

- 脳卒中は救急疾患であり、より早期からの評価と治療が重要である。
- 急性期虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注療法が承認されて 5 年が経過した。
- 承認後調査により rt-PA 静注療法の安全性と有効性が確認された。

600 例を登録し、その治療成績を明らかにした²⁾。これは、同時期に国内で rt-PA 静注療法を受けた患者推定数 13,500 例の 4.4% であった。この研究では、画像上の頭蓋内出血は 19.8%、36 時間以内の症候性頭蓋内出血は 3.7% であった。3 ヶ月間に 6.2% が死亡し、原疾患による直接死が 13 例、肺炎が 6 例、心不全が 5 例を占めた。発症 3 ヶ月後に 39% が完全自立 (mRS ≤ 1) した。欧州の市販後調査 (SITS-MOST) と同様の解析 (80 歳を超える高齢者や投与前 NIHSS スコア 25 以上の重症例を除外) を行うと、43% が 3 ヶ月後に完全自立であった。多数の脳卒中患者を治療する国内基幹施設における良好な治療成績が明らかとなった。

3. 低用量アルテプラゼの有効性を確認するための承認後臨床試験

Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II) 試験は、中大脳動脈閉塞患者における rt-PA (0.6 mg/kg アルテプラゼ) 静注療法の有効性を臨床転帰、中大脳動脈の閉塞の再開通率から検討したものである³⁾。後述する国内使用成績調査とともに、0.6 mg/kg での有効性、安全性を再確認することが厚生労働省から求められたために行われた。発症 3 時間以内、20 歳以上、MRA で中大脳動脈 (M1 または M2) 閉塞、NIHSS スコア 4~22 の基準を満たす脳梗塞 58 例に、治療前、治療後、6 時間目、24~36 時間目に MRA が実施され、閉塞部位の再開通の有無が検討された。その結果、再開通率

は 6 時間後 51.7%、24 時間後 69.0% と良好であった。3 ヶ月後の完全自立 (mRS ≤ 1) は 46.6% だった。6 時間後に再開通した症例の 66.7% (非再開通例の 25.9%)、24 時間後に再開通した症例の 62.5% (非再開通例の 11.8%) が完全自立であり、いずれの時点でも再開通と完全自立との間に有意な関係があった。多変量解析では、完全自立に独立して関連していたのは、治療前 NIHSS スコア、6 時間後までの再開通、24 時間後までの再開通、6~24 時間に生じる遅発性再開通であった。安全性については、症候性頭蓋内出血はなく、無症候性頭蓋内出血が 19.0% に出現した。この試験結果により、0.6 mg/kg でも有効かつ安全に rt-PA 静注療法が行えることが再確認された。

4. 承認後の国内使用成績調査

Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS) は、承認後 2 年間にその安全性と有効性を検討するために行われた市販後使用成績調査 (全例調査) である⁴⁾。推定使用症例数 8,313 例中 7,692 例が登録され、うち有効な調査票を回収した 7,492 例 (97.4%) が解析された。62% が男性で、年齢の中央値は 72 歳であった。臨床病型では、心原性脳塞栓症が 60% と最多であった。副作用報告は 2,412 件 (32.2%) で、治療後 36 時間以内の頭蓋内出血は 16.2%、症候性頭蓋内出血は 3.5%、3 ヶ月以内の死亡は 13.1% (表 1)、頭蓋内出血を死因とする死亡は 0.9% であった。施設あたりの治療症例数が多いほど症候性頭蓋内

- J-MARSによると rt-PA 静注療法後の症候性頭蓋内出血は 3.5% であった。
- J-MARS によると rt-PA 静注療法 3ヵ月後死亡は 13.1% であった。
- rt-PA 静注療法の安全性は欧米の調査と同程度であった。

表1 国内外の臨床試験・承認後調査における安全性の比較

	症候性頭蓋内出血* % (95% 信頼区間)	3ヵ月後までの死亡** % (95% 信頼区間)
臨床試験		
無作為割付試験 (NINDS, ECASS I-II, ATLANTIS) の実薬群 (n = 463)	8.6 (6.3~11.6)	17.3 (14.1~21.1)
J-ACT (日本, n = 103)	5.8	9.7
各国の承認後調査		
J-MARS (日本, n = 7,492)	3.5 (3.1~3.9)	13.1 (12.4~13.9)
SITS-MOST (EU, n = 6,483)	7.3 (6.7~7.9)	11.3 (10.5~12.1)
CASES (カナダ, n = 1,135)	4.6 (3.4~6)	22.3 (20~25)
STARS (米国, n = 389)	3.3 (1.8~5.6)	13*

*「症候性頭蓋内出血」は発症 24~36 時間後の頭蓋内出血で、NIHSS スコアが 1 点以上 (J-ACT は原則 4 点以上) の増悪を伴うものを指す

**「3ヵ月後までの死亡」のうち*STARS のみは 1ヵ月後までの死亡を示す

出血発生率が低下することがわかった。発症前に完全自立 (mRS ≤ 1) であり、かつ 3ヵ月後の mRS を評価し得た 4,944 例の、発症 3ヵ月後の完全自立は 33% であった (図 1)。J-ACT や国外の成績と比較すると、3ヵ月後の完全自立は J-ACT 37% に対して J-MARS 33% で、死亡は J-ACT 10% に対して J-MARS 17% であった。この理由として 80 歳を超える高齢者や重症例が J-MARS に多く含まれていたことが考えられた。Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) 試験、Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES)、Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) は、おのおの米国、カナダ、EU 諸国での市販後調査成績である。特に、SITS-MOST は 6,483 例

を登録した過去最大規模の調査で、国内成績と比較検討するうえでも大いに参考になる。SITS-MOST では、80 歳を超える高齢者や投与前 NIHSS 25 以上の重症例は検討対象から除外しているが、J-MARS に登録された症例から同様の症例を除外した 3,576 例では完全自立 39%、死亡 12% となる。これらの市販後調査の結果をおおまかにまとめると、「rt-PA 静注療法後の症候性頭蓋内出血は 1 割未満で、3ヵ月後に約 4 割の患者が完全自立している一方、1~2 割が死の転帰をとる」といえる。

5. アルテプラーゼ添付文書や適正治療指針の改定

2007 年 7 月 25 日にアルテプラーゼ添付文書が改定され、胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤

- J-MARS によると rt-PA 静注療法後の 3 ヶ月後完全自立は 33% であった。
- SITS-MOST (欧州調査)の基準に合わせると 3 ヶ月後完全自立は 39% であった。
- rt-PA 静注療法の有効性は欧米の調査と同程度であった。

