

とくに抗 Xa 薬やダビガトランは臨床応用が始まってからまだ日が浅く、服薬患者へのアルテプラゼ静注療法の有効性と安全性は確立していないので、治療の適否を慎重に判断せねばならない。上述したように、PT-INR や aPTT が一定の範囲を超えないことを確認する必要がある。しかしながら、これらの新規抗凝固薬の最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で[68]、服薬直後は PT-INR や aPTT が正常範囲を示すことが多いので、治療適応を判断するには服薬の有無や最終服薬時刻を確認する必要がある。また半減期が 12 時間前後であることを考えれば、定期的の内服している患者での最終服薬後半日程度までは、アルテプラゼ静注療法の有効性が危険性を上回るかをとくに慎重に判断すべきである。新規抗凝固薬における適応基準については、今後の研究の進展とともに早期に改変される可能性が高い。

(6) 発症後 3~4.5 時間に投与開始する場合の注意点：

この時間帯に投与開始した場合、3 時間以内の投与開始例よりも良好な転帰が得られ難く、症候性頭蓋内出血の危険性が高まる [28,31]。したがって「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の適正な施行に関する緊急声明」に記されたように、慎重投与のうちとくに「81 歳以上」、「脳梗塞既往に糖尿病を合併」、「NIHSS 値 26 以上」、「経口抗凝固薬投与中」に該当する場合は、適応の可否をより慎重に検討する必要がある[35]。これは、この時間帯の治療開始の有効性を証明した欧州 ECASS III [9]での適応基準や欧州 (ドイツ) のアルテプラゼ添付文書の記載に準じたものである。このうち脳梗塞既往と糖尿病の合併については、2010 年のカロリンスカ脳卒中会議で欧州基準の緩和が提言され[49]、SAMURAI rt-PARegistry の事後解析でも発症後 3 時間以内の患者における治療成績への悪影響は示されなかった[51]。しかしながら国内では発症後 3 時間以降の患者への治療経験がなく、治療実績が集積されるまでは慎重に適応を判断すべきである。

4. 治療を行う施設

(推奨)

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム) 及び設備 (ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備) を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

アルテプラゼ静注療法は、発症から 4.5 時間以内に治療を開始しなければならない。したがって受け入れ施設も 24 時間体制で患者の緊急受診に備えなければならない。そのため、脳卒中専門医療従事者が配置され、ストロークケアユニット (stroke care unit: SCU) などの専用の病棟を有し、かつ脳卒中の診断に必要な検査や画像診断機器が 24 時間稼働していることが望ましい。日本脳卒中学会では、アルテプラゼ静注療法の実施施設要件として、表 4 に記した 4 項目をすべて満たすことを提唱している。

表 4. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会が提案するアルテプラゼ静注療法の施設基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能であること 2. 集中治療のため、十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とする診療チーム) 及び設備 [ストロークケアユニット(SCU)またはそれに準ずる設備] を有すること 3. 脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること (病院間で適切な契約または約束が出来ている条件のもとであれば、必ずしも院内で処置が行えなくとも良い) 4. 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること (ただし、発症 24 時間以内の急性期脳梗塞をたとえば年間 50 例程度の多数例を診療している施設の実施担当医については、本薬使用前の講習会の受講を必須とはしないが、できるだけ早期に受講することが望ましい) |
|---|

アルテプラゼ静注療法認可後のわが国の治療動向をみると、本治療はストロークケアユニットなどの専用の病棟を有する施設や脳卒中医が多くいる施設で多く実施されており[69,70]、本治療指針の施設基準に従った結果と考えられる。一方で脳卒中医が少ない施設での本治療からの撤退や[71]、国内承認後4年間で本治療を1例も実施していない二次医療圏が13%ある現実も明らかになった[72]。今後国民全体がアルテプラゼ静注療法の恩恵を受けるためにも、各医療圏で米国のブレインアタック連合が提唱するような一次脳卒中センターの整備[73]、あるいはテレメディシン（テレストローク）といった遠隔医療システム整備の対策が必要であろう[74,75]。

5. 発症より来院までの対応

(推奨)

12. アルテプラゼ静注療法を適切に行うために、市民啓発や救急隊員の病院前救護の改善に努め、患者の迅速な受診を促す【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード B】。
13. 病院内の医療従事者は患者情報の第一報を受けたときに、発症時刻などに関する出来るだけ正確な情報を入手し、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【III, B】。

アルテプラゼ静注療法を発症後 4.5 時間以内に適切に行うためには、発症早期の脳梗塞患者が適切な医療施設へ迅速に受診することが求められる。そのために先ず、市民が脳卒中の症状や緊急受診の必要性を良く知る必要がある。啓発の手段として各種の公開講座やテレビなどの報道媒体を通じての市民教育[76]、学校教育としての ACT FAST キャンペーンなどの有効性が報告されている[77]。

また救急隊員が脳卒中を疑う患者を適切に専門施設に搬送するための、患者観察・処置や病院前トリアージの標準化手法として、脳卒中病院前救護（Prehospital stroke life support: PSLS）が考案された。その中で脳卒中の病院前診断のツール（Prehospital stroke scale: PSS）として、シンシナティ病院前脳卒中スケールや倉敷病院前脳卒中スケール（Kurashiki PSS: KPSS）などの活用が推奨されている[78,79]。とくに KPSS は脳卒中患者の抽出だけでなく、重症度の評価も可能である。

病院内の医療従事者は救急隊員あるいは家族・患者本人から第一報を受けたときに、発症時刻を出るだけ正確に聞き出し、必要に応じて検査の準備や必要人員の確保を行い、来院後に迅速に対応できるように努める。

6. 病歴・診察・臨床検査

(推奨)

14. 初診時に可能な範囲で脳卒中以外の疾患の鑑別に努める【エビデンスレベル IV, 推奨グレード A】。
15. NIHSS を用いた客観的な重症度評価を行う【IV, A】。
16. 臨床検査では、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【IV, A】。

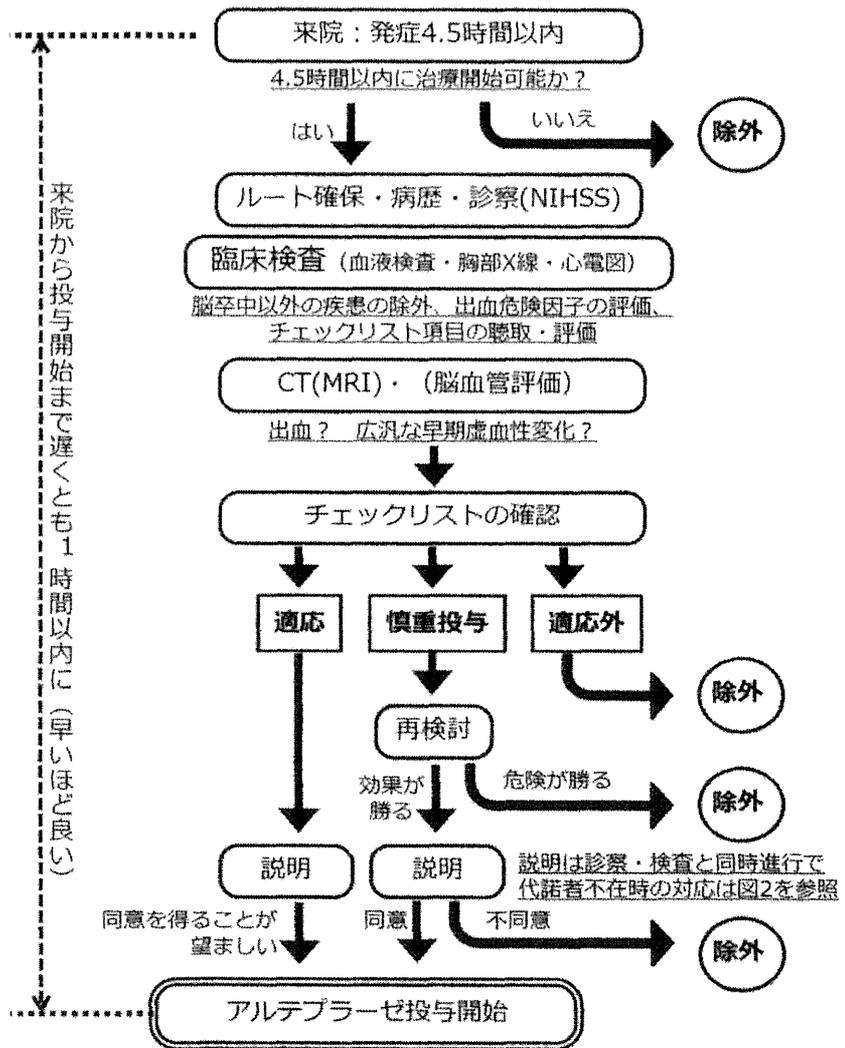
1. 来院後の診療の流れ

来院から治療開始までの流れを、図 1 にまとめる。診断、検査の遅れは治療の機会を失うことに繋がる。迅速な診断・検査を遂行するためには、患者の来院から診察、検査、治療までの一連の流れを滞らせてはいけない。治療の適応を適切に判断しながら、少しでも早く治療開始できるように、コメディカル・スタッフや事務職員を含めて病院全体で効率的な診療体制を構築する必要がある。各施設の状況に応じたクリティカル・パス（マニュアル）の作成や表 3 に例示した症例チェックリストなどの活用が有効であろう。

