡例が有意に多かったため、中断された¹⁶⁻¹⁹⁾。急性期脳梗塞に対するストレプトキナーゼ静脈内投与はむしろ有害である(Ia)。

海外では、新たな血栓溶解薬の臨床治験が実施されているが、現段階でアルテプラゼに優る有効性は証明されていない。rt-PA静脈内投与と他の治療(他の抗血栓薬、超音波血栓溶解、脳保護療法、局所動脈内投与)の併用による臨床治験も実施されているが、その有効性については更なる検討が必要とされる。

引用文献

- 1) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部会. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針 2005年10月. 脳卒中 2005; 27: 327-354
- 2) 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
- 3) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 1017-1025
- 4) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352: 1245-1251
- 5) Clark WM, Albers GW, for the ATLANTIS Stroke Study Investigators. The ATLANTIS rt-PA (Alteplase) Acute Stroke Trial: final results. Stroke 1999; 30: 234

- 6) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study : a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. JAMA 1999 ; 282 : 2019-2026
- 7) Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3) : CD000213
- 8) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000 ; 283 : 1145-1150
- 9) Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke : results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005 ; 172 : 1307-1312
- 10) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) : an observational study. *Lancet* 2007 ; 369 : 275-282
- 11) Glenn GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice : a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003 ; 34 : 2847-2850
- 12) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, 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
- 13) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1317-1329
- 14) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, 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
- 15) 大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一, 他. 脳血栓症におけるウロキナーゼの臨床的有用性について-Placeboを対照とした多施設群間二重盲検法による試験-. *臨床評価* 1985 ; 13 : 711-751
- 16) Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995 ; 346 : 1509-1514
- 17) Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group. *Lancet* 1995 ; 345 : 57
- 18) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration : Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. JAMA 1996 ; 276 : 961-966
- 19) The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 145-150