

図1. TIBI分類

表1. 6症例の結果

<b>【結果】</b>						
2010年4月～2011年3月						
症例	年齢	性別	TC-CFI所見	MRA所見	再開通	NIHSS (投与前→120分後)
1	52	M	左M1でTIBI 3	左M2分枝閉塞	15分でTIBI 5 60分後のMRAで 完全再開通	2→0
2	40	F	夜間発症で施行 できず	左VA～BA閉塞	確認できず	20→12
3	60	F	右M2でTIBI 0	右M1閉塞	15分でTIBI 3 60分後のMRAで 部分再開通	10→0
4	73	M	診断装置故障で 施行できず	左M1遠位部 閉塞	60分後のMRA で完全再開通	6→0
5	66	M	左M1でTIBI 0	左M1閉塞	なし	18→19
6	27	M	左M1でTIBI 5 (15分後からの測定※)	左M2分枝閉塞	24時間後のMRA で部分再開通	2→1 (24時間後には0)

\*TC-CFI施行時には既に再開通していた可能性あり

## 症例1：52歳男性

	pre	15min	30min	45min	60min
M1					
TIBI	3	3	5	5	5
M2	測定不可	測定不可	測定不可		
NIHSS	2	1	1	1	0

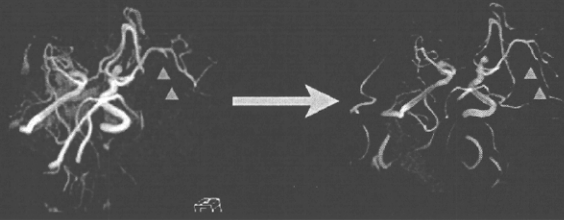


図2. 症例1の所見・MRAとモニタリング波形

## 症例3：60歳女性

	pre	15min	30min	45min	90min	120min
M2a						
TIBI	0	3	3	3	3	5
M2b		測定不可				
TIBI	0	0	5	5	5	5
NIHSS	10	9	1	1	0	0

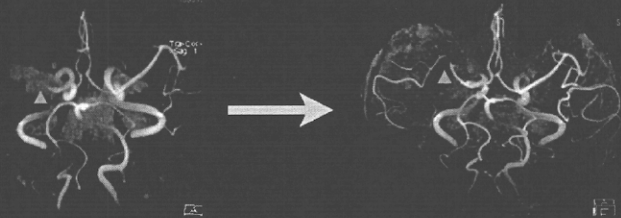


図3. 症例3の所見・MRAとモニタリング波形

## 症例5：66歳男性

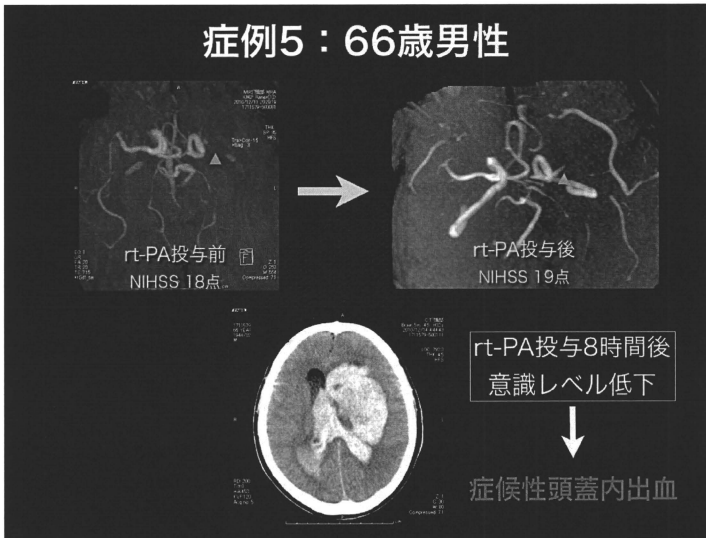
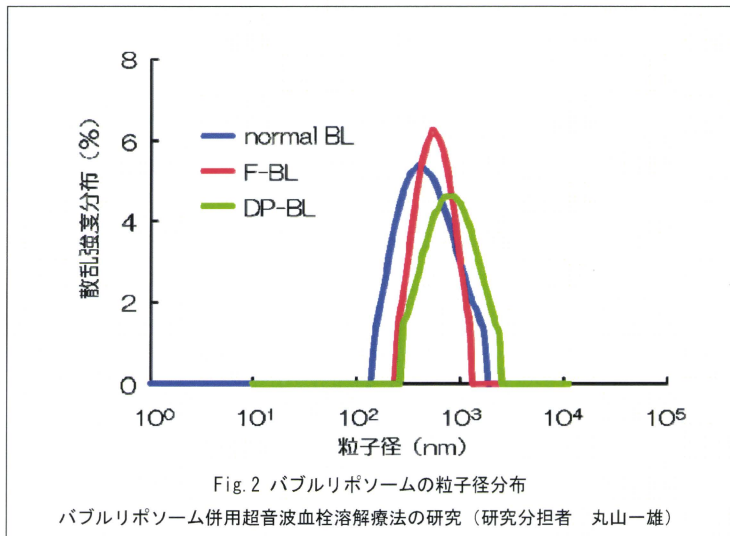
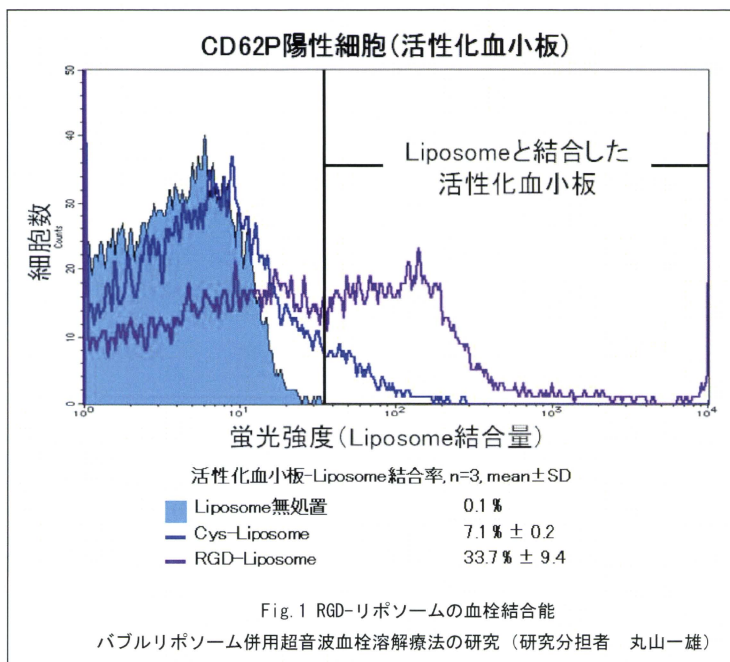
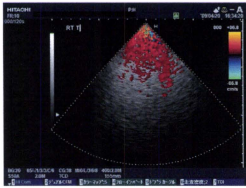


