

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 ≤ 4). It has been reported that more than half of patients with lacunar stroke exhibit mild deficits with an NIHSS score ≤ 4 .² Moreover, cardioembolic strokes generally arrive at hospital much earlier than other subtypes,² 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.^{35,36} 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 study³⁷ 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.⁶

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, Larue 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, Zuru 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, Hoppola 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).

<原 著>

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 ≤ 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¹⁾。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²⁾。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³⁾、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 ≤ 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 Δ NIHSS, Δ JSSとし, 転帰良好(退院時mRSスコア ≤ 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 Δ NIHSS, Δ 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 ± 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 ± 0.96 時間で, 4例は院内発症であった。LIT開始までは 3.6 ± 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 ≤ 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(鳥回の消失, 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 ± 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	ρ	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	
	ρ	p値	ρ	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	
	ρ	p値	ρ	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 Δ 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、 Δ 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 Δ NIHSS \geq 4および Δ 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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾。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¹⁷⁾。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³⁾。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¹⁾, 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⁸⁾。Kasner ら⁹⁾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²⁾の検討では、評価者間での Weighted κ 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¹⁰⁾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²⁾。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¹¹⁾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¹²⁾。今回の検討でも退院時転帰良好に対する治療後 Δ NIHSS \geq 2 の感度は 75%、特異度は 100% であった。JSS では、 Δ 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¹³⁾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¹⁴⁾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¹⁵⁾。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

- プラーゼ) 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¹⁾、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

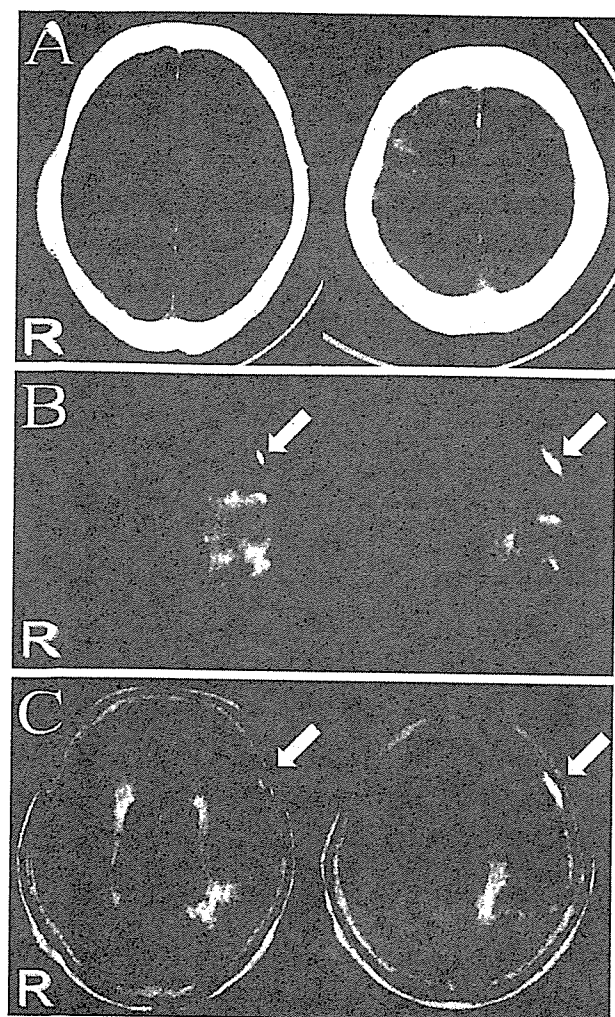


Fig. 1 A: 頭部 CT, B: 頭部 MRI (拡散強調画像),
C: 頭部 MRI (FLAIR 画像)
A: 左中大脳動脈領域皮質の約 1/3 に皮髄境界の不鮮明化を認める。
B: 左中大脳動脈領域に高信号域を認める。また、硬膜下に三日月状の高信号域を認める (矢印)。
C: 硬膜下に高信号域を認める (矢印)。

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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾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¹⁾。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⁶⁾。Packard ら⁷⁾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⁸⁾。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