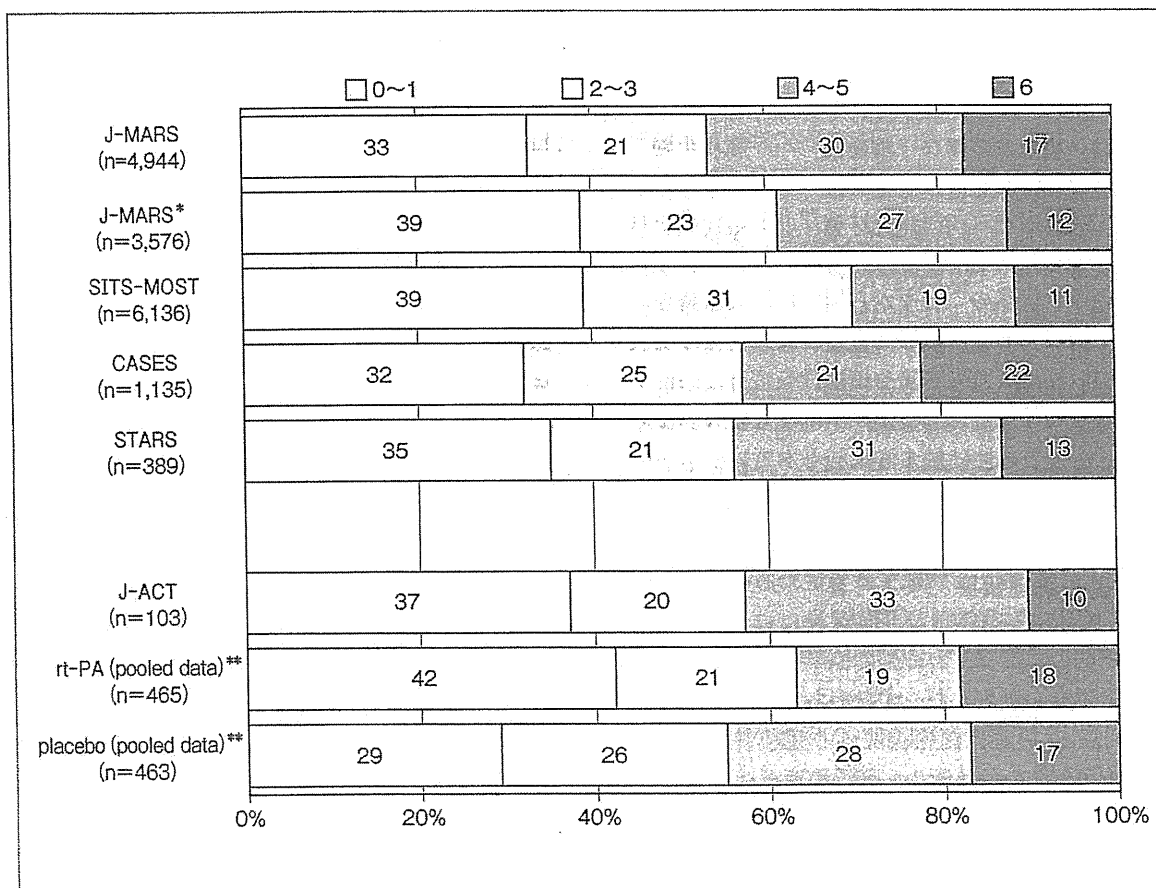


図1 国内外の臨床試験・承認後調査における発症後3ヵ月後の Modified Rankin Scale の比較

Modified Rankin Scale スコアの 0 は「全く症状なし」、1 は「何らかの症状はあるが障害はない：通常の仕事や活動はすべて行える」、2 は「軽微な障害：これまでの活動のすべてはできないが身のまわりのことは援助なしでできる」、3 は「中等度の障害：何らかの援助を要するが援助なしで歩行できる」、4 は「中等度から重度の障害：援助なしでは歩行できず、身のまわりのこともできない」、5 は「重度の障害：ねたきり、失禁、全面的な介護」、6 は「死亡」

* SITS-MOST に合わせて 17 歳以下と 81 歳以上、治療前 NIHSS スコア 25 以上を除外した

** pooled data は無作為割付試験 (NINDS, ECASS I-II, ATLANTIS) の統合データ

- J-MARSの結果を踏まえ「rt-PA 静注療法適正治療指針」の改定が予定されている。
- rt-PA 静注療法を受ける機会を増やすために脳卒中診療体制の再構築が行われている。
- 2009年に脳卒中治療ガイドラインが改定された。

に関する警告がなされた。これは、胸部大動脈解離や胸部大動脈瘤合併患者に rt-PA 静注療法を施行し、死亡に至った症例が 10 例集積されたことに伴う措置であった。同年 8 月には、日本脳卒中学会も注意喚起を行った (<http://www.jsts.gr.jp/>)。現行の適正治療指針は承認直前に作成されたものであり、多くは当時の海外の実績を参考にしている。当然のことながら国内使用成績調査の結果や胸部大動脈解離などの有害事象情報は反映されていない。禁忌事項や慎重投与項目は添付文書上の記載によるが、根拠が不明なものも少なく、その妥当性に対する批判もある。脳卒中医療向上・社会保険委員会は「適正治療指針改訂委員会」を組織し、J-MARS の結果を踏まえて新しい「適正治療指針」を作成する予定である。

6. 脳卒中診療体制の再構築

本療法の承認は、わが国の脳卒中診療現場に大きな影響をもたらした。すなわち、発症早期(2～3時間以内)の専門医療機関への受診率向上のための市民啓発、救急隊や一般診療医との連携、院内脳卒中救急診療体制の再構築、脳卒中ケアユニット(SCU)や脳卒中センターの整備などの動きが盛んになっている。すべての国民が適切に rt-PA 静注療法を受ける機会を与えられるためには、患者が発症2時間以内に到着できる範囲内に、24時間365日体制で本療法を実施可能な専門病院(脳卒中センター)が配置され、そのネットワークが構築されるのが理想である。離島やへき地に

対しても、遠隔医療支援システム telemedicine の整備などの対策が必要であろう。また、急性期医療のみでなく、病院前救護 prehospital stroke life support (PSLS) や回復期リハビリテーション、慢性期の介護システム、再発予防のための地域医療などとの効果的な連携、すなわち脳卒中地域医療連携の確立を目指す必要がある。診療報酬については、2006年に「脳卒中ケアユニット入院医療管理料」が、2008年には「超急性期脳卒中加算」が創設された。いずれも施設要件などのハードルが高すぎるなどの批判もあるが、こうした診療報酬上の重点的な扱いは過去に例のなかったことである。

急性期脳梗塞治療における 脳卒中治療ガイドライン 2009 での改訂点

脳卒中治療ガイドライン 2004 から 5 年が経過し、脳卒中治療ガイドライン 2009 が 2009 年公表された⁵⁾。2009 では 2004 の「II. 脳梗塞」の項目に新たに一過性脳虚血発作(TIA)が追加され、「II. 脳梗塞・TIA」に変更となった。TIA は発症後 90 日以内に脳卒中を発症する危険度が 15～20% であり、その速やかな評価と治療の開始の重要性が記載された。「脳梗塞急性期治療」における主な改訂点は、rt-PA 静注療法の国内承認に伴う推奨文の改訂、開頭減圧療法の適応の明記、「特殊な病態による脳梗塞の治療」の項への脳動脈解離、大動脈解離、脳静脈・静脈洞閉塞症の追記で

- 脳卒中治療ガイドライン 2009 では rt-PA 静注療法が国内承認に合わせて改訂された。
- 脳卒中治療ガイドライン 2009 では TIA の速やかな評価と治療の重要性が記載された。
- 脳卒中治療ガイドライン 2009 では脳梗塞に対する開頭減圧手術の適応が明記された。