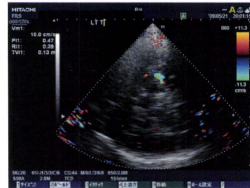
図4. 症例5の症候性頭蓋内出血所見 (CT)



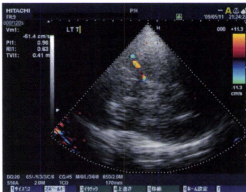
# M1の描出状態



①INVISIBLE



②POOR



③FAIR

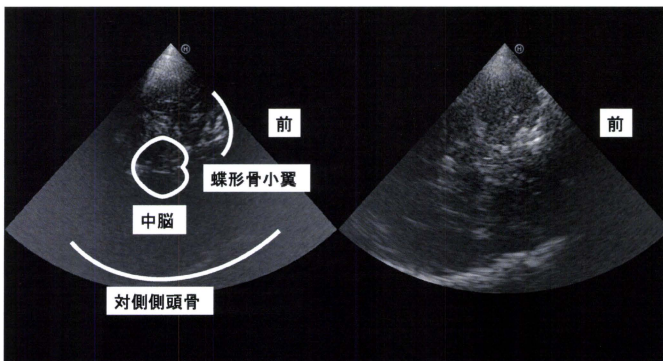


④GOOD

急性期脳梗塞症例における経頭蓋カラードプラ B-mode 画像と  
中大脳動脈水平部検出率の関係

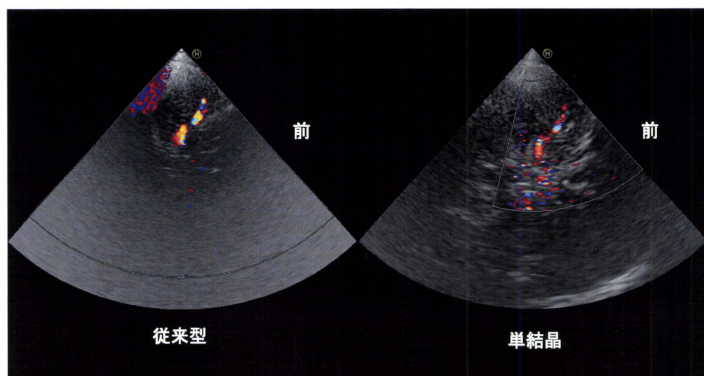
(研究協力者：鈴木絵里子 研究分担者：古賀政利, 山本晴子, 峰松一夫)

# Bモード



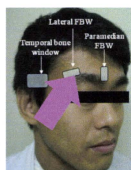
単結晶プローブと前頭骨窓を用いた経頭蓋カラードプラによる中大脳動脈検出率改善の検討  
(研究協力者：遠藤 薫 研究分担者：古賀 政利, 山本 晴子, 峰松 一夫)

## 中大脳動脈



単結晶プローブと前頭骨窓を用いた経頭蓋カラードブラによる中大脳動脈検出率改善の検討  
(研究協力者：遠藤 薫 研究分担者：古賀 政利, 山本 晴子, 峰松 一夫)

