

ともに保存療法を対照とした MELT Japan も PRO-ACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II)<sup>4)</sup>も結果はほぼ同様で、局所線溶療法は有効ではあるものの静注療法を遥かに凌駕するほどではない、ということである。欧米のスタディも含めて、静注療法と局所線溶療法を比較しようという試みはまだおこなわれていないのであるが、MELT Japan を中止する際におこなわれた試算では、対照を静注療法とすると対照群の成績がかなり良くなるため、1,000 例規模の臨床試験をやらないと有効性が証明されないことになる。MELT Japan の目標症例数が 200 例だったのに対し実際は登録期間を延長してさえ目標の 6 割程度しか達成できなかったのだから、1,000 例規模の臨床試験は非現実的であるといわざるをえない。

局所線溶療法の対象候補としては、静注療法の適応外である発症 3 時間以上の症例がある。現に MELT Japan を中止するに際して、発症 3 時間から 6 時間の症例を対象に継続することも検討された。しかし、MELT Japan の登録症例の 3/4 は発症 2.5 時間以内の症例であり、ただでさえ登録症例数が増えないことが問題だった MELT Japan の症例数の 1/4 になってしまうと試算された。しかも発症 3~5 時間を対象とした ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) study は無効という結果に終わっており<sup>5)</sup>、静注療法と局所線溶療法の違いはあるものの、発症 3 時間を越えると血栓溶解療法が有効な症例は少なくなってくるものと思われるので、少ない症例数で有効性を示すのはさらに困難であろうということで、発症 3~6 時間の症例を対象に継続することも見送られた。

以上のように局所線溶療法は、単独治療として有効性を証明するのはかなり困難な状況に置かれている。

そこで静注療法と組み合わせておこなうことがすでに試みられている。Kim らは rt-PA 静注療法が無効だった症例の追加療法としてウロキナーゼによる局所線溶療法をおこなっている<sup>6)</sup>。さまざまな部位の主幹動脈閉塞 24 例に rt-PA 静注療法のあとウロキナーゼによる局所線溶療法を追加したところ、再開通率や神経学的予後はこれまでの報告例と比較しても良好で、出血が増加することはなかった。

また EMS (Emergency Management of Stroke) study<sup>7)</sup>および IMS (Interventional Management of Stroke)

study<sup>8)</sup>では、最初から意図して静注療法と組み合わせておこなう方法を試行している。これらはいずれもパイロットスタディであるが、IMS study では対象症例に重症例が多かったにもかかわらず神経学的予後はこれまでの報告と同等かそれらより良好であり、静注療法と局所線溶療法の複合治療は推進すべきであるとしている。

ただし、これら静注療法局所線溶療法併用の試験的な報告は、いずれも閉塞部位を限定していない。つまり中大脳動脈塞栓症も脳底動脈塞栓症も一緒に含まれた解析である。両者では生命予後と虚血耐性時間に大きな違いがあるので、筆者としては両者は別個に考えたほうが良いと考えている。すなわち、脳底動脈塞栓症は生命予後は悪いが脳幹は虚血耐性時間は長いと考えられているので、より積極的な治療をおこなうべきであろう、というのが筆者の考えるところである。

### 3 脳梗塞急性期に対する脳血管内治療の展望

脳梗塞急性期治療を困難にしている要因は虚血耐性時間と出血である。前者については、脳保護薬の開発、低体温療法などが研究されている。これらは本稿の範疇ではないが、脳血管内治療と組み合わせられるので、有効な方法であれば積極的に活用すべきである。現にわれわれは、局所線溶療法の試行前には必ずエダラボンを投与している。

治療に引きつづく出血も虚血耐性時間に大きく関連するが、現在の治療の主流が血栓溶解薬、つまり出血を助長させやすい薬であるということも大きく関与している。血栓溶解薬を使うことなく血栓を除去できれば出血の問題の一部は解消されるのである。

このような考えにもとづき、MERCİ (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) trial が実施された<sup>9)</sup>。ガイドワイヤーの先端がマイクロカテーテルの先端を抜けると「ブタのしっぽ」のように螺旋状になるデバイスを用いて、血栓溶解薬を追加することなく血栓除去をおこなおうというものである。発症 3 時間から 8 時間の症例と、3 時間以内であっても rt-PA 静注療法が適応とならない症例 151 例に対して、rt-PA による局所線溶療法は可という条件でおこなわれた。予定通りの治療をおこなった群での再開通率は 48%であり、再開通を得

られた群では得られなかった群に対して、神経予後良好例が多く、死亡例は少なかった。

またわれわれは長く、衝撃波を用いた血栓破碎を脳塞栓症治療に応用する研究を進めてきた<sup>10)11)</sup>。水中でパルスレーザーを照射することで発生する液体ジェットを利用して血栓破碎をおこなうものである。いまだ臨床応用には至っていないが、*in vitro* の人工血栓に対する線溶効果はこの方法を併用するとウロキナーゼ単独とくらべて、4~5倍に増強されることが確認されている<sup>11)</sup>。これは単回照射での効果なので、複数回照射ではさらに効果が増強することが期待される。

血管内治療と直接は関係ないが、血栓除去デバイスや衝撃波より簡便な方法として、transcranial Doppler (TCD) を使う方法も提唱されている。TCD は血流再開を簡便にモニターする方法として有用であるが、血流再開をより早く察知するため TCD を持続的にモニターした症例では、高率かつ早期に再開通が得られることから、治療的な効果も示唆されている<sup>12)</sup>。

## おわりに

rt-PA 静注療法が保険認可され、ともすると脳梗塞急性期の治療はすべて解決したかのような幻想をいだきなくなるが、現実決してそんなに単純ではない。現に、わが国に先立って rt-PA 静注療法を開始した米国では、rt-PA 静注療法の見直しの時期にきていると聞いている。

rt-PA 静注療法の保険認可により、脳梗塞急性期例に対する脳血管内治療の応用範囲が縮小されたのは事実であるが、しかし脳梗塞急性期治療に脳血管内治療が果たすべき役割がまだまだ少なくないのもまた事実なのである。

## ●文 献●

- 1) 江面正幸ほか：脳塞栓症に対する局所線溶療法の現状と展望。分子脳血管病 3：56-60, 2004
- 2) 江面正幸ほか：MELT Japan の現状と報告。分子脳血管病 4：135-139, 2005
- 3) 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同比較試験。平成 17 年度総括・分担研究報告書, 2006

- 4) Furlan A *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 21 : 2003-2011, 1999
- 5) Clark WM *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
- 6) Lee KY *et al* : Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR* 25 : 1470-1475, 2004
- 7) Lewandowski CA *et al* : Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency Management of Stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 30 : 2598-2605, 1999
- 8) The IMS study investigators : Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke : The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35 : 904-912, 2004
- 9) Smith WS *et al* : Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of MERCI trial. *Stroke* 36 : 1432-1438, 2005
- 10) Kodama T *et al* : Liquid jets accelerated thrombolysis : A study of revascularization of cerebral embolism. *Ultrasound Med Biol* 25 : 977-983, 1999
- 11) Hirano T *et al* : Enhancement of fibrinolysis with a laser-induced liquid jet. *Lasers Surg Med* 29 : 360-368, 2001
- 12) Alexandrov AV : Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke : Clinical significance. *Eur J Ultrasound* 16 : 131-140, 2002

## えづら・まさゆき

江面正幸 東北大学大学院医学系研究科神経病態制御学分野助教授

1962 年、東京生まれ。  
1986 年、東北大学医学部卒業。1995 年、米国ベイラー大学留学。1996 年、フランス・ピセートル大学留学。1997 年、広南病院血管内脳神経外科。2003 年より現職。専門は、脳神経血管内治療。研究テーマは、脳虚血急性期の血管内治療、脳動脈瘤に対する血管内治療、硬膜動静脈短絡に対する血管内治療。趣味は、競技かるた（初級相当）、ベガルタ仙台サポーター（年数回アウェイ帯同）、国鉄全線完乗達成（1985 年）、時刻表検定試験 3 級。

# 血管内治療

Endovascular treatment for acute cerebral stroke

教授

根本 繁

Shigeru NEMOTO

自治医科大学血管内治療部

## KEY WORDS

Stroke

Fibrinolysis

Angioplasty

Revascularization

## SUMMARY

急性期脳梗塞で閉塞した脳動脈を血管内治療により再開通させることが可能となり、治療直後の劇的な症状改善が得られる症例が経験されるようになった。マイクロカテーテルと画像支援技術の進歩により、局所線溶療法、血栓除去、血管形成術などが実施可能となっている。一方、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の静脈内投与が我が国でも保険収載され一般臨床応用されるようになり、急性期脳卒中治療はますます進化しようとしている。

はじめに  
失語症、片麻痺などの神経症状が1～2時間のうちに完全に回復する一過性脳虚血は日常診療では普通に経験されており、脳血流が遮断されても、短時間で再開通すれば機能回復が可能であることを実証するものである。急性期の血行再建が脳梗塞治療で有効であると想定され、血管内治療が導入されるきっかけとなった。

動脈内にできた血栓を溶解する作用のある薬剤を投与することが血行再建に結びつくと考えられ、血栓溶解作用の薬剤としては、欧米ではストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator: t-PA)、プロウロキナーゼが用いられているが、我が国ではウロキナーゼが使用されてきた。2005年に我が国でもt-PAが保険収載されるようになった。

NINDSの論文ではi-PA静注法の有

効性が統計学的有意差をもって証明された<sup>1)</sup>。このEBMは画期的であった。しかし、この論文では、t-PAの静脈内投与で3ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS)の0, 1, 2でプラセボに比べて改善が得られているが、発症24時間以内では神経症状の改善に差は見られていない。静脈内投与では急性期の劇的な症状改善は見込めないとも読み取れる。

閉塞部位では血流が低下していることから、静脈内投与した場合、十分量の薬剤が閉塞部位に到達することは難しいと考えられる。静脈内投与するよりは動脈内に注入する方が局所の血中濃度は高くなり、血栓溶解効率はよいと考えられる<sup>2)3)</sup>。しかし、近位部の頸動脈で注入した場合、閉塞部位の血流が途絶えていることから、薬剤の多くは閉塞していない正常血管に流れて有効な血栓溶解効果が得られないと考えられる。これに対して、閉塞部位に直接注入する局所線溶療法の方が血栓

溶解効率はよいと考えられ、超選択的カテーテル法によりマイクロカテーテルを頭蓋内動脈に進める局所線溶療法が脳梗塞急性期に行われるようになった<sup>4)5)</sup>。

