

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

発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓症に対するウロキナーゼ  
動注局所線溶療法無作為比較臨床試験

Akira Ogawa, MD; Etsuro Mori, MD; Kazuo Minematsu, MD; Waro Taki, MD;  
Akira Takahashi, MD; Shigeru Nemoto, MD; Susumu Miyamoto, MD;  
Makoto Sasaki, MD; Takashi Inoue, MD;  
for The MELT Japan Study Group

浜松医科大学医学部附属病院 放射線部 竹井 泰孝

【背景および目的】

The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan は、発症 6 時間以内の超急性期脳梗塞に対するウロキナーゼ動注による局所線溶療法の臨床的有用性と安全性を評価した。

【方法】

発症 6 時間以内の虚血性脳卒中の症状を呈し、脳血管造影にて中大脳動脈の M1 もしくは M2 領域の閉塞を認めた患者に対し、ウロキナーゼ療法を行う群 (UK) と対照群とを無作為に割り付けた。臨床的アウトカムとして後遺症の重篤度を示す指標 (modified Rankin Scale: mRS)、脳卒中重症度スケール (National Institutes of Health Stroke Scale: NIHSS)、日常動作評価指標 (Barthel Index) を用いて評価した。

【結果】

遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ (rtPA) の静注療法が国内で認可されたことにより、安全監視委員会 (Independent Monitoring Committee: IMC) より試験中止が勧告された。総数 114 例の患者を 57 例ずつの 2 群に無作為割り付けが行われ、2 群間の患者背景も比較可能であった。主要アウトカムとして 90 日後の mRS が 0~2 の予後良好例では UK 群 49.1%、対照群 38.6% (オッズ比: 1.54、95%信頼区間: 0.73~3.23) とやや良い結果となっていたが、P 値が 0.345 と明らかな有意差は認められなかった。しかしながら副次的アウトカムとして事前に決めていた 90 日後の mRS が 0~1 の予後超良好例では UK 群 42.1%、対照群 22.8% (P=0.045、オッズ比: 2.46、95%信頼区間: 1.09~5.54) と有意差が認められ、90 日後の NIHSS が 0 もしくは 1 の患者においても UK 群と対照群と間で有意差が認められた (P=0.017)。また 90 日後の累積死亡率は UK 群 5.3%、対照群 3.5% (P=1.000) であり、24 時間以内の脳内出血発症はそれぞれ 9%、2%であった。

【結語】

本スタディは tPA の認可によって中止されたため、統計学的検討に必要とされる 1 次アウトカム数に達しなかった。しかしながら 2 次アウトカムで局所動注線溶療法によって予後超良好例の増加が見

込めることが示唆された。(Stroke. 2007;38:2633-2639.)

**Key Words:** acute · local fibrinolysis · middle cerebral artery · stroke · urokinase

#### 【本文】

中大脳動脈塞栓症に伴う脳梗塞は患者の死亡、あるいは重篤な神経学的麻痺を残すなどの転機となる、臨床的に最も重篤とされる脳卒中の一つである。

経静脈的血栓溶解療法は主幹動脈塞栓にはあまり効果的でないかも知れない。経動脈的血管内治療は脳血管診断学に裏付けされた理論的優位性と、梗塞責任動脈の高い再還流率を兼ね備えている。線溶薬の動脈内直接投与は静脈内投与に比べ、多くの症状を呈している脳動脈閉塞の再還流により効果的であったとの報告もある。遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ(rtPA)の経静脈、ならびに経動脈投与の複合治療は、急性期の脳動脈虚血症を呈する患者に有効との報告もある。管理されていない幾つかの症例検討で急性期脳虚血に対する動脈内局所線溶療法の有用性が報告され、発症6時間以内の中大脳動脈(Middle Cerebral Artery: MCA)閉塞による急性期脳梗塞に対する経動脈線溶療法の有用性を実証するため、コントロールされたランダム化比較試験として the Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II 試験となった。PROACT II は他施設共同ランダム化比較試験であり、MCA 閉塞を原因とする発症6時間以内の急性期脳梗塞として総数180例の患者に対して無作為割り当てが行われた。データの1次分析によって登録患者の40%に線溶療法が行われ、そのうち25%の患者のmodified Rankin Scale (mRS)が2もしくはそれ以下になることが証明された(P=0.04)。