2. 問診

来院直後より病歴の聴取、一般内科的および神経学的診察が始まる。ここで重要なことは、脳卒中の診断である。アルテプラゼを投与された患者で、脳卒中以外の疾患が最終診断であった頻度は 1.4%~10.4%と報告されている[61,80]。いずれの報告でも、脳卒中以外の患者へ誤って投与しても頭蓋内出血などの問題は起こらなかったとされたが、不必要な治療は極力避けるべきであろう。しばしば脳卒中と間違えられる疾患として、痙攣を確認されていないてんかん発作、中毒性疾患、低血糖や肝性脳症などの代謝性疾患、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、薬物中毒、脳炎、解離性障害（ヒステリー）、アダムス・ストークス発作、末梢性めまいなどがあげられる。これらの疾患に焦点を当てた的確な病歴の聴取や神経学的検査、緊急検査を行う。

図1 来院からアルテプラゼ投与開始までの流れ



3. 脳卒中評価スケール

脳卒中の鑑別診断に神経学的検査が必須であるが、脳卒中の重症度を客観的に表現するには脳卒中スケールが有用である。最も一般的に用いられているのは National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) で[81]、意識、視野、眼球運動、顔面神経麻痺、四肢筋力、失調、知覚、言語などの 15 項目からなり、各項目の素点を合計すると 0~42 (最重症は 40) となる (表 5)。NINDS rt-PA Stroke Study のアルテプラゼ群では、来院時の NIHSS 値が 10 未満の患者の症候性頭蓋内出血の発現頻度が 3%、1 年後の mRS 0~1 の患者頻度が 68%であったのに対して、21 以上の場合は各々 17%、6%であった[82,83]。J-ACT[2]では、症候性頭蓋内出血を発症した 6 例のうち 5 例の NIHSS 値が 19 以上であった。SAMURAI rt-PA Registry[21]では、NIHSS 値が 3 ヶ月後の mRS 0~1 の割合に独立して有意に関連した (1 点毎 0.92, 95%CI 0.88-0.95)。このように、アルテプラゼ静注療法における NIHSS の活用は、予後の予測に役立つ。また、簡便で系統化された診察方法により短時間で患者の神経学的重症度を点数化でき、再現性にも優れるため、多職種が参加する診療の場において使用しやすく、患者の症候に関する共通認識を持つことが出来る。しかしながら、超急性期患者を迅速に評価するためにはある程度の訓練が必要である。治療担当者は手順に従って正しく施行できるように、あらかじめ NIHSS に習熟しておく (表 6)。

表 5. National Institutes of Health stroke scale

[意識水準]

気管挿管、言語的障壁あるいは口腔の外傷などによって評価が妨げられたとしても、患者の反応をどれか一つに評価選択すること。痛み刺激を加えられた際に患者が反射的姿勢以外には全く運動を呈さない場合のみ 3 点とする。

0 : 完全に覚醒、的確に反応する

1 : 覚醒していないが簡単な刺激で覚醒し、命令に答えたり、反応したりできる

2 : 注意を向けさせるには繰り返す刺激が必要か、あるいは意識が混濁していて(常同的ではない)運動を生じさせるには強い刺激や痛み刺激が必要である

3 : 反射的運動や自立的反応しかみられないか、完全に無反応、弛緩状態、無反射状態である

[質問]

検査日の月名および年齢を尋ねる。返答は正解でなければならず、近似した答えは無効。失語症、混迷の患者は 2 点。気管内挿管、口腔外傷、強度の構音障害、言語的障壁あるいは失語症によらない何らかの問題のために患者が話すことができなければ、1 点とする。最初の応答のみを評価し、検査者は言語的あるいは非言語的てがかりを与えてはならない。

0 : 両方の質問に正解 1 : 一方の質問に正解 2 : 両方とも不正解

[命令]

開閉眼を命じ、続いて手の開閉を命じる。もし手が使えないときは他の 1 段階命令に置換可。実行しようとする明らかな企図は見られるが、筋力低下のために完遂できないときは点を与える。患者が命令に反応しないときはパントマイムで示す。外傷、切断または他の身体的障害のある患者には適当な 1 段階命令に置き換える。最初の企図のみを評価する。

0 : 両方とも可能 1 : 一方だけ可能 2 : 両方とも不可能

[注視]

水平運動のみ評価。随意的あるいは反射的(oculocephalic)眼球運動を評価。カロリックテストは行わない。共同偏視を有しているが、随意的あるいは反射的にこれを克服可能なら 1 点、単一の III, IV, VI の麻痺を有するときは 1 点とする。すべての失語症患者で評価可能である。眼外傷、眼帯、病前からの盲、あるいは他の視野視力障害を有する患者は反射的運動あるいは適切な方法で評価する。視線を合わせ、患者の周りを横に動くことで注視麻痺の存在を検知できることがある。

0 : 正常

1 : 注視が一側あるいは両側の眼球で異常であるが、固定した偏視や完全注視麻痺ではない

2 : 「人形の目」手技で克服できない固定した偏視や完全注視麻痺

[視野]

対法で評価する。視野(上下 1/4)で動かしている指あるいは threat で検査する。患者を励ましてもよいが、動いている指の方を適切に向くのなら 0 点、一側眼の盲や単眼の場合は健常側の視野を評価する。1/4 盲を含む明らかな左右差が認められた時のみ 1 点。もし全盲であればどのような理由であっても 3 点とする。

0 : 視野欠損なし 1 : 部分的半盲 2 : 完全半盲 3 : 両側性半盲(皮質盲を含む)

[麻痺・顔]

歯を見せるか笑ってみせる、あるいは目を閉じるように命じるかパントマイムで示す。反応の悪い患者や理解力のない患者では痛み刺激に対する渋面の左右差でみる。顔面外傷、気管内挿管、包帯、あるいは他の身体的障壁のため顔面が隠れているときは、できるだけこれらを取り去って評価する。

0 : 正常な対称的な動き 1 : 鼻唇溝の平坦化、笑顔の不对称 2 : 顔面下半分の完全あるいはほぼ完全な麻痺 3 : 顔面半分の動きがまったくない。

[麻痺・上肢]

上肢は 90°(座位)または 45°(仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や肩の癒合があるときは 9 点とする。検査者は 9 点とつけた理由を明記しておく。

0 : 90°(45°)に 10 秒間保持可能 1 : 90°(45°)に保持可能も、10 秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2 : 重力に抗せるが、90°(45°)まで挙上できない 3 : 重力に抗せない。ベッド上に落ちる 4 : 全く動きが見られない 9 : 切断、関節癒合

[麻痺・下肢]

下肢は 30°(必ず仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や股関節の癒合があるときは 9 点とする。検査者は 9 点とつけた理由を明記しておく。

0 : 30°を 5 秒間保持可能 1 : 30°を保持可能も、5 秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2 : 重力に抗せるが、落下する 3 : 重力に抗せない。即座にベッド上に落ちる 4 : 全く動きが見られない 9 : 切断、関節癒合

[運動失調]

指-鼻-指試験、踵-膝試験は両側で施行。開眼で評価し、視野障害がある場合は、健側の視野で評価する。筋力低下の存在を割り引いても存在するときのみ陽性とする。理解力のない患者、片麻痺の患者は 0 点、切断肢や関節癒合が存在する場合、9 点とする。検査者は 9 点とした理由を明記する。全盲の場合は伸展位から鼻に触れることで評価する。

0 : なし 1 : 1 肢に存在 2 : 2 肢に存在 9 : 切断、関節癒合

[感覚]

知覚または検査時の痛みに対する渋面、あるいは意識障害や失語症患者での痛み刺激からの逃避反応により評価する。半側

感覚障害を正確に調べるのに必要な多くの身体部位(前腕, 下肢, 体幹, 顔面)で評価すること。重篤あるいは完全な感覚障害が明白に示された時のみ2点を与える。従って、混迷あるいは失語症患者は1点または0点となる。脳幹部脳血管障害で両側の感覚障害がある場合、2点とする。無反応、四肢麻痺の患者2点とする。昏睡患者は2点とする。

0: 正常 1: 痛みを鈍く感じるか、あるいは痛みは障害されているが触られていることはわかる 2: 触られていることもわからない。

【言語】

これより前の項目の評価を行っている間に言語に関する多くの情報が得られている。絵カードの中で起こっていることを訪ね、呼称カードの中の物品名を言わせ、文章カードを読ませる。言語理解はここでの反応およびこれ以前の評価時の命令に対する反応から判断する。もし、視覚障害によってこの検査ができないときは、手の中に置かれた物品の同定、復唱、発話を命ずる。挿管されている患者は書字するようにする。混迷や非協力的患者でも評価をし、昏睡患者、患者が完全に無言か1段階命令にまったく応じない場合は3点とする。

0: 正常

1: 明らかな流暢性・理解力の障害はあるが、表出された思考、表出の形に重大な制限を受けていない。しかし、発語や理解の障害のために与えられた材料に関する会話が困難か不能である。患者の反応から答えを同定することが可能。