ウロキナーゼの前駆体物質であるプロウロキナーゼ(ProUK)はウロキナーゼより血栓親和性が高く、局所線溶療法に導入され、Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) studyでは、発症6時間以内にProUKを静脈内投与後直ちに血管撮影を行い、閉塞動脈内に直接ProUKを注入する方法で有効症例を報告し、統計的有意差を証明するには至らなかったが、局所線溶療法の有効性を示唆することになり、その後の無作為化研究PROACT IIで局所動注による血栓溶解療法の有効性が示された<sup>6)</sup>。局所線溶療法では、薬剤投与量が少なくて済むこと、再開通率が高いことなど利点があるが、出血性合併症が高いという欠点もある<sup>7)</sup>。

完全虚血後に血液脳関門(blood brain barrier)が破綻した組織で血流再開が起こると、脳組織の腫脹、出血が起こり、予後不良となる。残存血流が一定以下に低下した状態では、動脈閉塞後早期に再開通が得られても、出血性合併症をきたす危険があり<sup>8)</sup>、適応症例を選別することが重要である<sup>9)</sup>。

#### 血管内治療の方法

##### ①局所線溶療法

マイクロカテーテルを閉塞部位に進めて、血栓溶解薬を閉塞部位に直接注入する。

##### ②血栓粉碎

ガイドワイヤーの先端部を閉塞部位で回転させて血栓を粉碎する。

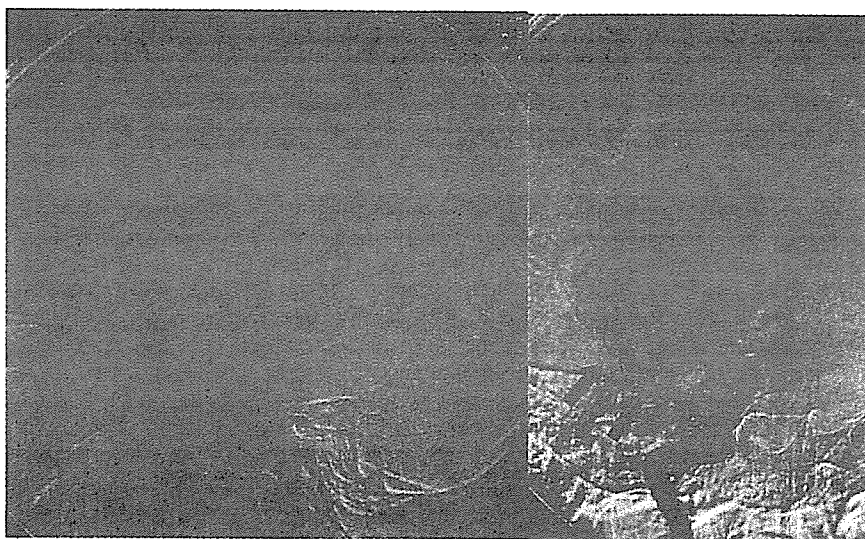


図1 内頸動脈撮影(左：正面像，右：側面像)  
右中大脳動脈inferior trunkが閉塞している(矢印)。

##### ③血栓除去

異物除去ワイヤーで血栓を除去する。

##### ④血管形成術

バルーンカテーテルを閉塞部位で膨らませて血栓を粉碎し、閉塞血管を拡張する。

薬剤注入だけでは、十分な再開通が得られないこともあり、ガイドワイヤーを用いて血栓を粉碎したり、更にバルーンカテーテルで血栓を粉碎除去する方法が必要な症例もある(図1～3)。

通常は①の局所線溶療法を行い、同時に②の血栓粉碎を併用する。③は有効な治療法と考えられるが器材の普及が十分ではなく、④の血管形成術も有効な手技であるが、いずれも特殊な技術を要するだけでなく、血管内治療手技によるリスクも伴うことに注意しなければならない。

局所線溶療法の欠点  
局所線溶療法では、局所血中濃度が

高く速やかな再開通が期待できるが、血管撮影を行うだけの時間がかかり、治療開始がその分遅れるという欠点あり、血管内手術手技のための特別な訓練が必要になる。

#### MELT Japan

急性期で局所線溶療法が有効な症例を経験しているが、無効な症例もある。また、出血などで悪化する症例もあり、局所線溶療法に疑問を投げかけられ、有効な治療方法であるというエビデンスを証明するための多施設共同ランダム化比較試験が必要と考えられた。そこで、2001年に超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial : MELT Japan)が発足した。この研究は、中大脳動脈血栓症に対する局所線溶療法の有用性と安全性を従来の薬物療法と比較した前方視的無作為多施設共同比較臨床試験であり、レベル1のEBMを目標として

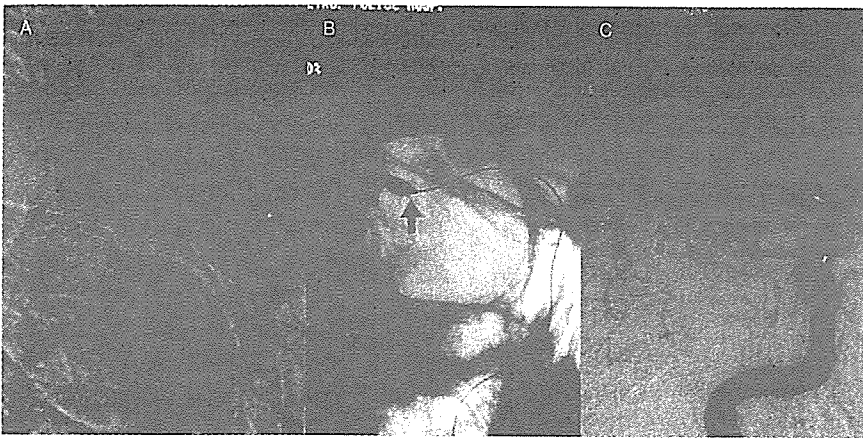


図2 局所線溶療法及び血管形成術(右内頸動脈正面像)

- A：マイクロカテーテルを閉塞部位に誘導し、ウロキナーゼを注入しても再開通が得られない(矢印)。  
 B：バルーンカテーテルを閉塞部位に誘導し、バルーンを造影剤でinflate(矢印)。  
 C：血管形成術直後に閉塞した中大脳動脈本幹の再開通が得られた(矢印)。

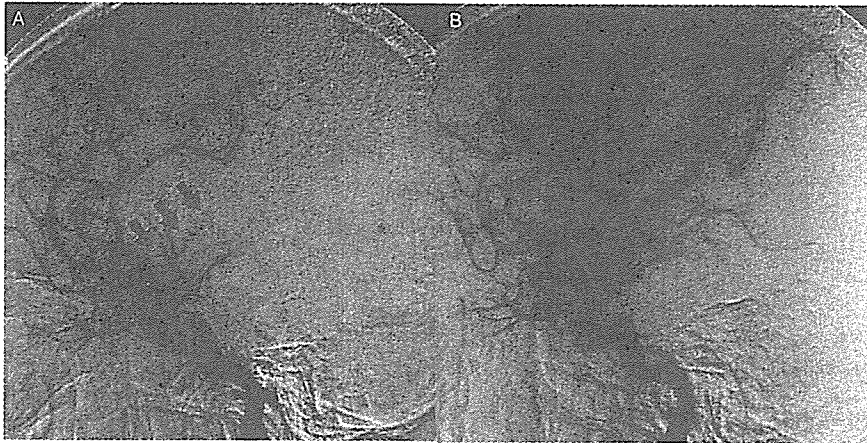


図3 右内頸動脈撮影(側面像)

- A：治療前。右中大脳動脈本幹は閉塞している(矢印)。  
 B：局所線溶療法及び血管形成術後、再開通が得られた。

いる。

MELT Japanの適応は、①中大脳動脈M1及びM2の塞栓症、②発症6時間以内に治療開始可能、③CTスキャン上、軽微な初期変化を除いて所見を認めない、④入院時NIHSS 5～22点、⑤患者年齢20～75歳、である。

局所線溶療法の手技は、セルジンガー法によりX線透視下でガイディングカテーテルを内頸動脈に誘導し、coaxialに挿入したマイクロカテーテ

ルを患側中大脳動脈に誘導し、閉塞部位を貫いた部位及び閉塞部位に、ウロキナーゼ最大投与量60万単位を持続注入器で注入する。

対照群では従来の薬物療法を行う。検査・治療の流れとしては、患者来院後、診察・検査の後、適応症例と予想された場合には、Allocation centerに仮登録を行い、ランダム化比較試験のためのインフォームド・コンセントを患者家族に行う。これと並行して血管

撮影を行い、適応症例と決定されれば、正式登録を行い、療法群か対照群かに割り付けを行う。療法群に割り付けられれば、標準化された局所線溶療法手技を行う。治療終了後、術後検査管理をそれぞれの群で行い、退院時評価及びフォローアップの評価を行う。

#### 結果

t-PA静注法が2005年に保険収載されたことから、MELT Japanの治験継続が倫理的に困難となり、中断された。初期の中間報告では、一次エンドポイントである3ヵ月後のmRS 0, 1, 2では治療群で対照群よりもよい傾向が認められていたが、その後の報告で有意差は認められなかった。一方、二次エンドポイントであるmRS 0, 1では、療法群が対照群よりも優れていることが有意差をもって認められた。この研究は完遂されていないが、局所線溶療法の有効性を示唆するものとして有意義であり、今後新たなプロトコルで継続される見込みである。

#### 局所線溶療法の現状と展望

t-PA静脈内投与が認可されている以上、倫理的にはt-PA静脈内投与を優先せざるを得ない。t-PA静注法の適応外症例に対しては、局所線溶療法を実施することは可能と考えられる。

t-PA静注法適応症例以外では、中大脳動脈閉塞ではMELT Japanに準じた治療方針がとられるが、椎骨脳底動脈閉塞では自然経過が予後不良と考えられ、より積極的な血行再建が試みられている。内頸動脈閉塞では血行再建後に脳腫脹、脳出血など予後不良となる症例が多く適応症例が少ないことが

ら、治療に消極的になることが多い。

完全虚血に陥った脳は血行再建で回復することは不可能と考えられるが、残存血流が一定量保たれたペナンプラの状態であれば回復可能と考えられ、適応症例の判別が重要である。

現在、適応症例の選択にはCTで初期虚血性変化が使われているが<sup>10)</sup>、判定困難な症例が少なくない。脳血流測定が24時間実施可能な救急医療体制があれば理想的だが、実際の救急の現場では実現困難である。脳血流評価とequivalentな検査を行う方が現実的であると言える。

MRIのDiffusion Weighted Image (DWI)による急性期梗塞病変の検出が比較的容易であることから、これが普及してきている<sup>11)</sup>。DWIとPerfusion Weighted Imageのミスマッチによるペナンプラの検出に期待が寄せられているが、現時点では信頼性に乏しい<sup>12)</sup>。