本邦においても発症6時間以内の脳動脈塞栓症による急性期脳梗塞患者に対して、rtPA (alteplase) の静脈投与の有用性を評価するためのランダム化比較試験が計画されたが、alteplaseの特許権の問題で中止となった。臨床的有用性を証明したエビデンスに基づいて発症3時間以内の急性期脳梗塞患者に対する治療法としてrt-PAの静脈内投与が認可された2005年10月まで、日本には線溶療法に対する治療指針は存在しなかった。

2002年1月に、我々は発症6時間以内のMCA塞栓の症状を呈する患者に対するウロキナーゼ(UK)の動脈内投与の安全性と有効性を評価するための他施設共同ランダム化比較試験:MC Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japanを立ち上げた。MELT Japanは厚生労働省の補助のもと、線溶療法としてのウロキナーゼの単独動脈内投与が認められた臨床試験であった。虚血性脳梗塞に対するrtPAの静脈内投与が認可された2005年10月、安全監視委員会(Independent Monitoring Committee: IMC)より倫理的、科学的理由から本試験の中止を勧告され、rt-PA認可日より本臨床試験への新規患者登録を中止した。我々は志半ばで中止した本臨床試験の結果をここに報告する。

#### 【検討対象および方法】

MELT Japanは2002年1月から2005年10月まで日本国内の57施設において、医薬品の臨床試験の実施基準(Good Clinical Practice: GCP)に基づいた他施設共同ランダム化比較臨床試験であり、試験プロトコルは治験審査委員会(Institutional Review Boards: IRB)によって承認された。また臨床試験の安全性はIMCによって管理された。

#### 【臨床試験の選択および除外基準】

本臨床試験の採用基準として、①MCA領域の神経学的所見を示し、無作為化が可能な新規病変で、発症から6時間以内に線溶療法が開始可能なもの、②NIHSSが5以上(治療開始までに急速に症状が改善したものは除く)、③初期のCTでまったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化(島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認めるもので、CT撮影後2時間以内に線溶療法を開始できる患者、④年齢は20歳から75歳である。

また除外基準として①昏睡状態、②NIHSSが23点以上、③発症時にけいれんを認めた患者、④発症

前より modified Rankin Scale (mRS)が3以上に相当する障害があった患者、⑤脂肪塞栓や心内膜炎が疑われるもの、⑥他の診断手技や血管造影による合併症によるものである。また以下の除外基準によって出血による合併症がハイリスクである患者も除外した。①血小板100,000/mm<sup>3</sup>以下の患者、②48時間以内にヘパリンが投与され、APTTが延長(施設基準値の上限を超えるか、もしくは投与前値の1.5倍以上)している患者、③ワーファリンが投与され、INRが1.7以上の患者、④すでに他の線溶解剤やオザグレ、アルガトロバン、ウロキナーゼ等が投与されている患者、⑤30日以内に分娩や手術を受けた患者、⑥以前に脳内出血や重篤な頭部外傷の既往がある患者、⑦30日以内に頭部以外に重篤な外傷を受けた患者、⑧消化管出血の既往のある患者、⑨圧迫困難な動脈穿刺または腰痛穿刺の既往がある患者、⑩3ヶ月以内に脳卒中(一過性脳虚血は除外)の既往のある患者、⑪脳腫瘍の患者、⑫血圧を180/100にコントロールするために持続的な降圧剤静注が必要な高血圧患者。またCTの除外基準として、①頭蓋内出血、②頭蓋内腫瘍の存在、③動脈瘤、動静脈奇形、静脈血栓症の存在が疑われる患者を除外した。

選択基準に合致した患者はインターネットを通じて中央のランダム化センターへ仮登録を行った。患者、もしくは患者が失語、もしくは鎮静されていた場合にはその家族に対してインフォームド・コンセントを行った後、麻痺側の頸動脈に対して診断目的の脳血管撮影を行った。血管撮影所見による選択基準はMCAがM1もしくはM2レベルで完全閉塞していないことであり、除外基準はMCA以外の動脈に閉塞が疑われる症例、もやもや血管や動脈解離、高度狭窄が閉塞動脈の中核側に疑われる症例、そして脳動脈瘤が疑われる症例である。選択基準に合致した患者はインターネットを通じて中央ランダム化センターに本登録され、ウロキナーゼ投与群(UK群)あるいは一般的な脳梗塞治療(対照群)のいずれかに無作為に割り付けられた。なお無作為割り付けは診察、CT、脳血管撮影のすべてが終了し、結果が得られた後に行った。