2: コミュニケーションは全て断片的な表出からなり、検者に多くの決めつけ、聞き直し、推測が必要。交換される情報の範囲は限定的で、コミュニケーションに困難を感じる。患者の反応から答えを同定することが不可能。

3: 有効な発語や聴覚理解は全く認められない。

【構音障害】

もし患者が失語症でなかったら、前出のカード音読や単語の復唱をさせることから適切な発話の例を得なければならない。

もし患者が失語症なら、自発語の構音の明瞭さを評価する。挿管、発話を妨げる他の身体的障壁があるときは9点とする。

検者は9点とつけた理由を明記しておく。患者にこの項目の評価の理由を告げてはならない。

0: 正常 1: 少なくともいくつかの単語で構音が異常で、悪くとも何らかの困難は伴うものの理解し得る 2: 構音異常が強く、検者が理解不能である 9: 挿管, 身体的障壁

【消去現象と無視】

これより前の項目を評価している間に無視を評価するための十分な情報を得られている。もし2点同時刺激を行うことを妨げる様な重篤な視覚異常がある場合、体性感覚による2点同時刺激で正常なら評価は正常とする。失語があっても両側に注意を向けているようにみえるとき、評価は正常とする。視空間無視や病態失認の存在は無視の証拠としてよい。無視は存在したときのみありと評価されるので、評価不能はありえない。

0: 正常

1: 視覚, 触覚, 聴覚, 視空間, あるいは自己身体に対する不注意。1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象

2: 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式にたいする消去現象。一方の手を認識しない, または空間の側にしか注意を向けない

(森悦朗委員翻訳)

表 6. National Institutes of Health stroke scale 評価時の注意点

A. 一般的注意事項

1. リストの順に施行すること。
2. 逆に行ったり評点を変更してはならない。(間違った答えを修正しても最初に言った答えについて評点する)
3. 評点は患者がなしたことを反映するのであって、患者ができるだろうと医師が推測したことではない。
4. 検査を施行している間に記録すること(記入シートなどを利用)。
5. 特に指示されている部分以外では、患者を誘導してはならない(すなわち、何度も命令を繰り返すと患者は特別に努力をしよう)。

B. 各項目での注意事項

1. 意識障害: 失語症の患者に対して、1b. 意識障害(質問)では、2点を与えることになっている。1c. 意識障害(命令)では、パントマイムで示しても良いことになっている。それでも出来なければ、2点を与える。
2. 視野: 部分的半盲は1点とする。1/4盲, または同時刺激して片方を無視することがあれば1点を入れるという解説がされている。
3. 顔面麻痺: 普通脳卒中の場合には顔面の半分だけであるが、この場合、末梢性の顔面麻痺が3と一番高くなっている。顔面麻痺が検者間で最も一致率が悪いと報告されている。
4. 上下肢の運動: 失語症の患者でも評点する。9点は合計点には加えない。
5. 感覚: 全く正常であれば0点で、全く解らないのは2点であり、その中間は全て1点となる。
6. 最良の言語: 失語がなければ0点、軽度から中等度の失語は1点、重度の失語は2点、全くの失語や昏迷は3点となる。
7. 構音障害: 挿管をしている場合は9点となるが合計点には加えない。
8. 無視: 失語があっても、両側に注意を向けているようにみえれば0点を与える。視野刺激で問題があった時には1点を与える。

4. 臨床検査

アルテプララーゼ静注療法の適応を決める前に実施すべき臨床検査を、表 7 に示す。中でも、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子の検出は、本治療の合併症を防ぐ上での最重要項目である。表 3 に示したチェックリストの適応外項目のほとんどは出血に関連するものである。消化管出血などの出血性疾患や血圧値、血小板数、血糖値の確認は必ず行わなければならない。ワルファリン内服中の場合は PT-INR を、ヘパリン投与中の場合は aPTT を必ず確認し、その適応の可否を判定すべきである。抗 Xa 薬やダビガトランを内服中の場合は、現時点では従来薬の強度の指標である PT-INR や aPTT を測定して、治療適応を考える。抗 Xa 薬の効果は PT-INR とダビガトランの効果は aPTT とある程度関連し、いずれもピーク時とトラフ時で値が大きく変わる。

胸部大動脈解離症例の胸部 X 線単純撮影で縦隔陰影の拡大を認めることがある [84,85]。臨床症状や血圧左右差から急性胸部大動脈解離が疑われる場合、引き続き胸部 CT でフラップ、偽腔などの確認につとめ、この疾患を否定できない場合はアルテプララーゼ投与を控える [45]。

以上の情報に、次に述べる頭部・頸部画像診断を加えた情報を総合的に判断することによって、虚血性脳血管障害の診断やアルテプララーゼ静注療法の適応判定が可能となる。

表 7. アルテプララーゼ静注療法の適応を決める前に必要な臨床検査と画像検査

《必須項目》	
1. 心電図	不整脈（特にアダムス・ストークス発作の鑑別）、急性冠症候群の診断
2. 胸部レントゲン	心疾患、肺疾患、大動脈疾患の診断
3. 頭部・頸部の画像検査	頭部 CT または MRI は不可欠（表 8 を参照）
4. 血液検査	
a. 血糖値	低血糖、高血糖の診断
b. 血算	特に血小板数の確認が重要
《場合により必要となる項目》	
4. 血液検査	
c. 血清電解質、腎機能検査、肝機能検査、アンモニア	代謝性脳症の診断
d. PT-INR	ワルファリン内服中の場合、1.7 以下であることを確認
e. aPTT	同日中のヘパリン投与の場合、前値の 1.5 倍（目安として約 40 秒）以内であることを確認
f. 薬物スクリーニング（血中アルコール濃度を含む）	
g. 動脈血ガス分析	低酸素血症、高二酸化炭素脳症、代謝性脳症が疑われる場合
h. 妊娠反応	
5. 胸部 CT	大動脈解離が疑われる場合
6. 脳波	てんかん発作が疑われる場合
7. 腰椎穿刺	くも膜下出血が疑われるが、CT/MRI でくも膜下出血の所見がない場合

注意事項：

1. 胸部 CT や脳波をアルテプララーゼ静注療法の治療可能時間内に施行することは、困難な場合がある。
2. 腰椎穿刺を施行した患者には、アルテプララーゼ投与を行わない。
3. 抗 Xa 薬やダビガトランの強度を正確に測定するマーカーは普及していない。現時点で抗 Xa 薬は PT-INR を、ダビガトランは aPTT を指標として、少なくとも上記の閾値を超える場合は適応外とみなす。

7. 頭部・頸部の画像診断

(推奨)

17. 単純 CT あるいは MRI を用いて、頭蓋内出血を除外し、早期虚血性変化の程度を評価する【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
18. 早期虚血性変化が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増す可能性があるため、広汎な早期虚血性変化を認める患者にアルテプララーゼ静注療法を行うことは推奨されない【Ia,

C2].

19. 脳血管評価は必須ではない。しかしながら、アルテプラゼ静注療法の治療効果は血管閉塞部位ごとに異なるので、慎重投与例などでの適応決定において重要な情報となることがある【IIa, C1】。
20. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【IV, A】。

1. 画像診断の要点

虚血性脳血管障害と出血性脳血管障害を、臨床症候だけで正確に鑑別することは不可能であり、単純 CT スキャンあるいは MRI が不可欠である。出血の除外と早期虚血性変化 (early ischemic change: EIC) の有無の確認を、迅速、的確に行うことが求められる。そして、適応の決定は脳卒中専門医など画像所見を評価できる能力を持った者が行う必要がある。画像診断のもう一つの目的は、血管病変の確認である。ただしアルテプラゼ静注療法において脳血管評価は必須ではないので、個々の症例において必要性を個別に判断する。脳血管評価のうち頸部血管エコーは、胸部大動脈解離を除外する目的にも有用である。表 8 に超急性期虚血性脳血管障害の画像診断法を示す。

表 8. 超急性期脳卒中の画像診断法

	CT	MRI	超音波・その他
出血性脳病変	単純 CT	T2*強調画像	
虚血性脳病変	単純 CT CTA 元画像	拡散強調画像	
脳血管評価	CTA	MRA	頸部血管エコー 経頭蓋ドプラ法 経頭蓋カラードプラ法 脳血管撮影

2. 単純 CT スキャン

CT は重要な初期画像診断法であり、特に出血性疾患の鑑別に威力を発揮する。アルテプラゼ静注療法の登場以来、CT での超早期の微細な変化が注目されてきた[86-96]。Early CT signs と総称されるこれらの所見には、脳虚血部位を示す「レンズ核構造の消失」、「島皮質の消失」、「皮髄境界不鮮明化」、「脳溝の消失」[86-88]と血管閉塞部位を示す「hyperdense middle cerebral artery sign (中大脳動脈主幹部閉塞)」[88-92]、「dot sign (中大脳動脈分枝閉塞)」[93,94]がある。この中で虚血部位を示す EIC は、「灰白質の軽微な濃度低下」と「大脳皮質の軽微な腫脹」に伴う変化としてまとめられる。「レンズ核構造の消失」、「島皮質の消失」、「皮髄境界不鮮明化」のうち 2 つ以上を有する場合、転帰不良との関連が強いことや[92]、この 3 つの所見の組み合わせによって脳動脈閉塞部位がある程度推測できることが[95]、報告されている。

