

超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法

木村 和美

要旨：わが国でも 2005 年 10 月に発症 3 時間以内の脳梗塞に対して rt-PA の使用がみとめられ brain attack の時代が到来した。2007 年 3 月までに約 5,700 例に使用され、2,484 例（平均 70 歳，投与前 NIHSS 中央値 15）の解析によると、3 カ月後の転帰で mRS0~1 32%，死亡 20%，症候性頭蓋内出血が 5.2% であった。当院にて平成 19 年 11 月までに、63 例（中央値 74 歳，NIHSS スコア中央値 14）に rt-PA 静注療法をおこなった。rt-PA 投与直後の dramatic recovery は 8 例（12.7%）で、7 日目の転帰は、著効 49.2%，改善 15.9%，増悪 12.7% であった。投与直後（1 時間以内）の再開通率は 43.5% で、再開通例では 7 日目の著効・改善が非再開通例とくらべ多かった（70% vs. 31%）。非早期再開通の因子として心房細動があげられた。rt-PA 投与前 DWI 所見を DWI-ASPECTS にて評価し、1 週間後の転帰についてしらべると、転帰不良例は DWI-ASPECTS が 5 点以下では 8 例中 6 例，DWI-ASPECTS が 6 点以上では 41 例中 2 例であった（ $p < 0.0001$ ）。以上より rt-PA 投与前の DWI-ASPECTS が 5 以下のばあいは、rt-PA の効果はあまり期待されないと考えられる。

（臨床神経，48：311—320，2008）

Key words：rt-PA，血栓溶解療法，脳梗塞急性期，転帰，DWI

はじめに

1980 年代に、血栓溶解療法は、急性心筋梗塞，急性肺梗塞，末梢動脈閉塞で研究がなされ、大規模研究にて、急性心筋梗塞患者において、ストレプトキナーゼ（SK）と遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター（recombinant tissue plasminogen activator：rt-PA）により心機能の改善，患者の予後を改善させると報告された¹⁾。北米では、心筋梗塞患者に rt-PA がおこなわれるようになったのと同じく、CT が普及し、1980 年代の後半まで、脳卒中に対して血栓溶解に関する報告が散見されるようになった²⁾³⁾。わが国でも、1990 年前後に、Yamaguchi T⁴⁾や Mori E⁵⁾らにより rt-PA（alteplase）の静脈内投与による血栓溶解療法の臨床試験がおこなわれ有用性が示された。しかしながら、特許の問題で開発が中止された残念な経緯がある。1990 年代初期、いくつかのパイロット的な臨床研究が、効果，安全性，治療までの時間に関して同じような報告がなされた⁶⁾⁷⁾。1995 年から 1996 年にかけて大規模な臨床試験⁸⁾⁹⁾が報告され、1996 年に米国の Food and Drug Administration（FDA）が alteplase を承認し、その後、世界中で広く rt-PA 静注療法がおこなわれるようになった。日本では米国における認可から 10 年遅れ臨床試験¹⁰⁾を経て、ようやく 2005 年 10 月に alteplase の使用が承認され現在にいたっている。

I rt-PA 治療のこれまでの研究

1. NINDS stroke trial

National Institute of Neurological Disorders and Stroke（NINDS）rt-PA stroke trial⁸⁾の結果により、上述したようにアメリカでは FDA が 1996 年に発症 3 時間以内の脳梗塞患者に rt-PA の使用を承認した。この NINDS rt-PA stroke trial は、2 つの研究からなっている。最初は 291 人の患者が登録され、発症 24 時間以内の早期効果があるか、完全回復の割合をみたで研究である。二つ目は 333 人の患者が登録され rt-PA 投与 3 カ月後の転帰を 4 つのスケールをもちいてしらべた。どちらも発症 3 時間以内の患者で、多施設無作為二重盲検試験である。半数が発症 90 分以内であり半数が 90~180 分であった。最初の研究では、24 時間後の NIHSS スコアで 4 ポイント改善も完全回復においても差はなかった。ただ、NIHSS スコアでは、治療群 8 vs. プラセボ群 12 $p < 0.02$ で有意な差がみられた。次の研究では 3 カ月後の転帰で rt-PA 投与群で転帰良好例が 30% 多く、全体でも治療群はプラセボ群とくらべ、odds ration 1.7（95% CI, 1.2~2.6, $p = 0.008$ ）で転帰良好例が多かった。

発症 36 時間以内の症候性頭蓋内出血は、プラセボ群 0.6% とくらべ rt-PA 治療群が 6.4% と有意に多かった。しかし、死亡に関しては、rt-PA 治療群の 17% に対してプラセボ群 21% であり差はなかった。多変量解析によると、NIHSS スコアの高値、CT 上の mass effect が独立した症候性頭蓋内出血のり

スクであった。しかしながら、NIHSSスコアの高値、CT上のmass effectのある患者にても、3カ月後の予後良好群はプラセボ群とくらべrt-PA治療群がよかった。ゆえに、rt-PA治療群では症候性頭蓋内出血の頻度が上昇するが、発症3時間以内であれば、NIHSSスコアが高値、CT上のmass effectである患者でもrt-PAの治療が推奨されると結論づけている。