あった。すでに 2004 に rt-PA 静注療法はグレード A (行うよう強く勧められる) として記載されていたが、当時わが国では虚血性脳血管障害に適応がなかった。2002 年からアルテプラゼ (0.6 mg/kg) を用いたオープン試験である国内第Ⅲ相治験 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) が行われ、海外の無作為割付試験の実薬群と同等の有効性と安全性が得られたため、2005 年 10 月に国内承認された。本療法の適応決定には除外項目、慎重投与項目が定められている。日本脳卒中学会により rt-PA 静注療法実施施設要件が提案、推奨されている。また、2008 年 9 月に欧州から European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) の結果が発表され 3～4.5 時間の虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注療法の有効性と安全性が証明された⁶⁾。この成績も、今回のガイドラインの本文中で紹介された。一方で、現在わが国でも DIAS-J として治験中であるデスマテプラゼは、「現時点において、アルテプラゼ以外の t-PA, desmoteplase (本邦未承認) の静脈内投与は十分な科学的根拠がなく、推奨されない(グレード C2 [科学的根拠がないので、勧められない])」と記載された。発症 48 時間以内の中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞のうち、進行する脳浮腫によって死の転帰をきたす悪性中大脳動脈梗塞 malignant MCA infarction に対する「開頭減圧療法」はグレード A として推奨された。これは、French DECIMAL, German DENSITY,

Dutch HAMLET の統合解析結果を受けたものである。「特殊な病態による脳梗塞の治療」の「大動脈解離」の項で、「大動脈解離を合併する脳梗塞では rt-PA 静注療法は禁忌である[グレード D (行わないよう勧められる)]」ことが記載された。

重要性を増した一過性脳虚血発作 (TIA) の診療

1. TIA 概念の変遷

transient ischemic attack (TIA) という名称は、1951 年に Fisher が最初に記載した。その後 TIA の定義や病態について長く議論されてきた。1990 年の NINDS 分類では「24 時間以内に消失する、虚血による一過性の神経症状」とされ、わが国でも広く用いられてきた。しかし、画像診断の進歩に伴って、虚血病巣の有無や症状の継続時間などに関していくつかの再検討がなされた。2002 年、米国 TIA ワーキンググループは「神経症状がより短期間、典型的には 1 時間以内に消失し、かつ画像診断上脳梗塞巣が認められないもの」とする新しい TIA の定義を提案し、2006 年の AHA/ASA 「脳梗塞および TIA 患者の再発防止のためのガイドライン」にもこの定義が使用された。2009 年の AHA/ASA ステートメントでは、「局所の脳、脊髄、網膜の虚血により生じる一過性神経学的機能障害で、画像上脳梗塞巣を伴っていないもの」とした。この声明では、救急疾患としての TIA と虚血性脳卒中は同一スペクトラム上にあり、両者

- 脳卒中治療ガイドライン 2009 では発症 4.5 時間までの rt-PA 静注療法の有効性と安全性も紹介された。
- 大動脈解離を合併する脳梗塞では rt-PA 静注療法は禁忌である。
- TIA を急性期脳梗塞と一緒に急性脳血管症候群 (ACVS) と呼ぶことが提唱されている。

表 2 TIA のリスク層別化 (ABCD² スコア)

A	Age (年齢) > 60 歳 (1 点)
B	Blood pressure (血圧) > 140/90 mmHg (1 点)
C	Clinical feature (臨床像): 片麻痺 (2 点), 運動麻痺のない言語障害 (1 点)
D ²	Diabetes (糖尿病) (1 点) および Duration of symptoms (症状の持続時間) (10~59 分は 1 点, 60 分以上は 2 点)

(文献 8) より改変引用)

を持続時間のみで区別せず、両者を包括する新しい臨床概念として急性脳血管症候群 acute cerebrovascular syndrome (ACVS) と呼ぶことが提唱されている。

2. TIA 発症後早期診断・治療の有効性

TIA 後に発症する脳梗塞の約半数は TIA 発症後 48 時間以内に生じる⁸⁾。TIA を早期に診断し治療を開始することでその転帰が大幅に改善するとの報告が 2007 年ごろから相ついだ。英国の EXPRESS 研究によれば、TIA 発症平均 1 日後に治療を開始した場合の 90 日以内の脳卒中発症率は 2.1% で、平均 20 日後に治療を開始した場合に比べて 90 日以内の脳梗塞発症率が 80% 軽減し、入院期間の短縮や入院経費、さらに 6 ヶ月後の後遺症も軽減した⁷⁾。具体的な治療内容は、スタチン、アスピリンとクロピドグレル併用、降圧薬未投与例への降圧薬、降圧薬 2 剤使用などであった。フランスの SOS-TIA 研究では、1 日 24 時間対応型 TIA 専門病院で発症 24 時間以内に TIA あ

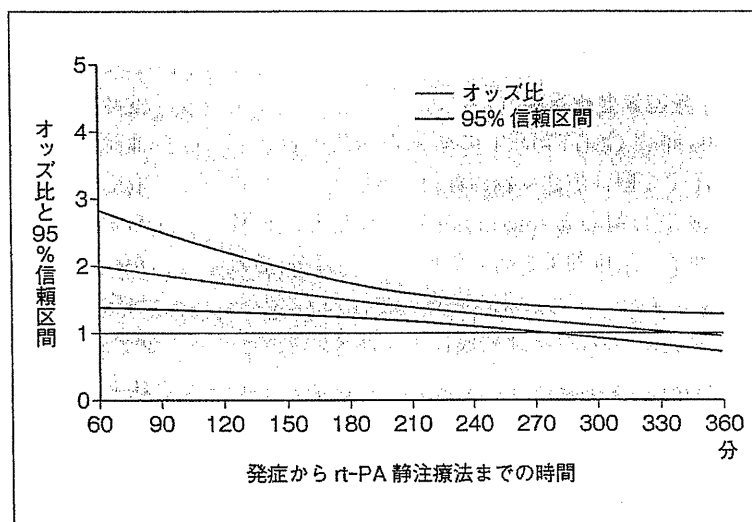
るいは軽症脳卒中と診断し直ちに治療を開始した場合、90 日以内の脳卒中発症率は 1.24% と低く、治療しなかった場合の発症予測値と比較して 79.2% も少なかった。これらの事実に基づき、TIA の早期診断・治療が重視されるようになった。現在、国際共同研究により TIA 患者を多数登録し、長期間前向きに追跡調査して脳卒中などの心血管イベントの発症リスクを解析するとともに、各国における診断と治療の実態を明らかにしようとする疾患コホート研究 (TIAregistry.org) が進行中であり、当センターを含む国内数施設も登録に参加している。

3. TIA 発症後早期の脳卒中発症に関する予測因子

TIA 発症後早期の脳卒中リスクを予測する ABCD² スコア (表 2)⁸⁾ を用いた TIA 診療を一般診療医に啓発する活動が展開されている。ABCD² スコアは、A (age), B (blood pressure), C (clinical features), D (duration of symptoms) および D (diabetes) の頭文字を示すものであり、各項目の合計点で脳卒中の発症リスクを評価する。TIA 発症後 48 時間以内の脳卒中リスクは、ABCD² スコアが 0~3 点では 1.0%, 4~5 点では 4.1%, 6~7 点では 8.1% で、その点数が高いほど脳卒中発症リスクは高い。頭部 MRI 検査による DWI 陽性所見の有無、大血管動脈硬化病変の有無を ABCD² スコアに加えることにより TIA 後早期の脳卒中発症リスクの予測精度をさらに高めること

- TIA を速やかに評価・治療することで90日以内の脳梗塞発症は8割減る.
- TIA 発症後早期の脳卒中リスク予測には ABCD² スコアが有用である.
- ABCD² スコアに DWI 所見などを加えると脳卒中発症リスクの予測精度が高まる.