#### 【血管内治療】

診断目的の脳血管撮影へのインフォームド・コンセントが得られ次第、直ちに血管造影を施行した。まずシース挿入前にヘパリン5,000単位を静注した。次にカテ先が単孔タイプのマイクロカテーテルで凝血塊内を通過させ、カテ先を血栓の末梢側に留置した。仮にマイクロカテーテルが凝血塊を通過できなかった場合、凝血塊存在部もしくはM1から局所線溶療法を行うこととし、凝血塊のある位置から中核側では局所線溶療法は行わないこととした。ただしガイドワイヤーによる凝血塊破碎に限って行うこととし、他の機械的な凝血塊除去術は行わない。CTは最大でも2時間を超えない間に再度撮影を行う。2回目のCTで全く変化を見られないか、軽微な初期虚血変化が認められた患者のみ、次のステップに進むこととした。UK120,000単位を5分以上かけて動脈内投与を行い、総量が600,000単位に達するか、投与を開始して2時間が経過するか、閉塞血管が完全に再開通するまで繰り返し投与を行った。UKの投与量は以前に行われた虚血性脳卒中に対するUK動注局所線溶療法の臨床試験で決定された投与量、さらに研究者間でコンセンサスが得られている量を基にして決定した。様々なUK投与量を用いた検討もあるが、予後良好から予後不良となった患者に用いられた平均UK量は555,000単位から789,000単位の間であったが、1,000,000単位を超えるUK投与量は、出血による合併症の発生リスクを増大させることになる。

対照群に対しては何ら特別な治療は行わなかったが、明らかな脳圧亢進を起こしている患者に対しては高浸透利尿薬が用いられた。また線溶薬剤の静脈投与はUK群、対照群ともに認めていない。なお線溶療法開始から24時間経過したUK群に対してヘパリンやワルファリン、アスピリン、チクロピジンなどの抗凝固療法を除き、すべての患者に他の一般的な治療やリハビリテーションが施行された。

#### 【評価法】

UK群のすべての患者に対し、UK投与後の血管再開通の評価のための脳血管撮影が施行された。撮影されたすべての血管造影画像は臨床情報を知らされていない画像診断中央評価委員会によって①血管の再開通なし、②病変部の再開通が50%未満、③病変部の再開通が50%もしくはそれ以上、④完全再

開通の4つの治療効果に分類して結果が評価された。また対照群は経過観察のための脳血管撮影は施行しなかった。

臨床的アウトカムは治療後7日、30日、90日のNIHSS、mRS、Barthel Indexと共に治療結果分類を知らない医師によって評価された。評価を行う医師は患者の診察結果から評価されたアウトカムを知らされていない。

経過観察のCT撮影は脳卒中発症後の24時間後、7日後、90日後に予定した。徴候性の脳内出血は明らかな神経症状の出現、もしくは最新のNIHSSが4以上増加するなどの神経学的な機能欠損を伴った新規の脳内出血巣がCTで認められたものと定義した。NIHSSの増加が4未満の患者であっても、明らかな症状があれば“症候性”として考慮した。本プロトコルではいかなる場面においても神経学的な機能欠損を認めた際にはCTおよびNIHSSによる評価を求めた。

【1次エンドポイント】

1次エンドポイントとして90日後のmRSスコアが0から2の患者を予後良好例の割合と定義した。

【2次エンドポイント】

2次エンドポイントとして①治療開始後24時間以内に発生した症候性脳内出血の発生率、②90日以内のすべての死亡、③MCAの再開通率、④治療開始後24時間、30日、90日でのNIHSSが0~1となった患者の割合、⑤治療開始後30日、90日でのBarthel Indexスコアが95以上の患者の割合、⑥治療開始後30日、90日でのmRSスコアが0から1の患者の割合、⑦CTで認められたすべての出血例の割合と定義した。

【統計学的解析】

1次、2次アウトカムはIntension-to-treat: ITTに基づいた評価によって解析がなされた。我々は本スタディにおいて80%の統計学的感度を求め、予後良好群と対照群とで両側有意水準0.05で20%の違いを検出するためには200例の登録が必要と算出した。また臨床転機とアウトカムの解析はフィッシャーの正確確率検定によって検定した。