2. 発症3~5時間のrt-PA静注療法

The Alteplase Thrombolysis for acute Noninterventional therapy in ischemic stroke (ATLANTIS) study¹¹⁾で、無作為二重盲検試験がおこなわれた。適応基準は、NINDS rt-PA Stroke trialと治療時間、年齢制限(80歳を超えると除く)、early CT signsがMCAの1/3以上除く以外は同様であった。2つの研究(part Aとpart B)がおこなわれた。Part Aは、投与時間が発症から0~6時間、part Bは、0~5時間であったが、途中より3~5時間となった。Part Aに登録された患者は142人で、発症3時間以内が22人、5~6時間が46人であった。24時間のNIHSSが4ポイント改善した群は、プラセボ群21%に対してrt-PA治療群は40%($P=0.02$)で、有意に改善を示したが、30日後のNIHSS4ポイント改善では、プラセボ群75%に対してrt-PA治療群は60%($p=0.05$)、症候性頭蓋内出血は、プラセボ群0%に対してrt-PA治療群は11%($p<0.01$)、30日の死亡は、プラセボ7%に対してrt-PA治療群は23%($p<0.01$)でrt-PA治療群が予後不良であった。Part Bは613人の患者が登録されたが、rt-PA治療により予後改善が期待できないので途中で終了となっている。症候性頭蓋内出血は、プラセボ群1.3%に対してrt-PA治療群は6.7%($p<0.01$)、90日以内の死亡は、プラセボ群6.7%に対してrt-PA治療群は1.9%($p=0.08$)で、rt-PA治療群が予後不良であった。プロトコル違反を除いた発症3~5時間の患者547例で検討しても、同様の結果であった。

3. 発症0~6時間のrt-PA静注療法

発症6時間のrt-PA静注療法に関する二つの大規模研究European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)⁹⁾とECASS II¹²⁾がある。ECASSは、発症6時間の患者において1.1mg/Kgの多施設無作為二重盲検試験である。18歳以上の中等度から重症脳梗塞の患者が対象である。昏睡患者、共同偏視があり完全片麻痺、全失語、椎骨脳底動脈梗塞、CTで1/3以上の虚血は除かれた。Primary endpointは、Barthel Indexの中央値で15ポイントの違い、90日後のmodified Rankin Scale(mRS)の中央値において1ポイントの違いとした。Secondary endpointは30日後の死亡をふくめた。結果は、intent-to-treat (ITT)解析の620例では差はなかった。出血性梗塞はプラセボ群がrt-PA治療群より多かった(30.3% vs 23%, $p<0.001$)が、実質内出血ではプラセボ群よりrt-PA治療群が多かった(6.5% vs 19.8%, $p<0.001$)。死亡は、プラセボ群よりrt-PA治療群で多い傾向にあった(12.7% vs 17.9%, $p=0.08$)。しかしながら、この研究では多くのプロトコル違反例(20%以上)があり、それらを除いた511例の解析では、90日後のmRSの中央値は、rt-PA治療群がプラセボ群よりよかった(2 vs 3, $p=0.035$)。しかしながら、90日後の

Barthel Indexと死亡率には差はなかった。ECASSのpost-hoc analysisにおいて、NINDS rt-PA stroke trialの基準にしたがうと、rt-PA治療群がプラセボ群よりよい結果となった。

ECCAS-IIは、発症6時間以内の患者を対象とした多施設無作為二重盲検試験である。rt-PAの量は0.9mg/dlをもちい、血圧の厳重管理でおこなわれた。ECCAS Iと同様、昏睡患者、共同偏視があり完全片麻痺、全失語、椎骨脳底動脈梗塞、CTで1/3以上の虚血は除かれた。Primary endpointは、90日後のmRSで0~1が良好群とされた。800症例が登録された。研究の前にCTの判読の熟練コースがなされたが72例がプロトコル違反であった。90日後のmRSで0~1はrt-PA治療群とプラセボ群に違いはなかった(40.3% vs 36.6% $P=0.277$)。しかしながら、post-hoc analysisにおいて、90日後のmRS 0~2は、rt-PA治療群が、プラセボ群より多かった(54.3% vs 46.0% $p=0.024$)。一方、症候性頭蓋内出血は、rt-PA治療群がプラセボ群より多かった(8.8% vs 3.4%)が、死亡率には差はなかった。ゆえに、発症6時間までの患者においてrt-PAの有効性を示すことはできなかったが、可能性が残された。

4. rt-PA研究の総解析

Wardlaw JM¹³⁾らが、rt-PA治療(5または6研究)を解析し、コントロール群とくらべ、死亡または非自立者が43%減少、症候性脳出血が2.99倍、全死亡が1.06倍であったと報告している。また、最近、NINDS rt-PA stroke trial、ECASS I、ECASS IIとATLANTISのデータをまとめて投与時間と予後の解析がおこなわれた¹⁴⁾。2,775例の解析で発症から投与までの中央値が243分、NIHSSスコアの中央値が11であった。投与までの時間を、0~90分、91~180分、181~270分、271~360分と分け多変量解析をもちい解析すると、3カ月後の転帰良好例は、投与270分までは有意に多くみられた。270分までの死亡率はコントロールとくらべ差はなかった。しかし、投与270~360分では、rt-PA治療群が3カ月の死亡率(HR 1.45, 95%CI 1.02~2.07)で予後不良であった。この結果より、rt-PA治療が発症4.5時間まで効果があることが示唆された。

5. 国内第III相試験 J-ACT

J-ACT study¹⁰⁾は、日本人患者における有効性および安全性を評価することを目的として、約100例の前向き多施設共同単一群オープンラベル試験として実施された。3カ月後のmRSが0~1が転帰良好とされ、安全性の目安として投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発症率とされた。患者の選択基準は、投与前のNIHSSスコアが4以下、CT上の明らかな早期虚血性変化がMCAの1/3を越える症例、昏睡患者は除外された。また、発症前のmRSが2以上の症例も除外された。投与量は、欧米では0.9mg/Kgであるが、本研究では0.6mg/Kgがもちいられた。103例が登録されNINDS rt-PA Stroke Trialと患者背景をくらべると、J-ACTでは心原性脳塞栓症の割合(80% vs 45%)が多かったがその他は同様であった。転帰良好例は36.9%、24時間後のNIHSSスコアが4以上改善または0になった症例は49.5%、36時間以内の症候性頭蓋内出血は5.8%、3カ月以内の死亡は9.7%であった。以

上より J-ACT の結果は NINDS rt-PA Stroke Trial と同様であった。

6. FDA 承認後の rt-PA 静注療法

米国での FDA の承認後、多くの国で rt-PA 治療が可能となり、多くのデータが蓄積されている。米国の市販後調査として The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study¹⁵⁾ が報告された。57 施設 389 例が登録され、治療までの時間は中央値が 2 時間 44 分、32% がプロトコル違反、3.3% に症候性頭蓋内出血が生じた。3 カ月後の mRS 0~1 が 35% あり、NINDS rt-PA stroke trial と同様であった。Canadian Active for Stroke Effectiveness Study¹⁶⁾ は、60 施設 994 例が登録された。784 例の患者が preliminary に解析され、90 日後の mRS 0~2 が 45% で、症候性頭蓋内出血が 4.5% であった。

ヨーロッパでは、2002 年に European Medicine Evaluation Agency (EMA) は、条件付きで暫定的に発症 3 時間以内の rt-PA 静注療法を承認した。その条件の一つが、発症 3 時間以内における alteplase の安全性を評価するため市販後登録試験 The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) を実施することであった。その実施の結果が 2007 年に Lancet に報告された¹⁷⁾。方法は、前向き、オープンラベル、追跡観察研究で 6,483 例が登録された。主要評価項目は、治療開始から 24 時間以内の症候性頭蓋内出血および 3 カ月後の死亡率である。結果は、24 時間目の時点での症候性頭蓋内出血の割合は 7.3% と低値であった。3 カ月後の mRS 0~1 が 39%、mRS 2~3 が 31%、死亡率が 11.3% であった。また、rt-PA 経験施設と未経験施設において症候性頭蓋内出血の発現率および機能的自立率に差はなかった。死亡率については、未経験施設が経験施設にくらべて高い傾向がみられた。以上よりプロコロールを厳格に守ることが重要であるといえる。

7. 本邦における市販後の成績

本邦においても 2005 年 10 月に rt-PA 静注療法が認可され、その承認条件の 2 年間で 3,000 例以上の使用成績調査が実施された。2007 年 3 月までに、推定 5,700 例に rt-PA が使用された(登録症例数 5,108 例、調査表収集症例数 3,998 例)。このうち、発症前の mRS 0~1 であったのが 3,581 例で、このうち 2,484 例が発症 3 カ月後の mRS まで調査された。3,998 例の患者背景は、平均 70.9 歳、心原性脳塞栓症は 62.4%、投与前 NIHSS スコアが 15.6 (中央値 15) で、ほぼ J-ACT と同様であった。投与 36 時間以内の症候性頭蓋内出血は 3.9% で、2,484 例の 3 カ月後の転帰は mRS 0~1 32%、mRS 2~3 20%、mRS 4~5 28%、死亡 20% であった。概ね J-ACT の結果と同様であるが、mRS 0~1 が若干少ないこと、死亡例が多いことが、少し懸念される。

II. rt-PA 静注療法の実際

rt-PA 治療を充実させるためには、救急システムの整備、プレホスピタルケアの確立、受け入れ病院の整備が必須である。

1. 脳梗塞発症から来院まで (プレホスピタルケア)

rt-PA 静注療法は、発症 3 時間以内の薬剤投与が必須である。そのためには、救急システムの円滑な運用と受け入れ体制の構築が大切である。われわれは、倉敷市消防局と協議し平成 17 年 5 月より、救急隊員が、現場で脳卒中をうたがったばあいに患者の神経重症度の評価法として倉敷プレホスピタル脳卒中スケール (Kurashiki Prehospital Stroke Scale : KPSS) (Table 1)¹⁸⁾ を作成し、現場から救急隊員より脳卒中センターへ KPSS の点数を通達するシステムを構築し使用している。Fig. 2 は、救急隊が評価した KPSS と来院時に医師が評価した NIHSS スコアである。両者に強い相関がみられる。NIHSS スコア 5~22 の患者を t-PA 適応患者と仮定すると KPSS スコア 3~9 であれば、感度 84%、特異度 93% で、NIHSS スコア 5~22 の患者をスクリーニングできる。平成 19 年に、日本臨床救急医学会が監修し救急隊員による脳卒中の観察・処置の標準化を目指した Prehospital Stroke Life Support (PSLS) が示された。この中で、救急隊員が患者を脳卒中とうたがうばあいに KPSS で評価することが推奨されている。病院側の受け入れ態勢として、「脳卒中専用ホットライン」を設置して、医療機関と救急隊から 24 時間 365 日、脳卒中患者の受け入れ可能であることとしている。また、当院の救急部と連携し、医師同乗によるヘリコプター患者搬送システム(ドクターヘリ)も運用している。これまでに rt-PA 治療をおこなった 63 症例中、9 例はドクターヘリで搬送し rt-PA 静注療法をおこなった。

2. 患者到着から rt-PA 投与まで

rt-PA 投与までの時間を短縮するカギは、「チーム医療」である。発症時間の特定が重要となる。発症時間がはっきりしないばあいは、最後に無症状(元気であった時間)であったことが確認された時刻(最終無事確認時刻)をもって発症時刻とする。たとえば、前日の夜 9 時に就寝する際はいつもと変わりなく、朝 6 時に右片麻痺が出現していたら、発症時間は夜 9 時となり、rt-PA の静注療法の適応外となる。われわれは、rt-PA 静注療法の禁忌項目・慎重項目、NIHSS スコアが記入できるチェックシートを予め作成し、常時携帯している。血糖、血小板数、PT-INR など緊急採血も必要であり、検査部との協力も必須である。実際の治療に関しては、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) 静注療法指針部会から詳細な適正治療指針が提示されているので熟読してほしい¹⁹⁾。

3. 画像診断の意義

CT か MRI による画像診断は必須である。当院では、MRI と CT の両者を施行している。MRI の利点は、DWI をもちいた脳虚血であることの正確な診断、MRA をもちいた脳の閉塞血管評価、T2*強調画像をもちいた脳出血の既往の診断が可能なことである。放射線部の協力により、当院では、患者到着から MRI 撮影開始までの平均時間は 16 分である。MRI をもちいた rt-PA 静注療法は、CT のみの検査より転帰良好例が多く症候性脳出血の頻度が少ないとの報告もある²⁰⁾。今後、日本においては MRI が rt-PA 投与前の画像診断として普

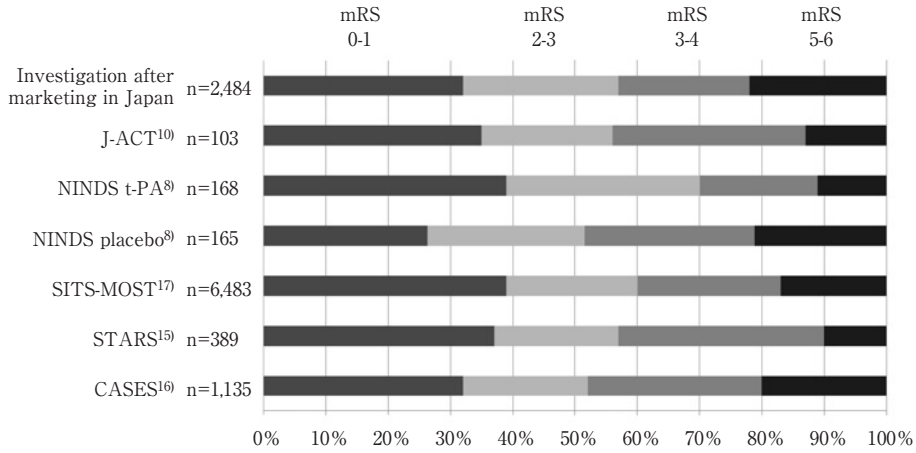


Fig. 1 mRS at 3 months after t-PA therapy.

Table 1 Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS)

(Kurashiki Prehospital Stroke Scale: KPSS)		Total disorder: 13 points		
Conscious level	Level of consciousness			
	Alert		Normal: 0 point	
	Arousable by stimulation		1 point	
	No response		2 points	
Conscious disturbance (question)	Ask patient's name			
	Correct		Normal: 0 point	
	Incorrect		1 point	
Motor weakness	Kinetic paralysis	Ask the patient to close eyes, raise arms to the front with palms down (with gestures)	Right hand	Left hand
		Being able to keep arms raised in parallel	Normal: 0 point	Normal: 0 point
		Being able to raise arms but not to keep them in position so that they go downward	1 point	1 point
		Unable to raise arms	2 points	2 points
	Kinetic paralysis	Instruct the patient to close eyes, raise legs from the bed to the front with gestures	Right leg	Left leg
		Being able to keep legs raised in parallel	Normal: 0 point	Normal: 0 point
		Being able to raise legs but not to keep them in position so that they go downward	1 point	1 point
		Unable to raise legs	2 points	2 points
Language	Ask the patient to say "It's fine today" repeatedly.			
	Being able to clearly say it repeatedly		Normal: 0 point	
	Either unclear (slurred) or abnormal		1 point	
	Keep silence. Unable to understand linguistically		2 points	
Total	points			

及するものと予想される。

4. 神経超音波検査の重要性

2007年7月に rt-PA 投与後の死亡例の中に胸部大動脈解離にともなう脳梗塞例が報告され、添付文書に新たに胸部大動脈解離と動脈瘤の合併している可能性のある患者には、適応を十分に検討することと加筆された。急性大動脈解離の約

6% に脳梗塞が合併すると報告されている²¹⁾。当院でも発症3時間以内の脳梗塞連続300例中、1例に急性大動脈解離にともなう脳梗塞がみられ決してまれではない。急性大動脈解離の10~55%には、胸痛や背部痛がないと報告されている²²⁾。以下の所見があるばあいは、急性大動脈解離にともなう脳梗塞をうたがう。1) 胸痛の存在、2) ショック状態、3) 末梢の

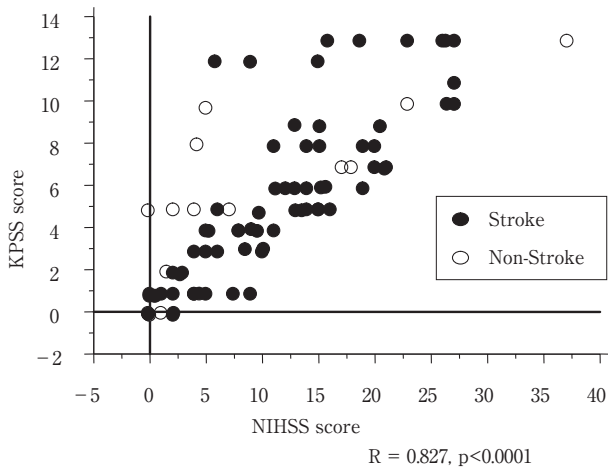


Fig. 2 The correlation between the KPSS score and the NIHSS score for all patients.

動脈拍動の減弱もしくは左右差, 4) 大動脈弁逆流性雑音, 5) 左片麻痺など. 急性大動脈解離がうたがわれたばあいは, 胸部レントゲン写真の撮影を必ずおこなうが, 所見に乏しいことが多い. 頸部血管エコー検査は, ベッドサイドで施行でき, 総頸動脈解離の所見があれば, 容易に診断できる²³⁾. 頸部血管エコー検査にて, 総頸動脈解離の所見 (Fig. 3) があれば, すみやかに造影胸部 CT 検査をおこなう. rt-PA 投与前に, 脳梗塞の発症起も推定可能であるため, 動脈解離のスクリーニングをふくめて頸部血管エコー検査をおこなうことが望まれる.

5. rt-PA 投与前中後の管理

日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会¹⁹⁾より SCU 病棟, または ICU 病棟に患者を収容して rt-PA を投与することが推奨されている. 厳格な血圧管理をおこないつつながら神経学的所見の変化をよく観察する. 急激な血圧上昇や神経症候の悪化は, 頭蓋内出血の可能性が示唆されすみやかな対応が必要である. 投与開始後の神経学的評価と血圧モニタリングは, ① rt-PA 投与中は 15 分毎, ② 投与後 6 時間までは 30 分毎, ③ 投与後 6~24 時間までは 1 時間毎におこなう. 血圧管理は収縮期血圧が 185mmHg 未満, 拡張期血圧が 110mmHg 未満になるように調節する. 当院では NIHSS スコアの記録は医師と SCU 病棟の看護師がおこなっている. 医師は看護師に対し定期的に勉強会を開いて NIHSS スコアの評価法の指導をおこなっている.

また, 当院では rt-PA 投与中に transcranial Doppler (TCD) のウィンドウのある患者には, TCD をもちいて連続的に脳血流をモニタリングし再開通現象をリアルタイムに評価している. 超急性期脳梗塞例に rt-PA と超音波を併用すると, 閉塞血管の再開通現象を促進する事が報告されており, 新たな治療戦略として注目されている²⁴⁾²⁵⁾.

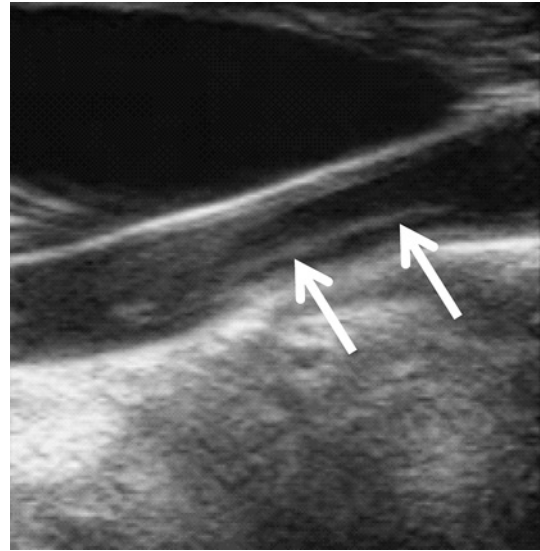


Fig. 3 A acute stroke patient associated with aortic dissection. Carotid echosonography shows a flap (→) in the common carotid artery.

III. 当院での成績

平成 19 年 11 月の時点で, rt-PA を投与した症例は 63 例 (72.9 歳 ± 10.7 歳, 中央値 74 歳, 幅 31~98 歳) である. 当院では, rt-PA 投与時に, 以下のプロトコルで画像診断をおこなっている. rt-PA 投与前に, MRI (DWI, FLAIR, T2*, MRA) と CT 検査をおこない, CT による rt-PA 投与基準に準じて rt-PA 投与の適応を決めている. rt-PA 投与後, 終了直後の 1 時間以内, 投与 24 時間後, 投与 5~7 日目に MRI を撮影し, 閉塞血管の再開通現象の有無, 出血性梗塞の有無を経時的に観察している. 同時に NIHSS スコアで神経重症度を評価し, 神経改善度も評価している. Dramatic recovery は, 投与直後の NIHSS スコアが 0 点か 1 点, または 10 点以上改善したばあいと定義している. 投与 1 日目と 7 日目は, 10 点以上の改善を示したばあいを「著効」と, NIHSS スコアが 4~9 点以上改善したばあいを「改善」, 4 点以上増悪したばあいを「増悪」と定義している.

1. 患者背景

63 例の rt-PA の投与前の NIHSS スコアは, 平均 14.1, 中央値 14.0, 幅 1~29 である. 当院では半盲だけの NIHSS スコア 1 に対しても投与し良好な結果をえている. 臨床病型は, ラクナ梗塞 3 例, 心原性脳塞栓症 35 例, アテローム血栓性脳梗塞 4 例, その他 21 例である. リスクは, 高血圧 35 例 (55.6%), 糖尿病 11 例 (17.5%), 高脂血症 13 例 (20.6%), 心房細動 30 例 (47.6%) である.

2. 患者の転帰

rt-PA 投与により投与直後の dramatic recovery は 8 例 (12.7%) であった. 1 例に rt-PA 投与中に, 頭蓋内出血にて神経症候の増悪をみとめた. 1 日目の転帰は, 著効 13 例

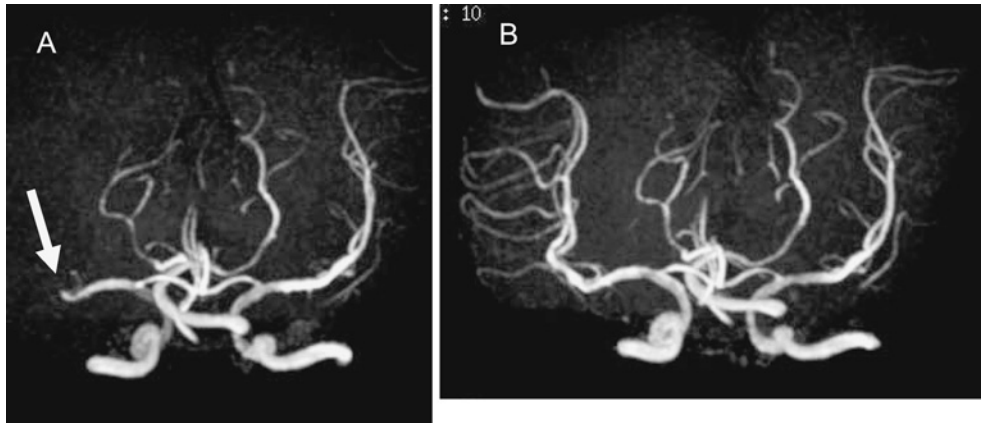


Fig. 4 A: The left middle cerebral artery was occluded before rt-PA infusion. B: 1 hour after rt-PA therapy, the occluded left middle cerebral artery was reopened. Patient's neurological deficits dramatically improved.

Table 2 Characteristics of two groups.

	Recanalization No = 18	Non-recanalization No = 19	p
Age	71.8 ± 13.4	73.8 ± 8.7	0.9515
Hypertension	7 (38.9%)	14 (73.6%)	0.0327
Diabetes mellitus	0 (0%)	4 (21.1%)	0.0393
Hyperlipidemia	3 (16.7%)	4 (21.1%)	0.7335
Right to left shunt (RLS)	6 (12.2%)	5 (26.3%)	0.6407
previous myocardial infarction	1 (5.6%)	2 (5.3%)	0.5798
Atrial fibrillation (AF)	7 (38.9%)	14 (73.7%)	0.0327
Only AF	3	12	0.0040
Use of antiplatelet therapy			
Warfarin	0 (0%)	1 (0.5%)	0.3238
Aspirin	3 (16.7%)	6 (31.6%)	0.2906
NIHSS score	15.3 ± 7.5	15.6 ± 6.2	0.7962
Systolic blood pressure (mmHg)	160.2 ± 28.0	167.6 ± 18.9	0.2807
Diastolic blood pressure (mmHg)	90.8 ± 15.7	92.7 ± 15.4	0.7043
Time from symptom onset to treatment, min	14.7 ± 25.5	146.8 ± 25.1	0.4207
Laboratory Data			
HbA1C (%)	5.5 ± 0.4	5.7 ± 0.9	0.9873
Total-cholesterol (mg/dl)	198.3 ± 38.3	193.8 ± 37.4	0.7612
CRP (mg/dl)	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.2	0.5949
Platelets (×10,000/μl)	21.0 ± 5.7	18.3 ± 3.0	0.2019
Glucose (mg/dl)	136.2 ± 30.2	152.8 ± 45.5	0.3462
Fibrinogen (mg/dl)	302.4 ± 90.7	268.1 ± 53.6	0.3540
PT-INR	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.3865
D-dimer	2.2 ± 1.8	1.6 ± 1.4	0.3221

(20.6%), 改善 18 例 (28.6%), 増悪 4 例 (6.3%) であり, 7 日目の転帰は, 著効 31 例 (49.2%), 改善 10 例 (15.9%), 増悪 8 例 (12.7%) であった。

3. 再開通率

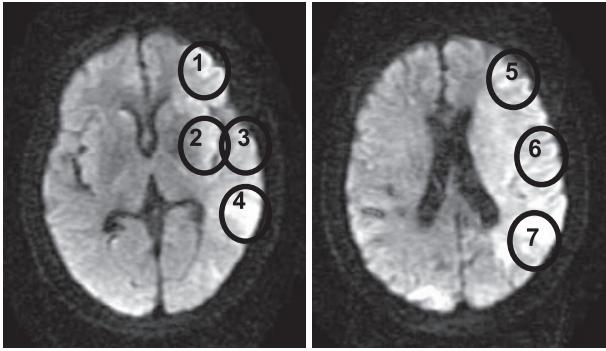
1 例はペースメーカーのため MRI 検査ができず, 62 例で MRI 検査をおこなった. 62 例中, 閉塞血管が 46 例 (74.1%) にみられた. その内訳は, 内頸動脈閉塞が 14 例 (29.8%), 中

大脳動脈 M1 閉塞が 21 例 (45.7%), M2 閉塞が 6 例 (13.0%), 後大脳動脈が 1 例 (2.2%), 脳底動脈が 4 例 (8.7%) であった. 46 例中, 投与直後 (1 時間以内) の再開通は, 完全再開通 6 例 (13.0%), 部分再開通 14 例 (30.4%) で, 以上より完全・部分再開通がみられた症例は計 20 例 (43.5%) であった。

4. 再開通例と転帰

rt-PA 治療は, 閉塞血管を早期再開通させることにより転

DWI-ASPECTS



DWI-ASPECTS: 10-7=3

Fig. 5

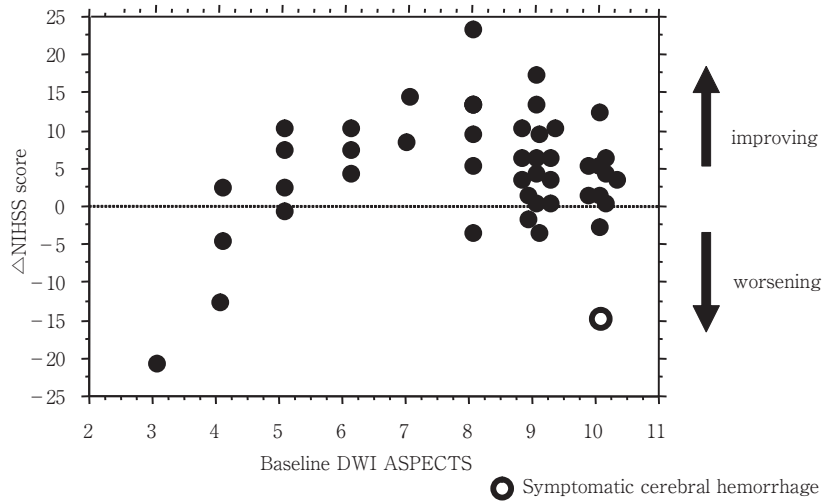


Fig. 6 Baseline DWI ASPECTS value and Δ NIHSS, defined as the NIHSS score 7 days after t-PA thrombolysis minus the baseline NIHSS score. The correlation was not significant ($P = 0.9781$).

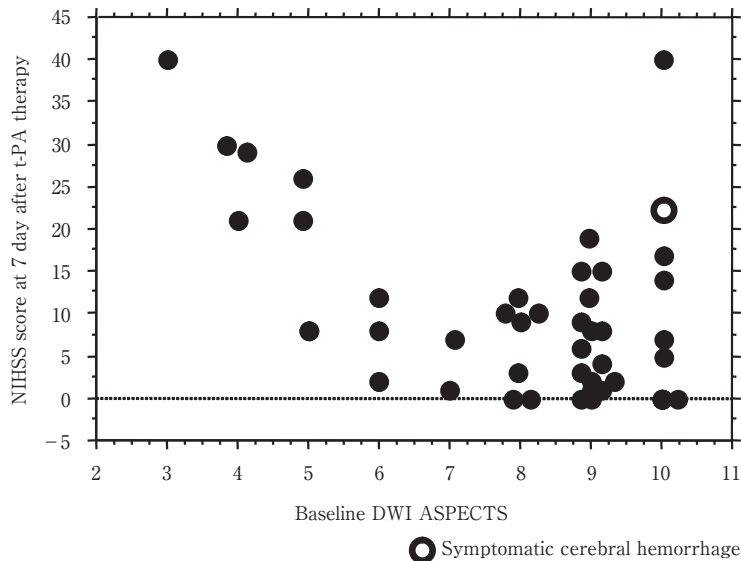


Fig. 7 Baseline DWI ASPECTS value and the NIHSS score 7 days after t-PA thrombolysis. Baseline DWI ASPECTS was correlated with the NIHSS score 7 days after t-PA ($r = -0.48, P = 0.0021$).

帰を改善させると報告されている^{20)~30)}. 当院の46症例で解析してみると、投与直後に再開通がみられた症例20例中、rt-PA投与直後に5例(25.0%)がdramatic recoveryとなった。(Fig. 4). しかし、再開通がみられなかった26例では、dramatic recoveryは0例(0%)であった($P=0.03$). 1日目の転帰は、投与直後に再開通がみられた20症例とみられなかった26症例では、著効(30.0% vs. 7.7%), 改善(40.0% vs. 23.1%), 増悪(0% vs. 15.4%)であった。7日目では、著効(70.0% vs. 19.2%), 改善(15.0% vs. 23.1%), 増悪(5.0% vs. 26.9%)であった。以上より、rt-PA投与直後の再開通現象が患者の転帰を改善させた。このことは、これまでの報告と同様であった。Table 2に、再開通例と非再開通例の患者背景を示す。心房細動の存在は、非再開通現象例に多くみられた(39% vs. 74%, $p=0.032$)。この理由として、血栓の大きさ、硬さ、

新鮮さなどが、関与しているのではないかと推測している³¹⁾。

5. DWI の意義

日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会¹⁹⁾より CT にて広汎な早期虚血変化と正中構造偏位がみられるばあいは、rt-PA 投与の投与の禁忌とされている。しかしながら、DWI に関する t-PA 投与適応基準の記載は少ない。Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS)³²⁾では、MCA 領域の 1/3 以上は除外基準となっている。

そこで、当院の内頸動脈系閉塞患者を、rt-PA 投与前の MRI 所見を ASPECTS (DWI-ASPECTS)³³⁾³⁴⁾にて評価し、rt-PA 投与前の DWI-ASPECTS と NIHSS スコアと 1 週間後の NIHSS スコアとの関係についてしらべた。DWI-ASPECTS は、score が 10 点満点で、虚血性変化がみられる部位を減点し点数が小さいほど虚血範囲が大きいことを示す (Fig. 5)。1 週間後の NIHSS スコアと baseline DWI-ASPECTS との関係は、DWI-ASPECTS が 5 点以下では、著効例が 8 例中 1 例であるが、DWI-ASPECTS が 6 点以上では 34 例中 17 例 ($p = 0.0538$) にみられた。増悪は、DWI-ASPECTS が 5 点以下では 8 例中 3 例にみられたが、DWI-ASPECTS が 6 以上では 34 例中 4 例 ($p = 0.0789$) のみであった (Fig. 6)。転帰が不良例は、DWI-ASPECTS が 5 点以下では 8 例中 6 例であったが、DWI-ASPECTS が 6 点以上では 41 例中 2 例であった ($p < 0.0001$) (Fig. 7)³⁵⁾。以上より rt-PA 投与前の DWI-ASPECTS が 5 点以下のばあいは、rt-PA の効果はあまり期待できないと考えられる。

終わりに

本邦において rt-PA 静注療法が認可され約 2 年が経過した。rt-PA 静注療法が認可されたことにより、これまであまり問題にされなかった我が国における脳卒中診療の問題点がクローズアップされてきている。救急体制の問題、脳卒中専門医師数の問題、地域格差など、多くの課題が残されている。これらの問題を解決するためには、行政を巻き込んだ早急な改革が必要であろう。本邦においても、一人でも多くの脳梗塞の患者に rt-PA 治療ができる医療体制を構築することが急務である。

文 献

- 1) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 932—936
- 2) Jungreis CA, Wechsler LR, Horton JA: Intracranial thrombolysis via a catheter embedded in the clot. *Stroke* 1989; 20: 1578—1580
- 3) Zivin JA, Lyden PD, DeGirolami U, et al: Tissue plasminogen activator. Reduction of neurologic damage after experimental embolic stroke. *Arch Neurol* 1988; 45: 387—391
- 4) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H, for the Japanese

Thrombolysis Study Group: Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1993; 3: 269—272

- 5) Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992; 42: 976—982
- 6) Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, et al: Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632—640
- 7) del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al: Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78—86
- 8) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581—1587
- 9) 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
- 10) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810—1815
- 11) 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
- 12) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245—1251
- 13) Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C: Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 350: 607—614
- 14) 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
- 15) 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

- 16) Hill MD, Buchan AM: Methodology for the Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES). CASES Investigators. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 232—238
- 17) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos 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
- 18) Kimura K, Inoue T, Iguchi Y, et al: Kurashiki prehospital stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 189—191
- 19) 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. *脳卒中* 2005 ; 27 : 327—353
- 20) Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al: Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006; 37: 852—858
- 21) Fessler AJ, Alberts MJ: Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. *Neurology* 2000; 54: 1010
- 22) Gerber O, Heyer EJ, Vieux U: Painless dissections of the aorta presenting as acute neurologic syndromes. *Stroke* 1986; 17: 644—647
- 23) 木村和美, 橋本洋一郎, 堂坂朗弘ら : 頸部血管エコー検査にて診断し得た胸部解離性大動脈瘤に伴う総頸動脈解離性動脈瘤の1例. *臨床神経* 1996 ; 36 : 348—351
- 24) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170—2178
- 25) 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—429
- 26) Delgado-Mederos R, Rovira A, Alvarez-Sabin J, et al: Speed of tPA-induced clot lysis predicts DWI lesion evolution in acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 955—960
- 27) Kim YS, Garami Z, Mikulik R, et al: Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005; 36: 869—871
- 28) Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, et al: Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2004; 35: 151—156
- 29) Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al: Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1452—1456
- 30) Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, et al: Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007; 68: 39—44
- 31) Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, et al: Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2008; 267: 57—61
- 32) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66—73
- 33) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet* 2000; 355: 1670—1674
- 34) Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, et al: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1528—1533
- 35) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al: Large ischemic lesions on DWI done prior to IV t-PA thrombolysis predict a poor outcome in acute stroke patients. *Stroke in press*

Abstract**IV t-PA thrombolysis in acute stroke patients**

Kazumi Kimura, M.D.

Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

Intravenous administration of tissue plasminogen activator (t-PA) can improve clinical outcome in patients with acute ischemic stroke. In our country, use of t-PA for acute brain infarction within 3 hours of onset was approved by Japanese government from October, 2005. About 5,700 patients were treated with t-PA for these two years. Analysis of 2,484 patients (mean 70 years old, median NIHSS Score 15) showed that mRS 0-1 was 32%, the death was 20% and symptomatic brain hemorrhage was 5.2%. We had 63 patients (median 74 years old, median NIHSS score 14) treated with t-PA thrombolysis by November, 2007. Immediately after t-PA therapy 8 patients (12.7%) had dramatic recovery. On day 7 after t-PA therapy, excellent recovery was 49.2%, good recovery was 15.9%, and worsening was 12.7%. Within one hour after t-PA therapy, rate of recanalization for occluded arteries was 43.5%, which was strongly associated with excellent and good neurological recovery on day 7. Atrial fibrillation was an independent factor associated with no early recanalization. When we evaluated baseline DWI findings before t-PA infusion using DWI-ASPECTS and NIHSS score at day 7 after rt-PA therapy, bad outcome was seen more frequently in patients with an DWI ASPECTS ≤ 5 (6 of 8 patients) than in patients with an DWI ASPECTS > 5 (2 of 41 patients; $P < 0.0001$). Patients with an ASPECTS-DWI > 5 should be considered eligible for t-PA therapy.

(Clin Neurol, 48: 311—320, 2008)

Key words: t-PA, thrombolysis, acute stroke, outcome, DWI