＜合同シンポジウム I＞

発症 3 時間以内の来院患者への救急対応の現状：

脳梗塞アルテプララーゼ静注療法に備えて

中島 隆宏¹⁾ 豊田 一則¹⁾ 高田 達郎¹⁾ 河野 浩之¹⁾
 佐藤祥一郎¹⁾ 吉村 壮平¹⁾ 李 眞英¹⁾ 山田 直明²⁾
 成富 博章¹⁾ 峰松 一夫¹⁾

¹⁾国立循環器病センター内科脳血管部門, ²⁾放射線科

Key words: 急性期虚血性脳血管障害, 血栓溶解療法, 組織プラスミノゲンアクチベーター (脳卒中 28:658—660, 2006)

1. 背景

1993 年, 発症 6 時間以内の超急性期脳塞栓症に対するデュテプララーゼを用いた recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法 (IV t-PA) の有効性が世界に先駆けて日本より発表された¹⁾. 1995 年には NINDS rt-PA Stroke Study により, 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ラーゼ静注法の有効性が示された²⁾. その翌年, 米国食品医薬品局は, 本薬を初の脳卒中治療薬として承認した. その後欧州, カナダ, アジアの 40 カ国以上で承認されたが, 日本ではデュテプララーゼ製造中止により, IV t-PA は長らく未承認のままであった.

2002 年より 2003 年にかけて, 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ラーゼ静注療法のオープン試験 (第 III 相試験) が行われ^{3,4)}, 2005 年 10 月に厚生労働省の適応拡大承認を得た. わが国でもやっと IV t-PA 時代が開幕した訳である.

本療法の適応患者に対しては速やかに同療法を開始する必要があり, また病歴や診察・画像・検査所見の評価を正確かつ迅速に行い, 治療の可否を判断する必要がある. 米国心臓協会の, 心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドラインでは, 発症から初期治療までの流れを 7 つの D (Detection, Dispatch, Delivery, Door, Data, Decision, Drugs) で示し, 患者来院後 10 分以内に病歴聴取と診察を終え, 45 分以内に CT ないし MR の画像診断を含めて診療方針を決定し, 60 分以内に治療を始めるように勧告している⁵⁾.

今回, 我々は, アルテプララーゼ静注療法が認可され

た 2005 年 10 月 11 日以降の 5 週間に神経欠損症候を生じ, かつ発症 3 時間以内に当院に来院した患者に対する診療の流れを検証し, 実際にアルテプララーゼ静注療法を施行した患者について患者背景, 治療成績などを検討した.

2. 当院の診療の流れ

当院では, 平日の昼間は脳血管内科の日直医が緊急対応当番として, また夜間, 休日も当直医が常駐している. 救急隊から発症 3 時間以内の神経症状を有する患者の受診連絡があった場合, これら緊急担当医を含め 3 人から 4 人の医師で対応している. 担当医師は, 救急外来, SCU, 放射線部にあらかじめ連絡しておく. アルテプララーゼ静注療法適応の可能性がある患者の場合は, MR 室内対応ストレッチャーに患者を移すこととし, ストレッチャー上にはあらかじめ懸架式体重測定計用の敷布と病院着をのせておくことにより, 時間短縮を図った. 一般的な診察, 採血などの検査を行い, 脳血管障害が疑われる場合は直ちに画像検査へと進む. 虚血性脳血管障害が疑われる場合, 頭部 CT, 胸部 X 線を撮影後になお発症 2.5 時間以内であれば頭部 MRI 撮像を行う. DWI と頭蓋内 MRA に検査を限ることで 10 分以内に検査終了としている. その後速やかに SCU に移動し, アルテプララーゼ静注療法の適応ありと判断された場合には, 本人あるいは家族の同意取得後, 治療を開始する.

