

data in DICOM format as the source of original information, and it could produce grid output for virtually any commercial CFD software.

Segmentation (Surface-Extraction) Techniques

In our approach, the entire set of cross-sectional images (sections) obtained from angiographic machines was immediately fused into a single 3D DICOM image by means of simple file merging. The DICOM reader then converted the DICOM file into a binary format suitable for use with image processing and visualization software, such as AVS/Express. Therefore, in AVS/Express we directly manipulated the original source output of the angiography machines without any modifications and used it to extract the luminal surface. This approach substantially contributed to the simplicity and stability of operations and minimized possible errors of image interpolation.

Direct 3D segmentation in AVS/Express by means of isosurfacing is simple and fully automatic and requires minimal effort; this is in contrast to the sophisticated image-segmentation methods based on 2D (section-by-section) segmentation with the subsequent reconstruction of 3D luminal surface geometry (26–30). These methods usually require a computer graphics or computational mathematics specialist to accomplish them. Isosurfacing is conceptually close to the virtual balloon inflation technique (22), which is also based on direct 3D segmentation.

The average time of image segmentation from DSAs or MRAs into luminal surface meshes (STL files) is about 30 minutes. The resulting surface meshes from densely sampled high-spatial-resolution data (eg, DSA images) are of high quality. They need no or only minor manipulations in the mesh generator before volume mesh generation (which is an automatic procedure). Sparsely sampled objects (eg, MRA images) have lower spatial resolution and therefore result in a lower-quality surface mesh. These need more effort from the examiner to remove image artifacts and to repair and smooth the surface mesh before tetrahedral mesh generation (26). Future advances in angiographic technology to further improve DSA image quality will certainly simplify and improve the accuracy of luminal surface segmentation by means of isosurfacing.

3D images are manually optimized to define the vascular luminal surface before volume grid generation. Therefore, correction for the penumbra effect (unsharpness of edge determination due to diminished contrast resolution as the luminal vascular boundary is approached) is operator-dependent with this method.

Our experience with segmentation by means of isosurfacing in AVS shows that obviously false communications (eg, between small arteries and an aneurysm) may arise when we use an isosurface value that otherwise seems optimal for the most accurate representation of the luminal surface. Although such false connections can be eliminated by increasing the isosurface value, we recommend keeping this value

and removing it later in the ICEM CFD grid generator and mesh editor.

The choice of ROI primarily depends on the examining physician and on what he or she wants to achieve from the whole procedure. At best, we know only the mean flow parameters in vessels as a function of time. This is why we should set our inflow and outflow boundaries “far enough” so that our insufficient knowledge does not influence the flow in the aneurysm under study. The uncertainties in the inflow-outflow parameters are at least of the same significance as that of errors produced by the location of inflow-outflow boundaries. However, physicians using CFD should have some knowledge of incompressible fluid dynamics, or they should solicit help from a fluid dynamics specialist to learn about the possible strong fluid dynamic effects proximal and distal to the aneurysm; such effects are due to factors such as severe arterial curvature, which may cause large secondary flows. The inflow boundary should be set within unidirectional fluid flow without any vortices or secondary flows.

Special attention should be paid to cutting out ROI and downsizing the image. Minimization of the ROI is important to decrease computational time (for both grid generation and computation itself), making it possible to finish the patient-specific image processing and computational procedure in 1 day. In our experience, the average time needed for calculation of the ROI limited to the aneurysm zone (about 5 hours) was shorter than that needed to calculate the whole parent artery with the aneurysm (about 2 days), when the results inside and near the aneurysm are confirmed to be the same for both ROIs. Nevertheless, these considerations about the possible influence of inflow-outflow boundaries on the results should be always kept in mind.

CFD by Physicians

The knowledge and skills needed to conduct CFD studies—including some elementary background in incompressible fluid mechanics and computational methods—are comparable to those needed to conduct, understand, and interpret radiologic studies (eg, MR, CT, SPECT, and PET images). Therefore, physicians themselves will undoubtedly perform CFD analysis in the future. In the mean time, because such CFD studies are still a relative novelty under development, they should be initially conducted under the supervision of a fluid dynamicist to establish a reliable technique and to correlate the results with radiologic or operative information. Now we rely on a set of commercially available software packages that might soon be replaced by a single, integrated technician-operable software package. Physicians should not straightforwardly rely on the first results that they receive from CFD computations to detect the possible location of an aneurysm rupture. A comparative, blinded study should be first conducted in any institution looking for applications of CFD before the whole numerical procedure is proved correct and

time-efficient. Only after that can this code be used more widely in clinical work.

CFD as a Useful Clinical Tool

Applications of CFD as an assisting tool for studying patient-specific hemodynamics are becoming more practical. Several clinical applications of CFD in cerebral aneurysms of real patients have been described (31, 32, 33). Detection of the rupture area of intracranial aneurysms before surgery is important for every neurosurgeon. Although somewhat simplistic modeling that assumes rigid vessel walls may be promising for this purpose in some cases (such as those shown in Figure 5) because of the relatively short computational time. In these cases, the whole computational analysis lasted an average of approximately 8 hours, which makes it possible to treat patients the same day as an acute hemorrhage; this method provides CFD results, if needed, before surgery.

For the cases presented in Figures 2 and 5, the ruptured area of the aneurysms geographically corresponded to the area in which the bloodstream entering the aneurysm hit its wall. This area also corresponded to relatively high pressure- and fluid-induced wall shear stress in the aneurysms. This finding would not have been possible without angiographic or operative confirmation. In general, when a blood jet impinges on an aneurysm wall, there is a stagnation point at which pressure is maximal but wall shear stress is zero. Around this localized high-pressure spot is a large area of high wall shear stress caused by the bloodstream turning along the aneurysmal wall; this is where rupture happens, as seen in our cases.

In realistic acrylic aneurysmal models, Tateshima et al (4) found that the bleb of an aneurysm is exposed to a shear stress higher than that of any other measured point. Wall shear stress is a dynamic frictional force induced by a viscous fluid moving along a surface of solid material. The endothelium regulates local vascular tone by releasing vasodilator and vasoconstrictor substances (29, 34). It is sensitive to changes in oscillating wall shear stress, which has stronger biologic influence on vessels by impinging on various endothelial functions than direct mechanical force (29, 34). Increased wall shear stress is regarded as a major factor in the development and growth of cerebral aneurysms (27, 30). Increased wall shear stress caused by increased flow velocity stimulates the release of endothelium-derived nitrous oxide, which is known as a strong vasodilator and also is a potential factor in arterial wall degeneration (27, 28, 34, 35). Therefore, a local increase in wall shear stress may cause local dilatation and degeneration of arterial walls.

Limitations of CFD

Any simulation study is based on a number of simplifying assumptions, such as considering blood as a Newtonian fluid, ignoring the real thickness of the aneurysmal wall, neglecting effect of gravity and position, and others. The validity of these assumptions seem to be of secondary importance compared with the

influence of the geometry and the pulsating nature of blood flow; these are the most important factors for predicting possible aneurysmal growth and rupture.

In addition to the model assumptions, another limitation of computational analysis is that it is not possible, with current computer resources and time limitations in clinical practice, to evaluate the influence on the aneurysm hemodynamics of all model parameters (eg, heart rate and rhythm, blood pressure) and their variations in time. Although computer modeling allows for easy manipulation of these parameters, at present we usually deal with a few representative cases revealing only the most essential hemodynamic features of the aneurysm under study. Full parametric studies are rarely done. It is also wise to be aware of the actual accuracy of different stages of computer simulation and to keep it consistent. For instance, it may not make sense to compute flow fields accurate to 1% if the input geometry is accurate to only 10%.

Model validation is an essential, ever-present component of CFD simulation work. Any opportunity to compare fluid dynamic data from laboratory and clinical studies with simulations should not be neglected. This is especially important for patient-specific analysis in which faithful representation of the geometry is required to achieve meaningful results. As stated in reference 36, "improvements in laboratory and clinical fluid dynamic measurement capabilities can have a direct, positive impact on the accuracy and usefulness of CFD simulations by helping to identify the relevant sources of error so improvements could be made."

Models of Rigid and Deformable Vessels

Simulations with deformable vessels are more realistic, from a general point of view. However, their major disadvantage is a long computational time (more than an average of 7 days for the cases presented in Figure 4). Another restriction is the limited number of elastic models available in commercial CFD codes. For instance, linear homogeneous elastic behavior of the wall is the only option currently available in Fidap. Nevertheless, studies such as those in Figure 4 may provide a basic understanding of the hemodynamic behavior of geometrically similar intracranial aneurysms. It is reasonable to expect the eventual elimination of these deficiencies with further progress in both computer hardware and software.

Conclusion

This study was concerned with developing an efficient technique for the automatic creation of vascular computer replicas from medical imaging sources. We sought a practical method that neurosurgeons or neuroendovascular surgeons could use. Such a technique should simplify the geometry under consideration to decrease the computational time needed for CFD analysis and still preserve the essential features. Although we were mainly interested in cerebral aneurysms, this approach can also be used for other conditions, such as arteriovenous malformations

(AVMs), AVM flow-induced aneurysms, and atherosclerosis in intracranial and extracranial vessels, among others. Patient-specific computer modeling, combined with information from other imaging modalities, may provide important insight into flow dynamics before and after surgical or endovascular treatment.

Acknowledgments

We express our deep thanks to Mr Hiroyuki Shimura, Graphics System Analyst, SGI Japan, and Ms Midori Ooki, Research Center of Computational Mechanics Inc, Tokyo, Japan for their help in fulfilling this work.