図2 rt-PA 静注療法無作為割付試験の統合解析による3ヵ月後完全自立のオッズ比
(文献9)より改変引用)



ができる。

新しい超急性期治療の追求

1. 発症後3～4.5時間のrt-PA静注療法

2004年にNINDS-1, NINDS-2, ATLANTIS, ECASS, ECASS IIの統合解析結果が報告されたが、最近、発症3時間以降を対象としたECASS IIIとEPITHETを加えたrt-PA静注療法の有効性と安全性の再検討結果が報告された⁹⁾。この研究では、発症から治療開始までの時間(OTT)と、3ヵ月後完全自立(mRS ≤ 1)、3ヵ月以内死亡、症候性頭蓋内出血との関連が解析された。rt-PAを受けた患者では完全自立の補正オッズ比がOTT

1.5時間以内で2.55(95%信頼区間1.44～4.52)、1.5～3時間で1.64(1.12～2.40)、3～4.5時間で1.34(1.06～1.68)、4.5～6時間で1.22(0.92～1.61)で、4.5時間まではrt-PA群で完全自立が有意に多く、4.5～6時間では差が消失した(図2)。死亡は4.5時間以降に増加する傾向があった。症候性頭蓋内出血とOTTに有意な関連はなかった。これらの結果を受けて豪州ではすでに添付文書の改訂が行われ、発症後4.5時間までをrt-PA静注療法の対象としている。欧米やわが国でも添付文書の改訂に向けた検討が行われている。たとえば、治療可能時間が4.5時間までに延長されたとしてもrt-PA静注療法の効果を最大限にするた

- RCT 統合解析結果によると rt-PA 静注療法により発症 4.5 時間まで完全自立が多い。
- RCT 統合解析結果によると rt-PA 静注療法により発症 4.5 時間以降に死亡が増える。
- rt-PA 静注療法の効果を最大限にするためにはより早期に治療を開始すべきである。
- 急性期脳梗塞の新規治療として超音波血栓溶解療法が注目されている。
- デスマテプラーゼの発症 9 時間までの治療効果を評価中である。
- Merci や Penumbra といった血管内血栓回収デバイスが注目されている。

めに OTT を短縮するための努力を忘れてはならない。

2. 超音波血栓溶解

2004 年に CLOTBUST の結果が報告されて以来、rt-PA 静注療法に経頭蓋超音波照射、さらに超音波造影剤など microbubble を併用し、血栓溶解効率、治療効果を向上させる試みも注目されている。わが国では、東京慈恵会医科大学グループを中心に 500 MHz 連続波による研究が進められている。

3. デスマテプラーゼ治療

血栓溶解薬の投与可能時間を延長する可能性のある薬剤として第三世代血栓溶解薬デスマテプラーゼがある。MRI の diffusion-perfusion mismatch でペナンプラ領域が検出された発症 3~9 時間の患者を対象に無作為割付試験が実施された。第 II 相試験では用量依存性の治療効果が示唆されたが、第 III 相試験では明らかな治療効果は示されなかった。本薬については選択基準などを変更した新しい国際共同の第 III 相試験が、わが国でも独自の第 II 相試験 (DIAS-J) が行われている。

4. 血管内治療デバイス

主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する血栓回収を目的とした血管内治療デバイスが登場してきた。わが国では 2010 年 4 月に Merci リトリーバーが承認された。米国の試験では、発症 8 時間以内の主幹動脈閉塞脳梗塞例の 68% で再開通が得られ、症候性頭蓋内出血が 9.8% で、再開通例

では転帰が改善した。わが国での適応は、原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞で、rt-PA 静注療法の適応外、または rt-PA 静注療法により血流再開が得られなかった患者である。本療法の有効性および安全性は、まだ十分に確認されておらず、市販後調査やその他の臨床研究により明らかにされるべきであろう。ほかに、有望な血管内治療デバイスとして Penumbra システムや Solitaire AB, Trevo などがある。現在、発症 3 時間以内の rt-PA 静注療法とその後の血管内局所線溶や血管内血栓摘除術などとの併用効果を調べる無作為割付試験である Interventional Management of Stroke (IMS) Trial III が進行中である。

おわりに

rt-PA 静注療法により脳卒中診療体制の再構築が進行中である。さらに多くの脳卒中患者が本療法の恩恵に与るためには、一般市民への啓発、救急隊との密な連携、それぞれの地域での脳卒中診療体制の整備が必須である。新規の血管内治療デバイスなど beyond rt-PA への取り組みも本格化しており、今後は rt-PA 静注療法の限界を超える安全かつ有効な脳卒中治療法の確立が期待される。

文 献

- 1) Nakashima, T. et al. : Arterial occlusion sites on MRA influence the efficacy of intravenous low-

- dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. *Int J Stroke* 4 : 425-431, 2007
- 2) Toyoda, K. et al. : Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients. *Stroke* 40 : 3591-3595, 2009
 - 3) Mori, E. et al. : Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion : Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 41 : 461-465, 2010
 - 4) Nakagawara, J. et al. : Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice : the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41 : 1984-1989, 2010
 - 5) 篠原幸人ほか : 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2009
 - 6) Hacke, W. et al. : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359 : 1317-1329, 2008
 - 7) Rothwell, P.M. et al. : Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 370 : 1432-1442, 2007
 - 8) Johnston, S.C. et al. : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369 : 283-292, 2007
 - 9) Lees, K.R. et al. : Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke : an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375 : 1695-1703, 2010

MLP
◎ 静脈栄養
経腸栄養ガイド

好評
発売中!

