

rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針 第二版より抜粋

〔日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会
rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針改訂部会〕

推 奨

● 治療薬

1. 静注用の血栓溶解薬には、アルテプラゼを用いる【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
2. アルテプラゼ静注療法によって、3ヵ月後の転帰良好例は有意に増加する。一方で症候性頭蓋内出血は約3~10倍増え、5~20%にみられる【Ia】。
3. わが国においては、アルテプラゼ 0.6 mg/kg を静注する【IIa, A】。

● 治療開始可能時間

4. アルテプラゼ静注療法は、発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
5. 発症後 4.5 時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも 1 時間以内に）アルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい【Ia, A】。
6. 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

● 治療の適応

7. アルテプラゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
8. 発症後 4.5 時間を超える場合【Ia】、非外傷性頭蓋内出血の既往がある場合、胸部大動脈解離が強く疑われる場合、CT や MRI での広汎な早期虚血性変化の存在など【以上、III】は、アルテプラゼ静注療法の適応外項目である。一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行うことは推奨されない【D】。
9. 慎重投与項目とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない条件を指す。このような項目を有する症例では、治療担当医が治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断し、患者ないし代諾者への十分な説明により同意を得た場合に限り、治療実施が可能である【IIa, C1】。
10. 適応基準から逸脱したアルテプラゼ投与は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【IIIb】。

● 治療を行う施設

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員（日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム）及び設備（ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備）を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

● 発症より来院までの対応

12. アルテプラゼ静注療法を適切に行うために、市民啓発や救急隊員の病院前救護の改善に努め、患者の迅速な受診を促す【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード B】。
13. 病院内の医療従事者は患者情報の第一報を受けたときに、発症時刻などに関する出来るだけ正確な情報を入手し、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【III, B】。

● 病歴・診察・臨床検査

14. 初診時に可能な範囲で脳卒中以外の疾患の鑑別に努める【エビデンスレベル IV, 推奨グレード A】。
15. NIHSS を用いた客観的な重症度評価を行う【IV, A】。
16. 臨床検査では、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【IV, A】。

● 頭部・頸部の画像診断

17. 単純 CT あるいは MRI を用いて、頭蓋内出血を除外し、早期虚血性変化の程度を評価する【エビ

デンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

18. 早期虚血性変化が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増す可能性があるため、広汎な早期虚血性変化を認める患者にアルテプラゼ静注療法を行うことは推奨されない【Ia, C2】。
19. 脳血管評価は必須ではない。しかしながら、アルテプラゼ静注療法の治療効果は血管閉塞部位ごとに異なるので、慎重投与例などでの適応決定において重要な情報となることがある【IIa, C1】。
20. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【IV, A】。

● 適応の判定と説明・同意

21. 適応例に対しては、アルテプラゼ静注療法により予想される利益・不利益について、可能な限り患者ないし代諾者に説明し、その同意を得ることが望ましい【エビデンスレベル IV, 推奨グレード B】。
22. 慎重投与例に対しては、患者ないし代諾者への十分な説明に基づく同意取得が必要である【IV, B】。

● 投与開始後の管理

23. アルテプラゼ 0.6 mg/kg の 10% を急速投与し、残りを 1 時間で静注する【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード A】。
24. 治療開始後 24 時間以上は、SCU ないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【Ia, B】。
25. 治療開始後の 24 時間は、血圧の管理や抗血栓療法の制限が重要である。症状増悪時には迅速な診断を行い、必要があれば可及的速やかに脳神経外科的処置（開頭血腫除去術など）を実施する【III, B】。

● 血管内治療

26. アルテプラゼ静注療法の適応症例に対して、血管内治療を優先的に行うことは推奨されない【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード C2】。
27. ウロキナーゼを用いる発症後 6 時間以内の局所線溶療法は、中大脳動脈閉塞症の転帰を改善させ得る【Ia, B】。
28. 発症後 8 時間以内の機械的再開通療法は、アルテプラゼ静注療法の非適応および無効例に限って承認されたが、その有効性・安全性は未だに検証中であることに留意する【IIa, C1】。
29. その他の血管内治療の有効性・安全性は確認されておらず、臨床研究の範囲で行うべきものである【IIa, C1】。

※ 推奨文のエビデンスレベル、治療推奨のグレードの分類は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」[\[4\]](#)で用いられたものを踏襲した（表 1）。

表 1. エビデンスレベルおよび推奨グレード（文献 4 より）

レベル Ia	無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）のメタアナリシス
レベル Ib	少なくとも一つ以上の RCT
レベル IIa	良くデザインされた非ランダム化比較研究
レベル IIb	良くデザインされた準実験的研究
レベル III	良くデザインされた非実験的記述研究（比較・相関・症例研究）
レベル IV	専門家の報告・意見・経験

グレード A	行うよう強く勧められる
グレード B	行うよう勧められる
グレード C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
グレード C2	科学的根拠がないので、 <u>勧められない</u>
グレード D	<u>行わないように</u> 勧められる