## 前頭骨窓



単結晶プローブと前頭骨窓を用いた経頭蓋カラードブラによる中大脳動脈検出率改善の検討  
(研究協力者：遠藤 薫 研究分担者：古賀 政利, 山本 晴子, 峰松 一夫)



経頭蓋カラードブラ探蝕子頭部固定具の開発

(研究協力者：遠藤 薫 研究分担者：古賀 政利, 山本 晴子, 峰松 一夫)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古賀政利	経頭蓋超音波検査の現状と今後の展望：超急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査.	超音波医学	3	265-271	2010
古賀政利 峰松一夫	実地医家のための脳卒中診療の新しい展開. 脳梗塞急性期治療の新しい展開.	Medical Practice	28	580-589	2011
Koga M, Toyoda K, Nakashima T, Hyun B H, Uehara T, Yokota C, Nagatuka K, Narayama H, Minematsu K	Carotid duplex ultrasonography can predict outcome of intravenous alteplase therapy for hyperacute stroke.	J Stroke Cerebrovascular Dis	20	24-29	2011
Takashi Azuma, Makoto Ogihara, Jun Kubota, Member, IEEE, Akira Sasaki, Shin-ichi Umemura, Fellow, and Hiroshi Furuhashi	Dual-Frequency Ultrasound Imaging and Therapeutic Beamforming Using Frequency Selective Isolation Layer	IEEE	57	1211-1244	2010

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
古幡 博	超音波経頭蓋血栓溶解技術と画像診断	石田隆行 桂川茂彦 藤田広志	医用画像ハンドブック	株式会社オーム社	日本	平成22年	1158-1177

## IV. 研究成果の刊行物・印刷

# 超急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査

古賀 政利

## 超急性期脳梗塞の経頭蓋超音波検査

古賀 政利

## 抄 録

急性期脳梗塞症例では、経頭蓋超音波ドブラ法 (transcranial Doppler: TCD) は主に微小栓子シグナルの評価に有用で、脳梗塞の病態評価や奇異性脳塞栓症診断、及び抗血栓薬の効果の評価に用いられている。経頭蓋カラードブラ法 (transcranial color-coded sonography: TCCS) は、主に主幹脳動脈の狭窄・閉塞性病変評価、側副血行の評価に用いられている。TCD/TCCS は非侵襲的検査であり、ベッドサイドで繰り返し簡便に施行出来る。急性期脳梗塞の therapeutic time window (3-6 時間) に血管の閉塞・開通状態をモニター出来る手段は TCD/TCCS のみである。最近、アルテプラザー (rt-PA) 静注療法による超急性期血栓溶解療法時に TCD や TCCS を併用することで閉塞血管の再開通率が改善することが報告され sonothrombolysis として注目されている。rt-PA 療法に TCD モニターと超音波造影剤 (Levovist®) を併用すると再開通率がさらに向上することも示唆されている。古賀らは、500 kHz の低周波経頭蓋超音波血栓溶解法の安全性と有効性を前臨床で確認し、その治療ユニットとすでに臨床応用されている TCCS 診断ユニットを組み合わせた一体型の新規装置を開発中である。近い将来に、本療法が急性期脳梗塞のさらに有用な治療手段となる可能性がある。

## Transcranial Doppler and transcranial color-coded sonography in patients with hyperacute ischemic stroke

Masatoshi KOGA

## Abstract

In patients with acute ischemic stroke, transcranial Doppler (TCD) sonography is mainly used to detect microembolic signals with long-term monitoring, and it provides important information for stroke mechanisms and the effectiveness of antithrombotic agents. TCD is also useful to check the presence of right-to-left shunt via heart/lung with intravenous injection of gas microbubbles during the Valsalva maneuver. Transcranial color-coded sonography (TCCS) is mainly used to evaluate occlusive intracranial arteries and collateral cerebral circulation via the circle of Willis. TCD/TCCS are simple and noninvasive procedures that are convenient for repetitive real-time evaluation at the bedside. The therapeutic time window for ischemic stroke is about 3 to 6 hours from onset, and early recanalization of the occluded artery within the time window is strongly associated with a good clinical outcome. TCD/TCCS are the only useful tools to monitor the recanalization status of the occluded artery in the very short time window. The image resolution of TCCS is inferior to that of digital subtraction angiography, 3-dimensional CT angiography, and magnetic resonance angiography, and interpretation of examination results may be affected by the skill of the examiner. Education and training are essential for TCD/TCCS to serve as standard imaging modalities in patients with cerebrovascular disease. Recently, it was reported that the combination of TCD/TCCS with intravenous plasminogen activator (rt-PA) therapy in patients with hyperacute ischemic stroke, i.e., sonothrombolysis, shows promise in terms of improving the recanalization rate of occluded arteries and the clinical outcome. The additional usage of an ultrasound contrast agent (Levovist®) with rt-PA therapy and TCD may further increase the recanalization rate. In Japan, Furuhashi et al. found that 500-kHz continuous wave ultrasound was safe and effective for accelerating clot lysis *in vitro* and *in vivo* experiments. A new integrated device with a commercially available diagnostic unit and a therapeutic unit with a 500-kHz continuous wave probe is already being developed, and a clinical trial for hyperacute ischemic stroke will be conducted in the near future.