References

1. Forget TR, Benitez R, Veznedaroglu E, et al. A review of size and location of ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 2001;49:1322-1326
2. Steiger HJ, Liepsch DW, Poll A, et al. Hemodynamic stress in terminal saccular aneurysms: a laser Doppler study. *Heart Vessels* 1988;4:162-169
3. Steiger HJ, Poll A, Liepsch DW, et al. Hemodynamic stress in terminal aneurysms. *Acta Neurochir (Wein)* 1988;93:18-23
4. Tateshima S, Murayama Y, Villablanca P, et al. Intraaneurysmal flow dynamics study featuring an acrylic aneurysm model manufactured using a computerized tomography angiogram as a mold. *J Neurosurg* 2001;95:1020-1027
5. Imbesi SG, Kerber CW. Analysis of slipstream flow in two ruptured intracranial cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1703-1705
6. Kerber CW, Imbesi SG, Knox K. Flow dynamic in a lethal anterior communicating artery aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:2000-2003
7. Hazama F, Hashimoto N. An animal model of cerebral aneurysms. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1987;13:77-90
8. Burlison AC, Strother CM, Turitto VT. Computer modeling of intracranial saccular and bifurcating aneurysms for the study of their hemodynamics. *Neurosurgery* 1995;37:774-784
9. Canham PB, Ferguson GG. A mathematical model for the mechanics of saccular aneurysms. *Neurosurgery* 1985;17:291-295
10. Fouttrakis GN, Burgreen G, Yonas H, et al. Construction of 3D arterial volume meshes from magnetic resonance angiography. *Neurol Res* 1996;18:354-360
11. Fouttrakis GN, Yonas H, Sclabassi RJ. Finite element methods in the simulation and analysis of intracranial blood flow. *Neurol Res* 1997;19:174-186
12. Fouttrakis GN, Yonas H, Sclabassi RJ. Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1309-1317
13. Gonzalez CF, Cho YI, Ortega HV, et al. Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:181-188
14. Low M, Perktold K, Raunig R. Hemodynamics in rigid and distensible saccular aneurysms: a numerical study of pulsatile flow characteristics. *Biorheology* 1993;30:287-298
15. Perktold K, Peter R, Resch M. Pulsatile non-Newtonian blood flow simulation through a bifurcation with an aneurysm. *Biorheology* 1989;26:1011-1030
16. Milner JS, Moore JA, Rutt BK, Steinman DA. Hemodynamics of human carotid artery bifurcations: computational studies with models reconstructed from magnetic imaging of normal subjects. *J Vasc Surg* 1998;27:143-156
17. Batnitzky S, Price HI, Cook PN, Cook LT, Dwyer III SJ. Three-dimensional computer reconstruction from surface contours for head CT examinations. *J Comput Assist Tomogr* 1981;5:60-67
18. Di Martino ES, Guadagni G, Fumero A, et al. Fluid-structure interaction within realistic three-dimensional models of the aneurysmatic aorta as a guidance to assess the risk of rupture of the aneurysm. *Med Eng Phys* 2001;23:647-655
19. Myers JG, Moore JA, Ojha M, Johnston KW, Ethier CR. Factors influencing blood flow patterns in the human right coronary artery. *Ann Biomed Eng* 2001;29:109-120
20. Gorniak RJT, Kramer EL, Meguire GQ Jr, Noz ME, Schettino CJ, Zeleznik MP. Evaluation of semiautomatic 3D fusion technique applied to molecular imaging and MRI brain/volume data sets. *J Med Systems* 2003;27:141-156
21. Parsai EI, Ayyangar KM, Dobelbower RR, Siegel JA. Clinical fusion of three-dimensional images using Bermsstrahlung SPECT and CT. *J Nucl Med* 1996;38:319-324
22. Ladak HM, Milner JS, Steinman DA. Rapid three-dimensional segmentation of the carotid bifurcation from serial MR images. *J Biomech Eng* 2000;122:96-99
23. Fluent Incorporated Website. *Fidap Theory Manual*. Available at: <http://www.unc.edu/atn/asg/applications/fluent/fidap8.7.2/documentation>.
24. Anderson GB, Findlay JM, Steinke DE, et al. Experience with computed tomographic angiography for the detection of intracranial aneurysms in the setting of acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1997;41:522-528
25. Anderson GB, Steinke DE, Petruk KC, et al. Computed tomographic angiography versus digital subtraction angiography for the diagnosis and early treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999;45:1315-1322
26. Moore JA, Steinman DA, Ethier CR. Computational blood flow modeling errors associated with reconstructing finite element models from magnetic resonance imaging. *J Biomech* 1998;31:179-184
27. Fukuda S, Hashimoto N, Naritomi H, et al. Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;102:2532-2538
28. Geng Y, Hannon GK, Holme E. Interferon-gamma and tumor necrosis factor synergize to induce nitric oxide production and inhibit mitochondrial respiration in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1992;71:1268-1276
29. Luscher TF, Tanner FC. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertens* 1993;6:283S-293S
30. Rossitti S. Shear stress in cerebral arteries carrying saccular aneurysms: a preliminary study. *Acta Radiol* 1998;39:711-717
31. Hassan T, Ezura M, Timofeev E, et al. Computational simulation of therapeutic parent artery occlusion to treat giant vertebrobasilar aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004. In press.
32. Hassan T, Timofeev E, Ezura M, et al. Hemodynamic analysis of an adult vein of Galen aneurysmal malformation using 3D image based computational fluid dynamics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1075-1082
33. Steinman DA, Milner JS, Noreley CJ, Lownie SP, Holdsworth DW. Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:567-578
34. Stamler JS. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitrous oxide. *Cell* 1994;78:931-936
35. Guzman RJ, Abe K, Zarins CK. Flow-induced arterial enlargement is inhibited by suppression of nitric oxide synthase activity in vivo. *Surgery* 1997;122:273-280
36. Metcalfe RW. The promise of computational fluid dynamics as a tool for delineating therapeutic options in the treatment of aneurysms [editorial]. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:553-554

超急性期治療の最前線 血栓溶解療法を中心に-

国立循環器病センター内科脳血管部門 高田 達郎

KEY WORDS

- 血栓溶解療法
- 局所線溶療法
- tissue plasminogen activator

はじめに

虚血性脳血管障害の治療は、1995年の National Institute of Neurological Disorder and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Studyの報告を境に大きく変わった。すなわち発症3時間以内の超急性期虚血性脳血管障害に対する recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) 静注法の有効性が示され¹⁾、翌年に米国食品医薬品局 (FDA) で認可、現在は世界各国で行われるようになった。また、1999年には発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症を対象とした PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) studyによる局所線溶療法の効果も報告され²⁾、虚血性脳血管障害は「Brain attack」として超急性期治療の重要性が叫ばれるようになった。最近では超音波を併用した血栓溶解療法や異物除去deviceを用いた血栓除去法なども試みられるようになり、また、MRIによる超急性期画像診断の発達により、より安全で効果の

高い治療法が模索されている。本稿では、血栓溶解療法を中心に、超急性期治療の現状について解説する。

I. 血栓溶解療法の根拠

脳梗塞症例のなかには発症後数時間から一両日のうちに症状が劇的に改善するものがある。この現象はspectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。Minematsuら³⁾は、SSDが広汎な虚血症候で発症した脳塞栓症例の10%強にみられることを報告し、SSDの機序として栓子の溶解に伴う脳組織の早期再灌流を推定した。また、CT、MRIなどの画像診断機器の発達や脳虚血病態の解明も進み、梗塞巣が完成する以前の発症3～6時間以内に血流を再開することにより、脳梗塞への進展を防止あるいは軽減できることも示された。

以上より、虚血性脳血管障害における超急性期とは、画像上も明らかな脳梗塞巣を指摘できず、脳虚血が可逆的

Up to date hyperacute therapy of ischemic stroke - mainly on thrombolytic therapy -
Tatsuro Takada

で、治療により症候の改善が見込める、発症より3～6時間以内程度の時期と定義できる。

II. 血栓溶解療法の変遷

血栓溶解療法の歴史は古く、すでに1960年代に試みられていた。しかし、当時の血栓溶解療法はCTによる脳出血の除外ができず、使用された血栓溶解薬も第1世代といわれるストレプトキナーゼ(SK)などで、血栓への親和性が低く、流血中のplasminogenをplasminに変換するため、全身性の線溶状態を惹起しやすく、また、血栓到達までに大半が失活するために、血栓溶解作用も弱く、大量投与の必要があった。さらに投与時期も比較的遅いものであったため、出血性合併症の頻度が非常に高かった。しかし、1980年代にt-PAなどの血栓親和性が高く、血栓溶解作用の強い第2世代が開発、実用化され、さらに画像診断により治療効果の高い症例の選択が可能となったことで、本療法は1980年代後半より再び脚光をあびることとなった。1990年中～後半にかけて欧米よりt-PA静注法による無作為化比較試験(randomized controlled trial; RCT)が相次いで報告され、今日に至っている¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾。

一方で、動脈内投与、特に血栓溶解薬を直接血栓内に投与する局所線溶療法も1980年代後半より試みられるようになった¹⁰⁾¹¹⁾。1999年、線溶療法に関するはじめてのRCTであるPROACT II studyの結果が報告された²⁾。さらに近年は血栓親和性の向上や血中半減期の延長による効果の増強を図った第3世代t-PAや脳保護薬、抗G II b/III a薬や超音波との併用、異物除去deviceによ