マイクロカテーテル、バルーンカテーテルの開発が一層進んでおり、画像支援システムの進歩とも相俟って、血管内治療手技はより安全確実に行えるようになってきている。

高齢者の非弁膜症性心房細動が増加していることから、脳卒中センターの拡充と共に、今後、より多くの脳塞栓症の患者が治療対象となることが予想される。

局所線溶療法の有用性がエビデンスとしてより確実に証明されれば、軽症例ではt-PA静注法が主流となるものの、重症例では血管内治療がより重要な役割を果たすものと期待される。

## 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) del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al : PROACT : a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke* **29** : 1255-1256, 1998
- 3) Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al : Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke : Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial *Stroke* **30** : 2598-2605, 1999
- 4) Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, et al : Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *Am J Neuroradiol* **15** : 1817-1822, 1994
- 5) Theron J, Coskun O, Huet H, et al : Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory. *Intervent Neuroradiol* **2** : 111-126, 1996
- 6) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* **282** : 2003-2011, 1999
- 7) The NINDS t-PA Stroke Study Group : Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* **28** : 2109-2118, 1997
- 8) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al : Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* **25** : 298-303, 1994
- 9) Adams Jr HP : Guideline for thrombolytic therapy for acute stroke : a statement of guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke : a supplement to the guideline for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **27** : 1711-1718, 1996
- 10) von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al : Acute stroke : usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* **205** : 327-333, 1997
- 11) Weber J, Mattle HP, Heid O, et al : Diffusion-weighted imaging in ischaemic stroke : a follow-up study. *Neuroradiology* **42** : 184-191, 2000
- 12) Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V : Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke* **35** (Suppl. 1) : 2671-2674, 2004

# Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours of Onset

## Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)

Takenori Yamaguchi, MD; Etsuro Mori, MD; Kazuo Minematsu, MD; Jyoji Nakagawara, MD;  
Kazuo Hashi, MD; Isamu Saito, MD; Yukito Shinohara, MD;  
for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group

**Background and Purpose**—Based on previous studies comparing different recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) doses, we performed a clinical trial with 0.6 mg/kg, which is lower than the internationally approved dosage of 0.9 mg/kg, aiming to assess the efficacy and safety of alteplase in acute ischemic stroke for the Japanese.

**Methods**—Our prospective, multicenter, single-arm, open-label trial was designed with a target sample size of 100 patients. The primary end points were the proportion of patients with a modified Rankin Scale (mRS) score of 0 to 1 at 3 months and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) within 36 hours. Thresholds for these end points were determined by calculating 90% CIs of weighted averages derived from published reports. The protocol was defined according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA stroke study with slight modifications.

**Results**—Among the 103 patients enrolled, 38 had an mRS of 0 to 1 at 3 months; this proportion (36.9%) exceeded the predetermined threshold of 33.9%. sICH within 36 hours occurred in 6 patients; this incidence (5.8%) was lower than the threshold of 9.6%.

**Conclusions**—In patients receiving 0.6 mg/kg alteplase, the outcome and the incidence of sICH were comparable to published data for 0.9 mg/kg. These findings indicate that alteplase, when administered at 0.6 mg/kg to Japanese patients, might offer a clinical efficacy and safety that are compatible with data reported in North America and the European Union for a 0.9 mg/kg dose. (*Stroke*. 2006;37:1810-1815.)

**Key Words:** stroke, acute ■ thrombolytic therapy ■ tissue plasminogen activator

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) stroke study<sup>1</sup> demonstrated that alteplase treatment within 3 hours of onset improved functional outcome. On that basis, alteplase has been approved and recommended for treating acute ischemic stroke in 40 countries. In Japan, the regimen has not yet been approved but is used clinically.<sup>2</sup> Although randomized controlled clinical trials of rt-PA (alteplase) in Japan have demonstrated that intravenous alteplase was beneficial for acute embolic stroke patients within 6 hours of onset,<sup>3-5</sup> development of alteplase was aborted because of the patent issue. A pressing need exists to demonstrate that alteplase within 3 hours of onset is beneficial in the Japanese population. However, because randomized controlled trials, in which the alteplase arm is compared with the placebo arm, are impracticable under such circumstances, the regimen should be tested with another study design.

To assess the efficacy and safety in the Japanese population, a prospective, single-arm, open-label study was conducted. Although the internationally recommended dosage is 0.9 mg/kg, a 0.6 mg/kg dose was selected based on previous data for rt-PA in Japan.<sup>3-5</sup> The primary outcome measures were the proportion of patients without functional deficits at 3 months and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (ICH) within 36 hours. These outcomes were compared with the results of a systematic review and meta-analysis based on data from the literature.

### Materials and Methods

The trial was conducted between April 2002 and September 2003 at 22 centers in Japan under good clinical practice regulations. The protocol was approved by each institutional review board. An independent review committee monitored the study for safety.

Received February 10, 2006; final revision received March 27, 2006; accepted April 24, 2006.

From the National Cardiovascular Center (T.Y., K.M.), Osaka, Japan; Tohoku University Graduate School of Medicine (E.M.), Miyagi, Japan; Nakamura Memorial Hospital (J.N.), Hokkaido, Japan; Pacific Neurosurgical Consulting (K.H.) Hokkaido, Japan; Fuji Brain Institute and Hospital (I.S.), Shizuoka, Japan; and Tokai University Tokyo Hospital (Y.S.), Tokyo, Japan.

Correspondence to Takenori Yamaguchi, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan. E-mail tyamaguc@hsp.nccvc.go.jp

© 2006 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000227191.01792.e3

**Inclusion and Exclusion Criteria**

The inclusion and exclusion criteria were as in the NINDS study.<sup>1</sup> We also excluded patients with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of  $\leq 4$  at baseline, computed tomography (CT) evidence of significant early ischemic change (affecting more than one third of the middle cerebral artery territory), a comatose state, or a modified Rankin Scale (mRS) score of  $\geq 2$  before stroke onset.

**Rationale for Dose Selection**

In Japan, 3 randomized double-blind trials<sup>3-5</sup> of alteplase, an rt-PA very similar to alteplase, have been conducted on embolic stroke patients within 6 hours of onset. After a pilot study,<sup>3</sup> 20 million international units (MIU) of alteplase proved to be superior to placebo based on the angiographical recanalization rate.<sup>4</sup> Twenty MIU did not differ from 30 MIU in either the recanalization rate or clinical improvement.<sup>5</sup> However, massive brain hematoma/hemorrhagic transformation occurred in 2 of 56 patients given 20 MIU and 9 of 65 patients given 30 MIU.<sup>5</sup> Therefore, we considered that the optimal test dose of alteplase for the Japanese population was 20 MIU per person or 0.33 MIU/kg at a mean body weight of 60 kg and selected 0.6 mg/kg for the present trial, which is equivalent to 0.33 MIU/kg, as the appropriate alteplase dose, instead of the 0.9 mg/kg in the NINDS trial. Details of the properties and other relevant data for alteplase and alteplase are given in the supplemental Appendix 2, available online at <http://stroke.ahajournals.org>.

**Intervention and Evaluation**

A single alteplase dose of 0.6 mg/kg (not exceeding 60 mg) was administered intravenously, with 10% given as a bolus, followed by continuous infusion of the remainder over 1 hour.

The NIHSS, mRS, and Barthel Index (BI) were evaluated at the same time points as in the NINDS study.<sup>1</sup> CT scans were repeated before treatment and at 24 hours, 7 to 10 days, and 3 months or at discharge.

Symptomatic ICH (sICH) was defined prospectively in the protocol, as CT evidence of new ICH with apparent neurological deterioration, which was defined as documented objective evidence of neurological decline or an increase of  $\geq 4$  points from the most recent NIHSS score. The protocol required CT scans and NIHSS evaluations whenever neurological deterioration was identified.

As in the NINDS study, use of antithrombotic agents was prohibited for 24 hours after onset, blood pressure was maintained at  $<180/105$  mm Hg, and neurological symptoms were frequently monitored.

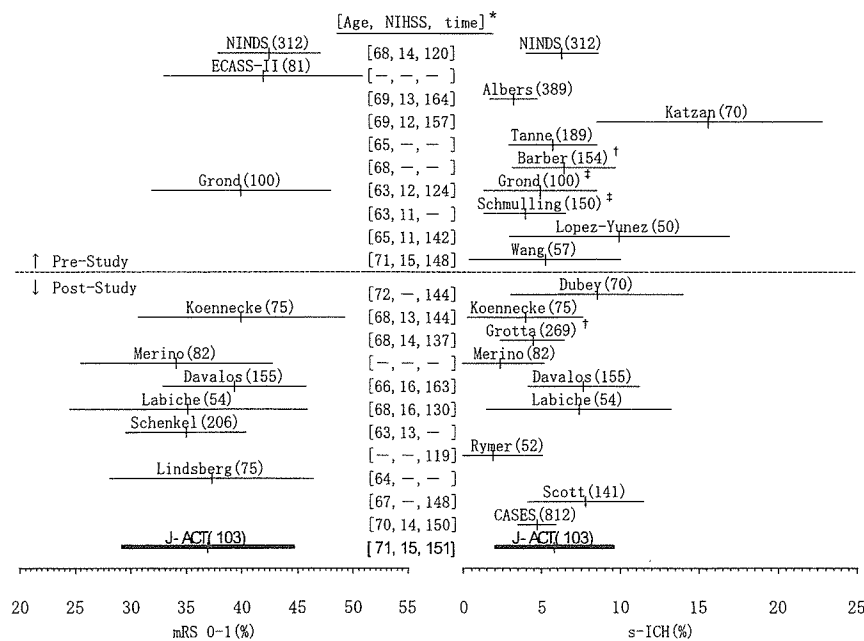
According to the prospective definition, CT evidence of hemorrhage was classified into 4 grades by the CT Film Reading Panel blinded to clinical information: (0) no hemorrhage; (1) hemorrhagic infarction without hematoma; (2) hematoma without shift of the midline structures; and (3) hematoma with shifts of the midline structures.

