

— 話 題 —

脳梗塞急性期の t-PA 静注療法
消えるかもしれない？日本医科大学神経内科学
木村 和美

脳梗塞急性期の治療と言えば、t-PA 静注療法と血栓回収療法である。t-PA 静注療法は、1995 年に初めて New England Journal of Medicine に、t-PA 静注療法の有効性が報告され、今年 25 年を迎える。私がかかわった t-PA 静注療法の歴史についてお話しする。実は、t-PA 静注療法は、1990 年前後は、日本が研究の最先端を走っていたことをご存じない先生は少なくないであろう。1990 年に世界に先駆け、日本で t-PA 静注療法の臨床治験が始まった。私は、国立循環器病センターのレジデント 3 年目（医師 5 年目）であり、国循で行った治験の 1 例目を担当した。今でも、よく覚えている。治験の概要は、脳梗塞疑いの患者が来院したら、まず CT で出血を否定し、次に、脳血管造影検査を行い、脳主干脳動脈が閉塞していることを確認し、カテ室で t-PA を投与し、t-PA 投与 1 時間後に、再度、脳血管造影検査を行い、t-PA により閉塞血管が再開通しているかどうかを確認する治験であった。私の担当した患者は、僧帽弁狭窄症と心房細動のある患者で、意識障害、失語、右麻痺で搬送されてきた。CT で脳出血を否定し、脳血管造影検査を行うと左中大脳動脈閉塞であった。t-PA を投与前は、まったく発語がなく、また、右上下肢に動きはなかった。カテ室で t-PA を投与開始し患者を観察していると、40 分ぐらい経過したところで、急に発語がみられ、動かなかった手が動きだしたのである。その時の感動は、今でも忘れない。t-PA 投与 1 時間後に、再度、脳血管造影検査を施行すると、閉塞していた中大脳動脈が、再開通を生じていた。今思うと、世界で t-PA 静注療法の 1 例目であったかもしれない。これで、多くの患者が救われると思った。ところが、その後、日本で用いた t-PA は、アメリカから特許の問題で訴訟となり、使えなくなったのである。アメリカで t-PA のアルテプラゼを用いた臨床治験が行われ、その結果が、上述した New England Journal of Medicine に掲載され、1996 年から、アメリカでアルテプラゼの使用が FDA から認可され、その後、アルテプラゼを用いた t-PA 静注療法が世界に広がっていったことになった。ところが、日本は最先端を走っていたのだが、t-PA を使えない国となり、世界の脳梗塞治療に大きく後れをとることとなった。日本は、当時の厚生省が認可を出したのは 2005 年で、なんと、世界に後れること 10 年であっ

た。t-PA 静注療法は、当初発症 3 時間以内に使用可能であったが、現在では、4.5 時間以内と Time window は延長されている。また、発症時間が不明な患者にも、MRI の FLAIR を用いて発症時間を推定し、投与することも可能である。また、最近の研究では、患者を選択すると発症時間が 9 時間以内でも有効であるという報告もあり、今後、Time window は、さらに延長される可能性がある。アルテプラゼの次世代の t-PA としてテネクテプラゼが開発され、最近、アルテプラゼより再開通率、患者転帰が良好なことが報告された。テネクテプラゼは、血栓への親和性が高く、半減期が長く、患者にボラス投与可能で、アルテプラゼより使用法も非常に容易である。ところが、わが国にはテネクテプラゼは、現在、薬剤が存在せず使用できない。わが国のどの製薬会社も、テネクテプラゼをドイツから輸入し販売することに躊躇している。アルテプラゼとテネクテプラゼは、実は、ドイツの同じ製薬会社が製造している。価格は、テネクテプラゼが、アルテプラゼの半額であり、オーストラリア、ヨーロッパでは、t-PA は、アルテプラゼから、テネクテプラゼに変わりつつある。アメリカでも治験が始まり、将来、テネクテプラゼに置き換わるだろうと言われていた。世界の多くの国が、アルテプラゼからテネクテプラゼへ変更になると言われ、その後、アルテプラゼは、製造中止になる可能性がでてきた。こうなると、わが国の t-PA 静注療法は、どうなるのであろうか？ アルテプラゼが製造中止となり、テネクテプラゼも輸入できなくなると、わが国の t-PA はなくなり、t-PA 静注療法は行うことができなくなる可能性がある。また、あの暗黒の 10 年に逆戻りとなる。ぜひ、利益を追求するだけでなく、自国のことを鑑みて、手を挙げてくれる製薬会社が現れてくれることを、強く切望している。そうしないと、日本からわが国の t-PA 静注療法は消える可能性がある。由々しき問題である。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はありません。

(受付：2020 年 9 月 18 日)

(受理：2020 年 11 月 2 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。