3. 結果

1) 発症 3 時間以内に来院し, 神経症候を有した患者

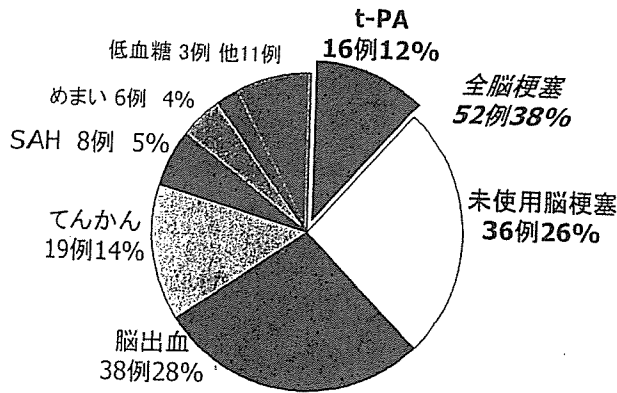


図1 発症3時間以内に来院し、神経症候を有した患者の内訳

の診療の流れ

アルテプラゼ静注療法が認可された2005年10月11日から2006年2月28日までの20週間に、神経欠損症候を生じ、かつ発症3時間以内に来院した患者は137例であり、その内52例38%が脳梗塞と診断された。その中で実際にアルテプラゼによる治療を行ったのは16例12%だった。同期内に、発症7日以内の脳梗塞は171例来院しており、うち30%が3時間以内の来院、9%がアルテプラゼ治療を受けた計算となった。

3時間以内に来院した137例の内訳は、52例38%が脳梗塞、38例28%が脳出血、てんかんが19例14%、SAHが5%、めまい4%であった。その他に低血糖、ASDH、片頭痛、脳炎、薬物中毒、肺炎、消化管出血などがあつた。3時間以内の脳梗塞52例の内、16例31%にt-PA静注療法を行った。図1にその概要を示す。

アルテプラゼ静注療法を実施しなかった主たる理由としては、症状の著明な改善を含めた軽症脳梗塞、あるいはTIAが19例36%と最も多かった。続いて小脳の広汎な脳梗塞により適応除外とした4例、3カ月以内の脳梗塞合併3例、ワーファリン内服によるPT-INR延長が2例だった。また、2.5時間以降に来院し治療時間に間に合わなかった患者、広汎な早期虚血所見、外傷性血腫合併、脳動脈瘤合併、妊娠、発症前のmodified Rankin Scale (mRS)スコア4、動脈解離が疑われた症例がそれぞれ1例ずつであった。

2)アルテプラゼ静注療法施行例の治療までの流れ
2006年3月17日までに、当施設では18例にt-PA静注治療を施行した。

1例は院内発症だったが、その他の17例の移送手段は全て救急車だった。救急車要請までは15分(中央値、

以下同じ)、救急車は要請後5分で現地に到着し、発症から来院までは50分であった。来院からCTまで21分、MRまで31分と、比較的スムーズに検査出来ており、当直時間帯よりも通常勤務時間帯で検査時間が延長する傾向があつた。来院から治療開始までの時間は75分と、AHAの推奨より15分遅れており、今後の改善が必要と考えられた。最終的に、発症から治療開始までの時間は91分から175分に分布し、中央値は133分であった。

3)アルテプラゼ静注療法18例の臨床像、治療成績
年齢は55歳から91歳で、男性16例だった。CT上4例にearly CT signを認め、1例は1/3以上の領域に見られた。閉塞(責任)血管はICA4例、MCA10例でそのうちM14例、M2以遠が6例、ACAが1例、PCA1例だった。降圧を必要とするような高血圧症例は16例中1例だった。18例中13例は脳卒中学会の適正治療指針の定める慎重投与項目を有していた。病型診断としては、心原性脳塞栓症13例72%であり、うち1例は奇異性脳塞栓症であった。他は、アテローム血栓性脳梗塞2例、大動脈原性脳塞栓症1例、動脈解離に伴う脳梗塞1例、大径ラクナ梗塞1例であった。治療直前NIHSSスコアの中央値は13だった。

18例中17例にエダラボンの併用を行い、うち1例は局所低温療法も併用した。治療投与24時間後のNIHSSスコアで4点以上の改善を認めたのは9例50%であり、逆に投与前より1点でも増悪したのは3例だった。うち2例は3週間後のmRSスコアが4、および5であり、転帰不良であった。t-PA投与24時間以降の治療としては、13例72%にヘパリンを使用し、ATBI2例にはアルガトロバンを使用した。ヘパリン・アスピリン併用例が1例あり、動脈解離例にはアスピリンを使用した。1例は切迫脳ヘルニアのため、開頭減圧を行った。症候性頭蓋内出血は18例中1例に認めた。3週間後のmRSスコアは18例中9例50%が0か1となっており、良好な治療効果が得られた。

18例のNIHSSスコアの推移を様々な要素に分けて検討すると、年齢別に分けた場合75歳を超える高齢者にも著明改善例があり、高齢者が転帰不良という印象はなかった。血管閉塞部位ではICA閉塞例が治療効果不良であり、M1で治療効果不良例は近位部閉塞例だった。しかしながら、ICA閉塞やM1閉塞例でも著明改善例があり、近位側閉塞に対しても治療効果は期待できると考えられた。発症から治療開始までの時間は中央値133分であり、130分で2群に分けた場合、治

療時間の短い方が成績良好の印象であった。治療前 NIHSS スコアで分けると、NIHSS スコアが高い方に治療効果不良例が集まっているが、NIHSS スコアが高くとも著明に改善する症例が少なからず見られた。Early CT sign の有無で分けた場合、改善例は early CT sign のない方に集まっており、early CT sign は治療効果不良の予測因子と考えられた。病型別では心原性脳塞栓症が多く、病型間での差ははっきりしなかった。

4. 結 論

神経欠損症状を有し、発症3時間以内に来院した患者の1/3が脳梗塞で、その1/3にt-PA治療を行った。治療例18例の治療直前NIHSSスコア(中央値)は13で、病型は13例72%が心原性脳塞栓症だった。治療例は発症から50分(中央値)で来院し、来院後治療開始までに75分(中央値)を要した。t-PA治療患者の半数が3週間後(退院時)のmRSスコア0,1と予後良好であった。更なる症例の蓄積を行い、アルテプラゼ

静注療法の適応、有効性について検討していくことが必要と考えられた。

参考文献

- 1) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 269—272
- 2) 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
- 3) 峰松一夫, 山口武典, 端 和夫, ほか. 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* 2004; 26: 603—606
- 4) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 2006; 37: 1810
- 5) The American Heart Association in collaboration with the International liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute stroke. *Circulation* 2000; 102 Suppl I: I204

Abstract

Emergent management for patients with neurological deficits who were hospitalized within 3 hours after the onset, being candidates for intravenous alteplase therapy

Takahiro Nakashima, M.D.¹⁾, Kazunori Toyoda, M.D.¹⁾, Tatsuro Takada, M.D.¹⁾,
Hiroyuki Kawano, M.D.¹⁾, Shoichiro Sato, M.D.¹⁾, Sohei Yoshimura, M.D.¹⁾,
Shinpei I, M.D.¹⁾, Naoaki Yamada, M.D.²⁾, Hiroaki Naritomi, M.D.¹⁾ and Kazuo Minematsu M.D.¹⁾

¹⁾Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center.

²⁾Department of Radiology, National Cardiovascular Center

Objectives: In Japan, intravenous alteplase therapy was approved in October 2005, being based on the results by Japan Alteplase Clinical Trial. To perform the therapy efficiently and safely, it is very important to improve emergent in-hospital management for patients who were hospitalized within 3 hours after the onset of neurological deficits.

Methods: A prospective, single-center study was carried out in consecutive patients who were hospitalized to our stroke care unit (SCU) within 3 hours after neurological deficits between October 2005 and February 2006.

Results: Of 137 patients admitted within 3 hours after neurological deficits, 52 patients (38%) were diagnosed as having hyperacute ischemic stroke. Sixteen of them (31%, 14 men, 55–91 years) received intravenous alteplase, accounting for 12% of neurological patients hospitalized within 3 hours after the onset and for 12% of ischemic stroke patients hospitalized within the initial 7 days. The time from onset to alteplase therapy was 2.3 hours in median. Median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 13 at baseline. One patient (6%) had symptomatic and 3 (18%) had asymptomatic intracranial hemorrhage within the initial 36 hours. On discharge, all the patients survived; 9 of 18 patients (50%) had very favorable outcome corresponding to modified Rankin Scale score ≤ 1 .

Conclusions: Intravenous alteplase therapy in our SCU resulted in better efficacy and similar safety as compared with those in previous clinical studies outside Japan.

(*Jpn J Stroke* 28: 658—660, 2006)

Key words: Acute ischemic stroke, Thrombolytic therapy, recombinant tissue plasminogen activator

画像診断より見た適応

Application of neuroimaging in deciding thrombolytic therapies for acute ischemic stroke

講師

佐々木真理

Makoto SASAKI

岩手医科大学放射線科

KEY WORDS

acute stroke
CT
MRI
early CT signs
diffusion-perfusion mismatch

SUMMARY

Neuroimaging plays an important role in deciding thrombolytic therapies in acute stroke patients, and its quality control is a prerequisite for improved patient outcome. Exclusion of intracerebral hemorrhage is crucial and now possible in MRI when T2*-weighted images are used. To improve the detection of early CT signs, standardization of the scanning and display parameters as well as the training required for interpretation is essential. Standardization of the display conditions of diffusion-weighted images is also necessary. Objective scales for the distribution of early ischemia, such as ASPECTS and ASPECTS-DWI, may replace the conventional 1/3 MCA rule. Among vendors, the difference in perfusion-weighted imaging or CT perfusion imaging is tremendous; therefore, sophisticated techniques are required for further clinical applications. Well-designed clinical trials using standardized imaging protocols may provide more appropriate criteria for deciding thrombolytic therapies.

はじめに急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法は劇的な症状改善をもたらす得るが、一方で重篤な合併症の危険をはらんでいる。また、その治療可能時間は極めて短い。したがって、画像診断は厳密かつ迅速でなければならない¹⁾²⁾。拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)と灌流強調画像(perfusion-weighted image: PWI)を主軸とする複合的MRIに対する期待は大きい。現在のgold standardである頭部単純CTを凌駕する結果はいまだ得られていない。

本稿では、血栓溶解療法における画像診断の現状と課題について解説し、今後の方向性について考察したい。

1. 脳出血

脳出血の否定は血栓溶解療法の適応

を考慮する際に最も重要である。最近になってMRI単独で脳出血が診断可能なことが明らかとなってきた³⁾⁴⁾。急性期血腫は通常の画像では非特異的な信号となり、診断は難しい(図1A)。しかし、磁化率に鋭敏なT2*強調画像では明瞭な低信号域として検出することができる(図1B)。ただしDWI元画像などでは不十分で、gradient echo法を用いる必要がある。

T2*強調画像ではCTで検出できない無症候性微小出血(microbleeds)が点状低信号域として認められる。Microbleedsの取り扱いについては議論があるが、現時点では血栓溶解療法の除外基準とはならないと考えられている⁵⁾。

2. くも膜下出血

くも膜下出血はプロトン密度強調画像やFLAIRで高信号域として認められる(図1C, D)、MRI単独で否定することは可能と考えられる⁶⁾。ただし、不

出血の否定

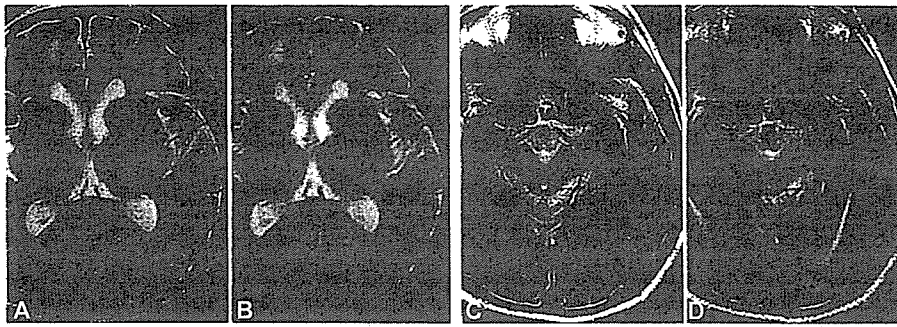


図1 急性期出血性病変のMRI所見
 A, B : 左視床出血
 C, D : くも膜下出血(前交通動脈瘤破裂)
 T₂強調画像(A)では急性期血腫は非特異的な信号を呈するが, GRE法T₂*強調画像(B)では明瞭な低信号を呈する. くも膜下出血はプロトン密度強調画像(C)やFLAIR(D)にて高信号を呈する.

適切な撮像条件, 特に時間短縮のため条件を妥協した際に, 紛らわしいartifactがくも膜下腔に出現する. 本現象を熟知した上で判定を行う必要がある.

初期虚血病変の検出

1. Early CT signs

Early CT signsはレンズ核の不明瞭化, 皮髄境界の不明瞭化, 脳溝の狭小化を指す. Early CT signsの判定は血栓溶解療法の適応決定上重要で, 広汎なearly CT signsは適応除外, 中大脳動脈領域の3分の1以上の場合は慎重投与とされている²⁷⁾.

Early CT signsは軽微な所見であるため, 撮影条件や表示条件の吟味が必要である. 国内ではMELT-Japan(MCA-embolism local fibrinolytic intervention trial)による指針が用いられている²⁾. 厚いスライス・non-helical scanで高電流・低速スキャンを行ってS/N比向上を図るとともに, 狭いwindow幅で表示することが重要である(図2 A~C). マルチスライスCTにはS/N比の低い装置が少なくないので, 条件を特に吟味する.

Early CT signsの判定には十分なトレーニングも必要である. MELT-Japanによるオンライン訓練プログラ

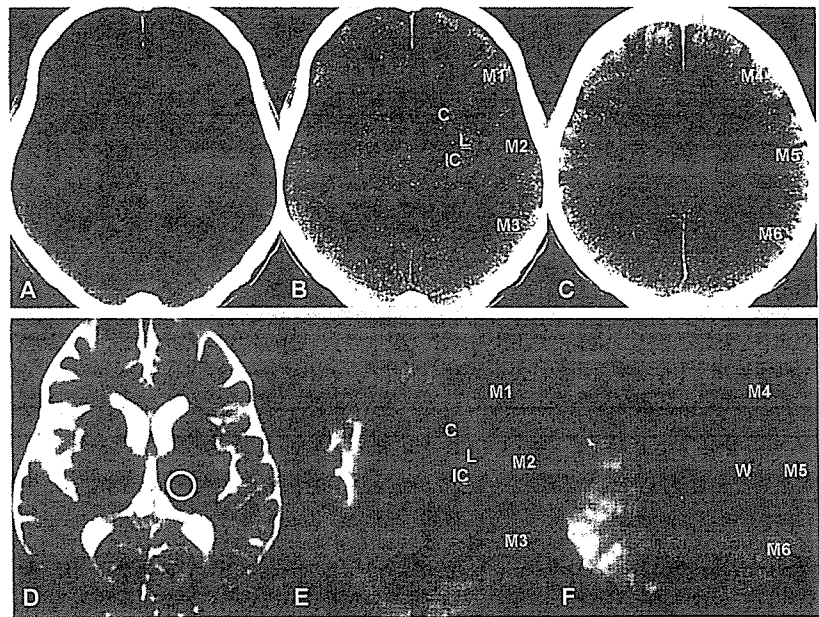


図2 早期虚血病変のCT, MRI所見(右中大脳動脈閉塞)

A~C : 頭部単純CT(発症3時間後), D~F : 頭部MRI(発症3.5時間後)

Early CT signsは表示window幅が広いと不明瞭であり(A), 狭いwindow幅を用いねばならない(B, C). Early CT signsは右島皮質, 弁蓋部に認められ, ASPECTSは8点となる.

b0画像(D)の脳実質(視床)の信号強度をwindow幅, その2分の1をwindowレベルとすることで, 拡散強調画像の表示条件の再現性を担保できる(E, F). 拡散異常域は右島皮質や弁蓋部に加え, 頭頂葉皮質にも認められ, ASPECTS-DWIは8点となる.

ムが公開されている(<http://melt.umin.ac.jp>). また, 画面上で表示条件を変えながら読影すると診断能が向上する⁸⁾.

2. 拡散強調画像

DWIにおける異常信号はearly CT

signsに比べて明瞭で, 読影者間一致率も高い. CTが無力であるラクナ梗塞やテント下病変の検出能も高い. しかし, 現時点でDWIによる血栓溶解療法の適応基準は提唱されておらず, CTに比べて患者予後向上をもたらすか否かも明らかになっていない¹¹⁾.

DWIで問題となるのは表示条件である。DWIは他の画像と異なり基準となる構造がないため、表示条件は装置、施設、担当者によって大きく異なる。そのため拡散異常域の見逃しや誤認、範囲判定の誤差が生じていることが危惧される⁹⁾。そこで、厚労省研究班 ASIST-Japan (acute stroke imaging standardization group) では、DWI表示法の標準化に取り組み、DWIと同時に取得されるb0画像の脳実質信号を基準として表示条件を決定する簡便な手法を提唱している (<http://asist.umin.jp>, 図2 D~F)。本手法を用いることで、装置や施設を越えてDWIを同一条件で読影することが可能となる。

初期虚血病変の範囲判定

1. 1/3 MCA rule

Early CT signsの範囲判定基準として、中大脳動脈領域の3分の1以下を適応とする“1/3 MCA rule”が広く用いられている¹⁾²⁾⁷⁾。本指標は元来MCA領域体積の3分の1を指すが、具体的な基準が公表されていないため、国内外の臨床試験でも曖昧なまま使用されており、判定者の主観に任されているのが実情である。

2. ASPECTS

1/3 MCA ruleに替わる客観的指標にASPECTS (Alberta stroke program early CT score)がある¹⁰⁾。本法は、中大脳動脈領域を代表的2断面上で10ヵ所に分類し、early CT signs陽性箇所を減点法で採点していくものである(図2 B, C)。1/3 MCA ruleより読影者間一致率が高く、8点以上では患者予後が良好と言われている。

3. ASPECTS-DWI

ASPECTSはCTのための基準であり、DWIにそのまま転用することはできない。DWIではearly CT signsより明瞭かつ広範囲に異常信号が出現するため、ASPECTSは約0.5点低下する¹¹⁾。また、CTで検出できない白質の虚血病変が描出される。

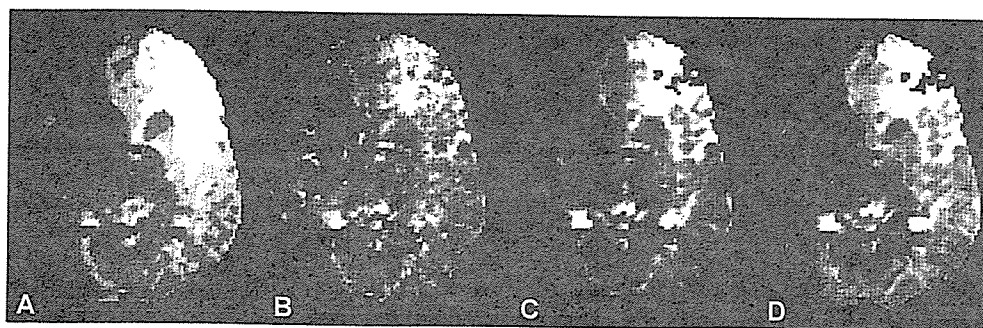
ASIST-JapanではDWI用にASPECTS-DWIを提唱している。本指標ではASPECTSに放線冠(W)を加え11点満点とする(図2 E, F)。なお、ASPECTSは眼窩耳孔線(OM線)での撮影を前提としているため、DWIもOM線(鼻根部と橋延髄移行部を結ぶ線)又はAC-PC線を基準線とするのが望ましい。

虚血の重症度判定

急性期脳虚血の重症度判定には以前から脳循環検査が用いられてきた。PWIやCT灌流画像(CT perfusion: CTP)はその簡便性・迅速性から広く用いられているが、解析手法が発展途上なこともあり、信頼性は必ずしも高くない¹²⁾¹³⁾。PWIでは脳血流量(cerebral blood flow: CBF)の算出が難しいため、灌流異常の指標としてピーク時間(time to peak: TTP)又は平均通過時間(mean transit time: MTT)を用い、拡散異常と灌流異常の差異であるDWI-PWI mismatch (DPM)をもってペナンブラを推定するのが主流である。しかし、TTPとMTTの差異は大きく、MTTの値もソフトウェアによって大きく異なる(図3)。これはDPMが装置や施設によって異なることを意味する。CTPは定量性が“売り”となっているが、実際には種々の条件で大きく変動する。

PWI, CTPは主に発症3時間以降の血栓溶解療法適用決定に重要な役割を果たすと考えられるが、その意義は十分明らかとなっていない。DIAS (desmoteplase in acute ischemic stroke trial)ではDPM 20%以上という基準が提唱されているが¹⁴⁾、その汎用性の検

図3 MRI灌流強調画像のアルゴリズムによる差異(左内頸動脈閉塞)



- A: TTP
- B: MTT (firstmoment)
- C: MTT (block-circulantSVD)
- D: MTT (classical SVD)

同一データでもパラメータやアルゴリズムによって灌流異常の範囲が大きく異なる。MTTのなかではfirst moment法(B)とblock-circulant SVD法(C)はほぼ同等だが、造影剤遅延効果の影響を受けるclassical SVD法では異常域が広がる。(岩手医科大学脳神経外科 井上 敬先生、西本英明先生のご厚意による)

証はこれからである。現在PWI, CTPの標準化がASIST-Japanによって精力的に進められている。標準化手法を用いた質の高い臨床試験を通し、PWIやCTPによる適応基準を確立していくことが望まれる。

脳血管の評価

脳血管検査は血栓溶解療法の適応決定に必須ではないが²⁾、病型決定や再開通判定を目的に施行されることも多い。CTでは、塞栓子をhyperdense MCA signとして同定できるが、陽性率は3分の1程度に留まる¹⁵⁾。MRIではT₂強調画像のflow void消失やFLAIRのintraarterial signalとして閉塞血管を特定でき¹⁶⁾、塞栓子はT₂*強調画像で低信号に描出される¹⁷⁾。血管自体の描出にはMRAが用いられるが、治療前後の撮像条件を同一にするのが望ましい。CTではCTPを施行した場合は残りの造影剤を用いてCTAを行うことができる。超音波では、経頭蓋カラードプラの信号欠如や頸部エコーの流速変化で頭蓋内血管閉塞の判定がある程度可能である¹⁸⁾。

おわりに

画像診断は血栓溶解療法の適応決定に重要な役割を果たすが、未解決の問題も多い。国内で画像診断の標準化が世界に先駆けて推進されており、その成果を活かした臨床試験も続々と企画されている。画像診断の質の向上と施設間格差の縮小は、血栓溶解療法の厳密な適応決定に役立ち、患者予後の更

なる向上に貢献することが期待される。

文献

- 1) Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al : Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : 2005 guideline update. *Stroke* **36** : 916-921, 2005
- 2) 山口武典, 高田達郎, 峰松一夫, 他 : rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針. 日本脳卒中学会rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針部会, 2005
- 3) Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al : Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* **292** : 1823-1830, 2004
- 4) Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al : Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage : a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* **35** : 502-506, 2004
- 5) Kakuda W, Thijs VN, Landberg MG, et al : Clinical importance of microbleeds in patients receiving thrombolysis. *Neurology* **65** : 1175-1178, 2005
- 6) Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, et al : Acute subarachnoid hemorrhage: MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Radiology* **196** : 773-777, 1995
- 7) Wardlaw JM, Mielke O : Early signs of brain infarction at CT : observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* **235** : 444-453, 2005
- 8) Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al : Acute stroke : improved nonenhanced CT detection-benefit of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* **213** : 150-155, 1999
- 9) 佐々木真理, 藤原俊朗 : 頭部領域での拡散強調画像の臨床. *日獨医報* **50** : 621-628, 2005
- 10) Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, et al : Use of the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR* **22** : 1534-1542, 2001
- 11) Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, et al : Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76** : 1528-1533, 2005
- 12) Sasaki M, Kudo K, Oikawa H : CT perfusion for acute stroke : current concepts on technical aspects, and clinical applications. *International Congress Series 1290* (in press)
- 13) 佐々木真理, 及川博文 : CT灌流画像, MR灌流画像の急性期脳梗塞における異議と課題. *循環器科* **59** : 39-44, 2006
- 14) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al : The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS) -a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* **36** : 66-73, 2005
- 15) Tomsick T, Brott T, Barsan W, et al : Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultra-early thrombolytic therapy. *AJNR* **17** : 79-85, 1996
- 16) Maeda M, Yamamoto T, Daimon S, et al : Arterial hyperintensity on fast fluid-attenuated inversion recovery images : a subtle finding for hyperacute stroke undetected by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR* **22** : 632-636, 2001
- 17) Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, et al : Hyperacute ischemic stroke : middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology* **232** : 466-473, 2004
- 18) 古井英介, 松本康史, 清水宏明 : 急性期脳梗塞における神経超音波検査. *画像診断* **25** : 1498-1505, 2005