Medical Practice 2009年臨時増刊号 (vol.26)

新 静脈栄養・経腸栄養ガイド

NSTに必須の知識と実践のすべて

編集◎Medical Practice編集委員会

❖ 実地医家, コメディカルが必ず知っておきたい静脈栄養, 経腸栄養について, ポイントをものごとくとりあげ, よりわかりやすい解説, ベッドサイドですぐ役立つ実践的なアドバイスが満載。

◎B5判・550頁・2色刷/定価8,400円(本体8,000円+税5%) 雑誌コード12078-7

◎ 文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

経頭蓋超音波による急性期虚血性脳卒中の評価 とその治療への応用

古賀政利^{*}，遠藤 薫^{*2}，鈴木理恵子^{*2}

循環器病研究の進歩(通巻51号)
Vol.XXXII No.1(201111)p.9~17

経頭蓋超音波による急性期虚血性脳卒中の評価とその治療への応用

古賀政利*, 遠藤 薫*2, 鈴木理恵子*2

I. はじめに

虚血性脳卒中の診療では、病型診断や治療方針の決定に頭頸部血管の評価が不可欠である。頭頸部血管評価に用いる主な画像診断には、侵襲的検査である血管造影検査、CT血管造影検査、非侵襲的なMR angiographyや超音波検査がある。各々の検査法にメリットとデメリットがあり、超音波検査のメリットにはその非侵襲性、ベッドサイドで施行可能である簡便性、リアルタイム性などがある。デメリットとしては、検査者の検査技術が結果に影響する可能性が指摘されている。経頭蓋超音波検査では頭蓋骨で囲まれた頭蓋内血管の評価が可能である。急性期虚血性脳卒中の治療効果判定に閉塞血管の再開通の有無が特に重要であり、中大脳動脈閉塞の再開通状

況をリアルタイムにモニターできるのは画像診断のなかでも経頭蓋超音波検査のみである。2004年にAlexandrovら¹⁾が中大脳動脈が閉塞した急性期虚血性脳卒中患者に対する経静脈(IV)遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ(rt-PA)療法中に経頭蓋超音波ドプラ(transcranial Doppler: TCD)で連続モニターすることによって閉塞血管の再開通率が改善することを報告してから、経頭蓋超音波の血栓溶解促進作用が注目されている。わが国では、古幡ら²⁾が500kHz連続波を用いると安全かつ有効にrt-PAによる血栓溶解を促進することを前臨床で確認した。

本稿では、筆者らの取り組みを含めた経頭蓋超音波による急性期虚血性脳卒中の評価と、超音波併用による閉塞血管の血栓溶解促進作用について解説する。

II. 経頭蓋超音波検査

1. 開発経緯

経頭蓋的に超音波で脳動脈の血流速度を測定することは不可能と考えられていたが、1982年にノルウェーのAaslid Rら³⁾が2MHzのパルスドプラを経頭蓋的に照射すると頭蓋内動脈の血流速度を測定できることを報告してからTCD(図1)が脳血管障害の評価法として広く普及してきた。2MHzという低周波を用いたことで頭蓋骨を介した超音波検査が可能となった。1988年には古幡ら⁴⁾が、1989年には当施設の土谷ら⁵⁾が従来心臓用に開発されたセクタ型探触子を経頭蓋的に用いることでカラードプラによって頭蓋内血管を描出

— Key word —

経頭蓋ドプラ
経頭蓋カラードプラ
微小栓子信号
血栓溶解療法
血栓溶解促進作用

Transcranial ultrasound for assessment and treatment of acute ischemic stroke

*Masatoshi Koga:

Division of Stroke Care Unit,
National Cerebral and Cardiovascular Center
国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

*2Kaoru Endo, Rieko Suzuki:

Department of Cerebrovascular Medicine,
National Cerebral and Cardiovascular Center
国立循環器病研究センター 脳血管内科

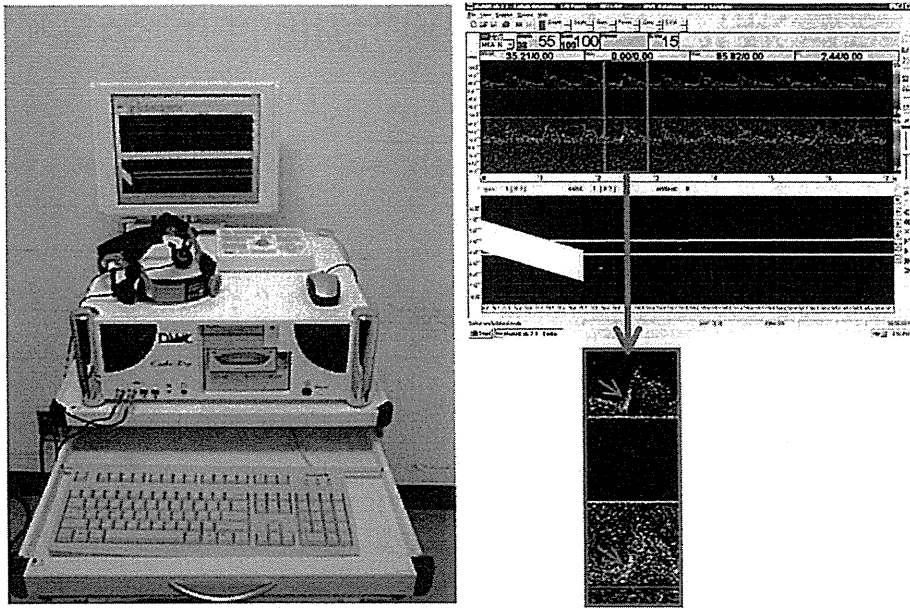


図1. 経頭蓋ドブラ (TCD) 装置および検査画像と微小栓子信号 (HITS/MES)

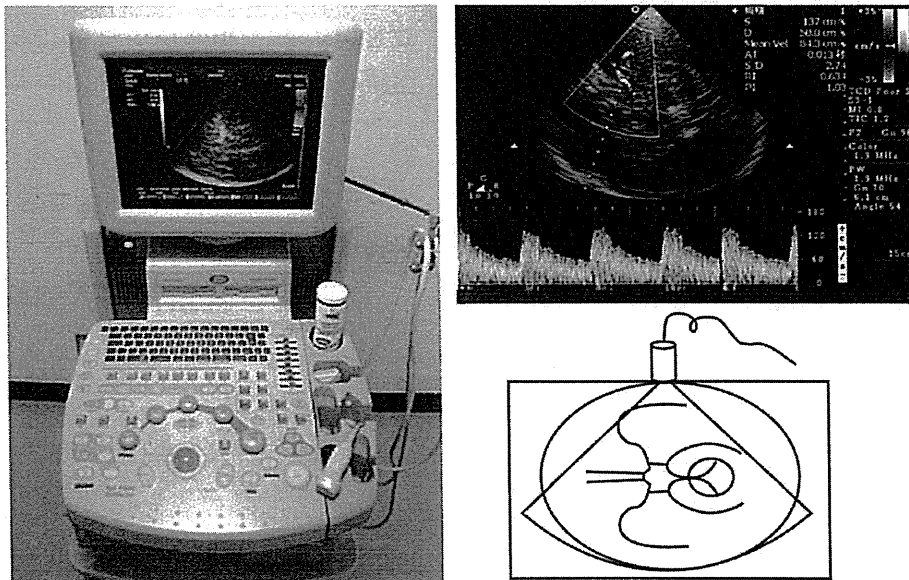


図2. 経頭蓋カラードブラ (TCCS) 装置および検査画像と断層画像の模式図

することに成功した。この方法は経頭蓋カラードブラ (transcranial color coded sonography : TCCS, 図2) と呼ばれ, これにより頭蓋内動脈の血流速度を角度補正して正確に計