【結果】

IMCよりrtPA治療の適応となる発症3時間以内の患者の本スタディへの登録中止が勧告され、さらに本スタディの患者の採用基準の変更、あるいはスタディの中断が提案された。患者の登録基準変更は本スタディの研究目的へ重大な影響を与えるかもしれない。なぜなら現実的には77%の患者が発症から2.5時間以内に病院に搬送されているからである。そのようなこともあってプロトコル運営委員会は同日、本スタディへの新規患者の登録作業の中止、ならびに本スタディの早期中止を決定した。

337例の患者が臨床症状ならびにCTの採用基準を満たし、本スタディへの仮登録がなされた。そのうち115例(34.1%)が血管造影の採用基準を満たし、ランダム化が行われた(Figure 1)。

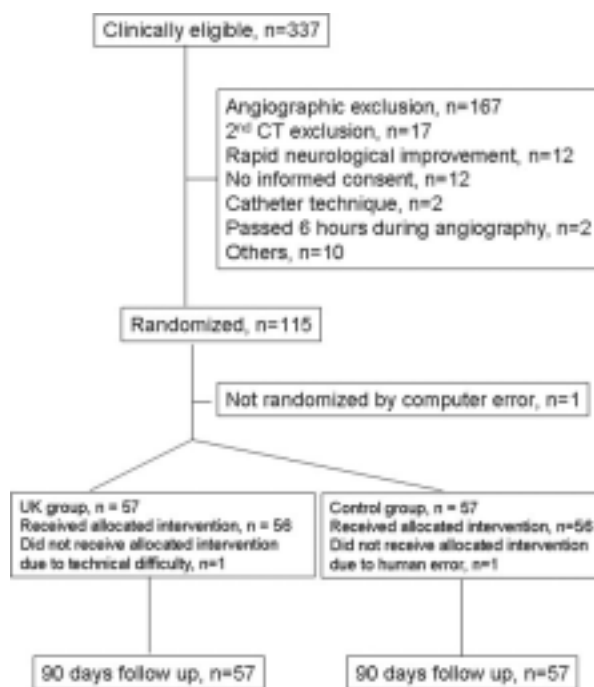


Figure 1. Distribution of patients for entry and randomization. UK indicates urokinase.

167例(49.6%)の患者が血管造影での選択基準をすべて満たさなかったために除外、17例(5.0%)が2回目のCTで早期虚血変化が認められたために除外、12例(3.6%)が血管造影中にNIHSSが5未満に向上したために除外、12例(3.6%)がI.Cが取れなかったため除外、2例(0.6%)が内頸動脈内へのカテーテル留置に失敗したために除外、2例(0.6%)が血管造影中に発症からの経過が6時間を超えてしまったために除外、そして10例(3.0%)がその他の理由で除外した。ランダマイズが行った115例の内の1例がコンピュータシステムの不具合でランダマイズできなかつたために除外した。ランダマイズされた114例の患者は57例がUK投与群、57例が対照群に割り振られた。

CT撮影は発症から平均105分で撮影されていた。また114例のランダマイズ作業は発症から平均197分で行われていた。UK群の56例は発症から平均227分でUKの動脈内投与が開始されていたが、1例が技術的に難易度からUKの投与が行えなかった。また対照群の1例がヒューマンエラーでUKが動脈内に誤投与されてしまった。UK群ならびに対照群の登録時のNIHSSや梗塞部位、性別、年齢等はよく合致していた(Table 1)。溝の消失や島皮質、前頭・側頭弁蓋部の白質、白灰質境界の不明瞭化、レンズ核の不鮮明化として現れる初期虚血変化を示す所見がUK群、対照群共に27例の初期CT画像で認められた。

**Table 1. Characteristics of Treated Patients**

UK	Control	
n	57	57
Male sex	64.90%	64.90%
Age, years	66.9±9.3	67.3±8.5
NIHSS*	14.0 (8.0)	14.0 (6.8)
Cardioembolic stroke	88%	83%
Time from onset to hospitalization, minutes	68±46	79±52
Time from onset to allocation, minutes	199±61	206±54
Blood pressure at hospitalization	154/88	145/82
Left hemisphere stroke	56%	51%
Positive early CT signs	47%	47%
Occlusion location		
M1	39 (68.4%)	42 (73.7%)
M2	18 (31.6%)	15 (26.3%)