表 3. アルテプラゼ静注療法のチェックリスト

適応外 (禁忌)		あり	なし
発症～治療開始時刻 4.5 時間超 ※発症時刻(最終未発症確認時刻) [:] ※治療開始(予定)時刻 [:]		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
既往歴			
非外傷性頭蓋内出血		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以内の脳梗塞 (一過性脳虚血発作を含まない)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 日以内の消化管あるいは尿路出血		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
治療薬の過敏症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
臨床所見			
くも膜下出血(疑)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性大動脈解離の合併		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
出血の合併 (頭蓋内, 消化管, 尿路, 後腹膜, 喀血)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
収縮期血圧 (降圧療法後も 185mmHg 以上)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
拡張期血圧 (降圧療法後も 110mmHg 以上)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な肝障害		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性膵炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血液所見			
血糖異常 (<50mg/dl, または>400mg/dl)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血小板 100,000/mm ³ 以下		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血液所見: 抗凝固療法中ないし凝固異常症において			
PT-INR >1.7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aPTT の延長 (前値の 1.5 倍[目安として約 40 秒]を超える)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CT/MR 所見			
広汎な早期虚血性変化		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
圧排所見 (正中構造偏位)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
慎重投与 (適応の可否を慎重に検討する)		あり	なし
年齢	<u>81 歳以上</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
既往歴			
10 日以内の生検・外傷		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 日以内の分娩・流早産		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以上経過した脳梗塞 (とくに糖尿病合併例)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ヶ月以内の心筋梗塞		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
蛋白製剤アレルギー		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
神経症候			
<u>NIHSS 値 26 以上</u>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
軽症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
症候の急速な軽症化		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
痙攣 (既往歴などからてんかんの可能性が高ければ適応外)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
臨床所見			
脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動静脈奇形・もやもや病		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
胸部大動脈瘤		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
活動性結核		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中 (とくに経口抗凝固薬投与中)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
※ 抗 Xa 薬やダビガトランの服薬患者への本治療の有効性と安全性は 確立しておらず、治療の適否を慎重に判断せねばならない。			
月経期間中		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な腎障害		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
コントロール不良の糖尿病		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感染性心内膜炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<注意事項>

1. 一項目でも「適応外」に該当すれば実施しない。
2. 一項目でも「慎重投与」に該当すれば、適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合は患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。
3. 「慎重投与」のうち、下線をつけた 4 項目に該当する患者に対して発症 3 時間以降に投与する場合は、個々の症例ごとに適応の可否を慎重に検討する必要がある。

経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第2版より抜粋

(日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会)

推 奨

● 機器

1. 治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること。

本指針策定時に薬事承認されている機器は、Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR および Trevo ProVue で、他に REVIVE SE の治験が実施され承認申請中である。

● 適応と実施条件

2. 治療適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づくこと。

Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR、Trevo ProVue は、原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞において、組織型プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) の経静脈投与が適応外、又は rt-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象として承認され、機器は内頸動脈・中大脳動脈・椎骨動脈・脳底動脈の再開通を図る目的で使用されている。新しく承認される機器に関しては、個別の医療機器の承認条件および仕様に基づくこと。

3. 実施医療機関は、本療法を常時実施可能な脳血管撮影装置を備え、rt-PA 静注療法が実施可能な環境を有すること。

脳血栓回収療法を行うことが出来る環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。また、rt-PA 静注療法が実施可能な環境とは、1) CT あるいは MRI が 24 時間可能である、2) 急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師(日本脳卒中学会専門医など)を中心とするストロークチーム及び設備 (Stroke Care Unit: SCU、あるいはそれに準ずる病棟) を有する、3) 脳外科的処置が迅速に行える、4) rt-PA 静注療法実施担当者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、の 4 条件を満たしていることである。

4. 実施医は、脳血管内治療専門医、またはそれに準じる経験を有する医師が行うこと。

本療法を安全に行うため、日本脳神経血管内治療学会認定脳血管内治療専門医、または同専門医試験受験資格に相当する経験、すなわち 100 例の脳血管内治療 (うち術者 20 例、血行再建術 15 例) の経験を有する医師が行う必要がある。

● 留意点

5. rt-PA 静注療法の適応例に対してはそれを優先すること。

科学的根拠の蓄積に基づき、発症 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者のうち、禁忌項目を有しない適応患者に対して rt-PA 静注療法を行うことが強く推奨されている。日本脳卒中学会の策定した rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第 2 版に基づき、適応患者を慎重に選択して rt-PA 静注療法を実施すべきであり、その適応患者に対し rt-PA 静注療法を行わずに本療法を実施することは厳に慎まねばならない。

6. 本療法が有効であるとの科学的根拠が示されたが、有効性を示した条件や環境を確認した上で本療法を実施すること。

最新の知見では、rt-PA 静注療法や内科治療に本療法を追加することにより患者の転帰を改善するという科学的根拠が示された。それぞれの知見は、画像検査によって前方循環の近位主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞と診断された症例を対象とし、主にステントリトリーバーを用いた血管内治療を早期に行うことによって達成されたものである。これら有効性を示した科学的根拠が得られた条件や環境を参考にした上で、本療法を選択し実施することが必要である。

7. 本療法に伴い閉塞血管の再開通が早く認められるほど、良好な転帰が期待できる。このため本療法の施行を決めた場合は、少しでも早く治療を始めることが望ましい。

8. 我が国における経皮経管的脳血栓回収療法の現状を踏まえて、本療法を実施すること。

Merci リトリーバー、Penumbra システムの我が国における市販後調査の結果の一部が公表されている。本療法を実施する際、これらの結果を踏まえて実施する必要がある。

9. 実施医療機関および実施者は、本療法の調査や研究に積極的に協力し、その効果や問題点を明らかにすることに協力すること。

Merci リトリーバー、Penumbra システム同様、新しい機器の承認後に行われる市販後調査やその他の臨床研究により、脳動脈再開通療法の実態を調査し、その安全性や有効性を明らかにする必要がある。急性脳動脈閉塞の治療の中での本療法の位置づけを含め、これらの調査、研究に協力することが求められる。