測することが可能となった。

2. 微小栓子信号〔high intensity transient signal (HITS)/microembolic signal (MES)〕

1990年にSpencerら⁶⁾はTCDを用いて頸動脈内膜剥離術中の総頸動脈クランプ解除時に血流速度波形内に一過性の高輝度信号として微小栓子信号(HITS/MES, 図1)を検出できることを報告し, 脳梗塞の機序や治療効果の判定に有用である可能性を示唆した。これ以降, わが国でも多くの研究者がHITS/MESの研究に取り組んできた。HITS/MESの検出は, 急性期虚血性脳卒中では頸動脈狭窄や大動脈複合粥腫, 心臓内血栓などから栓子が頭蓋内血管に流れ込んでいることを示しており, 病型診断や症状進行, 再発危険性の評価, 治療効果判定に有用である。

1997年に国際微小栓子検出会議が開催され, HITS/MESの国際的な診断基準⁷⁾が提唱された。2003年にはこの推奨をもとに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が「微小栓子シグナル(HITS/MES)検出ガイドライン(案)」⁸⁾を発表し, TCD機器の条件, HITS/MESの特徴, アーチファクトの特徴, HITS/MESの測定, HITS/MESの記載に関するガイドラインを示した。HITS/MESの特徴では, ①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100msec以下のもの(計測対象の状況により変化することがあるため300msecまでの信号でも認められる場合がある), ②血流音によるバックグラウンドより3dB以上大きい信号(使用する装置や計測対象, 微小栓子の質にも依存する), ③ピュ, ポツ, ピコツ, プツ, ボソツなどの特徴的な音を伴う(明らかな正弦波形を認め, 音を伴わないシグナルも存在するが, HITS/MESとは別のものとして記載する), ④心周期にランダムに現れる, ⑤ドプラ信号波形が整った形の正弦波などで構成されていることが記載された。



図3. 経頭蓋カラードプラ(TCCS)用の探触子頭部固定具(試作中)

経頭蓋超音波でモニター下にバルサルバ負荷をかけて生理食塩水(9mL)と空気(1mL)を攪拌したコントラスト剤を肘静脈から静注してHITS/MESの有無を調べる検査は, 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)の検出に有用である。

3. TCDとTCCSの違い

TCD, TCCSともに頭蓋内動脈の血流速度を測定することで頭蓋内閉塞性血管病変の検出に用いられている。TCDはパルスドプラにより計測する血流波形をモニター上に描出する(図1)。TCDはBモードやカラードプラを備えていないので, 頭蓋内血管を断層画像として描出できない。2MHz前後の小型探触子を備えており, 頭部固定用のヘッドバンドにより頭部に長時間固定することが可能であり, 長時間の脳血流速度やHITS/MESのモニターに使用されることが多い。最新のTCD装置にはHITS/MESの自動検出機能が備わっている。一方で, TCCSは腹部や心臓の評価に使用される一般的な超音波装置の2MHz前後のセクタ型探触子を使用する。Bモードや

TIBI grade	血流波形	Hemodynamic pattern
Grade 0 Absent		血流信号なし
Grade 1 Minimal		スパイク様波形 拡張期血流欠如
Grade 2 Blunted		収縮期血流加速の遅延 拡張期血流速度あり Pulsatility index (PI) < 1.2
Grade 3 Damped		収縮期血流加速正常 拡張期血流速度あり 健側と比べ平均血流速度が30%を超え低下
Grade 4 Stenotic		平均血流速度 > 80cm/s 健側血流より30%超える など
Grade 5 Normal		健側と比べ平均血流速度の差が30%未満

図4. Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) classification (文献9, 10から引用改変)

カラードプラを備えることから、モニター上に頭蓋内血管の血流信号を二次元画像として描出できる(図2)。Bモード上の同側蝶形骨小翼の描出状況により、良好な側頭骨窓が存在するかが判断可能であり⁹⁾、可視的に頭蓋内血管の同定が可能となる。しかし、専用の頭部固定具がなく長時間の連続モニターには向かない。筆者らはこの問題点を解決すべく、ヘルメット型で体動にも対応可能なTCCS用の頭部固定具を開発試作中である(図3)。

4. 経頭蓋超音波検査による頭蓋内動脈閉塞の診断基準

TCDによる頭蓋内閉塞性病変の診断基準にThrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) 分類がある(図4)。Burginら¹⁰⁾はIV rt-PA療法時の中大脳動脈閉塞診断と再開通の評価のためにTIBI分類を開発し、Demchukら¹¹⁾がrt-PA療法前のNIH Stroke Scaleによる神経学的重

症度、治療後の神経学的改善の程度や、死亡との関連を報告した。この分類では、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30cm/s未満、grade 3が正常な収縮期血流速度加速と健側に比べて平均血流速度低下(>30%)、grade 4が平均血流速度>80cm/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。再開通評価では、TIBI分類で5(4を含む場合もあり)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。

TCCSの急性期虚血性脳卒中の頭蓋内動脈

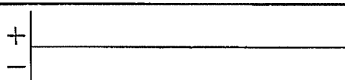
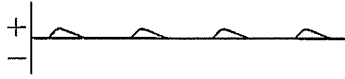
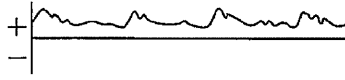

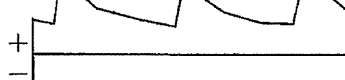
COGIF grade	血流波形	Hemodynamic pattern
1		血流信号なし
2		拡張期血流が欠如した血流速度低下
3		拡張期血流のある血流速度低下
4a		Established perfusion : a) 健側と同等の血流速度 b) 局所血流速度上昇(狭窄など) c) 分節血流速度上昇(過灌流症候群)
4b, c		

図5. Consensus on grading intracranial flow obstruction (COGIF) score (文献11から引用改変)

病変評価に関するコンセンサスメETING¹²⁾が2008年に開催された。この会議では、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(図5)。その内訳は、grade 1: 血流信号なし(閉塞), 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: 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として一緒に分類した。また、十分な大脳半球への血流を回復するという急性期虚血性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を悪化と判断する。TCCSの血流速度は角度補正した値であるため、TCD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4(正常血流速度)の区別が難しい。

Ⅲ. 筆者らによる取り組み

1. わが国における経頭蓋超音波検査の現状
 経頭蓋超音波検査の最大の欠点は、良好な骨窓(ウィンドウ)がない場合には検査ができないことである。当施設の検討¹³⁾では、脳血管障害患者における中大脳動脈水平部を検出可能であった良好な側頭骨窓の割合は60.4%であった。高齢者や女性では良好な骨窓の割合は減少する。このような背景もあり、わが国の急性期脳卒中診療の実地臨床で経頭蓋超音波検査が普及しているとはいえないが、当施設も含め脳卒中センターを備えたセンター病院を中心に急性期脳卒中診療において診断や治療選択、治療効果判定などに応用されている。

2. 頭蓋内構造物や血管の検出率を向上させる試み

当施設では側頭骨窓不良に対して、頭蓋内構造物や血管の描出を改善するために単結晶探触子の有用性を検討する研究と、前頭骨窓の有用性を検討する研究を行ってきた。

Philips社製 iE33 と単結晶 S5-1MHz 探触子もしくは、Philips社製 Sonos 5500 と従来型 S3-1MHz 探触子を使用して、異なる時期に入院した脳血管障害症例のカラー Doppler による中大脳動脈の検出率を比較し単結晶探触子の有用性を検討した。その結果、中大脳動脈の検出率は単結晶探触子では 71%，従来型探触子では 59% であった ($p < 0.05$)¹⁴⁾。次に、同一症例を対象に日立メデイコ社製 Preirus と単結晶探触子 S70 もしくは従来型探触子 S50A を使用して、Bモードによる中脳や蝶形骨小翼とカラー Doppler による中大脳動脈の検出率を比較検討した。中脳の検出率は単結晶探触子で 77%，従来型探触子で 63% ($p < 0.01$)、蝶形骨小翼は各々 73%，65% ($p < 0.01$)、中大脳動脈は各々 58%，57% (n.s.) であった。2つの検討で中大脳動脈検出に関して異なる結果が出たことは、対象症例や機種の違いによる可能性がある。単結晶探触子の使用により Bモード上の頭蓋内構造物検出率が改善することで検査が容易となることが示唆された。

前頭骨窓からの頭蓋内血管評価の有用性の検討¹⁵⁾では、側頭骨窓に前頭骨窓からの検査を組み合わせると側頭骨窓単独の検査より前大脳動脈の A1 の検出率は 46.0% から 58.6% ($P = 0.001$)、A2 の検出率は 6.7% から 43.6% ($p < 0.001$) まで改善した。前頭骨窓の併用は、特に前大脳動脈を評価に有用と考えられた。

3. 中大脳動脈検出のための Bモード上の指標わが国における脳血管障害患者での側頭骨

窓不良の割合 (4割前後) は欧米諸国 (1割未満) に比べ高いが、側頭骨窓が不良であるかを判断する指標が今ひとつ判然としなかった。つまり、中大脳動脈水平部が検出できない場合に、側頭骨窓が不良であるのか、中大脳動脈が閉塞しているのかの判断が困難であった。そこで、急性期虚血性脳卒中患者を対象にカラー Doppler 上の中大脳動脈水平部の検出と最も関連のある Bモード上の構造物が対側側頭骨、同側蝶形骨小翼、中脳のいずれであるかを検討した⁹⁾。構造物と M1 の描出状態の関係 (Spearman's rank correlation coefficient) は対側側頭骨 0.68、中脳 0.66、蝶形骨小翼 0.80 であった。よって、蝶形骨小翼が十分に観察できない場合には側頭骨窓不良のため中大脳動脈水平部を観察できない可能性が高いので、他の画像診断による頭蓋内血管の評価を検討する必要がある。

IV. 超音波併用血栓溶解療法

基礎研究では、立花(俊)ら¹⁶⁾が 1981年に *in vitro* でウロキナーゼ溶液に血栓を入れ 48kHz の超音波を照射することで血栓線溶率が著しく上昇することを報告した。Kudo ら¹⁶⁾ は 1989年に犬股動脈血栓塞栓モデルで 200kHz の超音波を用いて血栓溶解促進作用を確認した。立花(克)ら¹⁷⁾ は 1995年に超音波造影剤をウロキナーゼと超音波に併用することで血栓溶解率がさらに改善することを報告した。

臨床研究では、2004年に Alexandrov ら¹⁸⁾ が発症 3時間以内の虚血性脳卒中例で 2MHz の TCD モニターを IV rt-PA 療法中に行うと、治療開始 2時間以内の中大脳動脈閉塞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 49% に完全再開通もしくは神経学的症候の著明改善を認めたのに対して、非 TCD モニター群では 19% であった ($p = 0.03$)。しかし、ドイツで行われた Transcranial Low-Frequency Ultra-

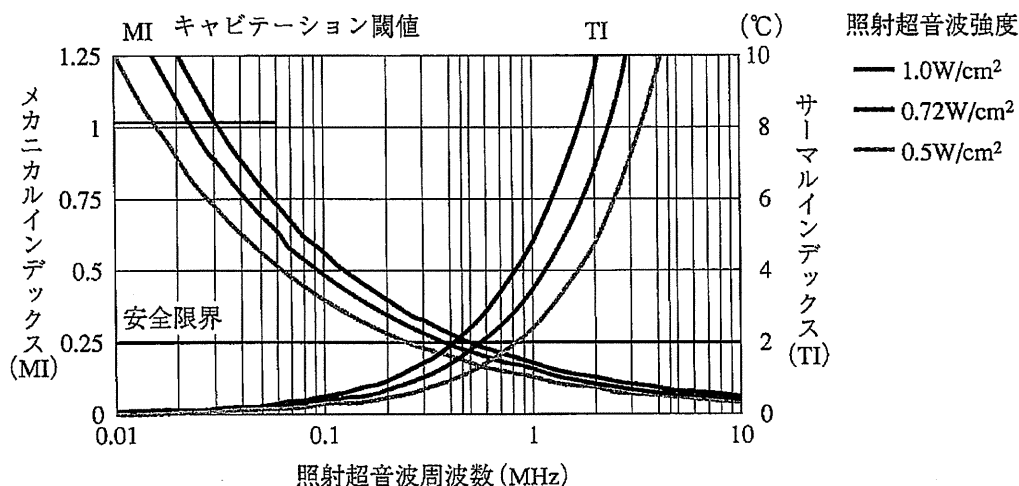


図6. 照射超音波周波数, 強度とメカニカルインデックス, サーマルインデックスの関係 (文献22から引用)

sound Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia Study (TRUMBI) 研究¹⁸⁾では, 治療群で明らかに頭蓋内出血が増加し研究は中断された。この研究では300kHzという非常に低周波数のバースト波(パルス幅0.5ms)を平均音響強度0.7W/cm²で照射しており, バースト波の特性では頭蓋内に到達する最大音圧は11.2W/cm²程度になっていたと推測されている。さらにダイヤモンド型に配置された4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各々の超音波ビームが重なった場合には最大音圧44.8W/cm², パルス幅2.0ms(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た。その後, 2006年にスペインからTCDモニターに超音波造影剤(Levovist®)とrt-PA療法を併用する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の割合が多い傾向にあることが報告された¹⁹⁾。この検討での完全再開通率は, Levovist®併用群54.5%, rt-PA療法にTCDモニターのみ併用した群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。Eggersら²⁰⁾は2008年に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。脂質膜で被われた1～2μmの一定したサイズのMRX-801というマイクロバブルを併用した超音波血栓溶解療法の第2相臨床試験であるTranscranial Ultrasound in Clinical Sonothrombolysis (TUCSON)²¹⁾では, 4つの用量漸増試験の2番目の用量で症候性頭蓋内出血が27%に発生し, 3番目の用量以上の試験は中止された。現在までに第3相試験は行われていない。

V. 低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法

わが国では, 東京慈恵会医科大学の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^{2, 22)}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。この研究では, 500kHz連続波, 照射超音波強度0.5W/cm²以下による超音波血栓溶解が, キャビテーショ

ンと発熱を安全限界以下にできる至適条件であることを明らかにしている(図6)²²⁾。この安全な超音波条件による急性期虚血性脳卒中患者を対象とした臨床治験の準備中である。