\*Median (interquartile range). All other values are mean±SD or literal values

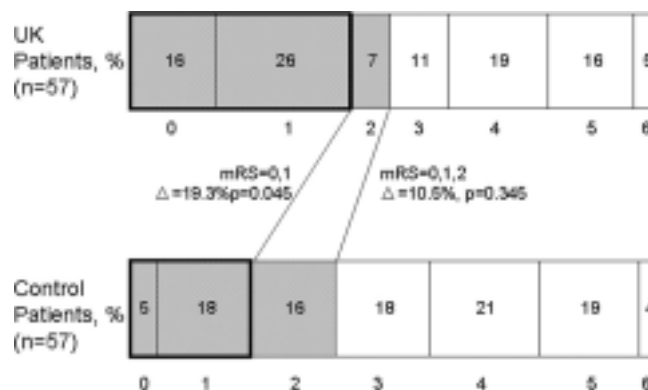
#### 【90日における1次、2次エンドポイント】

90日後の1次、2次エンドポイントはTable 2、Figure 2に要約した。90日後の1次エンドポイントにおけるmRSスコアが0~2の予後良好例はUK群28例(49.1%)、対照群22例(38.6%)であり、両群間に明らかな有意差は認めなかった(P=0.345、オッズ比:1.54、95%信頼区間:1.09~5.54)。しかしながら2次エンドポイントである90日後のmRSスコアが0~1の予後超良好例はUK群24例、対照群13例(P=0.045、オッズ比:2.46、95%信頼区間:1.09~5.54)と有意差を認めた。これらは90日後のNIHSSが0もしくは1となった患者の割合はUK群20例、対照群8例(P=0.010、オッズ比:3.331、95%信頼区間:1.334~8.183)とかなりの有意差を認めた。Barthel Indexが95もしくはそれ以上となった患者の割合は対照群に比してUK群が多かったが、明らかな統計学的有意差は認められなかった(P=0.128)。90日後の累積死亡率はUK群3例(5.3%)、対照群2例(3.5%)で有意差は認められなかった(P=1.000)。死亡要因として初期脳梗塞治療に関連した合併症(2例)、出血性梗塞(1例)、脳梗塞の再発(1例)、そして悪性腫瘍(1例)であった。それらは両群に明らかな統計学的有意差は認められなかった。

**Table 2. Clinical Outcomes at 90 Days**

Scores	UK (n_57)	Control (n_57)	P
mRS			
0 to 2	28 (49.1%)	22 (38.6%)	0.345
0 and 1	24 (42.1%)	13 (22.8%)	0.045
NIHSS 0 and 1	20 (35.1%)	8 (14.0%)	0.017
Barthel Index $\geq$ 95	28 (49.1%)	19 (33.3%)	0.087

40 例は最大量 (600,000 単位) の UK 投与を受け、16 例の UK 投与量は 600,000 単位以下であった。UK による動注局所線溶療法によって部分的、あるいは完全な血管再開通が得られた症例は 57 例中 42 例 (73.7%) であった。機械的な凝血塊破碎術を施行した症例は 57 例中 39 例 (68%) であった (Table 3)。完全再開通が得られた症例は 3 例、50%以上の再開通率が得られた症例は 27 例、50%未満の再開通率が得られた症例は 12 例、非開通が 15 例であった。



**Figure 2. Distribution of mRS at 90 days follow-up assessment.**

Scores of 0, 1, and 2 (shaded) on the mRS indicate favorable outcome (primary endpoint).

Scores of 0 and 1 (encased with bold line) on the mRS indicate excellent outcome (secondary endpoint).

**Table 3. Mortality Within 90 Days**

	UK (n_57)	Control (n_57)	P
All mortality	3 (5.3%)	2 (3.5%)	0.647
Intracerebral hemorrhage	1	0	
Recurrence	1	0	
Malignant tumor	1	0	
Renal failure	0	1	
Sepsis	0	1	

**【重篤な有害事象】**

重篤な有害事象一覧を Table 4 に示す。ガイドワイヤーによる穿孔によって血腫を生じた 1 例を含め、治療開始 24 時間以内に発生した脳内出血が UK 群で 5 例 (9%)、対照群では 1 例 (2%) に生じたが、統計学的有意差はなかった (P=0.206)。UK 群において空気塞栓による重篤な脳浮腫が 1 例発生した。解熱剤の座薬による低血圧で UK 群の 1 例で神経学的な機能欠損が発生した。1 例はランダム化の際に見つけられていなかった転移性脳腫瘍で、また別の 1 例は肺動脈塞栓症によって死亡した。UK 群と対照群の合併症の発生頻度には統計学的有意差は認められなかった。

早期虚血変化はそれらの数よりもさらに多く、中央読影で適応基準を満たした 114 例中 9 例 (7.9%) に早期虚血変化が指摘された。それらの患者のうち 5 例が UK の動注線溶療法を受け、2 例が投与後 24 時間以内に出血性梗塞に陥った。

Table 4. Complications

	UK	Control
Intracerebral hemorrhage	5 (9%)*	1 (2%)
Brain edema	3 (5%)†	2 (4%)
Recurrence	4 (7%)	1 (2%)
Other	3 (5%)	5 (9%)

\*Including one case caused by perforation by the guidewire.

†Including one case followed by air embolism.

### 【考察】

MELT Japan は早期に中断されたため、統計学的解析に必要な1次エンドポイントに達することができなかった ( $P=0.345$ )。しかしながら通常の脳梗塞治療を受けた患者に比べ、発症から平均227分でUKの動注局所線溶療法を受けた患者の86%が90日後にはほぼ完全な状態までの回復が見込まれた。超予後良好例におけるUKの動注局所線溶療法の症状改善率絶対値が19%、 $P=0.045$ と有意差が認められたことから、UKの動注局所線溶療法を受ける6人に1人が治療の便益を受けることになる。2次エンドポイントにおける神経学的麻痺がないか僅かな低下を示した症例 (NIHSSが0もしくは1相当)での症状改善率の絶対値が21.1% (UK群35.1%、対照群14.0%、 $P=0.010$ )であった。Barthel Indexの値の差での評価では、Barthel Index $\geq 95$ では有意差は認めなかった (UK群49.1%、対照群33.3%、 $P=0.128$ )。2次エンドポイントでの動注線溶療法の有効性を示す結果や、前述の静注rt-PA線溶療法スタディと比べてmRSスコアが0や1などの予後超良好例における高い症状改善率など、症例登録を必要とする本スタディのオープンラベルデザインが統計学的な偏りを生じさせる素因になったかもしれない。第1に患者は線溶療法を受けるかどうかを知ることができる。第2にデータの偏りが起きたとしても、評価担当者は気づかずに治療方法の割付を行う。第3に脳梗塞発症後治療の方針選択が偏りの要因になっていたかも知れない。

MELT Japanは予後不良で発症6時間以内の重篤な脳梗塞の多くを占めているMCAの閉塞患者に限って行われた。NINDSによるrt-PAの臨床試験とは対照的にMELT Japanでは、MCA閉塞患者の脳梗塞で予測される重篤度の高さを基準としたため、神経学的機能欠損評価がほとんどない、もしくは僅かに低下 (mRSスコア0~2)を1次アウトカムとし、神経学的脳の完全回復 (mRSスコア0と1)を2次アウトカムとして集計した。急性期脳梗塞の臨床試験でのアウトカムを評価する上で、機能的アウトカムスケールの最適なカットオフポイントが何であるかについては議論の余地がある。PROACT IIでは2以下のmRSスコアで2群化し、予後良好かつ動注線溶療法の有効性を示す指標として定義した。European Cooperative Acute Stroke Study IIでは0と1 (完全回復群と軽微後遺症群との2群化)のmRSスコアによって予後良好の評価を行ったが、血栓溶解療法の有効性を示す2次エンドポイントとしての2もしくはそれ以下のmRSスコアを経静脈線溶療法の有効性と誤って評価していた。これに反し、NINDSスタディではmRSスコア0と1の患者比率が有意に増加したとの報告されていた。

本スタディで患者のmRSスコアから有効性を示したことは失敗だったことを、様々な理由から検証することができた。第1にこの臨床試験は早期中断により、1次エンドポイントでUK群と対照群との間に差を明らかにするにはあまりにも少ない登録患者数だった。第2に対照群の38.6%の患者がmRSスコア0~2であり、今回の臨床試験から除外された患者での比率よりも相対的に高かった。MELT JapanではEarly ischemic CTサインにおける1/3ルールは適用せず、それを拡大して使用した。MELT Japanの患者では他の急性期脳梗塞に対するランダムイズ試験よりも重篤な脳卒中症例は少ないかもしれない。そのためNIHSSの中央値はPROACTスタディに比べて小さくなっていた。MELT Japan登録時のCTでEarly CT Signを認めたことで除外された患者の割合が本スタディ対象患者の中での割合がどの程度であったかまとめておくべきであろう。

UKの薬理学的効果を評価するため、MELT Japanではガイドワイヤーテクニックを除いて機械的凝血塊破碎は禁止した。本スタディでの血管再還流率は73.7%であり、PROACT IIの66%よりも良い成績だ

った。PROACT II ではすべての機械的凝血塊破碎術を禁止していた。そのため機械的線溶療法は閉塞血管の再還流率を向上させるひとつの要因となるかもしれない。カテーテル技術や画像診断、凝血塊除去デバイスなどの進歩、そしてより保護的な繊維素溶解剤の開発によって、閉塞血管の早期完全再開通と、患者の予後をさらに向上させなければならない。

本スタディでの総脳内出血率は、閉塞性脳梗塞患者に対する前述した臨床試験の成績との矛盾はなかった。しかしながら対象群 1 例に対して UK 群 5 例と、あまり大きな意味は持たないが脳内出血の発生頻度は 5 倍となっていた。今回の臨床試験で違いを検出するにはとても小規模な登録症例数であり、タイプ II のエラーが高い頻度で起こりえる。そして動注局所線溶療法は確かに出血による合併症や空気塞栓の発生リスクを増加させていた。

UK の投与量を同等の rtPA 投与量に変更するのは容易ではない。なぜならば安全性や有効性のプロファイルが異なるからである。しかし今回の試験は本邦と同じように UK も使用できない国にとっても有用な経験になったであろう。我々は非常に実際的な比較に限って言及させてもらおう。UK で治療を行った患者の出血率は rtPA で治療を行った患者よりも高くなかった。線溶療法での投与量域は rtPA が 25~160 mg (平均 73.5)、UK が 150,000~1,700,000 単位 (平均 69,400) であった。80 mg 以上の rtPA 投与例になると、UK に比して有意に出血率が高くなっていた。これに対して完全再開通率は 64% (rtPA)、49% (UK 群、 $P < 0.05$ ) は注目すべき結果だと考えられた。

NINDS では発症 3 時間以内の脳卒中への rtPA 使用を支持していたが、限られたデータから MCA 閉塞患者群への rtPA の静脈内投与は期待する効果が低いかもしれないことを示していた。rtPA の静脈内投与による再灌流は末梢血管の閉塞症例より MCA 完全閉塞患者にとってはさほど重要でないことを血管造影主体の臨床試験は示していた。ベースラインの NIHSS が 10 を超えている、CT で MCA 低吸収サイン (重要な MCA 閉塞所見) が陽性の両方が認められれば、脳卒中発症 3 時間以内に rtPA による線溶療法を受けた患者の予後が不良であることが予測される。局所動注線溶療法は再開通率やより広い治療適応域の点で非常に高い可能性を持っているかもしれない。血栓再灌流療法は神経学的機能欠損の低下、CT 上での梗塞容積の縮小に関連している。梗塞容積の減少や患者予後は再灌流の程度と非常に良く相関している。動注局所線溶療法は MCA 閉塞を呈する患者に対しての rtPA 静注線溶療法後の治療法として適しているかもしれない。

#### 【結語】

本臨床試験は早期に中止され、統計的有意差を求めるまでの 1 次エンドポイントに達しなかった。それにもかかわらず 2 次エンドポイントの結果から、発症 6 時間未満の急性 MCA 閉塞患者への UK 局所動注線溶療法によって 90 日後の予後が極めて良好となる見込みが増加する可能性を示唆していた。メタアナリシスやより新しい研究では 3 時間以降の患者でも治療による便益を受けることを示唆していた。本臨床試験も発症後 3 時間を超える患者への線溶療法の臨床的可能性を支持する。これらの結果を確認するためには、さらに多くの患者によるさらなる臨床試験が必要である。