EIC の正確な判定は必ずしも容易ではない。その判定者間一致度は 0.14~0.78 で、感度は 20~87%、特異度は 56~100% である[96]。正確な評価のためには、CT 装置についても皮髄境界のコントラストをより鮮明にする工夫が必要となる。わが国で多施設共同試験 Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT-Japan) [97]が行われた際に、試験に先駆けて CT 装置の標準化作業が行われた。標準化された場合は、標準化されていない場合よりも early CT signs の読影正答率が向上したことが示された[98]。表 9 に最適化の条件を示す。また読影訓練を行うことによって、正確な評価が可能となる[99]。MELT-Japan (melt.umin.ac.jp) や「急性期脳梗塞における CT, MRI 診断の標準化に関する研究(主任研究者: 佐々木真理)」(ASIST-Japan) (asist.umin.jp) [100]では、オンライン EIC 判読トレーニングプログラムを公開している。

最近では、EIC の範囲判定に Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) による評価を用いることが一般的となっている[101-104]。これは CT でレンズ核と視床を通る軸位断と、それより約 2cm 頭側のレンズ核が見えなくなった最初の断面の 2 断面にて、中大脳動脈領域を 10 カ所に区分し、減点法で病変範囲を表す手法である。一般に ASPECTS 7 が中大脳動脈領域の 3 分の 1 に相当するとされる。発症から CT 撮像までの時間と、虚血部の残存脳血流量が、ASPECTS で評価した EIC の広がりには有意な相関関係を示す[104]。したがって時間経過とともに EIC は広がり、ASPECTS 判定の重要性が増すと考えられる。

欧米では、EIC 評価に CT 血管造影 (CT angiography: CTA) の元画像を用いる場合も多い[105,106]。

表 9. Early CT signs 検出のための CT 装置の条件 (文献 100 より改変引用)

A. CT の機種	
1.	機種の限定なし (数年以内のヘリカル CT または MDCT を推奨)
2.	定期的な品質管理 (air calibration, water calibration, ノイズ計測など)
B. CT の撮像条件: 軽微な初期虚血変化の検出には十分なコントラストを得ることが必須	
1.	スキャン方式はコンベンショナルスキャン
2.	OM 線に平行な 8-10mm 厚のスライス厚
3.	再構成関数(フィルタ)は最適のものを選択 (頭部用がなければ standard で可)
4.	CRT 上での観察, フィルムへの焼き付けは十分狭い Window 幅で行う (Window 幅 80 以下を推奨)
5.	回転速度(スキャン時間)は毎秒 180 度以下(1 回転につき 2 秒以上)が望ましい
6.	管電圧は高いほど、管電流は多いほど、回転速度は遅いほどコントラスト分解能は高くなるが、同時に患者被曝, X線管球の発熱・負荷も増大することをふまえ、各装置での最適条件で撮像するよう心がける

3. CT による治療適応の判定

頭蓋内出血や最近 (1 ヶ月以内) の発症と考えられる脳梗塞を認めた場合は、アルテプララーゼ静注療法の適応外である。EIC は上述したように発症からの時間や脳虚血の重症度と関連するため、広汎な EIC の存在は転帰不良や頭蓋内出血の予測因子となる可能性がある。

ECASS では、EIC が中大脳動脈領域の 1/3 以上に認められると頭蓋内出血の発現頻度が高くなり、1/3 未満ではアルテプララーゼ静注療法の効果が最も高かった[5,107]。一方で NINDS rt-PA Stroke Study では 31% に EIC, 14% に中大脳動脈領域の 1/3 以上に及ぶ EIC を認めたが、この広汎な EIC の存在と転帰や症候性頭蓋内出血との有意な関連はなかった[108]。これを ASPECTS で再評価すると、ASPECTS 2 以下では 3 以上よりも症候性頭蓋内出血の頻度が高く (20% 対 5%)、アルテプララーゼの効果は ASPECTS 8 以上の例で高い傾向があった[109]。ECASS II では ASPECTS 7 以下でアルテプララーゼ群の脳実質内出血 (PH 1,2) 発症率が偽薬群の 19 倍、症候性頭蓋内出血発症率が 5 倍と、ともに有意に高くなったが、ASPECTS と 3 ヶ月後の機能予後には有意な関連を認めなかった[110]。J-ACT でも、ASPECTS が低くなるほど症候性頭蓋内出血が増えたが、ASPECTS と 3 ヶ月後の転帰良好との間には、有意な関連はなかった[111]。以上より、EIC が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増し、広汎な EIC を認める患者にアルテプララーゼ静注療法を行うことは推奨されない。しかしながら「広汎」の基準は定め難く、たとえば「中大脳動脈領域の 1/3」を超える (換言すれば ASPECTS 7 未満の) ものを広汎な EIC に相当すると断定する根拠は乏しい。EIC の広がりや患者の他の条件を考え合わせて、治療の適否を慎重に判断せねばならない。

4. MRI

超急性期虚血性脳血管障害において、標準的 MRI (T1 強調, T2 強調) を撮像しても単純 CT 以上の有益な情報は得られず、時間的制約の中で敢えて撮像するメリットは少ない。しかし DWI は脳虚血組織内の水拡散運動の低下を画像化し、発症数分後より病巣を描出できる[112,113]。したがって DWI は高い感度と特異度で梗塞巣を発症早期より鮮明に描出し[114,115]、CT では描出されにくい脳幹や小

脳、皮質・皮質下の小病変の描出能にも優れている。Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)画像ではDWIほど早期の虚血変化を描出できないが、このDWIとFLAIRの描出能のミスマッチを利用して発症時刻不明例の中から発症後3時間以内の例を検出できることが示唆されている[116,117]。一方でMRIは超急性期頭蓋内出血の検出能が低いとされてきたが、T2*強調画像などのsusceptibility imagingを用いるとCTと同等以上の検出能があることが示されている[118-120]。T2*強調画像を用いると、CTで検出されない微小出血(microbleeds)も確認できる。同じくT2*強調画像での脳動脈腔内の低信号所見は、赤色血栓に因る血管閉塞を示していると考えられ、susceptibility vessel signと呼ばれる[121]。またMR灌流画像(perfusion-weighted imaging: PWI)を用いて、血行動態の相対的測定も可能である。後述するMRAも含めて、MRIはこのようなたくさんの情報を1回の検査で得られることが最大のメリットである。しかし、情報量をより多く求めるほど、撮像時間も延びるため、アルテプラゼ静注療法の適応を検討する際には必要最低限の情報を短時間で収集すべきである。

EICをDWI高信号によって判定する場合、画像の標準化が不可欠である。CTや標準的MRIと異なりDWIでは信号強度の基準となる構造物(骨、水など)がないため、表示条件の違いがそのまま診断精度の低下につながる。前述のASIST-Japanではb=0画像を用いた標準化手法を提唱し[122]、すでに多くのMRI装置に搭載されている。近年、CTで開発されたASPECTSをDWIに応用したDWI-ASPECTSも用いられるようになった。同一症例におけるCTとDWIのASPECTSの比較では、DWIで0.5~0.9点スコアが低くなる[123,124]。これはDWIでCTより明瞭に異常信号が出現することと、CTでは検出困難な白質の急性期虚血病巣も検出されるためとされる。しかし、DWI-ASPECTSでは各領域内のごく小さな高信号病変も、領域全体に及ぶ場合も同じ1点として扱っている点、またごく淡い信号変化をどのように扱うかなど、未解決の問題も残されている。

脳梗塞には至らない可逆性の脳虚血領域を「虚血性ペナンプラ」と呼ぶ。この虚血性ペナンプラは便宜上MRI上のDWI-PWIミスマッチとして検討されている[125]。すなわちDWI上の病巣に対しPWI上の灌流異常領域が大きい場合、早期血流再開によって、灌流異常のみを示す領域が脳梗塞に至らない可能性がある。一方で初期のDWI病巣は可逆的な場合がある[126]。発症後3~6時間の患者を対象としたオープンラベル非無作為化試験のDiffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE)[8]では、DWI-PWIミスマッチが存在する患者群でアルテプラゼ静注療法後の再灌流が転帰良好と関連していた。同じく発症後3~6時間の患者を対象とした二重盲検無作為割付試験のEPITHET[10]では、DWI-PWIミスマッチが存在するとアルテプラゼ静注療法により梗塞領域の増大が抑制される傾向が示された。DWI-PWIミスマッチを症例選択基準に取り込むことによって治療開始可能時間を発症後9時間まで延長する試みが、アルテプラゼを用いたEXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)試験[127]やDesmoteplase in Acute Ischemic Stroke II(DIAS-II)[26]などの第Ⅲ相試験で行われている。

5. MRIによる治療適応の判定

近年、CTを撮影することなくMRI単独でアルテプラゼ静注療法の適応を判断する施設も増えている。わが国ではMRIの普及率が高く、このようなMRI単独での適応判断は現実的な選択と言える。米国心臓協会からの2009年の提言でも、治療開始が遅れない限りDWIによるEIC評価を推奨している[128]。しかし、発症後4.5時間以内の患者にMRI単独でアルテプラゼ適応を判断した研究はごく少なく[129]、現状ではCTで確立されたEICや頭蓋内出血の基準を便宜的に代用していることを認識しておく必要がある。