る血栓除去法の試みなど血栓溶解療法の新しい展開が始まりつつある。

III. 日本の現状

わが国では、1970年代前半にウロキナーゼ(UK)少量点滴静注法の検討が行われ、発症3日以内の脳梗塞に有効とされた。しかし、その投与方法、投与量からは血栓溶解という観点での効果は疑問視されてきた。1993年、Yamaguchiら¹²⁾は世界に先駆け、発症6時間以内の超急性期脳塞栓症に対してのt-PA(デュテプラーゼ)静注法の有効性を報告した。しかし、本薬剤の特許権をめぐる争いのため製造中止となった。その後もt-PAは未承認のまま、海外よりかなり立ち後れた感は否めず、大部分の施設では超急性期といえども保存的加療に終止せざるをえないのが実情であった。脳神経外科を中心としたごく一部の施設では、超急性期の血栓溶解療法としてUKによる局所線溶療法が施行されてきた。平成12年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究」での1年間前向き登録では、UKによる局所線溶療法は登録解析患者の1.6%(発症6時間以内の3%)で行われた¹³⁾。2000年になり第3世代t-PA(パミテプラーゼ)の臨床試験が開始、2002年にUKによる局所線溶療法のRCT(MCA- Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial; MELT-JAPAN)¹⁴⁾、さらにアルテプラーゼ静注法の臨床試験も開始され、わが国においても超急性期虚血性脳血管障害の治療に新たな展開が生まれている。

IV. 血栓溶解療法の実際

1. 静注法

1)大規模臨床試験

表1に主な静注法の概要をまとめた。SK静注法は、オーストラリア、欧州で3件の試験が実施されたが、いずれもSK群で早期死亡や重篤な出血性合併症が有意に高く、すべての試験が途中で中止となった⁴⁾⁶⁾。前述のわが国で実施された世界初のt-PA無作為化比較試験は、発症6時間以内の脳塞栓症例に対してデュテプラーゼ20MUが静脈内投与された。この結果、再開通率は有意に上昇し、1ヵ月目の転帰も改善傾向が認められた。また、症候性頭蓋内出血の発症率は偽薬群と差がなかった¹²⁾。西ヨーロッパ諸国での試験、ECASS I(The European Cooperative Acute Stroke Study I)では、1.1mg/kgのアルテプラーゼ静注法で検討された。対象全例の90日目の転帰には明らかな差はなかったが、プロトコル違反を除いた症例で検討すると、t-PAの治療効果が示されている。また、症候の回復時間と入院期間はt-PA群で短かったが、30日目の死亡率はプロトコル違反のあるt-PA群で非常に高く、t-PAの使用に際しては症例の厳密な選択が要求されることが明らかになった⁷⁾。この結果を踏まえて、投与量を0.9mg/kgに下げ、エントリー基準をより厳しくした再試験が実施された(ECASS II)。modified rankin scaleスコア ≤ 2 の症例はプラセボ群46.0%に対しt-PA群54.3%で転帰良好例が有意に多かった。発症3時間以内と3～6時間での効果および出血性合併症に差はなかった⁸⁾。冒頭に述べたNINDS studyでは、3ヵ月後の転帰

表1. 血栓溶解療法無作為化比較試験の概要

	症例数	投与開始 時間	用量	有効性	症候性頭蓋内 出血発症率
1. SK静注法					
ASK (1996) ⁴⁾	340	< 4 時間	150万U	-	12.6%
MAST-E (1994) ⁵⁾	270	< 6 時間	150万U	-	6.0%
MAST-I (1995) ⁶⁾	622	< 6 時間	150万U	-	17.5%
2. t-PA静注法					
JTSG (1993) ¹³⁾	98	< 6 時間	20MU(デュテプラーゼ)	+	8.5%
NINDS (1995) ¹⁾	624	< 3 時間	0.9mg/kg(アルテプラーゼ)	+	6.4%
ECASS- I (1995) ⁷⁾	620	< 6 時間	1.1mg/kg(アルテプラーゼ)	+/-	19.8%
ECASS- II (1998) ⁸⁾	800	< 6 時間	0.9mg/kg(アルテプラーゼ)	+/-	8.8%
ATLANTIS (1999) ⁹⁾	579	3 ~ 5 時間	0.9mg/kg(アルテプラーゼ)	+/-	7.2%

良好例は、t-PA群で有意に高率であった(プラセボ群21%:t-PA群34%)。臨床病型による有効性の差はなかった¹⁾。ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke)では、NINDSのプロトコルに従い発症3~5時間での有効性を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった⁹⁾。以上の結果を踏まえ、米国脳卒中協会(AHA)などからガイドラインが示されている¹⁵⁾。わが国におけるアルテプラーゼ静注法の臨床試験では、発症3時間以内の虚血性脳血管障害102例に対して、0.6mg/kgの投与量で実施され、有効性、安全性ともNINDS studyに遜色ない結果を示した¹⁶⁾。

2)治療の実際

静注法に関しては、適応症例や投与方法などがガイドラインとして明確化されている。表2にAHAのガイドラインを示した。

(1)適応症例の選択

症例の選択にあたっては、有効性が十分に期待でき、しかも安全に行えるかがポイントになる。血栓溶解療法の最大の問題点は、症候性頭蓋内出血の

増加である。SKは症候性頭蓋内出血の合併率が約12~17%と非常に高く、むしろ禁忌といえる^{4)~6)}。また、t-PAによる頭蓋内出血は6~17%で、最も頻度の高かったECASS Iでの合併例を除くと6~8%である^{17)~8)}。1997年、FDAの要請による全米57施設での389人を対象とした第IV相試験(STARS研究)が実施され、症候性頭蓋内出血の合併率は3.3%であった。プロトコル違反は32.6%に認められ、その内訳は発症3時間以降での投与(13.4%)、24時間以内の抗血小板薬治療(6.7%)、収縮期血圧>185Torr(3.3%)であった¹⁷⁾。ガイドラインからの逸脱例が多く含まれているKatzanら¹⁸⁾の報告(プロトコル違反が50%)では、症候性頭蓋内出血性の合併率が15.7%に達し、治療群とコントロール群に転帰の差がなかった。しかし、NINDS研究に習熟した実施者によるSTARSよりKatzanらの報告のほうが臨床での実情に近いという意見もある。Levyら¹⁹⁾は、症候性頭蓋内出血の危険因子として、治療前高血圧をあげた。すなわち、治療前拡張期血圧100mmHg以上の群の症候性頭蓋内出血発生頻度は100mmHg未

満の群の18倍と著しく高頻度であった。その他、糖尿病の合併、高齢者や重篤な臨床症候を有する例、CT上、early ischemic sign(脳溝消失、基底核構造の不鮮明化など)を呈する例、また、治療前に抗血小板薬や抗凝固薬内服中であった患者は注意を要する。

(2)投与方法

現在使用可能なt-PAは、血中半減期が非常に短く、有効な血栓溶解効果を得るためには点滴投与が必要である。海外の臨床試験での投与量は、おおむね0.9mg/kg(最大90mg)で、この10%をボラスで投与し、残りを1時間の点滴投与としている。

(3)治療後管理

AHAのガイドライン¹⁵⁾によると、t-PA投与後24時間までは厳重な集中治療管理が必要とされている。そのポイントは、①高血圧時(収縮期>180mmHg、拡張期>105mmHg)の降圧療法(静脈内投与)、②中心静脈カテーテル、動脈穿刺、胃管および膀胱カテーテルの制限、③抗血小板薬、抗凝固薬投与の禁止である²⁾。NINDS studyでは症候性頭蓋内出血の合併はほとんど36時間以内に発症し、特にt-PA投与後の臨

表2. AHAガイドラインの概要

- ① 対象症例：発症3時間以内の虚血性脳血管障害
- ② 投与方法：recombinant t-PA 0.9mg/kg(最大90mg)全体の10%を急速静注し、残りを60分で点滴静注
- ③ 投与前のCT：出血やearly CT sign*がないことを確認する
- ④ 除外項目
 - 1) 経口抗凝固療法中で、INRが1.7以上
 - 2) 過去48時間以内にヘパリンを使用し、APTTが延長しているもの
 - 3) 血小板数<10万/mm³
 - 4) 過去3ヵ月以内の脳卒中または重症頭部外傷
 - 5) 過去14日以内の手術
 - 6) 治療前血圧が収縮期>185mmHg, 拡張期>110mmHg
 - 7) 神経症候の急速な改善
 - 8) 単独かつ軽度の神経症候(失調, 感覚障害, 構音障害, わずかな脱力)
 - 9) 頭蓋内出血の既往
 - 10) 過度の低血糖(<50mg/dL), 高血糖(>400mg/kg)
 - 11) 発症時の痙攣発作
 - 12) 過去21日以内の消化管または尿路系出血
 - 13) 最近の心筋梗塞
- ⑤ 集中管理, 治療の行える施設内で実施する
- ⑥ NIH Stroke Scaleが23点以上の重症例は注意が必要である
- ⑦ 治療開始前に, 予想される効果と危険性を本人, 家族に十分に伝え, 相談すること
- ⑧ 治療後24時間の集中管理
 - 1) 高血圧時(収縮期>180mmHg, 拡張期>105mmHg)には降圧薬の静脈投与
 - 2) 中心静脈ルートの確保や動脈穿刺の制限
 - 3) t-PA投与中および投与後30分間は膀胱カテーテル留置を行わない
 - 4) 治療後24時間以内は胃カテーテル挿入もできるだけ避ける
 - 5) 治療後24時間以内は抗血小板薬, 抗凝固薬などの投与を行わない
- ⑨ その他
 - 1) 治療後の神経学的悪化の際には, CTにより頭蓋内出血の有無を診断する
 - 2) 出血性合併症に対しては, t-PA投与の中止, 血液凝固系検査を行い, 必要に応じて輸血, 新鮮血漿や血小板輸血, 外科的処置を行う

*：大脳動脈支配領域の33%以上の低吸収域, 浮腫性変化, 脳溝の消失
(文献¹⁹⁾より引用, 一部改変)