筆者らは、古幡らの臨床治験に備えヒストリカルデータとして発症12時間以内の中大脳動脈閉塞による虚血性脳卒中14例でTCCSを用いて閉塞血管のモニターを行った。そのうちrt-PA静注療法を受けた7例(男性5例;平均80歳)の治療前National Institutes of Health Stroke Scaleの中央値は12(四分位値10~15)であった。治療開始時からモニターを開始して2時間のモニター中に4例(57%)で完全もしくは部分再開通を確認した。再開通した4例全例で発症24時間以内にNIHSS4点以上の改善を認めた。症候性頭蓋内出血は1例(14%)であった。

VI. おわりに

経頭蓋超音波検査は非侵襲的でベッドサイドで簡便に施行可能であり、急性期虚血性脳卒中の治療効果を判定するために閉塞血管の再開通をリアルタイムに評価可能である。このリアルタイム性は今後登場するであろう様々な治療法の評価手段としても有用であろう。また、経頭蓋超音波の併用により血栓溶解療法の促進作用が示されており、今後は安全性を確保でき、操作が簡便で、多くの虚血性脳卒中症例に対して適応可能な超音波治療装置の登場が期待される。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金による「低侵襲的低周波超音波脳血栓溶解法の効果増高に関する臨床応用基盤研究」(主任研究者:古幡博)による助成を受けて行った。

§ 文 献

1) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al : Ultra-

sound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-8.

- 2) 古幡博: 経頭蓋超音波血栓溶解療法. *臨床神経学* 2009;49:804-6.
- 3) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H : Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-74.
- 4) Furuhashi H : Noninvasive measurement of intracranial circulation by transcranial tomography (TCT) and transcranial Doppler tomography (TCDT). *Neurosonology* 1988;1:118.
- 5) 土谷隆, 矢坂正弘, 山口武典, 他 : Transcranial real-time color-flow Dopplerによる頭蓋内脳血管描出および血流速度測定の試み. *脳卒中* 1989; 11:564-71.
- 6) Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, et al : Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990;21:415-23.
- 7) Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. *Stroke [Consensus Development Conference Review]* 1995; 26:1123.
- 8) 榛沢和彦, 長東一行, 佐々木一裕, 他 : 微小栓子シグナル(HITS/MES)検出ガイドライン(案). *Neurosonology* 2003;16:168-70.
- 9) Suzuki R, Koga M, Mori M, et al : Visibility of the lesser sphenoid wing is an important indicator for detecting the middle cerebral artery on transcranial color-coded sonography. *Cerebrovasc Dis* 2011, in press.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, et al : 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.
- 13) 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1268-9.
 - 14) Mukai T, Koga M, Toyoda K, et al : Purewave crystal transducer improves cerebral artery detection with transcranial color-coded sonography in Japanese stroke Patients. *Cerebrovasc Dis* 2008;26 (supple 1):12 (abstract).
 - 15) 立花俊郎, 古賀悦子 : ウロキナーゼのブースターとしての超音波応用. *血液と脈管* 1982;12: 450-3.
 - 16) Kudo S : Thrombolysis with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Med J* 1989;104:1005-12.
 - 17) Tachibana K, Tachibana S : Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation* 1995;92:1148-50.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Eggers J, Konig IR, Koch B, et al : 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*[Randomized Controlled Trial] 2008;39:1470-5.
 - 21) Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, et al : Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol* 2009;66:28-38.
 - 22) 古幡博 : 経頭蓋超音波脳血栓溶解療法. *生体医学* 2005;43:197-202.

Common Carotid Artery Dissection Caused by a Frontal Thrust in Kendo (Japanese Swordsmanship)

Rieko Suzuki, MD; Masato Osaki, MD; Kaoru Endo, MD; Tatsuo Amano, MD;
Kazuo Minematsu, MD, PhD; Kazunori Toyoda, MD, PhD

A 66-year-old right-handed man suddenly developed left hemiplegia after an opponent thrust at his neck with a bamboo sword during a practice game of Kendo (Japanese swordsmanship; Figure 1). Fifty minutes later, he visited our emergency service. His blood pressure was 77/55 mm Hg in the left arm but could not be measured in the right arm; his right radial artery was initially pulseless but became palpable 1 hour later. He was somnolent and had left unilateral spatial neglect, left complete hemiplegia, and left-sided sensory disturbance. Enhanced computed tomography (CT) showed an occlusion 15 mm distal to the origin of the right common carotid artery (CCA) without any abnormal findings at the aorta and innominate and right subclavian arteries. On emergent carotid ultrasonography, an intraluminal filling defect occupied the right CCA and swung back and forth with pulsation. He was diagnosed as having ischemic stroke, possibly caused by traumatic CCA dissection, although an infarct was not identified on brain CT.

On the second day, fresh infarcts were identified in the right hemisphere on diffusion-weighted MRI, and the right internal carotid, middle cerebral, and posterior cerebral arteries were poorly demonstrated on magnetic resonance angiography (Figure 2). On the fourth day, the right CCA was recanalized, and the intimal flap was identified on ultrasonography (Figure 3 and Movie I in the online-only Data Supplement). A mobile thrombus was identified within the true lumen, but its shape changed on the follow-up ultrasonography 9 hours later. The false lumen diminished, and the thrombus disappeared with a mild aneurysmal change after day 30. The patient was diagnosed as having a definite dissection of the CCA. These dynamic changes were also identified on CT angiography (Figure 4). The right distal CCA was severely stenotic on the fourth day. The stenosis became milder with aneurysmal change on day 10. The intimal flap and double lumens in the right CCA were detected on axial CT scans. The small false lumen was also identified in the distal

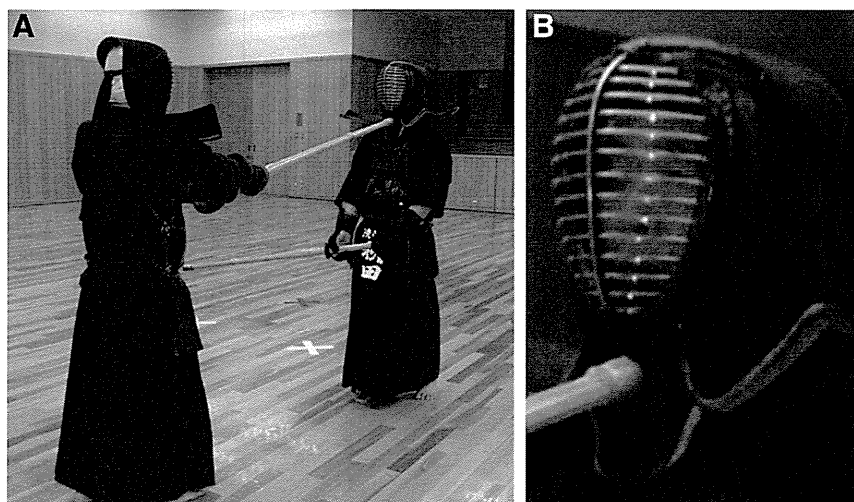


Figure 1. A, A performance of tsuki in Kendo. B, A bamboo sword is thrust at the partner's throat armor.

From the Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066472/-/DC1>.

Correspondence to Rieko Suzuki, MD, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka, Japan. E-mail rsuzuki@hsp.ncvc.go.jp

(*Circulation*. 2012;125:e617-e619.)

© 2012 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066472