DWI-ASPECTSを用いたEIC判定とアルテプラゼ静注療法の治療成績に関して、国内からの報告が散見される。SAMURAI rt-PA Registryでは、治療を受けた477例でDWI-ASPECTS 6以下が3か月後のmRS 3~6に、5以下が症候性頭蓋内出血に、また4以下が死亡に、各々有意に関連した[130]。Kimuraら[131]は、DWI-ASPECTS 5以下が7日後にNIHSS値20以上であることに、有意に関連することを報告した。したがってCTと同様に広汎なEICを認める患者にアルテプラゼ静注療法を行うことは推奨されないが、「広汎」の基準は断定し難い。国内の研究からは、ASPECTS 4ないし5以下の場合は、治療効果が期待しにくく安全性もかなり低い。

T2*強調画像で同定される無症候性の微小出血について、アルテプララーゼ静注療法を受けた 570 例の検討では、微小出血を有する例での症候性頭蓋内出血は微小出血を有さない例より倍増したものの (5.8%対 2.7%)、有意差を認めなかった[132]。この報告の微小出血陽性患者のほぼ全てが出血の個数は 4 個以下であり、5 個以上の微小出血の意義を含めて、現時点では微小出血の存在を治療適応の判断基準とする根拠に乏しい。内頸動脈や中大脳動脈水平部閉塞の場合に、閉塞血管部位に一致する T2*強調画像上の susceptibility vessel sign が、アルテプララーゼ静注により早期再開通しないことに関連すると報告されており[133,134]、治療後の転帰不良を予測する要因となり得る。

PWI-DWI ミスマッチも治療適応を考える上での有用な指標であるが、発症後 4.5 時間以内に、しかも少しでも早く投与開始することの重要性を考えれば、PWI 撮像を追加することをルーチンに勧められない。

6. 核医学検査

脳血流 single photon emission CT (SPECT)検査の半定量評価は、比較的短時間で施行でき、発症後 6 時間以内の脳梗塞患者の虚血重症度や頭蓋内出血発症予測に有用と報告されている[104,135]。しかしながら、発症後 4.5 時間以内に、しかも少しでも早く投与開始することの重要性を考えれば、この検査をルーチンに勧められない。

7. 脳血管評価

表 8 に主な脳血管・頸部血管の画像診断法を挙げる。CTA や MRA は、それぞれ CT または MRI で脳病変を評価した後、引き続き血管評価を行える利点がある。頸部血管エコーおよび経頭蓋ドプラ法 (transcranial Doppler: TCD)、経頭蓋カラードプラ法 (transcranial color-flow imaging: TC-CFI) はベッドサイドでの評価が可能であり、救急外来やベッドサイドでも実施可能で、閉塞血管の再開通をリアルタイムにモニター可能である。TCD や TC-CFI による血栓溶解促進作用が示唆されている[136,137]。胸部大動脈解離を疑う場合には、頸部血管エコーで総頸動脈解離の波及を評価できる[45]。脳血管撮影は閉塞血管の同定と同時に側副血行の評価も可能であり、また引き続き局所線溶療法や機械的血栓除去も実施できる。ただし検査に時間を要するため、発症後 4.5 時間以内にアルテプララーゼ静注療法を行う場合の治療前検査としては勧められない。

脳血管・頸部動脈の閉塞部位は、アルテプララーゼ静注療法の適応外・慎重投与項目に関係せず、治療前の脳血管評価は必須ではない。しかしながらその治療効果は、血管閉塞部位ごとに異なる[138-140]。とくに内頸動脈閉塞に対する血栓溶解療法の効果は乏しいことが、TCD を用いた欧米からの報告に加え[140,141]、国内からも MRA や頸部血管エコーを用いて報告されている[21,142-144]。J-ACT II では、中大脳動脈の起始部から 5mm 未満での閉塞が、より遠位や分枝の閉塞に比べて再開通率や転帰が不良であることを示した[145]。したがって、慎重投与例などでは血管閉塞部位の情報を加味して最終的な適応を決めることもある。またアルテプララーゼ静注療法の不成功例に対して引き続き血管内治療での機械的再開通療法を施行可能な環境においては、治療前の血管閉塞部位の情報は血管内治療の適応を考える上で重要な情報となる。

8. 適応の判定と説明・同意

(推奨)

21. 適応例に対しては、アルテプララーゼ静注療法により予想される利益・不利益について、可能な限り患者ないし代諾者に説明し、その同意を得ることが望ましい【エビデンスレベル IV, 推奨グレード B】。
22. 慎重投与例に対しては、患者ないし代諾者への十分な説明に基づく同意取得が必要である【IV, B】。

1. 適応の判定

病歴聴取・診察・臨床検査・画像診断を経て、アルテプラゼ静注療法の適応例、慎重投与例、適応外（禁忌）例を速やかに判定する。適応例と慎重投与例に対しては、速やかに患者本人ないし代諾者に治療の説明を行う。適応外例へ本治療は勧められない。

2. 説明と同意

アルテプラゼ静注療法の合併症として頭蓋内出血を惹起する危険があるため、治療に際しては治療による利益・不利益を患者本人ないし代諾者に説明し、同意を得て治療を行うことが望ましい。しかしながら実際の臨床現場では、治療可能時間が限られた本治療の説明に、十分な時間的余裕を確保することは難しい。また患者本人はしばしば説明を理解できず、あるいは同意を判断できない状態であるが、その際に限られた時間内に代諾者をみつけられないことも少なくない。欧米の指針では、治療にあたって利益・不利益を可能な限り説明するよう勧められているが、文書同意は不要としている[12,13]。

わが国の「重症脳卒中における生命倫理に関する研究」研究班のアンケート調査で、19施設中15施設では代諾者不在時の方針が施設として定まっておらず、25例の代諾者不在事例のうち9例には本治療が行われていなかった[146]。J-MARSの事後解析（未発表）では、適応例（慎重投与項目該当なし）は3ヵ月後にmRS 0～1の割合が45.1%と国内外の既出報告より高く、死亡率は5.7%と既出報告より低かった。慎重投与例では各々26.9%、16.5%であり、適応群に比べて有効性、安全性とも劣った。この結果から、特に適応例においては、もし代諾がないためにアルテプラゼ静注療法を受けることができないことにより患者本人が被る不利益は、治療を行った場合に副作用が生じ患者本人が被る不利益を大きく上回ると考えられる。

以上の知見に基づいて上記研究班は以下の方針を答申し[146]、この適正治療指針はそれを踏襲することとした。すなわち慎重投与項目該当のない適応例に対するアルテプラゼ静注療法については、その利益・不利益について、可能な限り患者ないし代諾者に説明し、同意を得ることが望ましいが、それは必須条項ではなく、代諾者不在であるがゆえに患者が本治療を受けられないような事態は避けるべきである。

慎重投与例に対しては、患者ないし代諾者への説明と、それに基づく同意が不可欠である。代諾者が不在の場合に備えて、各施設における最近の治療成績に基づいた本治療法の可否に関する方針を、予め確定しておく。その上で代諾者不在時には治療担当医単独の判断を避けて合理的な決定を行うため、診療チームによる合議のうえで「当該症例において本治療を行うことが、行わない場合よりも患者利益の観点で明らかに勝っている」と判断された場合に限り、治療し得る。この場合も、治療開始後なるべく速やかに代諾者と連絡を取り、治療適応と判断した根拠を説明するように努める。代諾者不在時の対応の流れを、図2に示す。

3. 説明と同意の実際

臨床現場では説明のための時間的余裕を十分に確保することは難しい。治療開始の遅れを防ぐために、診察や検査と同時進行で説明を始めることも多い。要点をまとめた説明文書の利用などが、短時間での正確な理解を得るための手助けになる。表10に説明文書の例を示す。

図2 患者が説明への判断能力を欠き代諾者が不在な場合の対応

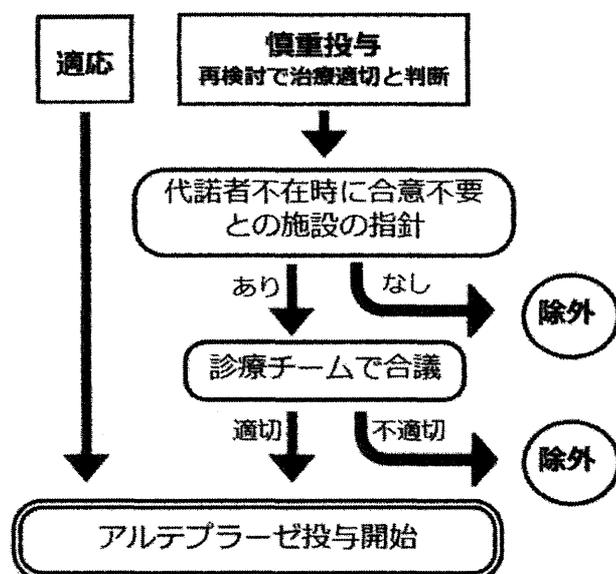


表 10. アルテプラゼ静注療法説明文書の例

患者氏名 _____ 様

あなたの病気は、脳梗塞です。

- ✓ 脳の血管に血栓（血液のかたまり）がつまることにより、脳に酸素や栄養が送られなくなって、脳が障害される病気です。
- ✓ 主な症状は、手足の麻痺、しびれ、言語障害、意識障害などです。
- ✓ 脳梗塞の治療では、できるだけ早く（症状が現れてから 4.5 時間以内）つまった血管を開通させて脳への血流を良くすることが大切です。
- ✓ アルテプラゼ静注療法とは、血管につまった血栓を溶かすことにより、脳への血流を回復させ、症状を改善させる治療法です。