床症候改善が認められない場合は注意を要する。

(4) 今後の課題

血栓溶解療法は、厳格なガイドラインの遵守により比較的安全で良好な治療結果をもたらす。しかし、厳格であるがゆえにt-PA投与例は米国においても脳梗塞患者全体の1~2%、中核的施設においてでも5%程度を占めるにすぎないといわれている²⁰⁾。血栓溶解療法の恩恵を受けられる患者は決して多いとはいえ、静注法の限界を示

しているともいえる。発症3時間以降での有効性に関しては、NINDS、ECASSを対象としたメタ解析では、発症6時間以内でのt-PA静注法の有効性も否定できないといわれた²¹⁾。NINDS研究とはほぼ同様のプロトコルで発症6時間以内の脳梗塞6,000例を対象とした大規模RCTが開始されている²²⁾。

2. 局所線溶療法

1) 大規模臨床試験

局所線溶療法の大規模RCTとしては、

前述のPROACT IIが唯一である。本試験は、マイクロカテーテルによるプロUK 9mg局所動脈内投与に関する試験である。再開通率はプロUK群で66%とコントロール群に比べ明らかに高く、90日目のmodified rankin scale 2以下の転帰良好例はプロUK群40%、コントロール群25%であった。一方、症候性頭蓋内出血はコントロール群2%に対してプロUK群10%と高率であった²³⁾。なお、本研究に対しては症例数が少ないとの批判もあり、FDAの認可には至っていない。2002年より開始されたわが国におけるRCTである「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(主任研究者 小川彰)」(MELT-JAPAN)では、血栓溶解薬としてUK(最大量60万単位)を用い、発症6時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する有効性を検討している。発症3ヵ月目の自立度(modified rankin scaleスコア≤2)を一次評価項目として、治療群100例、対照群100例を目標とした¹⁴⁾。詳細は、MELT-JAPANのホームページを参照されたい(<http://melt.umin.ac.jp/>)。

2) 治療の実際

現在のところ局所線溶療法のガイドラインは存在せず、適応基準、方法、投与薬剤などは施設間で異なるのが現状である。前述したMELT-JAPANでは、この問題を解決するため治療手技についても標準化を行っている。MELT-JAPANでのプロトコルを中心に述べる(表3)¹⁴⁾。

(1) 適応症例の選択

通常、本治療における適応時間は静注法のそれより長く、6時間以内に薬剤投与可能な症例が対象となる場合が多い。その他はほぼ静注法に準じてい

表3. MELT-JAPANの概要

- ① 目的
虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法の有用性と安全性を一般的治療法を対照として多施設共同ランダム化比較試験で検証する。
- ② 対象
- 1) 中大脳動脈閉塞(M1あるいはM2)。
 - 2) 発症時刻が特定可能で発症6時間以内に局所線溶療法を開始できる患者。
 - 3) 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球種内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。ただし, CT撮像後より2時間以内に本療法を開始できる患者。
 - 4) 年齢20歳以上75歳以下。
 - 5) 4 < NIHSSスコア < 23。
 - 6) 性別は問わない。
- ③ 除外項目
- a. 臨床的除外項目
- 1) 昏睡(Japan coma scale 100以上)。
 - 2) 発症時痙攣。
 - 3) 3ヵ月以内の完成型脳卒中の既往(一過性脳虚血発作を除く)。
 - 4) 出血性リスクの除外。
 - ①30日以内の手術, 生検, 臓器損傷を伴う外傷
 - ②2週間以内の臓器出血(消化管出血, 尿路出血, 後腹膜出血など)
 - ③3ヵ月以内の重症頭部外傷
 - ④血小板数<100,000/mm³などの出血性素因
 - ⑤抗凝固療法中(INR>1.7)
 - 5) 治療抵抗性の高血圧(SBP>180mmHg, DBP>100mmHg)。
 - 6) 授乳中, 妊娠またはその可能性がある。
 - 7) その他, 担当医師が不適当と判断した。
- b. CTによる除外項目
- 1) あらゆる頭蓋内出血。
 - 2) 頭蓋内腫瘍。
 - 3) 脳動脈瘤, 脳動静脈奇形他, 脳静脈血栓症の疑われる患者。
- c. 脳血管撮影による除外項目
- 1) MCA以外に閉塞を認める患者。
 - 2) もやもや病, 動脈解離の患者。
 - 3) 動脈閉塞が確認できない患者。
 - 4) 閉塞部位より中枢側に高度の動脈狭窄を認め, マイクロカテーテルが通過困難と考えられる患者。
 - 5) 脳動脈瘤が認められた患者。
- ④ 治療手技および方法
- 1) 大腿動脈経由, 6Fr。シース留置を原則として用いる。
 - 2) 導入用カテーテルを導入する前に全身ヘパリン化を行う。投与量は5,000単位とし追加しない。
 - 3) 局所線溶療法手技については, 線溶療法を基盤としつつ簡単な血管内手技を加えることとする。
 - 4) 血管撮影を施行する。
 - 5) 全身ヘパリン化を行う。
 - 6) マイクロカテーテル先端を閉塞部位より遠位に置く。
 - 7) ウロキナーゼ60万単位を生理的食塩水50mLに溶解したものを, シリンジポンプを用いて12万単位/10mLを5分間で注入する。注入終了時に導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。
 - 8) 治療後血管撮影。

(文献¹⁴⁾より抜粋, 一部改変)

るが, 脳血管撮影による責任血管の閉塞を確認する必要がある, MELT-JAPANでは, 中大脳動脈主幹部閉塞のみを対象とした。また, 施設によっては血栓性機序による閉塞も含まれている場合があるが, MELT-JAPANでは血栓性機序のみを対象としている。

(2) 投与方法

マイクロカテーテルによる閉塞局所での薬剤注入が原則である。注入部位は血栓近位, 血栓内, 血栓遠位がある。また注入方法として, 手動あるいはシリンジポンプなどによる機械的注入方法があり, MELT-JAPANでは血栓遠位よりの機械的注入法による薬剤注入を行っている。使用薬剤としてはUK, t-PAなどがあるが, MELT-JAPANでは最大60万単位のUKを使用している。

(3) 治療後管理

静注法に準ずる。脳血管撮影上, 再開通を得られなかった症例は頭蓋内出血の発症に十分注意する。降圧療法に関しては, 再開通の有無に関わらず, 収縮期血圧で180mmHgをめどに持続点滴静注による降圧を図っている。また, 治療24時間後までの抗血栓療法は禁忌となり, 治療24時間以降のCTにて梗塞範囲, 出血性梗塞の有無を確認, 可能であれば再発予防目的でヘパリン10,000~15,000単位/日の持続点滴静注などの抗血栓療法を開始する。

V. 今後の展望

t-PAの開発以来, 虚血性脳血管障害は治療可能な疾患として大きな関心が寄せられるようになった。しかし, 劇的な効果が期待できる反面, 重篤な出血性合併症を伴うこともあり, 本療法はいわば「諸刃の剣」としての性格を

もっている。その適応症例の選択、治療前後の管理に誤りがあれば、治療効果が期待できないばかりか、逆に患者の予後を悪化させる可能性もある。本治療法を安全に行うためには、虚血性脳血管障害の病態、診断、治療などについて熟知していなければならない。近年、この問題を解決すべくいくつかの試みが行われている。第1は、前述した血栓親和性の向上や血中半減期の延長による効果の増強を図った第3世代t-PAの開発とその実用化である。第2は、脳保護薬や超音波との併用療法である^{23) 25)}。第3は、異物除去deviceや経皮的血管拡張術などの脳血管内治療手技である^{26) 28)}。一方、MRIなどの画像診断機器を用いて適応判定をよりの確に行い、症候性頭蓋内出血の減少や適応時間の延長をもたらそうとする試みもある²⁹⁾。

しかし、現時点では血栓溶解療法の恩恵を受けることのできる患者は、虚血性脳血管障害患者の一部に過ぎない。わが国の有床医療機関への発症6時間以内入院は虚血性脳血管障害の28%に過ぎず¹³⁾、この問題の解決のためには、より多くの患者が早期に診療を受けることを可能とする診療体制の再構築と的確な診断・治療を実践できる脳卒中専門医の育成が急務といえる。また、各種メディアを介した宣伝・啓発、非専門医療職への講習、救急搬送システムの整備も必要となろう。これらの結果によって、多くの脳卒中患者がこの恩恵を受けられるようになることを期待したい。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
- 2) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
- 3) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T : 'Spectacular shrinking deficit' : A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 42 : 157-162, 1992
- 4) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al : Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration : Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 276 : 961-966, 1996
- 5) Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al : Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 345 : 57, 1994
- 6) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 346 : 1509-1514, 1995
- 7) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) . *JAMA* 274 : 1017-1025, 1995
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II) . Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352 : 1245-1251, 1998
- 9) Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al : Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study : a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 282 : 2019-2026, 1999
- 10) Gonner F, Remonda L, Mattle H, et al : Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 29 : 1894-1900, 1998
- 11) Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, et al : Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke : urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA) . *Neuroradiology* 35 : 159-162, 1993
- 12) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al : Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 3 : 269-272, 1993
- 13) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 大阪, 国立循環器病センター, 29-30, 2001
- 14) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業報告書. 岩手, 岩手医科大学医学部, 15-28, 2002
- 15) Adams HP, Brodt TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke ; A supplement to the guidelines for management of patients with acute ischemic stroke ; A statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27 : 1711-1718, 1996
- 16) 峰松一夫, 山口武典, 端 和夫, 他 : 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラゼ)静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* 26 : 139, 2004
- 17) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al : Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 238 : 1145-1150, 2000
- 18) Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al : Use of tissue-type plasminogen activa-

- tor for acute ischemic stroke : The Cleveland area experience. *JAMA* 283 : 1151–1158, 2000
- 19) Levy DE, Brott TG, Haley EC, et al : Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 25 : 291–297, 1994
 - 20) Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, et al : Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 29 : 18–22, 1998
 - 21) Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz, et al : Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke useful or harmful? *Stroke* 33 : 1437–1441, 2002
 - 22) Hand P, et al : The third International Stroke Trial (IST-3) . *Stroke* 31 : 2866, 2000
 - 23) Eggers J, Koch B, Meyer K, et al : Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol* 53 : 797–800, 2003
 - 24) Alexandrov AV : Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke : clinical significance. *Eur J Ultrasound* 16 : 131–140, 2002
 - 25) Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, et al : Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke : a prospective study. *Neurosurgery* 51 : 1319–1327, 2002
 - 26) Wikholm G : Transarterial embolectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 24 : 892–894, 2003
 - 27) Kerber CW, Barr JD, Berger RM, et al : Snare retrieval of intracranial thrombus in patients with acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* 13 : 1269–1274, 2002
 - 28) Schumacher HC, Meyers PM, Yavagal DR, et al : Endovascular mechanical thrombectomy of an occluded superior division branch of the left MCA for acute cardioembolic stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 26 : 305–308, 2003
 - 29) Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, et al : Early recanalisation in acute ischemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 353 : 2036 – 2037, 1999

血栓溶解薬の使い方

名誉総長

高田 達郎

山口 武典

Tatsuro TAKADA

Takenori YAMAGUCHI

国立循環器病センター内科脳血管部門

はじめに

血栓溶解療法の歴史は1960年代より始まった。しかし、当時の薬剤はストレプトキナーゼ(streptokinase : SK)やウロキナーゼ(urokinase : UK)であり、CTなどの画像診断機器が発達しておらず、また、投与時期も比較的遅いものであったため出血性合併症の頻度が非常に高く、むしろ禁忌という結論が出された。これらの対象症例には脳出血などが含まれていた可能性もある。その後、血栓親和性の強い recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) が開発・実用化された。1995年、The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study において、発症3時間以内の虚血性脳血管障害への有効性が証明され¹⁾、再び脚光を浴びるようになった。

一方で、近年のカテーテル技術の発達に伴い、頭蓋内血管へのマイクロカテーテルによるアプローチが容易となり、この技術を用いて頭蓋内動脈局所での血栓溶解療法(局所線溶療法)が試みられるようになった。1980年代後半頃よりrt-PAやUKを用いた少数例での報告が散見されるようになった。1999年、PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) study により、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症における局所線溶療法の有効性が報告された²⁾。このように、超急性期虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法として、現在のところ rt-PA 静注法と局所線溶療法の2通りの方法が行われている。

血栓溶解療法の根拠

脳梗塞症例のなかには、発症後数時間から一兩日のうちに症状が劇的に改善するものがある。この現象は spectacular shrinking deficit (SSD) と呼ばれている。Minematsu³⁾ は、SSDが広汎な虚血症候で発症した脳塞栓症例の10%強にみられることを報告し、SSDの機序として栓子の溶解に伴う脳組織の早期再灌流を推定した。また、CTやMRIなどの画像診断機器の発達や脳虚血病態の解明も進み、梗塞巣が完成する以前の発症3時間あるいは6時間以内に血流を再開することにより、脳梗塞への進展を防止あるいは軽減できることも示された。このため、本療法のターゲットは発症3時間あるいは6時間以内の超急性期に絞られる。

血栓溶解療法の大規模臨床試験

表1に主な大規模臨床試験の成績を示す。SK静注法は、SK群で早期死亡や重篤な出血性合併症が有意に高く、すべての試験が途中で中止となった⁴⁾⁻⁶⁾。rt-PAを用いた脳血管撮影所見に基づく無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)は、我が国で初めて実施された。発症6時間以内の脳塞栓症例に対して、デュテプラーゼ20MUが静脈内投与され、1ヵ月目の転帰に改善傾向が認められた⁷⁾。同じく、発症6時間以内の症例を対象としたECASS Iでは、1.1mg/kgのアルテプラーゼ静注法が検討された。

表1 血栓溶解療法の大規模無作為比較試験の概要

	症例数	投与開始時間	用量	有効性	症候性頭蓋内出血発症率
1. SK静注法					
ASK (1996) ⁴⁾	340	< 4時間	150万U	-	12.6%
MAST-E (1994) ⁹⁾	270	< 6時間	150万U	-	6.0%
MAST-I (1995) ⁶⁾	622	< 6時間	150万U	-	17.5%
2. t-PA静注法					
JTSG (1993) ⁷⁾	98	< 6時間	20MU (duteplase)	+	8.5%
NINDS (1994) ¹⁾	624	< 3時間	0.9mg/kg (alteplase)	+	6.4%
ECASS-I (1995) ⁸⁾	620	< 6時間	1.1mg/kg (alteplase)	+/-	19.8%
ECASS-II (1998) ⁹⁾	800	< 6時間	0.9mg/kg (alteplase)	+/-	8.8%
ATLANTIS (1999) ¹⁰⁾	579	3~5時間	0.9mg/kg (alteplase)	-	7.2%
3. 局所動注法					
PROACT II (1999) ²⁾	180	< 6時間	9 mg (prourokinase)	+	10.0%

対象全例の90日目の転帰に明らかな差はなかったが、プロトコル違反を除いた症例で検討すると、rt-PAと同等の治療効果が示されている⁸⁾。投与量を0.9mg/kgに減量し、エントリー基準をより厳しくしたECASS II (6時間以内)では、modified Rankin Scale (mRS)スコア ≤ 2 の症例がプラセボ群46.0%に対し、rt-PA群54.3%で転帰良好例が有意に多かった⁹⁾。

冒頭に述べた発症3時間以内のNINDS rt-PA Stroke Studyでは、3ヵ月後の転帰良好例は、rt-PA群で有意に高率であった(プラセボ群21%、rt-PA群34%)¹⁾。Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) studyでは、NINDSのプロトコルに従い発症3~5時間での有効性を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった¹⁰⁾。我が国でのアルテプラゼ静注法の臨床試験は、発症3時間以内の虚血性脳血管障害102例に対して0.6mg/kgの投与量で実施された。オープンラベルの試験ではあるが、有効性、安全性ともNINDS studyに遜色ない結果を示した¹¹⁾。

PROACT IIは、マイクロカテーテルによるプロウロキナーゼ(proUK) 9mg局所動脈内投与に関する試験である。再開通率はproUK群で66%と、対照群に比べて明らかに高く、90日目のmRSスコア2以下の転帰良好例はproUK群40%、対照群25%であった²⁾。なお、本研究に対しては症例数が少ないとの批判もあり、FDAの認可には至っ

ていない。我が国では、2002年より「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(主任研究者：小川彰、MELT-JAPAN)」が開始された。血栓溶解薬としてUK(最大量60万単位)を用い、発症6時間以内の中大脳動脈塞栓症に対する有効性を検討している。発症3ヵ月目の自立度(mRSスコア ≤ 2)を一次評価項目として、治療群100例、対照群100例を目標として進行中である¹²⁾。

適応と方法

1. ガイドライン

前述のRCTの結果より、静注法の適応としては発症3時間以内の虚血性脳血管障害となっており、アメリカ心臓病協会(American Heart Association: AHA)によりガイドラインが策定されている¹³⁾。表2にAHAガイドラインの概要を示した。局所線溶療法の適応に関しては、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症以外のエビデンスは現在のところ存在しない。また、局所線溶療法のガイドラインも存在しないのが実情である。

2. 適応症例の選択

前述のように、rt-PA静注法の適応は発症3時間以内の虚血性脳血管障害、局所線溶療法では発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症が現在のコンセンサスである。しかし、本療法においては治療の

効果もさることながら、いかに合併症を少なくできるかが重要なポイントであり、そのためには適応外症例の厳格な除外が必要となる。表1に示したごとく、血栓溶解療法最大の合併症は症候性頭蓋内出血である。SKは症候性頭蓋内出血の合併率が12~17%と非常に高く、むしろ禁忌とされている^{4)~6)}。rt-PAによる症候性頭蓋内出血は6~17%で、最も頻度の高かったECASS Iを除くと6~8%である^{17)~19)}。1997年、FDAの要請による全米57施設での389人を対象とした第4相試験(STARS研究)では、症候性頭蓋内出血の合併率は3.3%であった¹⁴⁾。Katzanら¹⁵⁾の報告では、症候性頭蓋内出血性の合併率が15.7%に達し、治療群と対照群に転帰の差がなかった。両報告でのプロトコル違反は、STARS研究32.6%に対してKatzanらは50%であった。以上のように、症候性頭蓋内出血の合併率をいかに抑えるかが本療法成功の鍵となり、厳格な適応基準とその遵守が求め

られる。

Levyら¹⁶⁾は、症候性頭蓋内出血の危険因子として治療前高血圧をあげた。すなわち、治療前拡張期血圧100mmHg以上の群の症候性頭蓋内出血発生頻度は、100mmHg未満の群の18倍と著しく高頻度であった。また、糖尿病の合併、高齢者や重篤な臨床症候を有する例、内頸動脈閉塞や治療前に抗血小板薬や抗凝固薬内服中であった患者は注意を要する。

その他、CT上の早期虚血所見(Early CT signs)の存在も大きなポイントとなる。Early CT signsとはinsular ribbonの消失、皮髄境界の不鮮明化、基底核構造の不鮮明化を総称したもので、超早期の脳虚血を反映したCT上の所見である。これらのsignを2つ以上認めた場合、転帰不良の可能性が高い¹⁷⁾。Early CT signsの具体例を図1に提示する。ECASSでは、early CT signsが中大脳動脈領域の1/3以下、MELT-JAPANでは、島皮質、前

表2 t-PA静注法に関するAHAガイドラインの概要

1. 対象症例：発症3時間以内の虚血性脳血管障害
2. 投与方法：recombinant t-PA 0.9mg/kg(最大90mg)全体の10%を急速静注し、残りを60分で点滴静注
3. 投与前のCT：出血や早期広汎梗塞を疑わせる所見がないことを確認する。
4. 除外項目
 - 1) 経口抗凝固療法中で、INRが1.7以上
 - 2) 過去48時間以内にヘパリンを使用し、APTTが延長しているもの
 - 3) 血小板数<10万/mm³
 - 4) 過去3ヵ月以内の脳卒中又は重症頭部外傷
 - 5) 過去14日以内の手術
 - 6) 治療前血圧が収縮期>185mmHg、拡張期>110mmHg
 - 7) 神経症候の急速な改善
 - 8) 単独かつ軽度の神経症候(失調、感覚障害、構音障害、わずかな脱力)
 - 9) 頭蓋内出血の既往
 - 10) 過度の低血糖(<50mg/dℓ)、高血糖(>400mg/kg)
 - 11) 発症時の痙攣発作
 - 12) 過去21日以内の消化管又は尿路系出血
 - 13) 最近の心筋梗塞
5. 集中管理、治療の行える施設内で実施する。
6. NIH Stroke Scaleが23点以上の重症例には注意が必要である。
7. 治療開始前に、予想される効果と危険性を本人、家族に十分に説明すること。
8. 治療後24時間の集中管理
 - 1) 高血圧時(収縮期>180mmHg、拡張期>105mmHg)には、降圧薬の静脈内投与
 - 2) 中心静脈ルートの確保や動脈穿刺の制限
 - 3) t-PA投与中及び投与後30分間は膀胱カテーテル留置を避ける。
 - 4) 治療後24時間以内は胃カテーテル挿入もできるだけ避ける。
 - 5) 治療後24時間以内は抗血小板薬、抗凝固薬などの投与を行わない。
9. その他
 - 1) 治療後の神経学的悪化の際には、CTにより頭蓋内出血の有無を診断する。
 - 2) 出血性合併症に対しては、t-PA投与の中止、血液凝固系検査を行い、必要に応じて輸血、新鮮血漿や血小板輸血、外科的処置を行う。

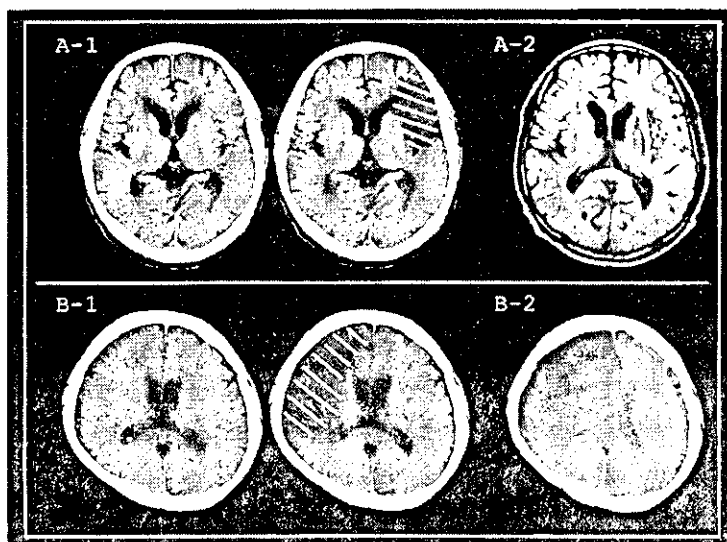


図1

A: 73歳, 男性, 右完全片麻痺, 全失語で発症。
 B: 41歳, 男性, 右への共同偏視, 左半側空間無視, 左片麻痺で発症。
 A-1: CT (発症より2時間20分後), Insular ribbonの消失, 左前頭葉皮髄境界の不鮮明化(斜線部)あり。Early CT signsは左中大脳動脈(MCA)領域の1/3以下であり, 脳血管造影では左MCA主幹遠位部閉塞であったため, 局所線溶療法施行。
 A-2: MRI (FLAIR, 発症1ヵ月後), 左前頭葉の梗塞を認めたが, 軽度失語のみ残存。
 B-1: CT (発症より2時間45分後), Insular ribbonの消失, 基底核構造の不鮮明化(斜線部)あり。Early CT signsは左中大脳動脈(MCA)領域の1/3以上であり, また, 脳血管造影で左MCA主幹近位部及び前大脳動脈閉塞が認められたため, 血栓溶解療法は未施行。
 B-2: CT (9時間45分後), 右MCA前方領域の低吸収域と内部に淡い高吸収域が混在(出血性梗塞), 著明な正中構造の偏位を認め, 緊急開頭外減圧術を施行した。

頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下, シルピウス裂の消失, レンズ核の不鮮明化のみを適応としている。しかし, Early CT signsの読影にはある程度の訓練が必要とされ¹⁸⁾, CT装置の撮像条件でも検出率に差を生じる¹⁹⁾。

3. 投与方法

海外におけるrt-PA (UK) 静注法の臨床試験では, 概ね0.9mg/kg(最大90mg)で, この10%をボラスで投与し, 残りを1時間の点滴投与としている。日本では0.6mg/kg(最大60mg)を同様の方法での投与となっている。

前述のごとく, 局所線溶療法ではガイドラインがないため, 個々の施設によりまちまちなのが現状である。MELT-JAPANにおいては, UKを最大60万単位まで用い, マイクロカテーテルによる閉塞局所(血栓遠位部)での薬剤注入を原則としている。注入方法はシリンジポンプによる機械的注入である。

4. 治療後管理

AHAのガイドラインによると, 血栓溶解療法後24時間までは厳重な集中治療管理が必要とされている。そのポイントは, ①高血圧時(収縮期血圧>180mmHg, 拡張期血圧>105mmHg)の降圧

療法(静脈内投与), ②中心静脈カテーテル, 動脈穿刺, 胃管及び膀胱カテーテルの制限, ③抗血小板薬, 抗凝固薬投与の禁止である。NINDS rt-PA Stroke Studyでは, 症候性頭蓋内出血の合併はほとんど36時間以内に発症しており, 血栓溶解療法後に臨床症候改善が認められない場合は特に注意を要する。

おわりに

血栓溶解療法は虚血性脳血管障害を治療可能な疾患とさせた。一方で, 重篤な出血性合併症を伴い不幸な転帰に至ることもあり, 本療法はいわば「諸刃の剣」としての性格を持っている。適応症例の選択, 治療前後の管理に誤りがあれば, 治療効果が期待できないばかりか, 逆に患者の予後を悪化させる可能性もある。特にrt-PA静注法は誰にでも可能な点滴静注という形態をとっており, 治療成績の向上はその症例選択にかかっていると一言でも過言ではない。脳卒中診療に携わる医療者はこのことを銘記し, 血栓溶解療法を効果的に, 安全に行うため, 虚血性脳血管障害の病態, 診断, 治療などについて熟知する必要がある。また, 我が国の有床医療機関への発症3時間以内入院は虚血性脳血管障害の37%に過ぎず²⁰⁾, 血栓溶解療法

の恩恵を受けることのできる患者は虚血性脳血管障害患者のごく一部に過ぎない。この問題の解決のためには、より多くの患者が早期に受診し、適切な診療を受けることを可能とする診療体制の再構築と、的確な診断・治療を実践できる脳卒中専門医の育成が急務と言える。また、各種メディアを介した宣伝・啓発、非専門医療職への講習、救急搬送システムの整備も必要となろう。これらの結果によって、多くの脳卒中患者がこの恩恵を受けられるようになることを期待したい。

文献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333** : 1581-1587, 1995
- 2) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* **282** : 2003-2011, 1999
- 3) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T : 'Spectacular shrinking deficit' : A rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* **42** : 157-162, 1992
- 4) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al : Streptokinase for acute ischemic stroke with relation to time of administration. *JAMA* **276** : 961-966, 1996
- 5) Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al : Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* **345** : 57, 1994
- 6) Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group : Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* **346** : 1509-1514, 1995
- 7) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al : Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3** : 269-272, 1993
- 8) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* **274** : 1017-1025, 1995
- 9) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* **352** : 1245-1251, 1998
- 10) Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al : Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study : a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* **282** : 2068-2070, 1999
- 11) 峰松一夫, 山口武典, 端和夫, 他 : 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラゼ)静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* **26** : 139, 2004
- 12) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究. 平成13年度厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業報告書. 岩手, 岩手医科大学医学部, 15-28, 2002
- 13) Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke ; A supplement to the guidelines for management of patients with acute ischemic stroke ; A statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **27** : 1711-1718, 1996
- 14) Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al : Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* **238** : 1145-1150, 2000
- 15) Katzen IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al : Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke : The Cleveland area experience. *JAMA* **283** : 1151-1158, 2000
- 16) Levy DE, Brott TG, Haley EC, et al : Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* **25** : 291-297, 1994
- 17) Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T et al : Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction : predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* **47** : 366-375, 1996
- 18) von Kummer R : Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* **51** (Suppl.3) : S50-S52, 1998
- 19) 小川 彰 : 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業. 岩手, 岩手医科大学医学部, 41-44, 2002
- 20) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 大阪, 国立循環器病センター, 29-30, 2001

Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese

T. Uehara^a, M. Tabuchi^a and E. Mori^b

^aNeurology Service and ^bInstitute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Hyogo Brain and Heart Center, Himeji, Japan

Keywords:
intracranial artery, MR
angiography, risk factor

Received 7 March 2004

Accepted 7 July 2004

The aim of this study was to identify relevant risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in stroke-free population. The subjects of this study were 425 patients without a history of stroke or transient ischemic attack and without any abnormality on a neurological examination who consecutively visited a neurology clinic between January 1994 and June 2001 requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. Subjects included 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean \pm SD = 64.0 \pm 10.0 years). We performed cervical and intracranial magnetic resonance angiography (MRA) in all subjects. Using a validated rating scheme of MRA for occlusive lesions, we evaluated the degree of stenoses in the extracranial portion of the internal carotid artery (ICA) and the intracranial arteries including the intracranial portion of the ICA, middle cerebral artery (MCA) stem, intracranial portion of the vertebral artery (VA), and basilar artery (BA). More than 25% stenoses were regarded as significant lesions in this study. Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia, and ischemic heart disease (IHD), those for intracranial ICA lesions were age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD, those for MCA lesions were age and hypertension, those for intracranial VA lesions were hyperlipidemia and IHD, and those for BA lesions were hypertension and diabetes mellitus. The present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of intracranial arteries was associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese.

Introduction

In a previous study of stroke-free subjects using magnetic resonance angiographies (MRAs) (Uehara *et al.*, 1998), we found that the risk factors for occlusive lesions in the cervical carotid artery and intracranial arteries were different. Age and hyperlipidemia were risk factors for the former, and age and hypertension were risk factors for the latter. In that study we categorized the basilar artery (BA) into a common group of intracranial arteries together with the intracranial internal carotid artery (ICA) and the middle cerebral artery (MCA). However, some investigators (Caplan *et al.*, 1986; Yasaka *et al.*, 1993) have suggested that, in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), risk factors for BA lesions differ from those for MCA lesions. According to Caplan *et al.* (1986), extracranial ICA and BA lesions belong to a group closely related to hyperlipidemia and coronary heart disease, whilst MCA lesions belong to another group related to hypertension but not to hyper-

cholesterolemia. They also pointed out that the intracranial ICA and the intracranial vertebral artery (VA) did not fall clearly into any of these groups because of a lack of information for these vessel sites (Caplan *et al.*, 1986). Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that, in patients with ischemic stroke or TIA, MCA trunk atherosclerosis was related to advanced hypertension, and that atherosclerosis of both the BA and the extracranial ICA was associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus. However, until now, no studies have been carried out to examine risk factors for occlusive lesions in each site of the intracranial arteries in stroke-free subjects. We therefore looked for regional differences in the risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in Japanese without stroke by using MRA.

Materials and methods

Subjects

Subjects of this study were recruited from outpatients without stroke or TIA who consecutively visited the

Correspondence: Toshiyuki Uehara MD, Neurology Service, Hyogo Brain and Heart Center, 520 Saisho-ko, Himeji, 670-0981, Japan (tel.: 81 792 93 3131; fax: 81 792 95 8199; e-mail: tuehara@hbhc.jp).

clinic of the neurology service in our hospital between January 1994 and June 2001. All the patients without any history of stroke or TIA episode who requested medical evaluation for possible cerebrovascular diseases because of reasons including a simple fear of stroke, positive family history of stroke, vascular risk factors, and non-specific subjective symptoms such as headache or dizziness, and without a contraindication for magnetic resonance imaging (MRI) were invited to the study. Informed consent for the study was obtained from all the patients. Patients were carefully checked for their medical history and given a complete neurological examination, and cranial MRIs were employed. Patients whose examination was indicative of stroke or those whose scans revealed incidental significant lesions (except for asymptomatic lacunar infarcts in white matter, basal ganglia, or thalamus) were excluded (nine patients). Patients with migraine (four patients) and those with vertigo possibly caused by brainstem or cerebellar dysfunction (five patients) were not included in this study. Finally, the subjects of this study were 425 patients, including 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean \pm SD = 64.0 \pm 10.0 years). One hundred and fifty-six of these subjects also participated in the previous study (Uehara *et al.*, 1998).

Magnetic resonance angiography examinations

All MRA examinations were performed with a 1.0 tesla MR system (Magnetom Impact; Siemens, Erlangen, Germany). Image acquisition and reconstruction are described elsewhere (Uehara *et al.*, 1994, 1995). The extracranial portion of the ICA was evaluated based on the carotid MRA. The intracranial portion of the ICA, the horizontal portion of the MCA, the intracranial portion of the VA, and the BA were evaluated based on the intracranial MRA. Two investigators (T.U. and M.T.), who were blinded to all clinical information, independently reviewed the MRAs and rated occlusive lesions for each arterial portion into five grades depending on the narrowness of the arteries (Uehara *et al.*, 1994, 1995): <25% reduction of an arterial diameter was graded as normal, 25–49% reduction was graded as mild stenosis, 50–74% reduction was graded as moderate stenosis, 75–99% reduction was graded as severe stenosis, and no opening was graded as occlusion. When the judgment of the two readers was inconsistent, a decision was entrusted to a third investigator (E.M). To measure the percent stenosis of the extracranial portion of the ICA, we compared the diameter of maximal stenosis with that of the normal-appearing proximal ICA beyond the carotid bulb [North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee, 1991]. Apl-

asia or hypoplasia of the VA is not uncommon, in which MRA assessment of stenosis is impractical. We regarded as VA aplasia/hypoplasia when fulfilled the followings: (i) the diameter of the VA in the dominant side being not smaller than the diameter of the BA, (ii) a smooth transition from the dominant VA to the BA, and (iii) the VA of the non-dominant side being not visible, constantly narrow through the whole length or terminated into the posterior inferior cerebellar artery.

The accuracy of MRA in detecting occlusive disease of extra- and intra-cranial ICA system was previously shown to be high (Uehara *et al.*, 1994, 1995). An additional validation study was carried out to evaluate the accuracy of MRA for the vertebrobasilar artery system, comparing MRA with conventional angiography. Subjects of this validation study consisted of 58 patients (44 men and 14 women, mean \pm SD = 60.7 \pm 11.3 years old) selected from those who were admitted to our hospital for suspected ischemic cerebrovascular diseases (45 patients with ischemic stroke, 10 patients with TIA, two patients with cervical bruit, and one patient with transient global amnesia) between April 1992 and December 1993 and were given both MRA and conventional angiography studies within 1 month of each other. Seven vessels of the VA, which showed hypoplasia on both MRA and conventional angiography, were excluded because they were unable to estimate the degree of stenosis. The Spearman rank correlation coefficients between the conventional angiography rating and the MRA rating were 0.86 for the VA, 0.89 for the BA, and 0.80 for the posterior cerebral artery (PCA). When considering the normal-abnormal dichotomy, the sensitivity was 100% for the VA, 100% for the BA, and 83.3% for the PCA. The specificity was 93.9% for the VA, 96.0% for the BA, and 83.7% for the PCA. Because PCA lesions were uncommon, this portion was not considered in this study. Moreover, the proximal portion of the VA was not also taken into consideration in this study, as the origin of the VA, a common site of occlusive lesions, was unable to evaluate on the cervical MRA.

Risk factors

Hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking habit, and ischemic heart disease (IHD) were evaluated as risk factors. Hypertension was judged as present when either a systolic pressure of > 140 mmHg or a diastolic pressure of > 90 mmHg was demonstrated on repeated examinations, or when a history of treatment for hypertension was present. Diagnosis of diabetes mellitus was made when the fasting blood glucose level was > 126 mg/dl or when a history of treatment for diabetes mellitus was present. Hyperlipidemia was judged as present when laboratory

examination of the serum at presentation showed a high total cholesterol level of > 220 mg/dl, a high triglyceride level of > 150 mg/dl, a low high-density-lipoprotein cholesterol level of < 40 mg/dl, or when a history of treatment was present. Smoking habit included previous history of smoking. IHD was defined as a known history of myocardial infarction or angina pectoris.

Statistical analyses

Multiple logistic regression analyses were used to estimate independent effects of the predictive variables on the cerebral arterial occlusive lesions. The contrast was between those with and without lesion in each site. All statistical analyses were carried out with StatView software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was set at $P < 0.05$ for all statistical analyses.

Results

Two hundred five subjects (48.2%) were hypertensive, 91 subjects (21.4%) were diabetic, and 113 subjects (26.6%) were hyperlipidemic. One hundred thirty-nine subjects (32.7%) had a smoking habit. IHD was positive in 109 subjects (25.6%).

The results of MRA findings are summarized in Table 1. For estimation of MRA findings, the rate of agreement between two readers (T.U. and M.T.) was 94.6% ($\kappa = 0.92$). Four vessels of the intracranial ICA and five vessels of the MCA were not assessable because of occlusion in their proximal portion. For the VA, 48 vessels were not assessable because of hypoplasia. Bilateral lesions were found in the extracranial ICA in 11 subjects, in the intracranial ICA in three subjects, in the MCA in two subjects, in the intracranial VA in two subjects. Fifteen subjects had both extracranial and intracranial lesions.

Table 1 Magnetic resonance angiography findings

Stenosis rating ^a	Extracranial		Intracranial		
	ICA	ICA	MCA	VA	BA
Normal	384	398	398	409	416
Mild stenosis	26	16	21	9	6
Moderate stenosis	7	7	0	3	1
Severe stenosis	4	3	5	3	2
Occlusion	4	1	1	1	0
Abnormal (%) ^b	9.6	6.4	6.4	3.8	2.1

^aBased on the rating of more affected side in case of bilateral vessel lesions.

^bStenoses of more than 25%.

ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; VA, vertebral artery; BA, basilar artery.

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for lesions were age, hyperlipidemia, and IHD for the extracranial ICA, age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD for the intracranial ICA, age and hypertension for the MCA, hyperlipidemia and IHD for the intracranial VA, and hypertension and diabetes mellitus for the BA (Table 2).

Discussion

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors of the extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia and IHD, and

Table 2 Predictors for stenoses

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Extracranial ICA			
Age (> 65 years)	2.67	1.30–5.48	0.0074
Male sex	1.88	0.93–3.79	0.0782
Hypertension	1.62	0.84–3.11	0.1492
Diabetes mellitus	1.37	0.66–2.86	0.3982
Hyperlipidemia	2.38	1.23–4.60	0.0099
Smoking habit	1.70	0.89–3.27	0.1110
Ischemic heart disease	3.95	2.05–7.64	< 0.0001
Intracranial ICA			
Age (> 65 years)	5.36	1.82–15.85	0.0024
Male sex	2.08	0.85–5.06	0.1069
Hypertension	5.01	1.85–13.55	0.0015
Diabetes mellitus	4.05	1.81–9.08	0.0007
Hyperlipidemia	2.14	0.95–4.80	0.0664
Smoking habit	1.55	0.69–3.48	0.2847
Ischemic heart disease	2.25	1.00–5.07	0.0496
MCA			
Age (> 65 years)	3.36	1.33–8.51	0.0105
Male sex	0.91	0.42–2.00	0.8203
Hypertension	6.96	2.37–20.51	0.0004
Diabetes mellitus	1.90	0.82–4.38	0.1331
Hyperlipidemia	1.69	0.75–3.80	0.2084
Smoking habit	1.23	0.55–2.75	0.6206
Ischemic heart disease	1.78	0.79–4.01	0.1662
Intracranial VA			
Age (> 65 years)	2.02	0.69–5.93	0.1984
Male sex	3.31	0.93–11.78	0.0651
Hypertension	2.49	0.85–7.29	0.0967
Diabetes mellitus	2.25	0.80–6.37	0.1256
Hyperlipidemia	13.39	3.74–47.95	< 0.0001
Smoking habit	2.12	0.78–5.78	0.1410
Ischemic heart disease	6.98	2.37–20.59	0.0004
BA			
Age (> 65 years)	7.41	0.92–59.77	0.0601
Male sex	1.48	0.37–6.00	0.5822
Hypertension	9.07	1.12–73.15	0.0385
Diabetes mellitus	7.67	1.88–31.32	0.0045
Hyperlipidemia	2.25	0.59–8.55	0.2322
Smoking habit	1.03	0.25–4.18	0.9677
Ischemic heart disease	1.46	0.36–5.95	0.5956

that those of the MCA lesions were age and hypertension. These findings were well consistent with the findings of previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Crouse *et al.*, 1986, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Craven *et al.*, 1990; Handa *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993; Yasaka *et al.*, 1993; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994; Uehara *et al.*, 1998). Heyden *et al.* (1970), who analyzed a group of patients with angiographically documented non-embolic cerebral artery occlusion, noted that patients with extracranial carotid lesions had a high frequency of associated IHD and hypercholesterolemia. Several ultrasonography studies have shown that extracranial carotid lesion is related to hyperlipidemia (Crouse *et al.*, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1990; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994) and IHD (Crouse *et al.*, 1986, 1987; Craven *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993).

Although there have been fewer studies of MCA lesions than of extracranial ICA lesions, the results of the present study were consistent with those in the previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Yasaka *et al.*, 1993; Uehara *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1999). Caplan *et al.* (1986) suggested that very common hypertension and relatively uncommon hypercholesterolemia could explain a predilection for occlusive lesions of the MCA and a low prevalence of occlusive extracranial ICA disease and coronary artery disease in Japanese. Yasaka *et al.* (1993) concluded that advanced hypertension was related to MCA trunk atherosclerosis. Takahashi *et al.* (1999) reported that hypertension and high serum levels of glycosylated hemoglobin A1c were significant and independent predictors of atherosclerotic lesions of the MCA detected by MRA in Japanese.

Like the MCA lesions, the intracranial ICA lesions had age, hypertension, and diabetes mellitus as significant and independent predictors. In addition, we found a weak but significant correlation between intracranial ICA lesions and IHD. Ingall *et al.* (1991) demonstrated that significant and independent predictors of intracranial ICA atherosclerosis found by conventional angiography were duration of cigarette smoking, age, hypertension, and diabetes mellitus. Marzewski *et al.* (1982), who followed up >66 patients with more than 50% stenosis of the intracranial ICA for an average of 3.9 years, concluded that intracranial ICA stenosis was a marker of extensive cerebrovascular and systemic atherosclerotic disease, especially coronary artery disease. Little is known about the risk factors for intracranial ICA occlusive lesions.

In the present study, atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of BA was associated with hypertension

and diabetes mellitus. Our results clearly suggested that intracranial VA lesions belong to the same class as extracranial ICA lesions, which are closely related to hyperlipidemia and IHD. Although no studies comparable to the present study have examined the risk factors for intracranial VA occlusive lesions, the New England Medical Center Posterior Circulation Registry (Muller-Kupfers *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999) reported that the prevalences of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and IHD were high in patients with symptomatic intracranial VA occlusive lesions. In addition, the prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic intracranial VA occlusive disease was reportedly quite high, ranging from 20 to 36% (Bogousslavsky *et al.*, 1986; Moufarrij *et al.*, 1986; Muller-Kupfers *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999), which supports our findings. However, our results failed to verify the previous view. Caplan *et al.* (1986), in a review of occlusive cerebrovascular disease, found that atherosclerosis of the large arteries including extracranial ICA and BA, was closely related to hyperlipidemia and coronary artery disease. Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that atherosclerosis of extracranial ICA and BA was strongly associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus in patients with ischemic stroke. This discrepancy may be attributable to the different characteristics of the cohorts, a difference between patients with ischemic stroke and stroke-free subjects, or to the small number of subjects with BA stenosis. In the present study, the proximal segment of the VA was not studied, as it was not accessible on the cervical MRA we used. As the origin of the VA is a critical site, risks for the proximal VA lesions should be elucidated in future.

Finally, limitations of the present study have to be mentioned. The subjects of this study were patients without a history of stroke or TIA and without any abnormality on a neurological examination who visited a neurology service requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. To minimize the selection bias as far as possible, subjects of this study were prospectively recruited from consecutive outpatients. The cohort in the present study is a part of stroke-free general population. However, this kind of study is prone to referral or selection bias. The prevalence derived from such a hospital-based study should be carefully interpreted and applied to general population. Nevertheless, at least the association between risk factors and vascular lesions demonstrated could be generalizable, as the association would be universal. Another weakness is that the individual lesion numbers were all low, which may introduce type II errors. The ideal study method is to conduct a population-based study rather than a hospital-based study,

and larger population-based studies are evidently needed to confirm our findings. Low prevalence also affects the creditability of the MRA rating results. False positives, which may unavoidably occur in MRA, are of concern especially in a low-risk population. The most vulnerable site for MRA is the intracranial ICA, where the false positive rate is considerably high. Signal discontinuity caused by tortuosity of the vessel in this region would be often judged as 'severe' stenosis (Uehara *et al.*, 1994). However, in the present study, as the occasion of 'severe' rating was very few, most of the stenotic ratings should be true.

In conclusion, the present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of major intracranial arteries was mainly associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese. Our results might shed light into the important question why there were ethnic differences in the distribution of atherosclerotic lesion. In the future, a study investigating the correlation between the severity of the occlusive lesions and risk factors is needed to determine the predictors of the development of atherosclerosis.

References

- Bogousslavsky J, Gates PC, Fox AJ *et al.* (1986). Bilateral occlusion of vertebral artery: clinical patterns and long-term prognosis. *Neurology* 36:1309-1315.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB (1986). Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 17:648-655.
- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA *et al.* (1990). Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 82:1230-1242.
- Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR *et al.* (1986). Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 17:270-275.
- Crouse JR, Toole JF, McKinney WM *et al.* (1987). Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 18:990-996.
- Fabris F, Zanocchi M, Bo M *et al.* (1994). Carotid plaque aging, and risk factors: a study of 457 subjects. *Stroke* 25:1133-1140.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH *et al.* (1994). Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 44:1046-1050.
- Handa N, Matsumoto M, Maeda H *et al.* (1990). Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21:1567-1572.
- Heyden S, Heyman A, Goree JA (1970). Nonembolic occlusion of the middle cerebral and carotid arteries: a comparison of predisposing factors. *Stroke* 1:363-369.
- Howard G, Ryu JE, Evans GW *et al.* (1990). Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 10:714-719.
- Ingall TJ, Homer D, Baker Jr HL *et al.* (1991). Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 48:687-691.
- Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P *et al.* (1982). Intracranial internal carotid artery stenosis: long-term prognosis. *Stroke* 13:821-824.
- Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ *et al.* (1986). Basilar and distal vertebral artery stenosis: long-term follow-up. *Stroke* 17:938-942.
- Muller-Kuppers M, Graf KJ, Pessin MS *et al.* (1997). Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Eur Neurol* 37:146-156.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee (1991). North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 22:711-720.
- Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R *et al.* (1988). Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis* 8:788-792.
- Shin HK, Yoo KM, Chang HM *et al.* (1999). Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 56:1353-1358.
- Takahashi K, Kitani M, Fukuda H *et al.* (1999). Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of the middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography (MRA). *Acta Neurol Scand* 100:395-399.
- Tanaka H, Sueyoshi K, Nishino M *et al.* (1993). Silent brain infarction and coronary artery disease in Japanese patients. *Arch Neurol* 50:706-709.
- Uehara T, Mori E, Tabuchi M *et al.* (1994). Detection of occlusive lesion in intracranial arteries by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Cerebrovasc Dis* 4:365-370.
- Uehara T, Tabuchi M, Ohsumi Y *et al.* (1995). Usefulness of 3-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of carotid artery bifurcation stenosis. *Cerebrovasc Dis* 5:199-203.
- Uehara T, Tabuchi M, Mori E (1998). Frequency and clinical correlates of occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese patients without stroke: evaluation by MR angiography. *Cerebrovasc Dis* 8:267-272.
- Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M (1993). Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 24:206-211.