Jpn J Med Ultrasonics 2010; 37(3): 265-271

## Keywords

acute ischemic stroke, transcranial Doppler sonography, transcranial color-coded sonography, ischemic penumbra, sonothrombolysis

国立循環器病センター内科脳血管部門

Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

Received on September 2, 2009; Accepted on December 7, 2007

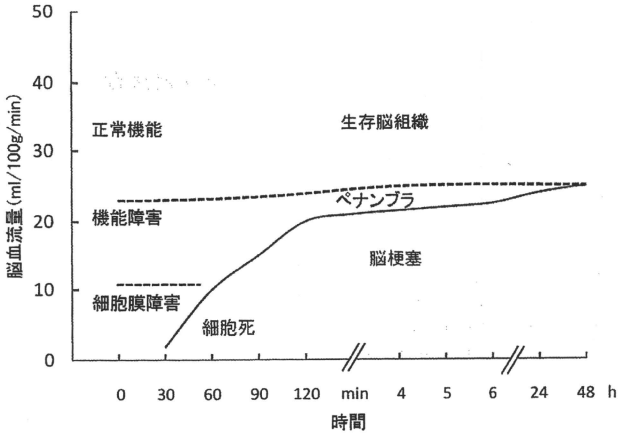


Fig. 1 脳血流量低下の程度と脳虚血発生後の時間経過が、脳を構成する細胞・組織の梗塞への進展に強く関わっている。ペナンプラは時間経過とともに脳梗塞に移行するが、閉塞血管が早期に再開通するとペナンプラとなっていた脳組織は生き残り機能を回復出来る可能性がある

## 1. はじめに

1982年にノルウェーの Aaslid<sup>1)</sup>が2MHzのバルスドプラ波を用いて側頭骨窓から頭蓋内動脈の血流速度測定に成功し、その方法は経頭蓋ドプラ (transcranial Doppler sonography: TCD) として広く普及した。この報告までは頭蓋骨で囲まれた頭蓋内血管を超音波で評価することは不可能と考えられていた。その後、血流速度を断層画像上に2次元表示し、血流速度を角度補正して求めることが出来る経頭蓋カラードプラ (transcranial color-coded sonography: TCCS) が臨床応用されている<sup>2,3)</sup>。この方法はBモードとカラードプラ断層画像にTCDを組み合わせたものである。本稿では、はじめに超急性期脳梗塞の病態を概説し、超急性期診療におけるTCDとTCCS検査の実際を解説する。また、最近注目されている超音波血栓溶解療法の現状にも触れる。

## 2. 超急性期脳梗塞の病態

我国の死因の第3位で、要介護性疾患の第1位である脳血管障害の7割が脳梗塞であり、脳梗塞は重要な国民病となっている。頭頸部の動脈が閉塞することにより、その動脈が栄養する脳局所の血流量は低下し(虚血)、片麻痺や構音障害などの神経脱落

症状が起こる。脳組織はある程度以上の虚血(通常の脳血流量の1/5-1/10以下)に陥ると時間の経過とともに不可逆的な変化をとり壊死する。つまり、急性期の病態では、血流量低下の程度と発症からの経過時間が脳梗塞の重要な決定因子となる(Fig. 1)。ある程度以上の虚血があるにも関わらず、発症早期の治療可能時間(therapeutic time window)内であれば、その脳組織はpenumbra(ペナンプラ, Fig. 2)と呼ばれ、閉塞血管の再開通により神経脱落症状を回復出来る可能性が残っている。このtherapeutic time windowは他の人体組織に比べて最も短く、3から6時間と考えられている。この超急性期は血栓溶解療法などの治療介入による効果が最も期待出来る時期である。中大動脈水平部(M1)は脳梗塞の原因となる閉塞性病変の好発部位で、TCDやTCCS検査の最も重要な対象血管である。M1の急性閉塞が起こると、中大脳動脈領域の高度な血流低下を引起す。閉塞血管の早期再開通が超急性期脳梗塞の最大の治療目標となる。頭頸部の血管病変を評価する手段には、侵襲的検査法の脳血管造影検査、3次元CT血管造影法(3D CTA)と、非侵襲的検査法である、MR血管造影法(MRA)と超音波検査(TCDやTCCS)がある。実際の臨床場面では、超音波(TCDやTCCS)検査のみが再開通療法の

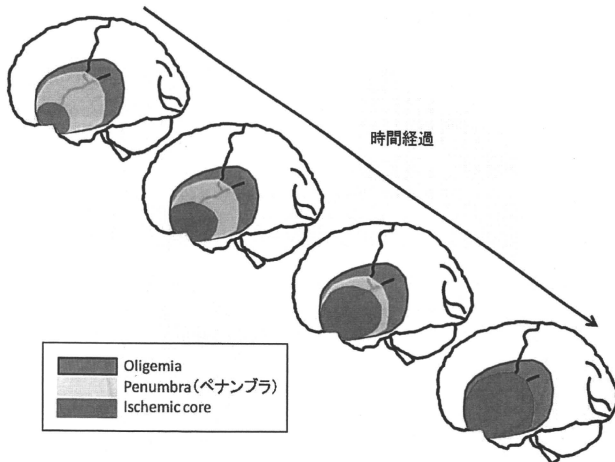


Fig. 2 ペナンブラの領域が時間経過とともに脳梗塞に進展していることを示している

一つである血栓溶解療法時の閉塞血管のリアルタイムモニターに使用可能である。

### 3. 経頭蓋ドブラ (TCD) 検査

TCD 検査装置と TCCS 検査装置は、各々の装置の特徴を生かして臨床場面で使用されている。最近の TCD 装置には、2 MHz 前後のパルスドブラを照射する探触子とともに、その頭部への固定バンドが装備されている。また、長時間モニター記録機能や、high intensity transient signal (HITS) や microembolic signal (MES) と呼ばれる微小栓子シグナルの自動検出機能が備わっているものが増えている。超急性期脳梗塞では、TCD 検査は頭蓋内主幹動脈の血流速度評価に有用であるとともに、長時間モニターによる HITS/MES の検出にも有用である。血流速度やその波形から頭蓋内血管の閉塞や狭窄の有無を評価する。閉塞性病変がある場合には、反復して検査することにより再開通の有無を評価出来る。大動脈弓部の不安定な複合粥腫病変や頸動脈の高度狭窄性病変からの微小栓子が HITS/MES として検出されることが多く、脳梗塞の病型診断や治療方針決定に非常に有用な情報となる。HITS/MES が検出される症例では、抗血栓療法を開始後にその減少や消失を評価することで治療効果を判定出来る。塞栓性脳梗塞の重要な原因の一つである右左シャント疾患

(卵円孔開存症、心房中隔欠損症や肺動静脈瘻など)の検出にも有用である。その手技は、TCD でモニター下にバルサルバ負荷をかけて生理食塩水 (9 ml) と空気 (1 ml) を攪拌したコントラスト剤を肘静脈から静注する。この評価で HITS/MES を検出出来る場合にはいずれかの右左シャント疾患がある。但し、この方法で HITS/MES を検出出来ない場合でもシャント量の少ない右左シャント疾患が存在する可能性は否定出来ず、疑わしい場合には経食道心臓エコー検査などを組み合わせて検査する。

### 4. 経頭蓋カラードブラ (TCCS) 検査

TCCS 検査には、心臓や腹部臓器、頸部血管などの評価に応用されている一般の超音波装置を用いる。経頭蓋用の探触子には、1.8 MHz、2 MHz や 3 MHz などのセクター型探触子を使用する。最近の装置の多くは、経頭蓋超音波検査用に設定をプリセット出来る。探触子のサイズが TCD 装置よりも大きく重いために、臨床応用されている専用の固定バンドはない。TCD 装置と最も大きく異なる点は、B モードとカラードブラ機能が備わっていることである。B モードを用いることで、側頭骨窓などの骨窓の状態が良好か否かを評価出来る。カラードブラでは 2 次元断面画像で血管の走行や血流方向を判断でき、盲目的な検査である TCD と違い、血流速度測定時

## 側頭骨窓(左)と大後頭孔窓(右)

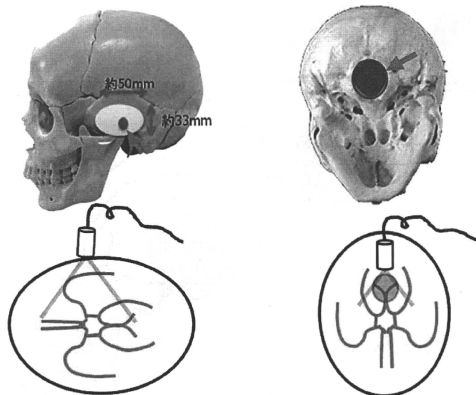


Fig. 3 左は側頭骨窓(上)と側頭骨窓から評価する血管領域の模式図(下)を示す。右は大後頭孔窓(上)と大後頭孔窓から評価する血管領域の模式図(下)を示す

の角度補正が可能で、より正確な血流速度の評価が出来る。血流速度やその波形から、頭蓋内血管の狭窄、閉塞やその再開通を評価する。3D CTA や MRA と比べると血管描出の解像度が良いとはいえませんが、リアルタイムに血流情報を評価可能である。

### 5. 経頭蓋超音波検査に用いる骨窓

経頭蓋超音波検査を行う上で重要となるのが超音波を照射する場所である。これは、頭蓋骨の薄い場所であり骨窓(ウィンドウ)という。最も多く用いる骨窓は、側頭骨窓(Fig. 3左)で、ここから主に内頸動脈遠位部、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈を評価する。次に大後頭孔窓(Fig. 3右)を用いることが多く、両側の椎骨動脈と脳底動脈の評価を行う。他に、前頭骨窓や眼窩窓があり、前頭骨窓は特に前大脳動脈の評価に有用である<sup>4)</sup>。日本人を含むアジア人では、特に高齢者や女性で良好な側頭骨窓を持つ割合が欧米の白人に比べて低い。国立循環器病センターでの検討では、検査不能な側頭骨窓の割合は脳卒中患者の41%で、男性33%、女性63%であった。60歳以下では13%であったが、60歳を超えると49%で検査出来なかった。

### 6. 微小栓子シグナル(HITS/MES)

1997年、ドイツのフランクフルトでTCDの設定条件やHITS/MES検出のコンセンサスミーティングが開催された<sup>5)</sup>。このミーティングでは、HITS/MES検出の限界と問題点などがレビューされた。HITS/MESは血流とバックグラウンドの信号強度から3-9dB以上、サンプルボリュームは3-10mm、時間分解能は5-10ms未満、検査時間30-60分程度などが一般的であることが示された。また、アーチファクトの除外や長時間照射による安全性の問題、自動検出の現状などが討論された。これを踏まえて、日本脳神経超音波学会と日本栓子検出と治療研究会合同微小栓子シグナル共有化標準化委員会は「微小栓子シグナル(HITS/MES)検出ガイドライン(案)2003」<sup>6)</sup>を発表している。この中で、HITS/MESの特徴は以下のように記載されている。  
a) ソノグラム上で血流と同一方向性に現れる短時間の強い信号で100ms以下のもの、b) 血流信号によるバックグラウンドより3dB以上大きい信号、c) ビュツ、ポツ、ピコツ、ブツ、ボソツなどの特徴的な音を伴う、d) 心周期にランダムに現れる、e) ドブラ信号波形が整った形の正弦波などで構成されている。

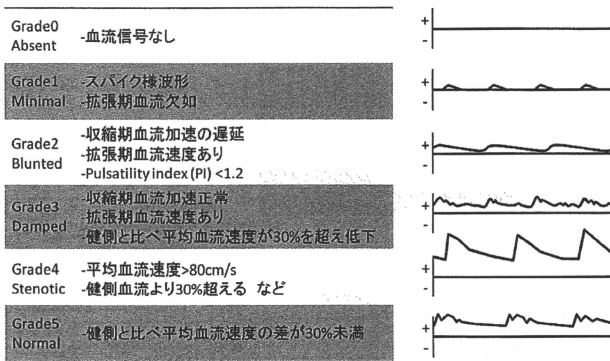


Fig. 4 Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) 分類を示す

## 7. 経頭蓋超音波検査による閉塞性病変の診断基準

TCD 検査の国際的な閉塞性病変診断基準に、Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) 分類がある<sup>7,8)</sup> (Fig. 4)。この基準は主に M1 の評価に用いられ、血流波形から対象血管を閉塞から正常までの 6 段階に分類する。その内訳は、grade 0 (閉塞) が血流信号なし、grade 1 が収縮期血流速度のみの検出、grade 2 が収縮期血流速度加速の遅延かつ平均血流速度は 30 cm/s 未満、grade 3 が正常な収縮期血流速度加速と健側と比べて平均血流速度低下 (> 30%)、grade 4 が平均血流速度 > 80 cm/s と健側に比べて平均血流速度上昇 (> 30%)、grade 5 (正常) が左右の平均血流速度の差が 30% 未満となっている。血栓溶解療法時の再開通評価に用いられ、TIBI 分類で 5 へ改善した場合を完全再開通とし、それ以外の 1 段階以上の改善を部分再開通と診断する。これは血流波形や血流速度の左右差から判定する基準であり、定量的評価基準ではない。

2008 年、TCCS 検査の急性脳梗塞患者の頭蓋内動脈病変評価に関するコンセンサスミーティングが行われ、その結果が勧告として発表された<sup>9)</sup>。この中では、TCCS 検査所見の解釈には頭蓋外血管の評価が不可欠であること、骨窓が不良な症例での超音波造影剤使用、血流測定時の角度補正と頭蓋内血管病変の評価基準などが提唱された。この評価基準は consensus on grading intracranial flow obstruction (COGIF) スコアと呼ばれ 4 段階に分かれる (Fig. 5)。その内訳は、grade 1 (閉塞) が血流信号なし、

grade 2 拡張期血流が欠如した血流速度低下、grade 3 拡張期血流のある血流速度低下、grade 4 が正常血流速度 (正常) もしくは血流速度上昇である。TIBI 分類の grade 2 と 3 の区別は非常に難しく、COGIF スコアでは grade 3 として一緒に分類された。また、十分な大脳半球への血流を回復するという急性期脳卒中治療の最も重要な目標に関して大きな影響はないという考えのもとで、TIBI 分類 grade 4 と grade 5 は、COGIF スコアの grade 4 にまとめられた。再開通の評価では、grade 4 への改善を完全再開通、それ以外の 1 段階以上の改善を部分再開通とし、grade が変わらない場合は変化なし、1 段階以上増悪する場合は悪化と判断する。TCCS 検査の血流速度は補正した値であるため、TCD 検査に比べると左右差の比較がより正確であると考えられる。しかし、COGIF スコアでは明らかな左右差の閾値が設定されておらず grade 3 と grade 4 (正常血流速度) の区別が難しいため今後さらなる検討が必要である。

## 8. 経頭蓋超音波血栓溶解療法 (sonothrombolysis)

2004 年に Alexandrov ら<sup>10)</sup> が発症 3 時間以内の脳梗塞患者で 2 MHz の TCD モニターを経静脈投与血栓溶解 (rt-PA) 療法中に行くと、M1 閉塞の治療開始 2 時間以内の完全再開通率が有意に改善することを報告した。この検討では、TCD モニター群の 46% に完全再開通を認めたのに対して、非 TCD モニター群では 18% であった。対象症例が各群 63 例と少なく、3 ヶ月後の完全自立 (modified Rankin scale 0-1) は各々 42% と 29% で有意差はなかつ



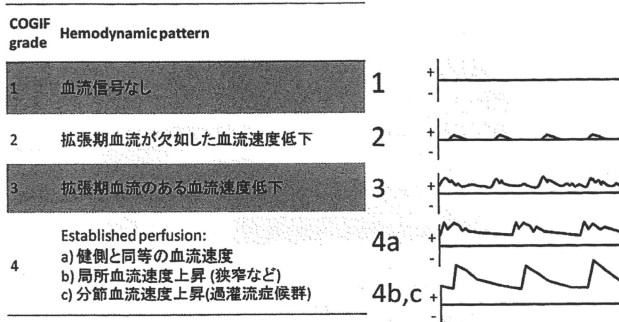


Fig. 5 Consensus on grading intracranial flow obstruction (COGIF) スコアを示す

た ( $p = 0.2$ )。この報告を契機に、超音波血栓溶解療法が世界的に注目されることになった。しかし、ドイツで行われた Transcranial Low-Frequency Ultrasound Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia Study (TRUMBI) 研究<sup>11)</sup>では、治療群で明らかな頭蓋内出血の増加を認め研究は中断された。この研究では 300 kHz という非常に低い周波数のパースト波 (パルス幅 0.5 ms) を平均音響強度 0.7 W/cm<sup>2</sup> で照射しており、パースト波の特性では頭蓋内に到達する最大音圧は 11.2 W/cm<sup>2</sup> 程度になっていたものと推測されている。また、ダイヤモンド型に配置された四つの超音波照射部位から構成される探触子を用いるためにそれぞれの超音波ビームが重なった場合には、最大音圧 44.8 W/cm<sup>2</sup>、パルス幅 2.0 ms (各々 4 倍) にもなり、頭蓋骨内で起こる低周波超音波の多重反射やそれによるキャビテーション発生が頭蓋内出血の一因と考えられている<sup>12)</sup>。その後、スペインから TCD モニターに超音波造影剤 (Levovist<sup>®</sup>) 静脈投与を rt-PA 療法開始から 2 分、20 分、40 分で行うと完全再開通率が有意に改善し、24 時間後の神経症候改善 (NIHSS スコア > 4 点) が多い傾向にあることが報告された<sup>13)</sup>。この検討での完全再開通率は、Levovist<sup>®</sup>併用群 54.5%、rt-PA 療法に TCD モニターの併用した群 39%、rt-PA 単独群 23.9% ( $p = 0.038$ ) で、24 時間後の神経症候改善は各々 55%、41%、31% ( $p = 0.065$ ) であった。2008 年、Eggers らは 1.8 (~4) MHz セクタ型探触子を使用した TCCS モニターを rt-PA 療法中に行うと閉塞血管の再開通率が改善することを報告した<sup>14)</sup>。我国では、古幡らが超音波血栓溶解療

法のための新規装置を開発中であり、*in vitro* の基礎研究<sup>15)</sup>や霊長類のカニクイザルを用いた前臨床研究で安全性と有効性を確認してきた。この研究で、500 kHz 連続波、音響強度 0.5 W/cm<sup>2</sup> 以下による超音波血栓溶解 (transcranial targeting low frequency ultrasonic thrombolysis: TCT-LoFUT) が最も至適な条件であることを明らかにしている<sup>16)</sup>。現在、この TCT-LoFUT 装置の超急性期虚血性脳卒中患者を対象とした臨床試験の準備中である。

## 9. おわりに

経頭蓋超音波検査はドイツ、スペインなどの欧州諸国では脳血管障害患者を評価するための基本的な検査手段になっている。しかしながら、我国においてはまだ経頭蓋超音波検査が十分に普及しているとはいえない。日本人を含むアジア人種では良好な骨窓が多くない問題はあるが、超音波装置や探触子素材などの改良により頭蓋内血管の検出は改善していくものと期待される。経頭蓋超音波検査は、診断のみでなく超急性期脳血管障害の治療へも応用されるようになり、多くの脳卒中診療従事者に経頭蓋超音波検査の知識が普及し、その教育システムが確立していくことが重要となるであろう。

## 文 献

- 1) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57: 769-74.
- 2) Furuhashi H. Noninvasive measurement of intracranial circulation by transcranial tomography (TCT) and transcranial Doppler tomography (TCDT). Neuro-

- sonology 1988;1:118.
- 3) 土谷隆, 矢坂正弘, 山口武典, ほか. Transcranial real-time color-flow Doppler による頭蓋内脳血管の描出および血流速度測定を試み. 脳卒中 1989;11:564-71.
  - 4) Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, et al. Frontal bone window improves the ability of transcranial color-coded sonography to visualize the anterior cerebral artery of Asian patients with stroke. *Am J Neuroradiol* 2009;30:1268-9.
  - 5) Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998;29:725-9.
  - 6) 榛沢和彦, 長東一行, 佐々木一裕, ほか. 微小栓子シグナル (HITS/MES) 検出ガイドライン (案). *Neurosonology* 2003;16:168-70.
  - 7) Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
  - 8) Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, et al. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000;31:1128-32.
  - 9) Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, et al. For the TCCS Consensus Group. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke* 2009;40:3238-44.
  - 10) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. For the CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-8.
  - 11) Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005;36:1441-6.
  - 12) 東隆, 古幡博. 「超音波治療と安全 (水中キャビテーション発生の条件)」. 日本栓子検出と治療学会 (公開サテライトシンポジウム): Nov.2006 (抄録).
  - 13) Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-9.
  - 14) Eggers J, König IR, Koch B. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke* 2008;39: 147-5.
  - 15) Wang Z, Moehring MA, Voie AH, et al. In vitro evaluation of dual mode ultrasonic thrombolysis method for transcranial application with an occlusive thrombosis model. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:96-102.
  - 16) 厚生労働科学研究費補助金身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業. 脳血管障害の診断解析治療統合化システムの開発に関する研究 (主任研究者: 古幡博). 平成 18・19 年度 総括・分担研究報告書.

# Medical Practice

2011 vol.28 no.4

脳卒中診療の新しい展開へのアプローチ

その1

実地医家のための脳卒中診療の新しい展開

**脳梗塞急性期治療の新しい展開**

古賀政利・峰松一夫

東京 文光堂 本郷

# 脳卒中診療の新しい展開へのアプローチ

## その1

### 実地医家のための脳卒中診療の新しい展開

# 脳梗塞急性期治療の新しい展開

古賀政利・峰松一夫\*

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科・\*同 副院長/こが・まさとし みねまつ・かずお

## はじめに

わが国も本格的な脳卒中急性期治療の時代に突入した。2005年に米国に9年遅れて急性期虚血性脳血管障害の治療薬として承認されたアルテプラゼ(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)静注療法は、J-MARSなどの患者登録研究によりその安全性と有効性が確認された。この治療法が起爆剤となり、急性期脳卒中への積極的対処の重要性の認識が高まり、一般市民や救急隊を含めた救急医療システムの再構築が進行中である。本稿では、承認から5年経過したrt-PA静注療法の治療成績を概説する。次に、一昨年改訂された脳卒中治療ガイドライン2009における脳梗塞・TIAの急性期治療の主な改訂点や、最近特に注目されているTIA診療の要点を述べる。最後に、注目されている新規治療法を紹介する。

## rt-PA静注療法を核とした急性期治療と その成果

### 1. 国立循環器病研究センターにおける治療成績

当センターでは2010年11月までに、215名にrt-PA静注療法を施行した。2007年12月までの27ヵ月間に当施設に入院しrt-PA静注療法を受けた94例の検討では<sup>1)</sup>、同期間に急性期虚血性脳血管障害で入院した948例の約10%、発症3時間以内に入院した333例の28%がこの治療を

受けていた。3時間以内に受診した脳梗塞患者の半数以上は、来院時点で軽症であったか、来院後1時間以内に軽症化したため、rt-PA静注療法を行わなかった。発症前にmRS $\geq$ 2などの16例を除外した78例の解析では、心原性脳塞栓症が51%を占めた。神経学的重症度NIHSSスコアは治療開始前12点(中央値)から24時間後の9点、3週間後3点へと改善した。NIHSSスコアが24時間後に8点以上改善したのは24%で、36時間以内の症候性頭蓋内出血は5%であった。3ヵ月後の完全自立(mRS $\leq$ 1)は46%で、死亡は2%であった。多変量解析では、3ヵ月後の転帰不良(mRS $\geq$ 2)の要因は、MRI拡散強調画像上のASPECTSスコアが6点以下、および内頸動脈閉塞であった。当センターの成績は比較的良好であったが、治験への参加などである程度十分な経験を持っていたこと、若手医療者の養成機関としてマンパワーに恵まれ医師も看護師も治療に専念できたこと、心臓内科との連携が良く心不全などの合併症に良く対応できたことなどがその理由と考えられた。

### 2. SAMURAI rt-PA患者登録研究

厚生労働科学研究費補助金による「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」(SAMURAI研究、主任研究者 豊田一則)の一環として、研究班員が所属している脳卒中基幹10施設共同で2005年10月から2008年7月までにrt-PA静注療法を受けた