方 法：症状が現れてから 4.5 時間以内に tPA（アルテプラゼ）というお薬を 1 時間かけて点滴します。

効 果：米国で行われた臨床試験では、tPA を使った人の 39%が、3 か月後に障害のない状態にまで回復し（使わなかった人では 26%）、3 か月以内の死亡率は 17%（使わなかった人では 21%）でした。日本の全国調査（2005～2007 年）では、tPA を使った人の 33%が障害のない状態にまで回復し、死亡率は 13%でした。

ただし、脳の CT や MRI で脳梗塞による変化が強く現われている人や血圧や血糖の調節が困難な人などは、副作用の危険が高くなるため、tPA を使わない場合があります。

副作用について、説明します。

この薬の特性から最も多い副作用は出血です。その程度は様々ですが、とくに「出血性脳梗塞などの頭蓋内出血」に注意する必要があります。

脳の血管が詰まるとその先の血管も酸素不足のためにもろくなります。tPA により血栓が溶けて、つまった血管が開通すると、この血流に耐えきれず、血管の壁が破れて出血を起こします（この治療を行わなくても起こることがあります）。この程度は様々で、CT で初めてわかるものから症状が悪化するもの、場合によっては、生命に関わるものまであります。米国の試験では「症状の悪化を伴った頭蓋内出血」は 6%でした（tPA を使わなかった人では 0.6%）。日本の全国調査では 4%でした。

その他の副作用として、胃腸、膀胱や肺などの出血、出血に伴う貧血、血圧低下、発汗、熱感、発熱などがあります。いずれも 1%未満です。

註： 各施設の治療成績も説明文書に書き加えることが望ましい。

9. 投与開始後の管理

(推奨)

23. アルテプラゼ 0.6 mg/kg の 10% を急速投与し、残りを 1 時間で静注する【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード A】.
24. 治療開始後 24 時間以上は、SCU ないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【Ia, B】.
25. 治療開始後の 24 時間は、血圧の管理や抗血栓療法への制限が重要である。症状増悪時には迅速な診断を行い、必要があれば可及的速やかに脳神経外科的処置(開頭血腫除去術など)を実施する【III, B】.

1. アルテプラゼの投与

同意取得後に治療を開始する。アルテプラゼを添付溶解液で溶解し、体重 kg 当たり 0.6 mg (34.8 万国単位/kg) を必要に応じて日局生理食塩液にて希釈し、その 10% を 1~2 分程度かけて急速投与し、残りを 1 時間で持続静注する。投与最大量は 60 mg (3,480 万国単位) である。持続投与の手段についての規定はないが、シリンジポンプや輸液ポンプを使用することが望ましい。市販のアルテプラゼには、600 万国単位、1,200 万国単位、2,400 万国単位の 3 種類がある。表 11 に体重別の溶解方法および投与量、投与方法の 1 例を提示する。

2. アルテプラゼ静注療法後の管理

アルテプラゼ静注療法後の管理にはきめ細かいモニタリングが必要なため、治療開始後 24 時間以上は SCU あるいはそれに準じた病棟での管理が推奨される【12,13】。表 12 に管理指針を示す。その要点は、血圧の管理と治療後 24 時間までの抗血栓療法への制限である。

投与開始後 24 時間以内の血圧高値は転帰不良と関連するので【147-149】、この期間は 180/105 mmHg 以下を保つように血圧を調整する。降圧薬は静注薬がおもに用いられる。わが国の高血圧治療ガイドライン 2009 では、高血圧緊急症・切迫症などの緊急時の静注降圧薬として、血管拡張薬のニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニトロプルシド、ヒドララジン、交感神経抑制薬のフェントラミン、プロプラノロールを挙げている【150】。このうち使用頻度の高い 3 剤を、表 13 に示す。

表 11. アルテプラゼ投与量換算表

40~51kg				52~69kg			
製剤: 600万国単位製剤3本 (または1200万国単位1本+600万国単位1本) を添付の溶解液30mLで溶解				製剤: 2400万国単位製剤1本 (または1200万国単位2本) を添付の溶解液40mLで溶解			
体重 (kg)	総量 (mL)	急速静注 (mL)	持続静注 (mL)	体重 (kg)	総量 (mL)	急速静注 (mL)	持続静注 (mL)
40	23.2	2.3	20.9	52	30.2	3.0	27.2
41	23.8	2.4	21.4	53	30.7	3.1	27.6
42	24.4	2.4	22.0	54	31.3	3.1	28.2
43	24.9	2.5	22.4	55	31.9	3.2	28.7
44	25.5	2.6	22.9	56	32.5	3.3	29.2
45	26.1	2.6	23.5	57	33.1	3.3	29.8
46	26.7	2.7	24.0	58	33.6	3.4	30.2
47	27.3	2.7	24.6	59	34.2	3.4	30.8
48	27.8	2.8	25.0	60	34.8	3.5	31.3
49	28.4	2.8	25.6	61	35.4	3.5	31.9
50	29.0	2.9	26.1	62	36.0	3.6	32.4
51	29.6	3.0	26.6	63	36.5	3.7	32.8
				64	37.1	3.7	33.4
				65	37.7	3.8	33.9
				66	38.3	3.8	34.5
				67	38.9	3.9	35.0
				68	39.4	3.9	35.5
				69	40.0	4.0	36.0

70~86kg				87kg~			
製剤: 2400万国単位製剤1本+600万国単位1本 (または1200万国単位2本+600万国単位1本) を添付の溶解液50mLで溶解				製剤: 2400万国単位製剤1本+1200万国単位1本 (または2400万国単位1本+600万国単位2本) を添付の溶解液60mLで溶解			
体重 (kg)	総量 (mL)	急速静注 (mL)	持続静注 (mL)	体重 (kg)	総量 (mL)	急速静注 (mL)	持続静注 (mL)
70	40.8	4.1	36.5	87	50.5	5.1	45.4
71	41.2	4.1	37.1	88	51.0	5.1	45.9
72	41.8	4.2	37.6	89	51.6	5.2	46.4
73	42.3	4.2	38.1	90	52.2	5.2	47.0
74	42.9	4.3	38.6	91	52.8	5.3	47.5
75	43.5	4.4	39.1	92	53.4	5.3	48.1
76	44.1	4.4	39.7	93	53.9	5.4	48.5
77	44.7	4.5	40.2	94	54.5	5.5	49.0
78	45.2	4.5	40.7	95	55.1	5.5	49.6
79	45.8	4.6	41.2	96	55.7	5.6	50.1
80	46.4	4.6	41.8	97	56.3	5.6	50.7
81	47.0	4.7	42.3	98	56.8	5.7	51.1
82	47.6	4.8	42.8	99	57.4	5.7	51.7
83	48.1	4.8	43.3	100~	58.0	5.8	52.2
84	48.7	4.9	43.8				
85	49.3	4.9	44.4				
86	49.9	5.0	44.9				

各薬物の添付溶解液 600万国単位: 10mL 1200万国単位: 20mL 2400万国単位: 40mL 溶解後のアルテプラゼ濃度は 60万国単位/mL=1.034mg/mL

総量 (mL) は、添付の溶解液のみを用いた際の投与量。アルテプラゼの 1mg は 58 万国単位に相当。

表 12. アルテプラザーゼ静注療法後の管理指針

1. 神経学的評価
 - a. 投与開始～1 時間 (rt-PA 投与中) : 15 分毎の評価
 - b. 1～7 時間 : 30 分毎
 - c. 7～24 時間 : 1 時間毎

頭痛, 悪心・嘔吐, 急激な血圧上昇を認めた場合, 緊急 CT スキャンを実施する.
rt-PA の投与中の場合, 投与を中止する.
2. 血圧測定
 - a. 投与開始～2 時間 : 15 分毎の測定
 - b. 2～8 時間 : 30 分毎
 - c. 8～24 時間 : 1 時間毎

収縮期血圧が 180 mmHg または拡張期血圧が 105 mmHg を超えた場合, 測定回数を増やし, これ以下の血圧値を維持するため降圧療法を開始する. 降圧薬の選択については, わが国の高血圧治療ガイドライン 2009 の推奨に準じる (表 13).
3. その他の注意事項
 - a. CT (MRI) が 24 時間撮像可能な施設の SCU (ICU) またはそれに準じる病棟で管理する. 最短でも治療開始後 24 時間まで観察を継続する.
 - b. 経鼻胃管, 膀胱カテーテル, 動脈圧モニタカテーテルの挿入は, 投与開始直後を避け, なるべく遅らせる.
 - c. 治療後 24 時間以内の抗血栓療法 of 制限. 発症から 24 時間以降にヘパリンを投与する場合, aPTT が前値の 2 倍を超えない.
 - d. CT (MRI) で出血性梗塞を認めた場合はより嚴重に経過の観察を行い, 抗血栓療法の開始時期を決定する.
 - e. 症状増悪の場合, 速やかに CT (MRI) を施行, 増悪の原因を明らかにし, 処置を行う.
4. 症候性頭蓋内出血の処置

初期治療

 - a. 血圧管理: 出血の増大を防ぐために, 正常範囲 (たとえば収縮期血圧 140 mmHg 程度) まで下降させる.
 - b. 呼吸管理: 呼吸・換気障害があれば, 気管挿管により気道を確保し, 適宜呼吸を補助する.
 - c. 脳浮腫・頭蓋内圧管理: 抗脳浮腫薬を投与する.
 - d. 消化性潰瘍の予防: 抗潰瘍薬を投与する.