**Primary End Points**

The primary efficacy end point was the proportion of patients with favorable outcomes (mRS score of 0 to 1) at 3 months. The primary safety end point was the incidence of sICH within 36 hours after starting treatment. These primary end points were evaluated in comparison with a meta-analysis of published data on alteplase. To make response assessments in 100 patients, threshold values were predetermined as follows. We performed a Medline search in June 2001 with key words "ischemic or ischaemic/stroke/tissue plasminogen activator or alteplase," identifying all studies published after the NINDS report in which  $\geq 50$  patients were involved and the mRS data at 3 months<sup>6,7</sup> and incidence of sICH<sup>8-14</sup> were available. When reports contained overlapping patients, defined from the institutions and periods, those treating more patients were selected and assessed. Such overlapping occurred in reports from Cologne, Calgary, and Houston. As shown in the Figure, there is some possible heterogeneity (Katzan et al<sup>11</sup> and Lopez-Yunez et al<sup>14</sup>) among these studies visually. However, because we wished to embrace the actual medical conditions involving all of these studies, we used them for calculation of the combined statistics, weighted by study size, in the meta-analysis. These valid reports in combination with the NINDS study<sup>1,15</sup> revealed a weighted average proportion of mRS score of 0 to 1 at 3 months of 42.0%, with a 90% CI (95% for 1 tailed) in 100 patients of 33.9% to 50.1%; the lower confidence limit was used as the threshold. The weighted average incidence of sICH was 5.8%, with a 90% CI in 100 patients of 2.0% to 9.6%; the upper confidence limit was used as the threshold. The targets for our study were thus set at  $>33.9\%$  as the proportion of patients with an mRS score of 0 to 1 at 3 months and  $<9.6\%$  as the incidence of sICH within 36 hours. As other secondary analyses, including the BI at 3 months and NIHSS, comparisons with values from applicable published reports, such as the NINDS study, were undertaken.

**Results**

The baseline characteristics of the 103 patients enrolled were comparable to those in the NINDS study, except for body



Left, Proportion and 90% CIs of mRS score of 0 to 1 at 3 months. Right, Incidence and 90% CIs of sICH. Numbers of patients are indicated in parentheses. \* [Age, NIHSS, time] = [mean age (years), baseline NIHSS median score, mean time (min) from onset to treatment]. †, ‡ Patients overlap in the same work of the respective trials. PreStudy means reports that were systematically reviewed in June 2001 for the purpose of prospective determination of the thresholds. PostStudy means reports that were newly picked up in the same manner as for the PreStudy at the end of this study in December 2003.



TABLE 1. Demographic and Baseline Characteristics of Patients

	J-ACT	NINDS Part 2	
	n=103	rt-PA n=168	Placebo n=165
Age (years)			
Mean±SD	70.9±9.8	69±12	66±13
Sex (female)	39 (37.9%)	(43%)	(42%)
Body weight (kg)			
Mean±SD	58.6±11.0	76±16	80±21
Baseline NIHSS score			
Median	15	14	15
Range	5–30	2–37	2–33
Stroke subtype			
Cardioembolic	80 (77.7%)	(45%)	(44%)
Atherothrombotic	12 (11.7%)	(39%)	(45%)
Lacunar	2 (1.9%)	(14%)	(9%)
Other/not differentiated	9 (8.7%)	(2%)	(3%)
Blood pressure			
Systolic (mm Hg)			
Mean±SD	151.0±19.0	153±22	152±21
Diastolic (mm Hg)			
Mean±SD	82.3±11.9	85±14	86±15
Blood glucose (mg/dL)			
Mean±SD	141.3±48.3	149±66	149±78
Previous stroke	21 (20.4%)	(12%)	(9%)
No pre-existing disability	85 (82.5%)	(95%)	(93%)
Previous use of antiplatelet drugs	30 (29.1%)	(40%)	(26%)
Concomitant disease			
Hypertension	55 (53.4%)	(67%)	(67%)
Diabetes	19 (18.4%)	(20%)	(20%)
Mean time from onset to treatment (min)	150.5	119.7*	

\*In the NINDS study, the mean time from onset to treatment is reported as the combined value of all rt-PA, placebo, and parts 1 and 2.<sup>16</sup>

J-ACT indicates Japan Alteplase Clinical Trial.

weight and stroke subtypes (Table 1). The proportion of cardioembolic stroke was 45% in the NINDS trial but 78% in our trial. The mean time from onset to treatment was 150.5 minutes. The characteristics in the systematically reviewed studies shown in the Figure (see top part of Figure where PreStudy means reports that were systematically reviewed in June 2001 for prospective determination of the thresholds, whereas PostStudy means reports that were newly picked up in the same manner as for the PreStudy, at the end of this study, in December 2003), viz age (63 to 71 years), NIHSS score (11 to 15), and time from onset to treatment (124 to 164 minutes), were comparable to those of the present study.

The safety and efficacy outcomes are summarized in the Figure and Table 2. The proportion of favorable outcomes was 36.9%, well exceeding the predetermined threshold of 33.9%. Concerning the secondary efficacy end points, 50 patients (48.5%) had a BI of 95 to 100 at 3 months compared with 50% of the rt-PA arm and 38% of the placebo arm in the

TABLE 2. Results of J-ACT and NINDS Studies

	J-ACT	NINDS*	
		rt-PA	Placebo
mRS score 0–1 at 3 months	36.9%	39%	26%
BI 95–100 at 3 months	48.5%	50%	38%
NIHSS improvement by ≥4 points or decreased to 0 at 24 hours	49.5%	47%	39%
sICH within 36 hours	5.8%	6.4%	0.6%
Death within 3 months	9.7%	17%	21%

\*As the NINDS study values, the mRS and BI from part 2, NIHSS improvement from part 1, and sICH from parts 1 and 2 are presented because these were treated as the primary end points in the trial.<sup>1</sup>

J-ACT indicates Japan Alteplase Clinical Trial.

NINDS study (part 2).<sup>1</sup> Fifty-one patients (49.5%) experienced improvement by ≥4 points or a decrease to 0 points on the NIHSS at 24 hours after stroke onset compared with 47% of the rt-PA arm and 39% of the placebo arm in the NINDS study (part 1).<sup>1</sup> The median NIHSS scores were 15 points at baseline and 10.5 points at 24 hours in this trial (ie, close to the median NIHSS change [5 to 6 points] of the rt-PA arm and larger than that of the placebo arm [1 to 2 points] in the NINDS study).<sup>1</sup> All efficacy end points in our trial were closely comparable to those of the rt-PA arm in the NINDS study.

Six patients (5.8%) had sICH within 36 hours (Table 3). This incidence was lower than the predetermined threshold of 9.6%, and similar to that of the rt-PA arm in the NINDS study. Four of the 6 cases of sICH revealed hematoma on CT, which corresponded to parenchymal hematoma-2 on the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) criteria;<sup>6</sup> the other 2 cases were of hemorrhagic infarction. Two patients with sICH died, 1 within 24 hours after stroke onset and the other on day 3. Within 10 days, the CT Film Reading Panel identified 26 patients (25.2%) with hemorrhagic infarction and 12 patients (11.7%) with hematoma, of whom 9 also exhibited shifts of the midline structures. Asymptomatic ICH was detected in 17% and 31% of patients within the initial 36 hours and 10 days of treatment, respectively.

Ten patients (9.7%) died within 90 days after onset. This mortality was somewhat lower than that reported in rt-PA-treated patients (10% to 17%).<sup>1,6,7,12,13</sup>

## Discussion

The primary efficacy and safety end points were within the predetermined thresholds, based on a meta-analysis of published studies, and approximated to those of the rt-PA arm in the NINDS trial. All secondary end points were also similar to those of the rt-PA arm. The baseline factors known to affect outcome, including age, severity of stroke, diabetes, and hypertension, were comparable to those in the NINDS study. The age and stroke severity of the study population were similar to or slightly higher than those in previous reports. None of the baseline characteristics appeared to affect outcomes favorably in this study. Before inferring that 0.6 mg/kg intravenous alteplase for Japanese patients is consistent with the 0.9 mg/kg used in North America and the

TABLE 3. Six Cases With sICH

Age	Onset to Treatment Time (min)	Baseline NIHSS score	Baseline Blood Pressure (mm Hg)	Treatment to Hemorrhage (CT)	3 Months mRS	CT Findings*
63	170	7	142/82	21 hours, 29 minutes	4	(3)
80	171	20	166/76	20 hours, 29 minutes	5	(3)
70	148	24	164/82	1 hour, 12 minutes	Death	(3)
77	115	24	185/71	22 hours, 25 minutes	5	(1)
81	134	19	176/96	21 hours, 9 minutes	4	(2)
72	179	20	150/64	18 hours, 20 minutes	Death	(1)

\*Findings according to the CT Film Reading Panel assessment.

(1) Hemorrhagic infarction without hematoma.

(2) Hematoma without shift of the midline structures.

(3) Hematoma with shifts of the midline structures.

European Union (EU) with regard to efficacy and safety, we need to consider the issue of dose rate and limitations of the present study.

The rationale for our decision to use 0.6 mg/kg instead of 0.9 mg/kg was based on dose-rate findings of alteplase trials for acute stroke completed in Japan a decade ago.<sup>3-5</sup> This lower dose is considered optimal for longer-elapsing patients up to 6 hours after onset because the risk of intracerebral hemorrhage may rise. Assuming that lower-dose rt-PA is associated with a better risk/benefit ratio in patients beyond 3 hours of stroke onset, a pilot study of 0.6 mg/kg intravenous alteplase has been conducted.<sup>17</sup> Nevertheless, the optimal dosage for acute ischemic stroke might need reassessment because the optimal dose has not been fully explored. Even pilot dose-escalation studies for the NINDS rt-PA trial<sup>18,19</sup> did not yield any conclusive findings. Another reason behind our preference for a lower dose is racial differences in blood coagulation-fibrinolysis factors, such as fibrinogen and factor XIII.<sup>20</sup> Comparing the dose-rate findings of alteplase studies for acute myocardial infarction between Japan and North America/EU may point to racial differences in dose rate. The optimal dose to attain a coronary patency rate of 65% to 80% was estimated at 0.5 to 0.75 mg/kg in Japan, which was lower than the recommended dose ( $\approx$ 1.25 mg/kg) in North America/EU.<sup>20</sup> Data analysis in the acute myocardial infarction studies demonstrated differences in response between blacks and whites after thrombolytic therapy with rt-PA; black patients revealed a greater thrombolytic efficacy and more hemorrhagic events.<sup>21</sup> For US/EU stroke patients within 8 hours of onset,<sup>22</sup> alteplase between 0.29 MU/kg and 0.75 MU/kg achieved a recanalization rate of almost 40%, which is comparable to the results of the Japanese alteplase trials<sup>3-5</sup> at 0.33 to 0.5 MU/kg. Because of the limited sample sizes, no apparent dose rate was evident. Differences in the efficacy and safety of alteplase and alteplase for ischemic stroke among different races remain to be explored.

The present trial design was a prospective open-label cohort study without controls. The disadvantages and limitations of such a design are self-evident. The lack of a control group is the most critical issue. However, it would be impracticable to conduct a randomized placebo-controlled trial under the present circumstances. Because intravenous alteplase trials had already indicated benefits, intravenous

alteplase had been approved and used worldwide, and a substantial proportion (3%) of patients with acute ischemic stroke in Japan had received thrombolytic therapy.<sup>2</sup> Given that the development of alteplase was aborted by a patent suit despite appropriate placebo-controlled trials showing benefits, the usual acceptable standard of trial design could not be conducted, and the use of thrombolytic agents for ischemic stroke was abruptly halted in Japan a decade ago. Although the present design uses "historical controls," there is no other way to perform this trial in the current climate ethically. Where treatments affect survival or irreversible morbidity, placebo-controlled trials cannot be conducted ethically. Equivalence study design may be an alternative choice.<sup>23</sup> In the present study, similarity of safety and efficacy outcomes was assessed by comparison with those available from a meta-analysis of the literature. Although our study lacked a control group, the efficacy and safety results are consistent with the data of the systematically reviewed studies. The point estimate in this study was within the CI in 100 patients calculated through the meta-analysis. This fact indicates that, assuming the efficacy and safety of alteplase are equivalent to the published experience, this point estimate can be considered to be within the expected range for a study involving 100 patients. Furthermore, another systematic review conducted in December 2003 confirmed the consistency of the original meta-analysis (see bottom part of Figure, where PostStudy means reports that are newly picked up in the same manner as for the PreStudy, at the end of this study). The weighted average of the proportion of mRS score of 0 to 1 at 3 months was 39.0% (among 1140 patients; 90% CI, 36.7% to 41.4%) in total from 9 reports providing information on the mRS score of 0 to 1 at 3 months.<sup>1,6,7,24-29</sup> The weighted average of the incidence of sICH was 5.4% (among 2927 patients; 90% CI, 4.7% to 6.1%) from 16 reports containing information on sICH.<sup>1,8-11,13,14,24-27,30-34</sup> These ranges of CI values should contain the almost true mRS 0 to 1 proportion and sICH incidence with 0.9 mg/kg alteplase, which overlap entirely with the respective 90% CI values in the present trial of 29.1% to 44.7% for the mRS 0 to 1 proportion and 2.0% to 9.6% for sICH.

Another possible problem with this trial was detection bias because outcome measurement was not blinded. Although detection bias effects cannot be ruled out, the outcomes were

comparable to those obtained in open-label studies as well as those of blinded trials.

Our trial included more patients with cardioembolic stroke than other studies, probably because of the exclusion of those of mild severity (NIHSS  $\leq 4$ ). It has been reported that more than half of patients with lacunar stroke exhibit mild deficits with an NIHSS score  $\leq 4$ .<sup>2</sup> Moreover, cardioembolic strokes generally arrive at hospital much earlier than other subtypes,<sup>2</sup> which could influence the distribution of stroke subtypes. In any event, the present high proportion of cardioembolic stroke is unlikely to favor the present trial because stroke subtype is not associated with outcome of thrombolysis when adjusted for severity.<sup>35,36</sup> Comparisons of data from different countries, with different medical, social, and racial backgrounds, should be interpreted cautiously. Nontreated historical controls were available in a Japanese stroke registration study<sup>37</sup> involving 312 ischemic stroke patients referred to hospital within 3 hours after onset and not receiving any thrombolytic therapy. The mean age was 73.5 years, the median NIHSS score was 12, and the proportion of mRS score of 0 to 1 at 3 months was 21%. This proportion is 16% lower than that of the Japan Alteplase Clinical Trial, whereas the backgrounds were comparable.

In our trial, apart from sICH, asymptomatic ICH was detected in 17% on initial 36-hour CT, exceeding that reported in the NINDS trial (5%). Under the careful and stringent panel reading in our study, all questionable hyperintensity was adjudged to involve hemorrhage. The incidence of asymptomatic ICH was 31% in the initial 10 days of treatment, which was comparable to the 40% in the initial 7 days of the ECASS-II trial.<sup>6</sup>

In conclusion, 0.6 mg/kg intravenous alteplase in Japanese patients with acute ischemic stroke is likely comparable to data reported for patients in North America and the EU at a 0.9 mg/kg dose. Further studies are needed to confirm these results.

## Appendix

### Steering Committee

T. Yamaguchi, National Cardiovascular Center; K. Hashi, Pacific Neurosurgical Consulting; Y. Shinohara, Tokai University; I. Saito, Fuji Brain Institute and Hospital.

### Protocol Committee

E. Mori, Tohoku University Graduate School of Medicine; K. Minematsu, National Cardiovascular Center; J. Nakagawara, Nakamura Memorial Hospital.

### Investigators and Institutions

A. Suzuki, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita; M. Kunimoto, International Medical Center of Japan; K. Minematsu and H. Naritomi, National Cardiovascular Center; J. Yoshii, Shizuoka Saiseikai General Hospital; T. Hata, Yokohama Stroke and Brain Center; J. Nakagawara, Nakamura Memorial Hospital; Y. Okada, National Kyushu Medical Center; T. Yonehara, Saiseikai Kumamoto Hospital; H. Kamiyama, Asahikawa Red Cross Hospital; B. Mihara, Mihara Memorial Hospital; S. Takizawa, Tokai University Hospital; Y. Yamamoto, Kyoto Second Red Cross Hospital; J. Kasuya, Atsuchi Neurosurgical Hospital; M. Yamazaki,

Chikamori Hospital; H. Takaba and T. Imamura, St. Mary's Hospital; R. Waki, Shizuoka City Shizuoka Hospital; M. Takagi, Tokyo Saiseikai Central Hospital; S. Okuda, Nagoya National Hospital; Y. Watanabe, Ogaki Municipal Hospital; R. Fukunaga, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital; Y. Kita, Hyogo Brain and Heart Center; Y. Hashimoto, Kumamoto City Hospital.

### Safety Monitoring Committee

Y. Fukuuchi, Ashikaga Red Cross Hospital; T. Kirino, Tokyo University Graduate School of Medicine.

### Computed Tomography Film Reading Panel

N. Tomura, Akita University School of Medicine; Y. Ito, South Tohoku General Hospital.

### Medical Adviser

S. Kobayashi, Shimane University Faculty of Medicine.

### Sources of Funding

This clinical trial was supported by Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. and Mitsubishi Pharma Corporation.

### Disclosures

None.

### References

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*. 1995;333:1581-1587.
2. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T; for the Japan Multi-center Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Analysis of 16 922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:47-56.
3. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;42:976-982.
4. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H; Japanese Thrombolysis Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1993;3:269-272.
5. Yamaguchi T, Kikuchi H, Hayakawa T; Japanese Thrombolysis Study Group. Clinical efficacy and safety of intravenous tissue plasminogen activator in acute embolic stroke: a randomized, double-blind, dose-comparison study of alteplase. In Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, del Zoppo GJ, eds. *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III*. Tokyo, Japan: Springer-Verlag; 1995:223-229.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-1251.
7. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-1549.
8. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, Vereczkey-Porter K, Benesch C, Book D, Coplin WM, Dulli D, Levine SR; t-PA Stroke Survey Group. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology*. 1999;53:424-427.
9. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke*. 2000;31:77-81.
10. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *J Am Med Assoc*. 2000;283:1145-1150.

11. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *J Am Med Assoc.* 2000;283:1151-1158.
12. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet.* 2000;355:1670-1674.
13. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke.* 2000;31:1552-1554.
14. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:12-16.
15. Bath P. Alteplase not yet proven for acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1998;352:1238-1239.
16. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Early stroke treatment associated with better outcome. *Neurology.* 2000;55:1649-1655.
17. Uchino K, Alexandrov AV, Garami Z, El-Mitwalli A, Morgenstern LB, Grotta JC. Safety and feasibility of a lower dose intravenous tPA therapy for ischemic stroke beyond the first three hours. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19:260-266.
18. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, Spilker J, Kongable GL, Massey S, Reed R, Marler JR. Urgent therapy for stroke: part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke.* 1992;23:632-640.
19. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MCW, Kongable GL, Torner JC, Marler JR. Urgent therapy for stroke: part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke.* 1992;23:641-645.
20. Ueshima S, Matsuo O. The differences in thrombolytic effects of administered recombinant t-PA between Japanese and Caucasians. *Thromb Haemost.* 2002;87:544-546.
21. Sane DC, Stump DC, Topol EJ, Sigmon KN, Clair WK, Kereiakes DJ, George BS, Stoddard MF, Bates ER, Stack RS, Califf RM; Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Racial differences in responses to thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator: increased fibrin(ogen)olysis in blacks. *Circulation.* 1991;83:170-175.
22. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, Greenlee R Jr, Brass L, Mohr JP, Feldmann E, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol.* 1992;32:78-86.
23. Temple R. Policy developments in regulatory approval. *Stat Med.* 2002;21:2939-2948.
24. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke.* 2001;32:1074-1078.
25. Merino JG, Silver B, Wong E, Foell B, Demaerschalk B, Tamayo A, Poncha F, Hachinski V. Extending tissue plasminogen activator use to community and rural stroke patients. *Stroke.* 2002;33:141-146.
26. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Marti-Vilalta JL, Castillo J. Tratamiento intravenoso con activador del plasminogeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin (Barc).* 2003;120:1-5.
27. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke.* 2003;34:695-698.
28. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, Koennecke HC, Diener HC. R1-systemic thrombolysis in German stroke units: The experience from the German Stroke data bank. *J Neurol.* 2003;250:320-324.
29. Lindsberg PJ, Soenne L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, Hapola O, Tiainen M, Haapaniemi E, Kuisma M, Kaste M. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke.* 2003;34:1443-1449.
30. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 2001;11:184-188.
31. Hill MD, Buchan AM; CASES Investigators. Methodology for the Canadian activase for stroke effectiveness study (CASES). *Can J Neurol Sci.* 2001;28:232-238.
32. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol.* 2001;58:2009-2013.
33. Rymer MM, Thurtchley D, Summers D. Expanded modes of tissue plasminogen activator delivery in a comprehensive stroke center increases regional acute stroke interventions. *Stroke.* 2003;34:e58-e60.
34. Scott PA, Silbergleit R. Misdiagnosis of stroke in tissue plasminogen activator-treated patients: characteristics and outcomes. *Ann Emerg Med.* 2003;42:611-618.
35. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial. *Stroke.* 1997;28:2119-2125.
36. Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, Hamilton SA, Tong DC. Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke: does stroke subtype really matter? *Neurology.* 2003;61:71-75.
37. Kobayashi S, Terasaki T, Hashimoto Y, Inoue I, Nakagawara J, Yamada T, Suzuki A. Three-month outcome of ischemic stroke patients admitted within 3 hours: prospective study using stroke database of Japanese standard stroke registry. *Jpn J Stroke.* 2004;26:323-330 (in Japanese).

&lt;原 著&gt;

## 中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法における 経時的 NIHSS および JSS 評価の意義

高田 達郎 永野 恵子 成富 博章 峰松 一夫

**要旨:** 局所線溶療法 (LIT) における National Institute of Health stroke scale (NIHSS) と Japan Stroke Scale (JSS) の有用性を検討した。対象は中大脳動脈塞栓症 16 例で, LIT 前, 直後, 24 時間後および 1 カ月後に NIHSS と JSS を, 退院時に modified Rankin scale (mRS) および Barthel index (BI) を評価した。各時期とも両スコアは有意に相関し, 退院時 BI は 24 時間後の JSS スコア, 1 カ月後の両スコアと相関した。退院時 mRS は 24 時間後, 1 カ月後の両スコアと相関した。退院時自立 (mRS $\leq$ 2) に対する LIT 直後の NIHSS スコア 2 以上および JSS スコア 0.65 以上の改善での感度はそれぞれ 0.75, 0.75, 特異度 1.00, 0.875 であった。LIT において経時的な脳卒中スケール評価は退院時転帰の予測に有用であった。

**Key words:** local intra-arterial thrombolysis, intravenous thrombolytic therapy, cerebrovascular disorders, Japan stroke scale, National Institute of Health stroke scale  
(脳卒中 28:367—372, 2006)

### はじめに

脳卒中の重症度評価方法として, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) が用いられている<sup>1)</sup>。本邦では NIHSS に加え, 日本脳卒中学会により開発された Japan Stroke Scale (JSS) も用いられている<sup>2)</sup>。血栓溶解療法時には症候性頭蓋内出血と NIHSS スコアとの関連が指摘されており<sup>3)</sup>、治療前の NIHSS による評価は必須のものとなっている。しかし, 血栓溶解療法後における脳卒中スケールの経時的評価と退院時転帰との関連, 治療効果判定や退院時転帰の予測などに対する意義は十分には明らかとなっていない。今回, 我々は中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) 閉塞に対するウロキナーゼを用いた局所線溶療法 (local intra-arterial thrombolysis, LIT) において経時的な NIHSS 及び JSS 評価を実施し, その臨床的意義について検討した。

### 対象および方法

#### 1. LIT の適応基準

国立循環器病センター内科脳血管部門における LIT の適応基準を示す。

1) 発症 6 時間以内に治療開始可能であること, 2) 年齢は 20~85 歳, 3) 発症様式および臨床所見などから塞栓性機序が示唆されること, 4) NIHSS スコアが 5 以上 29 以下であること, 5) 本人または患者家族から informed consent を得られること, 6) 除外基準を満たさないこと, 以上を治療適応例とした。除外基準としては, 臨床上, 1) 脳腫瘍, 感染性心内膜炎などの他の原因による血管閉塞でない, 2) 痙攣発作の合併がない, 3) 4 週間以内の完成型脳卒中の既往がない, 4) 2 週間以内の手術, 生検, 臓器損傷を伴う外傷および臓器出血の既往がない, 5) 4 週間以内の重症頭部外傷の既往がない, 6) 血小板数は  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  未満でない, 7) 抗凝固療法中では INR が 1.7 を超えない, 8) 治療抵抗性の高血圧を有さない (収縮期血圧  $>185$ , 拡張期血圧  $>100$ ), 9) 授乳中, 妊娠またはその可能性がないこととした。CT では, 1) 腫瘍, 脳出血, くも膜下出血を認めない, 2) 新鮮梗塞およびそれによる mass ef-

国立循環器病センター内科脳血管部門  
(2006 年 5 月 22 日受付, 2006 年 7 月 18 日受理)

fectがない, 3)閉塞血管領域の33%以上の皮髄境界不鮮明化を認めないこととし, 脳血管撮影検査では, 1)内頸動脈閉塞ではない, 2)脳底動脈本幹部全域にわたる閉塞ではない, 3)2枝にわたる主幹動脈閉塞を認めない, 4)血管解離を認めないこととした.

## 2. 対象

国立循環器病センター内科脳血管部門では, この適応基準に基づき, 1997年4月より2002年5月までに36例に対してLITを実施した. うち, MCA閉塞は27例であった. この27例のうち発症前modified Rankin scale (mRS)スコア $\leq 2$ の条件を満たし, かつNIHSSおよびJSSを経時的に評価し得た16例を検討対象とした.

NIHSSおよびJSSは, LIT施行前, 直後, 24時間後および1カ月後に評価した. 転帰判定のため, 退院時にBarthel index (BI)およびmRSを評価した.

## 3. 解析方法

a)各評価時において, 1)NIHSSスコアとJSSスコア, 2)NIHSSおよびJSSスコアと退院時BIスコア, 3)NIHSSおよびJSSスコアと退院時mRSスコアとの相関関係を求めた. 相関関係はSpearmanの相関係数で表し,  $p < 0.05$ をもって有意な相関とした. b)LIT前のNIHSSスコアおよびJSSスコアよりLIT直後および24時間後の各スケールの点数を引いた値を $\Delta$ NIHSS,  $\Delta$ JSSとし, 転帰良好(退院時mRSスコア $\leq 2$ )予測に対する感度, 特異度, 陽性反応適中度(positive predict value, PPV), 陰性反応適中度(negative predict value, NPV)を求めた. c)左右半球病変別にLIT直後および24時間後の $\Delta$ NIHSS,  $\Delta$ JSSの感度, 特異度, PPV, NPVを求めた.

## 結 果

表1に患者背景を示す. 年齢は,  $66 \pm 13$ 歳, 男性が12例(75%)であった. 病型としては, 心原性脳塞栓症が15例(94%)を占め, 12例(75%)が心房細動を有していた. 心室瘤, 心房粗動, 左室壁運動異常がそれぞれ1例であった. 頸動脈狭窄によるartery to artery embolismを1例で認めた. 7例(43.8%)はMCA主幹部(M1)閉塞で, その他はMCA分岐部(M2)閉塞であった. 6例(37.5%)が左半球病変であった. 危険因子としては, 高血圧が56.2%, 高コレステロール血症は12.5%であった. 糖尿病は6.2%と低頻度であった. 発症より来院までの時間は,  $0.93 \pm 0.96$ 時間で, 4例は院内発症であった. LIT開始までは $3.6 \pm 1.23$ 時間

表1 患者背景 (16例)

年齢 (平均 $\pm$ SD)	66 $\pm$ 13 歳
男性	75.0%
危険因子	
高血圧	56.2%
糖尿病	6.2%
高脂血症	12.5%
喫煙	18.8%
飲酒	42.3%
心房細動	75.0%
心原性脳塞栓症	94.0%
左半球病変	31.0%
中大脳動脈主幹部 (M1) 閉塞	43.8%
来院時 NIHSS スコア	18 (6 ~ 22) *
来院時 JSS スコア	16.28 (1.69 ~ 25.48) *
早期虚血変化	68.8%
抗凝固療法中	26.9%
抗血小板療法中	15.4%
発症からの時間	
来院時間	0.93 $\pm$ 0.96 時間
LIT 開始時間	3.6 $\pm$ 1.23 時間
退院時 BI	75 (0 ~ 100) *
退院時 mRS $\leq 2$	50.0%
症候性頭蓋内出血	0%
死亡率	0%
入院期間	39 $\pm$ 11 日

\*中央値 (範囲)

であった. 治療前CTでは, 68.8%に何らかの早期虚血変化(島回の消失, 基底核構造の不鮮明化, MCA領域33%未満の皮髄境界不鮮明化)を認めた. 治療前NIHSSスコアは中央値18(範囲: 6~22), JSSスコアは16.28(1.69~25.48)であった. 入院期間は $39 \pm 11$ 日で, 退院時BIスコアは中央値75(0~100), 8例(50%)で退院時mRSスコアが2以下となった. 症候性頭蓋内出血および入院中の死亡はなかった.

NIHSSスコアとJSSスコアは各時期とも有意な相関を示した(表2). LIT前および直後のNIHSSスコアと退院時BIスコアに関連はなかった. LIT前, 直後のNIHSSスコアとmRSスコアにも相関はなかった. LIT前後のJSSスコアもNIHSSと同様の結果であった. 退院時BIスコアは治療24時間後のJSSスコアと有意な相関を示し, 発症1カ月後のNIHSSおよびJSSスコアとも有意に相関した(表3). 退院時mRSスコアは治療24時間後および1カ月後のNIHSSスコア, JSSスコアと有意に相関した(表4).

表2 各評価時における NIHSS スコアと JSS スコアの関連

	NIHSS スコア	JSS スコア	$\rho$	p 値
LIT 前	18 (6 ~ 22)	16.28 (1.69 ~ 25.48)	0.8151	0.0001
LIT 直後	15 (5 ~ 21)	15.7 (2.18 ~ 25.55)	0.7733	0.0004
24 時間後	14 (2 ~ 20)	14.23 (-0.52 ~ 23.63)	0.7965	0.0002
1 カ月後	8 (1 ~ 16)	4.54 (-0.52 ~ 23.63)	0.8474	< 0.0001

中央値 (範囲)

NIHSS ; National Institute of Health stroke scale, JSS ; Japan Stroke Scale

表3 各評価時における NIHSS および JSS スコアと退院時 BI スコアの関連

	NIHSS スコア		JSS スコア	
	$\rho$	p 値	$\rho$	p 値
LIT 前	0.0464	0.8645	-0.0123	0.9639
LIT 直後	-0.4291	0.0972	-0.3721	0.1558
24 時間後	-0.4860	0.0563	-0.5474	0.0282
1 カ月後	-0.7645	< 0.0006	-0.7042	0.0023

NIHSS ; National Institute of Health stroke scale, JSS ; Japan Stroke Scale

BI ; Barthel Index

表4 各評価時における NIHSS および JSS スコアと退院時 mRS スコアの関連

	NIHSS スコア		JSS スコア	
	$\rho$	p 値	$\rho$	p 値
LIT 前	-0.1447	0.5928	-0.0769	0.7770
LIT 直後	0.4412	0.0872	0.2524	0.3457
24 時間後	0.6413	0.0074	0.5463	0.0286
1 カ月後	0.8279	< 0.0001	0.8033	0.0002

NIHSS ; National Institute of Health stroke scale, JSS ; Japan Stroke Scale

mRS ; modified Rankin Scale

LIT 直後の  $\Delta$ NIHSS が 2 以上ある場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ 0.75, 1.00, 1.00, 0.80 であった。一方、 $\Delta$ JSS では 0.65 以上の場合、それぞれ 0.75, 0.875, 0.875, 0.778 であった。治療 24 時間後の  $\Delta$ NIHSS  $\geq 4$  および  $\Delta$ JSS  $\geq 1.8$  での感度、特異度、PPV、NPV は、それぞれ 0.75 vs. 0.875, 0.875 vs. 0.875, 0.75 vs. 0.875, 0.778 vs. 0.875 であった(表 5)。左半球病変では、24 時間後の感度、特異度が右半球病変に比較し低かった(表 6)。

## 考 察

1995 年, National Institute of Neurological Disor-

ders 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に対する recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注法の有効性が示された<sup>4)</sup>。その後、いくつかの臨床試験を経て、rt-PA 静注療法は超急性期虚血性脳血管障害に対する治療法として確立した。本邦では、2002 年に Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) が開始され、海外の臨床成績と遜色ない結果となり、2005 年 10 月に発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する治療として承認された<sup>5)</sup>。一方、1999 年に報告された Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II study によって、LIT の有効性も示された<sup>6)</sup>。これらの

表5 退院時転帰良好 (mRS ≤ 2) に対する感度, 特異度, 陽性反応適中度, 陰性反応適中度

	感度	特異度	PPV	NPV
LIT 直後のスコア改善				
Δ NIHSS スコア ≥ 2	0.750	1.00	1.00	0.800
Δ JSS スコア ≥ 0.65	0.850	0.875	0.857	0.778
LIT24 時間後のスコア改善				
Δ NIHSS スコア ≥ 4	0.750	0.875	0.750	0.778
Δ JSS スコア ≥ 1.8	0.875	0.875	0.875	0.875

PPV ; 陽性反応適中度, NPV ; 陰性反応適中度

表6 左および右半球における退院時転帰良好 (mRS ≤ 2) に対する感度, 特異度, 陽性反応適中度, 陰性反応適中度

	感度	特異度	PPV	NPV
LIT 直後 Δ NIHSS スコア ≥ 2				
右半球	0.60	1.00	1.00	0.714
左半球	1.00	1.00	1.00	1.00
LIT 直後 Δ JSS スコア ≥ 0.65				
右半球	0.80	0.80	0.80	0.80
左半球	0.67	1.00	1.00	0.75
LIT24 時間後 Δ NIHSS スコア ≥ 4				
右半球	1.00	1.00	1.00	1.00
左半球	0.333	0.333	0.50	0.50
LIT24 時間後 Δ JSS スコア ≥ 1.8				
右半球	1.00	1.00	1.00	1.00
左半球	0.667	0.667	0.667	0.667

PPV ; 陽性反応適中度, NPV ; 陰性反応適中度

臨床試験では重症度評価に NIHSS が用いられた。NIHSS は意識状態, 視野, 眼球運動, 顔面神経麻痺, 四肢筋力, 失調, 知覚, 言語, 半側空間無視からなる 15 項目の評価を行い, あらゆる脳血管障害の重症度評価に対応できるようにデザインされており, 脳卒中発症より 3 カ月後の自立度との関連も示されている<sup>17)</sup>。前述の NINDS rt-PA Stroke Study の事後解析では, NIHSS スコアが 20 を超える重症例は症候性頭蓋内出血の危険因子の一つであることが指摘された<sup>3)</sup>。我々の検討では, NIHSS スコアの中央値は 18.5 例 (31%) が 20 を超える重症例であったにも関わらず, 症候性頭蓋内出血の発生はなかった。CT での広汎な早期虚血変化やその他の危険因子を厳格に除外したことが要因と考えられた。また, LIT 前 NIHSS スコアと退院時 mRS との関連は認められず, LIT の効果を反映したものと考えられた。

急性期虚血性脳血管障害における脳卒中スケールの役割には, 臨床重症度の客観的な判定の他に治療効果の判定や転帰の予測が挙げられる。そのため, 評価者間での信頼度, 個々の評価者での再現性, 臨床的な変動に相応した変化, 専門的知識を要しない普遍的な評価技術などが要求される。NIHSS は, 評価者間一致度は 0.69, 再現性も 0.66~0.77 と報告されており<sup>1)</sup>, 非常に高い reliability を有している。また, 看護師などの非神経内科専門医以外による評価においても reliability や validity が高いことが報告されている<sup>8)</sup>。Kasner ら<sup>9)</sup>は, 急性期脳卒中 39 例に対して, 6 人の評価者間での再現性を後ろ向きに検討した。評価者間一致度は 0.82 と非常に高い値を示し, 後ろ向き研究での有用性も示された。しかし, 本来 NIHSS の評価点数は他の脳卒中スケールと同様, 便宜的につけられた根拠のない点数で, 統計学的にはその順序にのみ意味をもつ順序



尺度であり、総点の高い方がより重症度が高いことは示せるが、同じ点数の差が同様の重症度の差を示しているわけではない。一方、日本脳卒中学会によって考案された JSS は、この問題を解決するべく conjoint analysis の手法を取り入れ、各評価項目に重みづけを行い、定量的評価を可能にした世界初の脳卒中スケールである。Gotoh ら<sup>2)</sup>の検討では、評価者間での Weighted  $\kappa$  は 0.83、再現性も 0.998 と非常に高い reliability を有していた。今回の検討では、いずれの評価時期においても NIHSS と JSS との間には強い相関を認め、両脳卒中スケールの関連性も明らかとなった。

Wityk ら<sup>10)</sup>は急性期虚血性脳血管障害において、経時的な NIHSS 評価を行い、その変化は中大脳動脈塞栓症でより顕著であったことを報告した。JSS の経時的評価においても、すべての病型で症候の変化に則した点数の変化を認めた<sup>2)</sup>。しかし、血栓溶解療法における経時的脳卒中スケール評価の報告は少ない。Brott ら<sup>11)</sup>は、rt-PA 静注療法で経時的な NIHSS の評価を行い、治療 24 時間後の改善例のうち 53% は 2 時間後に著明改善していたことを示した。我々は中大脳動脈閉塞に対するウロキナーゼを用いた LIT において、治療直後の NIHSS スコアが治療前のそれより 2 以上改善することが退院時転帰良好 (mRS $\leq$ 2) の独立した予測因子であることを報告した<sup>12)</sup>。今回の検討でも退院時転帰良好に対する治療後  $\Delta$ NIHSS $\geq$ 2 の感度は 75%、特異度は 100% であった。JSS では、 $\Delta$ JSS $\geq$ 0.65 で感度 75%、特異度 87.5% であった。いずれの評価スケールにおいても治療前後のスコア変化は退院時転帰予測に対して非常に高い感度、特異度を有しており、治療前後におけるこれらのスケール評価は転帰予測に有用であると考えられた。

NIHSS の各項目のうち、意識障害、運動麻痺、言語機能は総点数に占める割合が高く、より重視されている。Lyden ら<sup>13)</sup>は、rt-PA 静注法において、NIHSS の 15 項目のうち左半球症状、左運動障害、右半球症状、右運動障害の 4 つの因子と転帰との関連について報告した。一方で、Woo ら<sup>14)</sup>は、左右の半球梗塞体積と NIHSS スコアとの関係を検討した。同点数の NIHSS スコアでも、左半球梗塞体積は右半球梗塞のそれより小さく、NIHSS の点数配分の問題点が指摘された。JSS では、conjoint analysis による重みづけのため、感覚障害の素点がマイナス数値となっていること、意識障害に著しい重みづけがなされているにも関わらず、そのカテゴリが 3 段階のみである点が問題として指摘さ

れている<sup>15)</sup>。本研究でも、NIHSS、JSS とともに特異度に比較し、感度が低かった。治療直後から 24 時間後までの意識状態の改善は軽度の場合が多く、このことが点数の改善に反映されなかったと考えられた。もうひとつの問題として、今回の対象が MCA 塞栓症であったことより、高次脳機能障害の影響も無視できないことが挙げられる。NIHSS では言語機能は 42 点中 7 点を占めるの対して右半球機能である空間無視は 2 点を占めるのみである。JSS でも、意識障害および言語機能への重みづけがなされているにも関わらず、その点数カテゴリは 9 段階と少ない。表 6 に示した如く、退院時転帰良好に対する左右半球それぞれにおいて、治療前後に NIHSS スコア 2 以上、JSS スコア 0.65 以上の改善の感度・特異度には差はなかったが、治療 24 時間後に NIHSS スコア 4 以上、JSS スコア 1.8 以上の改善では左半球での感度・特異度が明らかに低かった。24 時間後までは、治療有効例においても意識障害や高次脳機能障害が残存していることが多いが、特に言語機能の障害が残存すると、障害の程度が軽度であっても点数の変化には反映されず、実際の症候の変化を十分に捉えきれなかった可能性がある。

LIT に限らず血栓溶解療法では、症候性頭蓋内出血対策などの後療法が転帰に影響しうる。そのため、治療直後～24 時間後における的確な治療効果判定がその後の迅速な対応に直結する。本研究により、脳卒中スケール評価は退院後の転帰を予測可能であり、血栓溶解療法後の治療方針決定に寄与することが示唆された。しかし、左半球症状を有する場合、軽微な変化を的確に捉えることが難しい可能性があり、その評価には注意を要する。

## 文 献

- 1) Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20: 864—70, 1989
- 2) Gotoh F, Terayama Y, Amano T: Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale: Japan stroke scale. *Stroke* 32: 1800—7, 2001
- 3) The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 28: 2109—2118, 1997
- 4) 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
- 5) 山口武典, 高田達郎, 峰松一夫ら: rt-PA (アルテ

- ブラーゼ) 静注療法適正治療指針. 脳卒中 27 : 327—354, 2005
- 6) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.) JAMA 282 : 2003—2011, 1999
  - 7) Muir KW, Weir CJ, Murray GD, et al : Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. Stroke 27 : 1817—20, 1996
  - 8) Goldstein LB, Samsa GP : Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. Stroke 28 : 307—10, 1997
  - 9) Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, et al : Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. Stroke 30 : 1534—7, 1999
  - 10) Wityk RJ, Pessin MS, Kaplan RF, et al : Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. Stroke 25 : 362—5, 1994
  - 11) Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, et al : Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. Stroke 23 : 632—40, 1992
  - 12) Takada T, Yasaka M, Minematsu K, et al : Predictors of clinical outcome in patients receiving local intra-arterial thrombolysis without subsequent symptomatic intracranial hemorrhage against acute middle cerebral artery occlusion. AJNR Am J Neuroradiol 25 : 1796—801, 2004
  - 13) Lyden P, Lu M, Jackson C, et al : Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale : results of a factor analysis. Stroke 30 : 2347—54, 1999
  - 14) Woo D, Broderick JP, Kothari RU, et al : Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? Stroke 30 : 2355—9, 1999
  - 15) 浜野 均, 篠原幸人 : Japan stroke scale (JSS) 使用上の問題点—内科の立場より—. 脳卒中 21 : 408—412, 1999

### Abstract

#### Clinical significance of stroke scales evaluated periodically in acute middle cerebral artery occlusion receiving local intra-arterial thrombolysis

Tatsuro Takada, M.D., Keiko Nagano, M.D., Hiroaki Naritomi, M.D. and Kazuo Minematsu, M.D.  
Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

**Background and Purpose :** The neurological severity of acute ischemic stroke is evaluated worldwide using the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS). In Japan, the Japan Stroke Scale (JSS) which was developed originally in Japan is also used. Several reports have suggested the efficacy of stroke scales for the evaluation of acute ischemic stroke receiving thrombolytic therapy. We assess the clinical usefulness of the NIHSS and JSS in cases receiving local intra-arterial thrombolysis (LIT). **Methods :** Neurological severity was assessed before, immediately after, and at 24 hours and one month after LIT using the NIHSS and JSS. We evaluated outcome at discharge based on the modified Rankin Scale (mRS) and the Barthel index (BI) score. **Results :** Sixteen patients receiving LIT underwent assessment by the NIHSS and the JSS. The NIHSS score was significantly related to the JSS score at each time of measurement. The mRS score at discharge was significantly related to both the stroke scale scores at 24 hours and those at one month after LIT. When the NIHSS score improved immediately by 2 or more after LIT and the JSS score improved by 0.65 or more, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) for a good outcome (mRS  $\leq$  2) at discharge were 0.75 vs. 0.75, 1.00 vs. 0.875, 1.00 vs. 0.875, and 0.80 vs. 0.778, respectively. **Conclusion :** Periodical evaluation of the NIHSS and JSS in patients with acute middle cerebral artery occlusion receiving LIT is useful for predicting patient outcome at discharge.

(Jpn J Stroke 28 : 367—372, 2006)

<症例報告>

## CTではなく、MRIで硬膜下血腫を診断し アルテプラーゼ静注療法を断念した1例

佐藤祥一郎 高田 達郎 豊田 一則 峰松 一夫

**要旨：**症例は104歳女性。突然の転倒と意識障害の発症後1時間45分で来院した。心原性脳塞栓症と診断し、アルテプラーゼ静注療法を検討したが、CTで同定し得なかった硬膜下血腫をMRIのFLAIR画像および拡散強調画像で診断した。超高齢であること、比較的広汎な早期虚血変化と併せて適応外と判断した。転倒や頭部打撲を伴った症例では、CTで検出できずMRI撮像が必要な外傷性頭蓋内出血もあることを念頭におくべきであろう。

**Key words：** cerebral infarction, subdural hematoma, thrombolytic therapy, tissue-type plasminogen activator

(脳卒中 28:408—410, 2006)

### はじめに

2005年10月、発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラーゼ静注療法が承認された。日本脳卒中学会により適正治療指針が策定され<sup>1)</sup>、安全かつ効果的な治療の実践が望まれている。

我々は、発症3時間以内の超急性期に来院した脳梗塞症例において、CTで検出不能であった硬膜下血腫をMRIで診断した。アルテプラーゼ静注療法の適応決定のためのMRI撮像の意義を考える上で、重要な症例と考えられたので報告する。

### 症 例

患者：104歳、女性、右利き。

主訴：呼びかけに返答がない。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：以前より高血圧あるも未治療であった。

2005年某日夜、起立直後に突然倒れ、右顔面を打撲した。家人の呼びかけに返答しなかった。発症から105分後、救急車で当院に搬入された。

入院時一般身体所見：身長145cm、体重39.8kg、血圧162/76mmHg、脈拍100/分で不整、体温36.0℃。心

尖部に最強点をもつLevine 3/6の収縮期心雑音を聴取した。頭頸部血管雑音なく、末梢動脈は触知良好であった。右頬部に皮下出血を認めた。

入院時神経学的所見：意識はJapan coma scale I-3、全失語、左共同偏倚、右中枢性顔面麻痺、弛緩性右片麻痺があり、深部腱反射は右上下肢で亢進し、右Babinski反射が陽性であった。National Institute of Health Stroke Scaleスコアは17であった。

入院時検査所見：血算は正常で、生化学検査ではLDH 252IU/l、CK 256IU/lと筋逸脱酵素の上昇あり、CRPは2.12mg/dlと上昇していた。凝固系では、TAT 5.55ng/ml、D-dimer 2.5μg/mlと中等度の上昇を認めた。検尿は正常であった。心電図で心房細動があり、胸部X線写真で軽度心拡大を認めた。

入院時頭部画像所見：発症2時間後の頭部CTでは、左頭頂葉に辺縁明瞭な低吸収域を認め、陳旧性梗塞と考えられた(Fig. 1A)。隣接する左中大脳動脈領域皮質の約1/3の範囲に皮髄境界の不鮮明化を認め、早期虚血所見を疑った。頭蓋内出血の所見は認めなかった。直後のMRI拡散強調画像では、CTで早期虚血所見を疑った部位に一致して高信号域を認めた(Fig. 1B)。左前頭から弁蓋部にかけての硬膜下に三日月状の高信号域を認め、硬膜下血腫に相当する所見であった(Fig. 1B)。FLAIR画像でも、同部は高信号を呈した(Fig. 1C)。MRAでは左中大脳動脈主幹遠位部以降

国立循環器病センター内科脳血管部門  
(2006年6月12日受付、2006年7月20日受理)

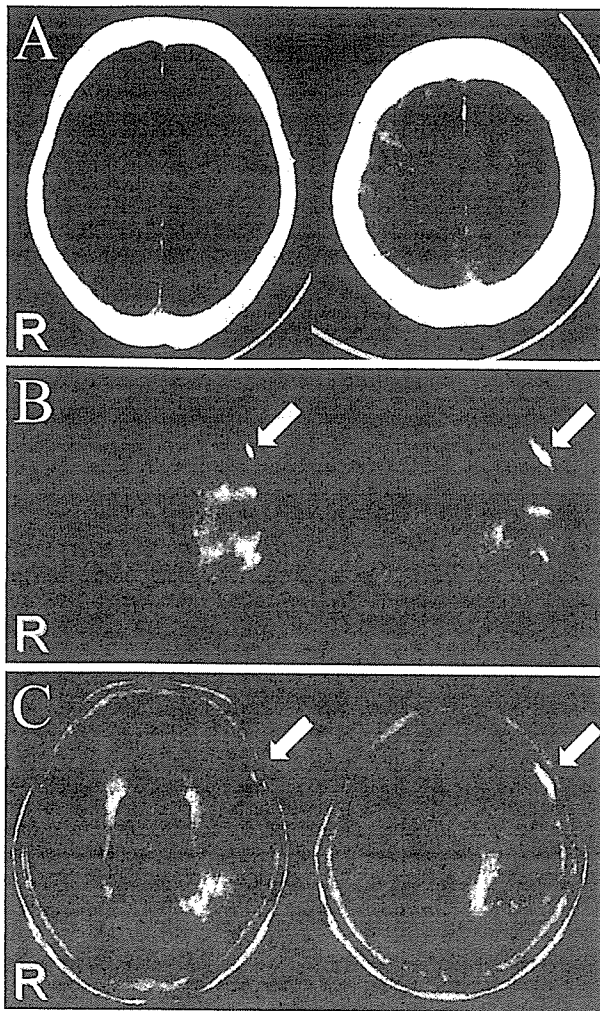


Fig. 1 A: 頭部 CT, B: 頭部 MRI (拡散強調画像),  
C: 頭部 MRI (FLAIR 画像)  
A: 左中大脳動脈領域皮質の約 1/3 に皮髄境界の不鮮明化を認める.  
B: 左中大脳動脈領域に高信号域を認める. また, 硬膜下に三日月状の高信号域を認める (矢印).  
C: 硬膜下に高信号域を認める (矢印).

が描出不良であった。

入院後経過: 心房細動を基礎疾患とする超急性期の心原性脳塞栓症と診断し, アルテプラゼ静注療法の適応を検討した. 超高齢であること, CT で広汎な早期虚血性変化を認めたこと, さらに MRI で硬膜下血腫と診断したことより, 同療法を断念した. 第 2 病日に左下肢皮膚の色調変化があり, 左膝窩より遠位の動脈触知が不能となった. 下肢動脈の超音波検査と CT 動脈造影で左浅大腿動脈の閉塞を認め, 急性動脈塞栓症と診断した. 抗凝固療法を開始したが, 家族の強い希望があり, 近医に転院した. その後, 消化管出血と肺炎

を合併し, 発症 15 日目に死亡した.

## 考 察

硬膜下血腫は CT で高吸収域を呈することが多いが, 撮影時期によっては等～低吸収域を呈する場合もある<sup>2)</sup>. 本例の硬膜下血腫は極めて少量であり, かつ吸収値も高くなかったため, CT 所見からその存在を診断することは困難であった. CT で等吸収を呈する硬膜下血腫と硬膜下水腫の鑑別には, MRI の FLAIR 画像が有用といわれる<sup>3)</sup>. また拡散強調画像における硬膜下の帯状高信号が比較的最近の血腫を示唆するという報告もある<sup>4)</sup>. 本例では, FLAIR, 拡散強調画像とも頭蓋骨直下に高信号病変を呈していた. これは, 発症時に転倒した際, 回転加速度が加わることにより打撲側の対側の架橋静脈が破綻して生じた急性硬膜下血腫もしくは, 慢性硬膜下血腫内に新たに生じた出血と考えられた.

血栓溶解療法の最大の合併症は, 症候性頭蓋内出血である. 急性心筋梗塞に血栓溶解療法を行った GUSTO-1 研究<sup>5)</sup>では, 登録症例の 0.6% にあたる 244 例に症候性頭蓋内出血を合併した. その 1/6 は硬膜下血腫で, その存在は 14 日以内に先行する頭部外傷や 2 日以内に先行する失神と強く関連した.

日本脳卒中学会のアルテプラゼ静注療法適正治療指針では, 10 日以内の外傷を有する例では適応を慎重に検討すること, 頭蓋内出血の合併が明らかであれば「禁忌」と定めている<sup>1)</sup>. 一般に出血病変の診断には CT が MRI より勝るとされている. しかしながら閉鎖性頭部外傷 107 例の検討によると, 硬膜下および硬膜外血腫の診断感度は, CT が 31% に対して MRI が 97% と後者が有意に優れていた<sup>6)</sup>. Packard ら<sup>7)</sup>は, 一過性脳虚血発作を疑われた症例で, CT で分からなかった頭蓋内出血を MRI で診断し得たと報告し, 血栓溶解療法時に CT のみで頭蓋内出血を除外することの危険性を指摘している. 頭部打撲を伴うが CT で出血病変を認めなかった脳梗塞症例に経動脈的血栓溶解療法を実施し, 治療後に急性硬膜下血腫を発症した報告もある<sup>8)</sup>. このような例では, 血栓溶解療法以前に外傷性血腫が存在した可能性がある.

アルテプラゼ静注療法は, 発症 3 時間以内に治療を開始しなければならず, その時間的制約は大きい. そのため, 本治療を行うにあたって CT 以外の画像診断を実施する意義は未だ確立していない. しかし, 本例のように脳梗塞発症時や発症に先行して転倒や頭部