

脳梗塞血栓溶解療法 frontier

編著

豊田一則

国立循環器病研究センター 副院長

中外医学社

01

血栓溶解とは

▶▶▶ POINT

- 血管内での血栓形成は血管壁の抗血栓性の破綻，血流の異常滞留によって引き起こされる。
- 血栓内にはさまざまなタンパク質が含まれるが，短時間で破砕が可能なターゲットはフィブリンである。
- 血栓溶解は生体内で自然発生的に起こるが，脳細胞救済のためにはより早期に薬剤を使用した血栓溶解が必要である。
- 脳梗塞急性期の血栓溶解薬としては，長い半減期とフィブリン血栓に対する高い親和性が要求される。

A. 血栓ができあがるまで

身体の隅々まで流れている我々の血液は，健全状態では決して目詰まりしない。これは血液の線溶系システムが常に作動し，血管の破綻時以外の不必要な血栓形成を強く抑制しているためである。さらに血管の壁には，血液が付着せず滑らかに血液が流れるようにする「抗血栓性」が備わっている。また血液凝固系にも，プロテイン C (protein C: PC)，プロテイン S (protein S: PS)，アンチトロンビン (antithrombin: AT)，トロンボモジュリン (trombomodulin: TM) など凝固系が暴走しないように抑制する凝固調節因子が複数存在し，不必要な凝固系の活性化を監視・制御する絶妙なシステムを兼ね備えている。一方血管外に血液が流出した場合には，速やかに凝固系が作動して強力な増幅経路に乗って血液を固相化し血栓を形成，「瘡蓋 (かさぶた)」となって血管損傷部位を覆い止血することが求められる。この場合には線溶系の適度な制御も必要である。

外傷などによって血管が破綻すると，まず破綻部位の血管内皮の下からコラーゲンが露出する。このコラーゲンにフォン・ヴィレブランド因子 (von Willebrand factor: vWF) が結合するとその構造が変化して，通常は起こらない血小板の接着ができるようになる。vWF と血小板が接着すると血小板の活性化が起こり，コラーゲンや vWF への親和性が上昇して次々に損傷部位に凝集するようになる。血小板同士の結合にはフィブリノーゲンが架橋を作って介在し，さらに強固な血栓が成長していくことになる。この段階が一次止血である。

一次血栓が完成すると，組織因子 (tissue factor: TF=凝固第Ⅲ因子) と活性化凝固第Ⅶ因子が結合して複合体を形作ることを契機に血小板膜上で凝固系が次々と活性化されていく。活性化のプロセスを経るごとにその作用は爆発的に増幅され，Xase 複合体 (活性化第Ⅸ因子+活性化第Ⅹ因子) が第Ⅹ因子を活性化しプロトロンビナーゼ複合体 (活性化第Ⅴ因子+活性化

第X因子) となって最終的にトロンピン (第II因子) を活性化, フィブリノーゲンからフィブリン (活性化第I因子) の産生へと突き進み, より強固な血栓, 二次血栓が形成される. こうして一次血栓に二次血栓が覆い被さるように止血, 血管修復に十分な大きさの血栓の最終型が出来上がるのである¹⁾.

しかしながら, 何らかの原因でこの凝固・線溶の絶妙なバランスが崩れると血管の破綻がなくても, 血管内に病的な血栓が形成されてしまう. 後述する線溶系の病的な機能低下は起こりにくいので, もっぱら凝固系の機能亢進が血栓形成の引き金となる.

凝固系の機能亢進の引き金になるのは, 大きく2つの要因が想定される. 1つは血管壁の動脈硬化が進行し内膜に備わっている「抗血栓性」が低下した場合, もう1つは血流速度が許容範囲を超えて加速または減速した場合である. 前者には動脈壁にプラークの破綻や粥状硬化病変が含まれ, 後者は動脈狭窄病変で流速が加速し乱流を形成したり, 静脈でのうっ滞で減速した場合に発生すると考えられる. 血流の速い動脈環境では, 主に血小板の活性化が血栓形成の初期段階として重要である. 一方, 静脈環境での血流うっ滞の場合には血液内の第VII因子と組織因子を主体とした自発的な凝固カスケードの賦活から血栓形成が始まると考えられ, 血小板の関与は限定的である. 一般的に流速の速い動脈環境下で形成される血栓は絶えず強い圧力に抗いながら血栓の離断と血小板の凝集を繰り返して強固な小型のフィブリン主体の血栓 (白色血栓) が形作られるのに対して, 静脈環境下では緩いフィブリン網が崩れることなく赤血球などを取り込んで成長し柔らかい大型の血栓 (赤色血栓) が形成されることが多い. つまり動脈系の血栓形成では一次血栓が強固な基盤を形成した上に二次血栓が上乘せされているのに対して, 静脈系の血栓では一次血栓は脇役で二次血栓が大部分を占める血栓であると言える.

我々が一般的に用いている抗血小板薬や抗凝固薬は, これら血栓形成に向かう過程をさまざまな機序で抑制することによって最終的に血栓が形成されるのを阻止する作用を持つ血栓予防薬の位置付けとなる. 他方, 一度形成された血栓を崩していく線溶作用は純粹には持ち合わせていないことには注意が必要で, 暴走した凝固機能を抑制することによって生体内の線溶システムを援護し結果として生体自力での血栓溶解を促進していると解釈すべきである. したがって必要以上に強力に凝固能を抑制しても既存の血栓の溶解には直接寄与せず止血機構の過剰抑制をきたす可能性が高い. 血小板の関与の少ない赤色血栓に抗血小板薬を投与してもその効果が見られないことは前述の機序から容易に想定できるし, いくら抗凝固薬を増量してもすでに形成された血栓を縮小できるとは限らない. 凝固機能は正常化させる以上の効能は期待できないとも言えるのである.

B. 血栓溶解のメカニズム

一旦完成した血栓はどのような構造になっているのであろうか? 前述したように血栓形成のトリガーは血小板, 凝固因子と環境によって異なるものの, 最終的には凝固系がポジティブフィードバックをかけつつ強く活性化されることによって凝固系の最終段階でプロトロンピンからトロンピン形成を経て, トロンピンによりフィブリノーゲンからフィブリンが持続的に産生され, 安定したフィブリン網が形成されることによって二次血栓が徐々に固形化し完成する

04

静注血栓溶解の適応拡大

POINT

- エビデンスの蓄積と実臨床に即した適正治療指針の段階的な改訂が行われた。
- 2012年に適応時間が発症3時間以内から4.5時間以内へと拡大された。
- 2019年に頭部MRIによるDWI/FLAIRミスマッチによる推奨事項が加わった。
- 2023年に抗アミロイド抗体治療薬投与中患者に対する慎重な適応の検討が加わった。

はじめに

米国では1996年に、アルテプラゼ(遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ; recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) 0.9 mg/kgを用いた静注血栓溶解療法が承認された。日本では、Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)の結果を踏まえ、2005年10月よりアルテプラゼ0.6 mg/kgを用いた静注血栓溶解療法が承認されている。導入当初は発症3時間以内が適応であったが、その後のエビデンスの蓄積により適応時間が発症4.5時間以内へと拡大された。さらに、発症時刻不明例や起床時発症脳梗塞(wake-up stroke)においては、MRIにおけるFLAIRと拡散強調画像(DWI)のミスマッチを指標とした画像的評価により、静注血栓溶解療法の適応が可能となっている。

本稿では、これまでの静注血栓溶解療法の適応拡大の経緯と現状について概説する。

A. 米国から9年遅れたわが国の静注血栓溶解療法

1995年に報告されたNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS) t-PA試験¹⁾の結果を受け、米国では1996年よりアルテプラゼ0.9 mg/kgを用いた静注血栓溶解療法が承認された。同試験では、症候性頭蓋内出血の頻度はプラセボ群と比較して有意に高かった(6.4% vs. 0.6%)ものの、90日後のmRS 0-1の割合は有意に高く(39% vs. 26%)、死亡率の増加は認められなかった(17% vs. 21%)¹⁾。これを契機に、米国をはじめ多くの国々で、発症3時間以内にアルテプラゼを投与可能とする救急搬送および医療体制の整備が進められた。

日本では、アルテプラゼ0.6 mg/kgを用い、発症3時間以内の脳梗塞患者を対象とした単群試験であるJapan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)が実施された。その結果、NINDS試験と同等の有効性と安全性が確認され、2005年10月よりアルテプラゼ0.6 mg/kgによるIV rt-PA療法が承認された。承認と同時に「rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針」

が策定され、適応外項目および慎重投与項目が明記された【表1】。適応外項目に1つでも該当する場合は投与を行わず、慎重投与項目に該当する場合には、症例ごとに適応の可否を慎重に判断することとされた。

B. 発症（最終健常確認時刻）から3時間以内から4.5時間以内への治療可能時間の延長

2008年に報告されたEuropean Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) 試験²⁾により、発症4.5時間以内の脳梗塞患者に対するアルテプララーゼ0.9 mg/kgによる静注血栓溶解療法の有効性が示された。これを受けて、わが国でも2012年8月にアルテプララーゼ0.6 mg/kgを用いた治療の適応時間が、従来の発症3時間以内から4.5時間以内へと拡大され、保険適用となった。

この適応拡大に加え、国内外でのエビデンスの蓄積、使用経験の増加、新規薬剤や治療機器の承認に対応するため、「rt-PA（アルテプララーゼ）静注療法適正治療指針」は第二版へと改訂された³⁾。初版（2005年）は、国内での使用経験が乏しい状況下での安全性重視の内容であったが、第二版では臨床現場での十分な実績と新たな科学的根拠を反映した内容となっている。

C. 適正治療指針第二版における推奨項目の見直し

rt-PA（アルテプララーゼ）静注療法適正治療指針第二版³⁾において見直された主な推奨項目を【表1】に示す。

初版では「3カ月以内の脳梗塞」が禁忌とされていたが、第二版ではこれが「1カ月以内の脳梗塞」に変更された。ただし、出血性変化がCT上で高吸収域として残存している場合には、1カ月を超えていても適応外（禁忌）となる。また、初版では記載がなかった「急性大動脈解離」が新たに適応外（禁忌）に追加され、「胸部大動脈瘤」および「3カ月以内の心筋梗塞」は慎重投与項目とされた。

2011年より使用可能となった直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）への対応として、抗凝固療法中または凝固異常症のある患者において、PT-INR>1.7、またはaPTTが前値の1.5倍（目安として約40秒）を超える場合は、適応外（禁忌）とされた。抗血栓療法中（特に経口抗凝固薬使用中）の症例は、慎重投与項目とされている。

画像所見については、初版では「広汎な早期虚血性変化」がCT所見に基づく禁忌であったが、第二版ではMRI所見も加味され、「CTまたはMRIで広汎な早期虚血性変化」が適応外（禁忌）となった。

年齢については、初版で慎重投与項目とされていた「75歳以上」が「81歳以上」に引き上げられた。神経学的重症度に関しては、NIHSS \geq 23が慎重投与であったところ、第二版では「NIHSS \geq 26」に変更された。JCS \geq 100は慎重投与項目から除外された。

「軽症例」あるいは「急速に改善し軽症化した症例」は、初版では確認事項として言及されていたが、第二版では慎重投与項目として明記された。初版で禁忌とされていた痙攣については、

05

機械的血栓回収療法と rt-PA 静注療法の併用の変遷

POINT

- 機械的血栓回収療法 (MT) 時に rt-PA 併用は必要か？
- MT 時に rt-PA 併用の有無では、患者転帰は大きく変わらない。
- MT 時に発症 140 分までの rt-PA 投与は患者転帰を改善させる。

はじめに

脳梗塞急性期の脳主幹動脈閉塞に対するエビデンスのある治療は、rt-PA 静注療法と機械的血栓回収療法である。rt-PA 静注療法は、わが国では 2005 年に認可され、すでに脳梗塞の標準治療である。その後登場した機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy: MT) は、2015 年にエビデンスが明らかとなり、現在の主要な治療法であり治療件数も毎年増加している。特に、MT 療法により患者の転帰は大きく変わった。本論では、我々の行った SKIP 研究を中心に rt-PA 静注療法と MT 療法の併用の変遷について述べる。

A. 機械的血栓回収療法に rt-PA 併用療法の必要性に関する背景

発症 6 時間以内の急性脳主幹動脈閉塞 (内頸動脈および中大脳動脈 M1 部の閉塞) に対しては、rt-PA (遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ: recombinant tissue-type plasminogen activator) の適応がある患者に rt-PA を投与し、その後に MT 療法を実施することが、現行の脳卒中治療ガイドラインにおいて推奨度 A で強く推奨されている。この推奨は、5 研究の無作為化比較試験 (RCT) を統合解析した HERMES 研究に基づいている¹⁾。同研究において、MT 療法は、対照群と比較して 90 日時点での障害レベルを有意に軽減した (調整共線的オッズ比 2.49, 95%信頼区間 1.76~3.53, $p < 0.0001$)。1 名の患者において、mRS による障害レベルを少なくとも 1 レベル軽減するために必要な MT 治療数は NNT が 2.6 であった。これにより、「rt-PA 投与後に MT 治療が、急性主幹動脈閉塞に対する標準治療として確立された。しかしながら、患者が来院後すぐに MT を実施できる施設においては、rt-PA をあえて投与する必要があるのかという疑問が臨床的に提起される。以下に私の考えるその背景を概説する。まず、HERMES 研究に含まれた 5 つの RCT はいずれも「rt-PA 単独群」vs. 「rt-PA 投与後に MT を施行した群」の比較であり、「MT 単独療法」vs. 「rt-PA 単独」あるいは「MT 単独」vs. 「rt-PA+MT」の直接比較は行われていない。特に、「rt-PA 単独療法」と「MT 単独療法」との比較は、急性脳主幹動脈閉塞において rt-PA 単独療法と比べて MT が

明らかに高い再灌流率を示すことから、倫理的観点より RCT の実施は困難であるとされている。一方で、「rt-PA+MT」vs.「MT 単独療法」という比較に関しては、現在に至るまで明確な前向き試験によるエビデンスが乏しく、特に MT を迅速に施行できる施設においては、rt-PA 併用の有効性と必要性が国際的にも注目される課題となってきた。

筆者らは、当初より「MT において、必ずしも rt-PA 投与は必要ないのではないか」という臨床的仮説を有していた。その根拠の一つとして、筆者らは rt-PA 投与前および投与 1 時間後の再開通率を MRA により評価した研究を実施した。その結果、内頸動脈閉塞では 1 時間後の再開通率は 4.5%、中大脳動脈閉塞では 19.5%と低く、rt-PA 単独では主幹動脈閉塞の再開通はほとんど期待できないことが明らかであった²⁾。さらに、MRI の T2*強調画像において中大脳動脈起始部に SVS (susceptibility vessel sign) を認めた症例では、rt-PA 後の再開通例は皆無であり³⁾、良好転帰例も確認されなかった⁴⁾。この結果は、rt-PA が有効に作用しにくい症例が存在することを示唆するものである。

加えて、rt-PA 投与には以下のような懸念点が存在する。

rt-PA の投与することにより、

- ①MT 開始の遅延要因となり得る
- ②症候性および無症候性頭蓋内出血リスクの増加
- ③穿刺部位からの出血など、出血性合併症の増加
- ④費用面および医療スタッフへの負荷（薬剤調製・投与管理）

これらを踏まえ、rt-PA 投与の必然性に対しては、以前より再検討の余地があると思っていた。HERMES 研究が報告されて以降、本テーマに関する報告は多くみられるようになったが、その多くの研究は後ろ向き観察研究であり、いずれの論文も最終的には「この問題の検証には前向き RCT が必要である」と結論づけられていた。この議論は、2017 年にアメリカで開催された世界脳卒中学会 (International Stroke Conference) においても、急性主幹動脈閉塞における治療最適化の鍵となる課題のひとつとして重要な論点として取り上げられた。

B. SKIP 研究:「脳梗塞超急性期における血管内治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験」

本研究は、「脳梗塞超急性期における血管内治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 (SKIP 試験)」である⁵⁾。主任研究者は、日本医科大学脳神経内科の木村和美および筑波大学脳神経外科の松丸裕司教授が務めた。本試験の目的は、rt-PA 投与の適応がある脳主幹動脈閉塞患者に対し、MT 単独療法が、MT に rt-PA 併用療法と比較して臨床転帰における非劣性を示すかどうかを検証することである。

方法としては、多施設共同、オープンラベル、ランダム化比較試験 (RCT) として実施され、関東を中心とした 20 施設が参加した。主な適格基準は以下のとおりである。

- ①rt-PA 投与の適応があること
- ②年齢 18~85 歳
- ③発症前 modified Rankin Scale (mRS) スコア 2 以下

09

国内でのテネクテプラーゼ承認を目指して

POINT

- わが国にはテネクテプラーゼを取り扱う企業がなく、薬事承認のため医師主導試験が必要と考えた。
- T-FLAVOR 試験は、わが国でのテネクテプラーゼを用いた唯一の試験であり、テネクテプラーゼとアルテプラーゼ 0.6 mg/kg を比較する世界初の試験となる。
- 2025年度に試験を終了させて結果公表を行い、早期の国内テネクテプラーゼ承認を目指す。

はじめに: 新たな血栓溶解薬の必要性

ここまでの各章の解説で、静注血栓溶解療法が急性期脳梗塞の標準治療であること、治療適応を有する患者に原則として必須であること、しかしながら現行薬アルテプラーゼの効果には限りがあることを、ご理解いただけたと思う。新たな血栓溶解薬が求められている。では、どのような薬が必要だろうか。

まずアルテプラーゼを超える有効性が求められる。アルテプラーゼは米国で初めて臨床使用されてから約 30 年、動物実験論文が公表されてから約 70 年を過ぎた古典的薬剤であり^{1,2)}、おのずと有効性に限界がある。とくに主幹動脈閉塞型脳梗塞患者の再開通率が低いことが報告されている³⁾。これを打破する効果の高い薬が待たれる。同様に重要なのが、安全性である。血栓溶解薬は必然的に出血を惹起し易く、とくに脳梗塞発症直後の投与では頭蓋内出血の危険が高まる。フィブリン親和性が高い薬剤ほど線溶効率が高まり、有効性に加えて安全性も優れる可能性がある。使用の簡便性も重要である。画像診断からカテ室に搬入し血栓回収療法へと進む迅速な流れ、血栓溶解療法のみ可能な施設からより高度な施設へ救急車やヘリコプターへ運ぶ流れに、「1 時間の点滴」を要するアルテプラーゼ治療は噛み合わない。このような要求を満たす薬は存在するか。

多くの薬が開発され、実用化されずに消えた。たとえばデスマテプラーゼは、南米吸血コウモリの唾液腺成分から開発された遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティバター (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) で、フィブリン親和性が相対的に高く、単回ボラス投与が可能であった。偽薬を対照に発症後 3~9 時間の脳梗塞患者を対象とした無作為化比較試験が、国内での DIAS-J 試験を含めて世界で行われた⁴⁾。DIAS-J は少数例の試験で、実薬群の安全性を示すことが出来たが、大型第Ⅲ相試験で有効性を証明できなかった⁵⁾。同じようにフィブリン親和性が相対的に高く、単回ボラス投与が可能な rt-PA として、テネクテプラーゼが注目されてきた。テネクテプラーゼは遺伝子組み換え技術によって