神経症候の進行性増悪および以下の CT 所見を認めた場合, 外科治療を考慮する.

 - a. 局所圧迫徴候
 - b. 被殻あるいは皮質下の中等度血腫 (血腫量 > 50ml)
 - c. 小脳出血 (径 > 3cm)
 - d. 脳幹圧迫, 水頭症

表 13. 高血圧緊急症に用いられる主な静注降圧薬 (文献 150 より改変引用)

薬剤	用法・用量	効果発現	作用持続	副作用・注意点など
ニカルジピン	持続静注 0.5～6 µg/kg/分	5～10 分	15～30 分	頻脈, 頭痛, 顔面紅潮, 局所の静脈炎 など 頭蓋内圧亢進例では要注意
ジルチアゼム	持続静注 5～15 µg/kg/分	5 分以内	30 分	徐脈, 房室ブロック, 洞停止など
ニトログリセリン	持続静注 (要遮光) 5～100 µg/分	2～5 分	5～10 分	頭痛, 嘔吐, 頻脈, メトヘモグロビン 血症など 頭蓋内圧亢進例では要注意

アルテプラゼ投与後 24 時間以内に抗凝固薬、抗血小板薬もしくは血栓溶解薬を投与した場合の安全性と有効性は確立していない。投与直後のアスピリン静注は頭蓋内出血を増やし、転帰を改善させなかった[151]。その一方で、投与直後にアルガトロバンを 48 時間持続静注した結果、早期血管再開通率が相対的に高かったにも拘わらず頭蓋内出血が多くなかったことも、少数例 (65 例) で報告された[152]。基本的には、アルテプラゼ投与 24 時間以内は抗凝固薬、抗血小板薬、血栓溶解薬を投与しない。ただし、本剤投与後 24 時間以内でも、血管造影時や深部静脈血栓症予防目的のヘパリン (1 万単位以下) は使用可能であるが、頭蓋内出血の危険性を考慮する必要がある[9]。症候性頭蓋内出血はほとんど治療後 36 時間以内に発症し[1,153]、とくに発症後 3~4.5 時間に投与した患者では、3 時間以内の患者と比べて頭蓋内出血が増えることが示されている[9,28,31]。神経症候悪化、頭痛、悪心・嘔吐、急激な血圧上昇がみられた場合、すみやかに CT (MRI) を実施し、頭蓋内出血の有無を確認する。また症候の悪化がない場合でも、出血性梗塞がみられたら、嚴重な観察を行いつつ抗血栓療法の開始時期を判断する。

3. アルテプラゼ静注療法後の症候性頭蓋内出血に対する処置

アルテプラゼ静注療法後に症候性頭蓋内出血が確認された場合は、以下のような初期治療を開始する。

1. 血圧管理: 出血の増大を防ぐために、血圧を正常範囲まで下降させる。具体的な降圧目標値として、一般的な非外傷性脳出血の治療指針に準じれば、収縮期血圧 140 mmHg への降圧は安全に行える[1,154]。
2. 呼吸管理: 呼吸・換気障害があれば、気管挿管により気道を確保し、適宜呼吸を補助する。
3. 脳浮腫・頭蓋内圧管理: 抗脳浮腫薬を投与する。
4. 消化性潰瘍の予防: 抗潰瘍薬を投与する。

CT にて正中構造の著しい偏位を伴う局所圧迫徴候を呈し、頭蓋内圧亢進による神経症候の進行性増悪がみられる場合には、頭蓋内出血に対して外科的処置を考慮する。アルテプラゼ静注療法後の頭蓋内出血は、脳虚血に陥った領域ばかりではなく、脳実質内外のあらゆる領域に生じ得ることに留意する必要がある。開頭血腫除去術の対象として、被殻あるいは皮質下の中等~大血腫 (50ml 超) や、径 3cm を超す小脳出血で神経症候が悪化している例、あるいは脳幹圧迫、水頭症の見られる例、動脈瘤・動静脈奇形・血管腫などに伴う例などが想定される。また、脳室ドレナージ術は、視床出血や脳幹出血で脳室内穿破により水頭症を来した場合などに選択される。アルテプラゼの急速中和法は確立していない。主に凝固系を賦活化する点で新鮮凍結血漿、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤、および第Ⅸ因子複合体製剤の投与が考えられるが、それらの安全性と有効性に関する十分な検討はない。

10. 血管内治療

(推奨)

26. アルテプラゼ静注療法の適応症例に対して、血管内治療を優先的に行うことは推奨されない【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード C2】。
27. ウロキナーゼを用いる発症後 6 時間以内の局所線溶療法は、中大脳動脈閉塞症の転帰を改善させ得る【Ia, B】。
28. 発症後 8 時間以内の機械的再開通療法は、アルテプラゼ静注療法の非適応および無効例に限って承認されたが、その有効性・安全性は未だに検証中であることに留意する【IIa, C1】。
29. その他の血管内治療の有効性・安全性は確認されておらず、臨床研究の範囲で行うべきものである【IIa, C1】。

1. 局所線溶療法

わが国において、アルテプララーゼや他の血栓溶解薬の動脈内投与による局所線溶療法 (local fibrinolytic therapy: LIF) は承認されていない。プロウロキナーゼによる LIF を対照群と比べた Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II では、プロウロキナーゼ群で再開通率や 3 ヶ月後の mRS 0~2 の割合が有意に高く (40% 対 25%)、症候性頭蓋内出血も高率であった (10% 対 2%) [155]。PROACT II を含めた 852 例のメタ解析では、LIF 群は対照群に比べて有意に転帰良好者が多く、死亡率が低く、症候性頭蓋内出血が多かった [156]。わが国で行われた MELT-Japan では、中大脳動脈閉塞症に対するウロキナーゼによる LIF とマイクロカテーテルおよびマイクロガイドワイヤーによる血栓破砕術によって、対照群と比べて 3 ヶ月後の mRS 0~1 の割合が有意に増えた [97]。現在のところ、LIF の有効性は多数例で検証されておらず、アルテプララーゼ静注療法の適応となる患者に対してはアルテプララーゼ静注療法を優先すべきである [11, 156]。アルテプララーゼ静注療法の適応がない患者に対して、脳卒中診療ガイドライン 2009 [4] は発症後 6 時間以内の中大脳動脈閉塞に対する LIF をグレード B で、American College of Chest Physicians [157] は発症後 6 時間以内の中大脳動脈閉塞に対するアルテプララーゼを用いた LIF をグレード C で、各々推奨している。ただし、アルテプララーゼを LIF に用いることは、適応外使用である。

1990 年代後半より、アルテプララーゼ静注療法の追加治療として、アルテプララーゼ動注を含めた LIF の有効性が、無作為化比較試験やオープン試験で検討された [158-160]。これらの結果からアルテプララーゼ静注・LIF の併用療法は症候性頭蓋内出血の頻度を増加させない可能性はあるものの、有効性に関しては結論が得られておらず、積極的に推奨できるエビデンスはない。あくまで臨床研究の範囲で行うべきものである [161]。

2. 機械的再開通療法

閉塞した脳動脈内の血栓を直接回収する機械的再開通療法が近年開発され、わが国では 2010 年に Merci リトリーバーが、2011 年に Penumbra システムが、いずれも発症後 8 時間以内の脳梗塞患者で、アルテプララーゼ静注療法が適応外、または同治療で血流再開が得られなかった患者に対する再開通治療手段として承認された。承認に際して、日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会から適正治療指針が示され、(1) アルテプララーゼ静注療法の適応例に対してはこれを優先すること、(2) Merci/Penumbra を用いた機械的再開通療法が有効であるとの科学的根拠は十分ではないことに留意することなどが明記されている [162, 163]。

