

治療可能時間の延長と治療効果の飛躍的改善を目指した 脳血行再開療法の開発

国立循環器病研究センター
峰松 一夫

1995年、発症3時間以内の超急性期脳梗塞患者に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)、アルテプラゼ (alteplase) の有効性が、北米での多施設共同試験で証明された。同年、超急性期脳虚血病変の検出力に優れる拡散強調画像 (diffusion-weighted image, DWI) も、ヒトへの臨床応用が可能となった。これらは、世界の脳卒中診療現場に革命的变化をもたらし、今や脳梗塞超急性期診療に不可欠の技術となっている。わが国では、1990年代後半に DWI が臨床現場に普及し、rt-PA 静注療法は2005年10月に国内承認された。

今年度美原賞受賞者の峰松は、1980年代後半以降、脳梗塞急性期病態に関する実験的、臨床的研究を重ね、脳動脈閉塞の早期自然再開通が臨床症候の劇的な改善と転帰好転をもたらすことを示した (Spectacular Shrinking Deficit, 文献1)。虚血性ペナンプラの本態とされる spreading depression (SD) が、霊長類脳虚血モデルにおいても発生していることを、世界で初めて証明した (文献2)。DWI を用いて血行再開療法、脳保護療法の効果を評価するという世界最先端の実験を行った (文献3~7)。これらの成果は、今日の超急性期画像診断・治療の理論的根拠として評価されている。

また、rt-PA 静注療法の国内承認に係る治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)、日本脳卒中学会適正治療指針策定、各種の市販後臨床試験・調査などにおいて、常に中心的役割を果たしてきた (文献8~15)。脳卒中ユニット、脳卒中診療インディケータ、抗血小板療法と脳出血、脳動脈解離、TIA 等に関する国内多施設共同調査・研究を主導した (文献16~22)。

rt-PA 静注療法には、発症3時間以内 (海外では一部4.5時間以内) という時間的制限を含む禁忌事項、注意事項が多い。一方で、内頸動脈閉塞や中大脳動脈近位部閉塞では再開通率が低く、転帰も不良といった限界も指摘されている。

本研究では、既に入手済の rt-PA 静注療法の国内市販後データ (国立循環器病研究センター実施例220例、多施設共同登録研究 SAMURAI Study 600例、全国市販後調査 J-MARS 7,500例) を詳細に解析し、その成果を基に、現行の適正治療指針の抜本的改訂を行う。治療可能時間延長、24時間以内の抗血栓療法併用、DWI 等の MRI 所見による適応症例選択、脳保護薬併用

療法などの意義を明確にするための臨床試験を企画し、東京慈恵会医科大学古幡研究室と共同開発中の経頭蓋低周波超音波併用血栓溶解装置を用いた臨床試験に取り組む(スーパー特区指定課題)。従来の rt-PA 静注療法と国内承認されたばかりの血栓回収装置 Merci との住み分け、あるいは併用に関する大規模調査研究を開始する。血管内治療併用血栓溶解療法に関する Interventional Management of Stroke Trial III (IMS III、米国 NIH 支援試験)とは、既に研究協力関係にあり、プロトコルを共通化した国内多施設臨床試験を日本側研究代表者として取り組みたい。

以上により、急性期脳梗塞に対するオーダーメイド血行再開療法を開発し、治療可能時間の延長と治療効果の飛躍的改善とを目指すこととする。

文 献

1. Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T: Spectacular shrinking deficit: Rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology*, 42: 157-162, 1992.
2. Yokota C, Kuge Y, Hasegawa Y, ... Minematsu K: Unique profile of spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 22: 835-842, 2002.
3. Minematsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, et al: Diffusion weighted magnetic resonance imaging: Rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*, 42: 235-240, 1992
4. Fisher M, Sotak CH, Minematsu K, Li L: New magnetic resonance techniques for evaluating cerebrovascular disease. *Ann Neurol*, 32: 115-122, 1992
5. Minematsu K, Li L, Sotak CH, et al: Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke*, 23: 1304-1311, 1992
6. Minematsu K, Fisher M, Li L, et al: Effects of a novel NMDA antagonist on experimental stroke rapidly and quantitatively assessed by diffusion weighted MRI. *Neurology*, 43: 397-403, 1993
7. Minematsu K, Fisher M, Li L, Sotak CH: Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging studies to evaluate a noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist and reperfusion in experimental stroke in rats. *Stroke*, 24: 2074-2081, 1993
8. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al.: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*, 37:1810-1815, 2006.

9. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al.: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*, 38: 2633-2639, 2007.
10. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcome in middle cerebral artery occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*, 41: 461-465, 2010.
11. Nakashima T, Toyoda K, Koga M, ... Minematsu K: Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *Int J Stroke*, 4:425-431, 2009.
12. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, ... Minematsu K, for the Stroke Acute Management with urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators: Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients. General outcome and prognostic factors from the SAMURAI Register. *Stroke*, 40:3591-3595, 2009.
13. Nezu T, Koga M, Kimura K, ... Minematsu K, Toyoda K: Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA. SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*, 75:555-561, 2010.
14. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice. The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*, 41: 1984-1989, 2010.
15. Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, et al: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients. Exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke*, 41:2828-2833, 2010.
16. Ogata J, Yutani C, Otsubo R, ... Minematsu K: Heart and vessel pathology underlying brain infarction in 142 stroke patients. *Ann Neurol*, 63: 770-781, 2008.
17. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, ... Minematsu K: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. *Stroke*, 39: 1740-1745, 2008.
18. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, ... Minematsu K, on behalf of The Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke*, 41: 1440-1444, 2010.
19. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, ..., Minematsu K: Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*, 64: 547-554, 2008.

20. Sato S, Uehara T, Toyoda K, ..., Minematsu K, the Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study Group: Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. *Stroke*, 40: 30-34, 2009.
21. Sato S, Toyoda K, Matsuoka H, ... Minematsu K: Isolated anterior cerebral artery infarction: Dissection as an etiological mechanism. *Cerebrovasc Dis*, 29:170-177, 2010.
22. Nakajima M, Hirano T, Naritomi H, Minematsu K: Symptom progression or fluctuation in transient ischemic attack patients predicts subsequent stroke. *Cerebrovasc Dis*, 29:221-227, 2010.