Merci リトリーバーは、形状記憶された螺旋状ループのワイヤーを閉塞部に展開して血栓を回収する機器である。Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCRI) 研究 [164] では、この治療によって 48% に閉塞動脈の再開通 (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] グレードでの 2~3) を、27.7% に 3 ヶ月後の mRS 0~2 を認め、再開通例では非再開通例よりも mRS 0~2 が多かった (46.0% vs 10.4%, $p < 0.0001$)。Multi MERCRI trial [165] は、発症後 3 時間以内のアルテプララーゼ静注療法で再開通が得られなかった例も対象として行われ、再開通率は 69.5%、3 ヶ月後の mRS 0~2 は 36%、死亡は 34% で認められ、再開通の有無が転帰に関連した。この 2 試験、305 例を合わせた解析において、アルテプララーゼ静注療法不成功 48 例と非適応 257 例の間で、再開通率や 3 ヶ月後後の転帰良好例の頻度は差がなかったが、死亡率はアルテプララーゼ静注療法不成功例で少ない傾向が認められた [166]。

Penumbra システムは、マイクロカテーテルを用いて血栓を吸引して回収する機器である。Penumbra Pivotal Stroke Trial [167] では、この治療によって血管再開通 (TIMI 2~3) を 82%、症候性頭蓋内出血を 11% で起こし、3 ヶ月後の mRS 0~2 が 25%、死亡率が 32.8% であった。その副次研究では、治療前の CT における ASPECTS 8 点以上では転帰良好例は 50% であったが、7 点以下では 15% に留っていた [168]。欧米における市販後調査では、TIMI 2~3 の再開通率 87%、3 ヶ月後の mRS 0~2 の予後良好例が 41%、死亡率 20% であった [169]。

現在では脳動脈瘤治療用の自己拡張型脳動脈ステントを改良したステント様構造の機器の開発も進み、そのうち Solitaire FR と Trevo リトリーバーが、ともに米国を主体に行われた Merci リトリーバーとの比較試験 (SOLITAIRE™ FR With the Intention For Thrombectomy [SWIFT] Study [170], Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke [TREVO])

2[171])で好成績を収めて、米国で承認された。現時点でステント様血栓回収機器はわが国では承認されていない。

これら機械的再開通療法の有効性と安全性をアルテプラゼ静注療法やその他の内科治療と比較した臨床試験は行われていないが、前述したいくつかの登録試験では、閉塞血管の再開通が転帰の改善と死亡率の低減に関係することが示されている。アルテプラゼ静注療法の不適応例または施行後も重度の神経症候が残存している例で、主幹動脈の閉塞の存在と広範囲の脳梗塞がないことが画像上確認されるような場合には、機械的血栓再開通療法が有効な可能性がある[167]。アルテプラゼ静注療法後の動脈穿刺に関連する出血や血管損傷の発生頻度は0~5.0%と低頻度であるが[160]、血管内治療を続けて行う際には十分な注意が必要である。同じく血管内治療を続けて行う際のヘパリン投与についても、その安全性や有効性を検討した研究が少ないことに留意する必要がある[172]。

参考文献

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581-1587
2. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke.* 2006; 37: 1810-1815
3. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 (2005年10月). *脳卒中* 2005; 27: 327-354
4. 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら編, 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 東京, 2009
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995; 274 : 1017-1025
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet.* 1998; 352 : 1245-1251
7. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke.* *JAMA.* 1999; 282: 2019-2026
8. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006; 60: 508-517
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1317-1329
10. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 299-309
11. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379: 2352-2363
12. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007; 38: 1655-1711
13. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guideline for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457-507

14. Best Practices and Standards WG: Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. Available from: <http://www.strokebestpractices.ca/index.php/hyperacute-stroke-management/acute-thrombolytic-therapy/>
15. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010, p11, p137. Available from: <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines/>.
16. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000; 283: 1145-1150
17. Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*. 2005; 172: 1307-1312
18. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-282
19. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, 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*. 2010; 41: 461-465
20. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, 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*. 2010; 41: 1984-1989
21. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke*. 2009; 40: 3591-3595
22. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 145-150
23. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992; 42: 976-982
24. 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
25. Yamaguchi T, Kikuchi H, Hayakawa T for the 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, et al. (eds): *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III*. Springer-Verlag, Tokyo, Japan, 1995, pp223-229
26. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y , et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 141-150
27. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1099-1107
28. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768-774
29. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213
30. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372: 1303-1309
31. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer 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*. 2010; 375: 1695-1703
32. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 2364-2372
33. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guideline for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. Available from: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guideline_Update_Jan_2009.pdf
34. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A Science Advisory from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40: 2945-2948
35. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針改訂部会 : 「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の適正な施行に

- 関する緊急声明」. Available from: <http://www.jsts.gr.jp/img/info02.pdf>
36. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(Suppl 3): S818-S828
 37. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012; 79: 306-313
 38. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA*. 2000; 283: 1151-1158
 39. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003; 34: 2847-2850
 40. Selim M, Fink JN, Kumar S, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke*. 2002; 33: 2047-2052
 41. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002; 105: 1679-1685
 42. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008; 39: 3316-3322
 43. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke*. 1989; 20: 598-603
 44. Tisserand M, Le Guennec L, Touzé E, et al. Prevalence of MRI-defined recent silent ischemia and associated bleeding risk with thrombolysis. *Neurology*. 2011; 76: 1288-1295
 45. 篠原幸人, 峰松一夫. アルテプラゼ適正使用のための注意事項: 胸部大動脈解離について. *脳卒中* 2008; 30: 443-444
 46. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Factors predicting outcome in stroke patients treated with 0.6 mg/kg alteplase: evidence from the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20: 517-522
 47. 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
 48. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010; 341: c6046
 49. Karolinska Stroke Update Consensus Statements 2010: Reperfusion Therapy - Intravenous Thrombolysis. Available from: http://www.strokeupdate.org/Cons_Reperf_IVT_2010.aspx
 50. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 712-717
 51. Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, et al. Low-dose intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy for patients with stroke outside European indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. *Stroke*. 2012; 43: 253-255
 52. De Silva DA, Manzano JJF, Chang HM, et al. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011; 76: 1838-1840
 53. 次田夏美, 長柄俊佑, 岡本清尚ら. 急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法後, 心破裂を併発した一剖検例. *脳卒中* 2011; 33: 241-245
 54. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, et al. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010; 41: 2612-2617
 55. 端和夫. 添付文書見直しの考え方について. *脳卒中* 2008; 30: 786-788
 56. Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, et al. Strokes with minor symptoms: an exploratory analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials. *Stroke*. 2010; 41: 2581-2586
 57. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*. 2001; 56: 1015-1020
 58. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, et al. Poor outcomes in patients who do not receive

- intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 2497-2499
59. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology*. 2006; 67: 980-984
 60. Willey JZ, Stillman J, Rivolta JA, et al. Too good to treat? Outcomes in patients not receiving thrombolysis due to mild deficits or rapidly improving symptoms. *Int J Stroke*. 2012; 7: 202-206
 61. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Chang J, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. *Stroke*. 2011; 42: 1771-1774
 62. 端和夫. 未破裂脳動脈瘤を虚血性脳血管障害急性期の rt-PA 静注療法の禁忌とすることは妥当か. *脳卒中* 2008; 30: 72-76
 63. Edwards NJ, Kamel H, Josephson A. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke*. 2012; 43: 412-416
 64. The UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2474-2482
 65. Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, et al. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. *BMJ Case Reports*. 2009; 2009. pii: bcr06.2008.0268.
 66. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. *Case Report Med*. 2011; 2011: 503758.
 67. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA 静注療法指針部会 : アルテプラゼ適正使用講習会 Q&A 集 (Version 1-1). Available from: http://www.jsts.gr.jp/img/rt_PA_Q&A.pdf
 68. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, et al. Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21: 165-173
 69. Sato S, Uehara T, Toyoda K et al. Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) study. *Stroke*. 2009; 40: 30-34
 70. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, et al. Increasing number of stroke specialists should contribute to utilization of IV rt-PA: results of questionnaires from 1466 hospitals in Japan. *J Neurol Sci*. 2009; 279: 66-69
 71. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K et al. The number of stroke physicians is the key to preparing IV rt-PA. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28: 460-467
 72. 岡田靖, 峰松一夫, 小川彰ら. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の承認後 4 年間の全国における実施状況調査～地域格差の克服に向けて～. *脳卒中* 2010; 32: 365-372
 73. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*. 2000; 283: 3102-3109
 74. Audebert HJ, Kukla C, Vatankeh B, et al. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke*. 2006; 37: 1822-1827
 75. Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, et al. A new support system using a mobile device (smartphone) for diagnostic image display and treatment of stroke. *Stroke*. 2012; 43: 236-239
 76. Miyamatsu N, Kimura K, Okamura T, et al. Effects of public education by television on knowledge of early stroke symptoms among a Japanese population aged 40 to 74 years: a controlled study. *Stroke*. 2012; 43: 545-549
 77. Wall HK, Beagan BM, O'Neill J, et al. Addressing stroke signs and symptoms through public education: the Stroke Heroes Act FAST campaign. *Prev Chronic Dis*. 2008; 5: A49
 78. Kothari RU, Pancioli A, Liu T et al. Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999; 33: 373-378
 79. Kimura K, Inoue T, Iguchi Y et al. Kurashiki prehospital stroke scale. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 189-191
 80. Chen Y, Bogosavljevic V, Leys D, et al. Intravenous thrombolytic therapy in patients with stroke mimics: baseline characteristics and safety profile. *Eur J Neurol*. 2011; 18: 1246-1250
 81. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-870
 82. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy