

急性期脳梗塞に対して適切な再灌流療法を促進するための画像診断

古賀 政利^{1)*} 井上 学¹⁾²⁾ 田中 寛大²⁾ 佐藤 徹³⁾ 福田 哲也⁴⁾
 猪原 匡史⁵⁾ 板橋 亮⁶⁾ 工藤 與亮⁷⁾ 山上 宏⁸⁾ 豊田 一則¹⁾

要旨：急性期脳梗塞に対する迅速な再灌流療法を実現するためには適切な画像診断が必須である。再灌流療法のさらなる普及と均質化のためには、脳卒中診療の専門施設のみならず非専門施設も含めたすべての医療従事者による脳梗塞の適切な画像診断を行うための医療環境の整備が重要な課題である。わが国の特徴として画像診断装置であるCTやMRIが多くの医療施設に備わっている。脳卒中診療を行っていない医療施設でも一定の確率で院内発症脳卒中への対応が必要となる。再灌流療法の有効性を示した臨床試験、主要な脳卒中のガイドライン、わが国の画像診断の現状から、適切な再灌流療法を行うための画像診断において推奨すべき事項をレビューする。
 (臨床神経 2021;61:517-521)

Key words：コンピュータ断層撮影，核磁気共鳴画像法，頸部血管エコー，灌流画像，多職種連携診療

はじめに

急性期脳梗塞の転帰改善に繋がる再灌流療法が一般的な治療となった。脳梗塞発症から静注血栓溶解療法や機械的血栓回収療法による再灌流療法までの時間が短いほどその治療効果が期待出来る。脳梗塞の診断には画像診断が必須であるが、わが国では迅速な再灌流療法に繋げるための画像診断指針がない。米国の急性期脳梗塞に関するガイドラインでは、迅速な画像診断を促す推奨内容が明記されている¹⁾²⁾。再灌流療法は発症からの時間が治療の適応基準であったが、2018年以降これまでの制限時間を超えても自動解析装置などを使用した画像診断で対象を選択する再灌流療法が有効であることが証明された^{3)~6)}。近年発展した再灌流療法を適切に行うために、わが国の医療環境を考慮して脳梗塞患者を診療する可能性がある全ての医療施設に対して急性期脳梗塞の画像診断で推奨すべき事項をレビューする。

急性期脳梗塞を迅速に診断するための取り組みで推奨すべき事項

脳梗塞は治療可能な緊急疾患であり迅速な専門医療機関への受診が強く推奨されている。急性期脳梗塞疑いの救急搬送患者に対してヘルシンキでは迅速に診断する取り組みで来院から治療までの時間20分以内を実現した⁷⁾。メルボルンとクライストチャーチでも同様の取り組みが成功した⁸⁾⁹⁾。わが国でも来院から15分で静注血栓溶解療法開始を実現している施設がある¹⁰⁾。これらの取り組みから、救急搬送依頼を受けた時点から画像診断の準備を開始すること、利用可能な画像診断装置(CTやMRI装置)で医師(脳神経内科、脳神経外科、放射線科、救急医など)、看護師、放射線技師、事務部門など多職種が連携して診療すること、事前に画像診断モダリティ選択、画像シークエンス選択など各施設の特性に合わせた脳卒中画像診断プロトコルを準備することを推奨すべきである。救急隊から脳梗塞疑い患者の連絡が事前に入った時点で、事前患者番号(ID)確認または発行、事前画像診断検査オーダー、画像診断室への事前通知を行う。急性期脳梗塞を画像診断するための院内連携体制を構築する。脳卒中画像診

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター脳血管内科〔〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1〕

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科

²⁾ 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科

³⁾ 国立循環器病研究センター脳神経外科

⁴⁾ 国立循環器病研究センター放射線部

⁵⁾ 国立循環器病研究センター脳神経内科

⁶⁾ 岩手医科大学内科学講座脳神経内科・老年科分野

⁷⁾ 北海道大学大学院医学研究院画像診断学教室

⁸⁾ 国立病院機構大阪医療センター脳卒中内科

(Received February 10, 2021; Accepted March 12, 2021; Published online in J-STAGE on July 17, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001603

断プロトコルは、救急車で来院のみではなく、救急車以外での来院に対しても対応可能な内容とし、定期的に見直し改善する。

急性期脳梗塞疑いの救急搬送患者が来院したら、必要最低限の画像診断で再灌流療法の適応を決定し、再灌流療法を開始する¹¹⁾。診療の質の評価を行うために来院から画像診断までの時間 (door to imaging time, 以下 DTI と略記) 情報を収集することが重要である。緊急で頭頸部血管の評価および再灌流療法が出来ない施設は、事前にこれらの評価や治療が可能な施設との間で連携し、患者の緊急転送に関するプロトコルを作成する。院内発症患者を迅速に画像診断するために、院内医療従事者への教育を行い、施設の特性に合わせた院内発症脳卒中画像診断プロトコルを事前に決定する。ヘルシンキの取り組みでは、救急搬送時の CT 室への直接搬送が採用されており、施設の特性に応じて、緊急搬送時の CT 室 (画像診断室) への直接搬入を考慮することが妥当かもしれない。

急性期脳梗塞疑いを診療する全ての施設に推奨すべき事項

急性期再灌流療法の確立に貢献した臨床試験で実際に使用された画像診断と主要なガイドラインの推奨内容を参考にした¹¹⁾。2019 年にアップデートされた 2018 年の米国脳卒中協会ガイドラインは、再灌流の可能性がある脳梗塞疑いの患者に対して可及的速やかに画像診断を行うよう推奨している (2018 年は DTI の 20 分以内が推奨されている)¹¹⁾。米国の医療環境において来院後 20 分以内の画像診断が達成可能であり、わが国の実態を調べたアンケート調査では DTI20 分以内が 62% を占めていた¹¹⁾。わが国の機械的血栓回収療法に関する全国調査では DTI は平均 30 分であった¹³⁾。わが国の医療環境でも可及的速やか (DTI 20 分以内を目標) な画像診断の推奨が妥当かもしれない。

わが国の rt-PA 療法の適正治療指針 (第三版) では、必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しないことが推奨されている¹⁴⁾。2018 年以降の諸外国のガイドラインは単純 CT で初期評価を推奨しているが¹¹⁾、適正治療指針 (第三版) では単純 CT あるいは MRI が推奨されている¹⁴⁾。CT と MRI のいずれを救急現場での画像診断に選択すべきか議論されてきたが、MRI 装置が普及しているわが国の医療環境では各診療施設における利用可能性、日常診療での慣れなどを考慮して迅速に撮像出来る画像診断を選択すべきであろう。CT の最大のメリットは短時間で頭蓋内出血を除外出来ることであり¹⁵⁾、デメリットは早期虚血性変化の判定が必ずしも容易ではないことである¹⁶⁾。一方で、MRI の最大のメリットは早期虚血性変化の判定が容易であることであり¹⁷⁾、主なデメリットは体内金属・デバイスのチェックが必要であること、CT よりも撮像時間を要することである。よって、CT または MRI のうち迅速に利用可能な画像診断で評価する。急性期脳梗塞患者では脳主幹動脈病変の評価が必須であり、単純 CT から CTA または DWI・T₂* から MRA 評価を選択することで、単一モダリティでの検査が患者移動を極力なくし、スムーズ

な流れで画像診断を行うことが出来る。単純 CT と臨床症候のみでは脳梗塞の診断が困難な場合には MRI の追加が妥当である。脳梗塞の診断に苦慮する症例以外は、rt-PA 療法前に CT と MRI 両方での画像診断は行わない。

可及的速やかに頸部血管エコー、CTA または MRA のいずれかで頸動脈の評価を行う。機械的血栓回収療法を企図する前に頸動脈の評価を行うことが妥当かもしれない¹⁾。頸部血管エコーは、頸動脈狭窄や閉塞の有無、椎骨動脈径、血管の蛇行などを迅速に測定可能であり、機械的血栓回収療法手技のプランを立てる際に有用となる可能性がある。また Stanford A 型大動脈解離に合併する脳梗塞では総頸動脈への解離波及の評価に有用である。十分な経験がある検査者が評価しない場合の検査結果の信頼性が必ずしも高くないが、内頸動脈閉塞の診断精度が高い。緊急外来で頸部血管エコーにより内頸動脈閉塞を診断することで早期治療につながる可能性がある (UMIN 試験 ID: UMIN000025032; ClinicalTrials.gov identifier: NCT02989376)。頸部血管エコーにより病側と同側の頸部内頸動脈狭窄を診断出来れば、アテローム血栓性脳梗塞の可能性が高まり、より適切な治療につながる。頸部血管エコーは十分な経験がある検査者による評価が望ましい。治療開始までの時間が遅れないよう注意を払う。頸部血管エコーを実施することで、再灌流療法までの時間が延長することは避けなければならない。

転送する場合、転送先までの時間を考慮し、迅速に必要な書類・画像検査などを CD/DVD に電子データ化して情報を転送する。電子データ資料作成に時間を浪費しないように注意が必要である。

再灌流療法が迅速に行えない施設に推奨すべき事項

脳卒中を診療していない医療施設に急性期脳卒中患者が救急受診することは少ないが、自主来院や院内発症などで診療する機会がある。このような施設では頭部画像診断の経験が不足している可能性があるため、脳卒中を疑う場合に迅速な画像診断として単純 CT (または MRI) を撮像して初期診断を行うことを原則とするが、脳卒中の診療が可能な施設と連携して、迅速に診断や治療目的で転送出来るようなプロトコルを作成することが望まれる。再灌流療法の可能性があれば迅速かつ必要最低限の画像診断で連携施設に速やかに転送する。迅速に画像検査が出来ない場合は、連携施設と相談した上で画像診断を行わず速やかに転送する。来院から転送のための搬出までの時間 (door-in-door-out time) 60 分以内を目標とする¹⁹⁾。

静注血栓溶解療法を行い、機械的血栓回収療法を行わない施設に推奨すべき事項

機械的血栓回収療法を行わない施設でも、CT (または MRI) 後に静注血栓溶解療法の適応を速やかに判断し血栓溶解薬の投与を開始することが重要である。機械的血栓回収療法

法の可能性があれば、速やかに連携施設に転送する。機械的血栓回収療法の可能性のある症例をいかに評価して治療可能な施設に転送するかが最大のポイントとなる。常日頃から機械的血栓回収療法可能な施設と連携体制を構築しておく。血管評価と脳灌流異常評価をどのように行うかを事前に決定し、多職種で情報共有しておくことが重要である。発症からの時間、CTA や MRA の利用可能性、および CT や MRI による灌流画像の利用可能性を考慮して転送先の機械的血栓回収療法までの時間が遅れないように最大限の注意を払う。転送に関しては十分な臨床データがないが、発症 6 時間以内の脳主幹動脈閉塞では、転送前にさらなる追加の画像診断で時間を浪費しない。発症 6 時間超での脳主幹動脈閉塞では CT または MRI による虚血コアや脳灌流評価が速やかに可能な場合は行ったうえで適応があれば転送することを考慮することが妥当かもしれない。

最終健常確認時刻から 4.5 時間を超える場合でも、MRI で DWI-FLAIR ミスマッチ(すなわち DWI の虚血性変化が FLAIR で明らかでない所見)を評価して静注血栓溶解療法の適応判定を行うことを考慮する¹⁾⁵⁾¹⁴⁾²⁰⁾。MRI 検査が出来ない施設は、DWI-FLAIR ミスマッチを評価するために連携施設への転送を検討してもよい。

機械的血栓回収療法を行う施設に推奨すべき事項

機械的血栓回収療法の可能性があれば、CTA もしくは MRA による非侵襲的血管評価を速やかに行う^{1)2)21)~25)}。発症 6 時間以内では単純 CT と CTA、もしくは MRI と MRA を用いて機械的血栓回収療法の適応を決定する^{1)2)21)~25)}。発症 6 時間以内の症例に対する機械的血栓回収療法の適応決定のために脳灌流画像による虚血コア体積および低灌流領域評価が有用かは不明である。また遠位閉塞例や NIHSS スコア <6 の軽症例における機械的血栓回収療法の有効性²⁶⁾、または治療適応の判断に脳灌流画像による虚血コア体積および低灌流領域評価が有用である可能性があるが、十分なエビデンスはない。

発症 6~24 時間における機械的血栓回収療法の適応決定には、自動解析ソフトによる虚血コアと NIHSS の評価、もしくは自動解析ソフトによる虚血コアと灌流異常ミスマッチ評価が強く推奨されているが^{1)~4)}、わが国では脳灌流画像評価と自動解析ソフトそのものが普及していない¹²⁾。最終健常確認時刻から 6~16 時間では、頭部 CT 灌流画像または MRI 拡散強調画像における虚血コア体積 (MRI 拡散強調画像 ASPECTS7 点以上) と、神経症候あるいは灌流画像での灌流遅延領域とのミスマッチにより機械的血栓回収療法の適応を決定する³⁾⁴⁾²⁷⁾。最終健常確認時刻から 16~24 時間では虚血コア体積と神経症候のミスマッチにより機械的血栓回収療法の適応を決定する³⁾⁴⁾²⁷⁾。なお、経皮経管の脳血栓回収用機器の適正使用指針では、「機械的血栓回収療法の適応決定において、灌流画像の撮影に時間を要さない場合には、虚血コア体積および低灌流領域を迅速に計測可能な自動画像解析ソフトウェアを用いてもよい」と記載され、ソフトの普及していな

い現状を考慮した推奨となっている²⁷⁾。最終健常確認時刻から 4.5 時間を超える場合でも、機械的血栓回収療法の適応に関わらず MRI で評価して DWI-FLAIR ミスマッチ(すなわち DWI の虚血性変化が FLAIR で明らかでない所見)を評価して静注血栓溶解療法の適応判定を行うことを考慮する¹⁾⁵⁾¹⁴⁾²⁰⁾。

他院からの転送例で虚血コア拡大が予測されるため前医の初回画像情報を基に治療適応を決定することが、不適切な場合が想定される。今後の研究が必要であるが、前医での初回画像検査から転送先施設到着まで時間が経過している場合(例えば 60 分以上)、再度の画像診断実施を考慮する。

おわりに

急性期脳梗塞の迅速な再灌流療法に繋げるための推奨事項をレビューした。脳卒中の専門性に関わらず脳卒中の疑いがある患者診療に役立つよう作成し、脳卒中を専門的に診療していない医療施設に自主来院する患者や院内発症脳梗塞患者への対応も言及した。わが国の特徴も踏まえて MRI による評価を積極的に取り入れている。転送例の適切な画像診断に関する知見が乏しく、今後のデータ集積が期待される。2020 年の COVID-19 感染拡大の状況をふまえ、医療施設は感染予防対策と画像診断迅速性のバランスを考慮する必要がある。脳卒中学会は 2020 年 4 月に COVID-19 対応脳卒中プロトコルを発表した²⁸⁾。この中では MRI よりも CT による画像診断を優先することが示されおり、各施設の状況を踏まえた画像診断の参考になる。今回のレビューした推奨事項がわが国の脳卒中治療ガイドラインなどに反映され、少しでも多くの脳梗塞患者が有効かつ安全な再灌流療法を受けるようになることを期待する。

謝辞：本研究は、AMED の課題番号 19ek0210109h0002 の支援を受けた。本研究班に参加した福岡県済生会福岡総合病院脳神経内科の園田和隆医師、国立循環器病研究センター脳血管内科塩澤真之医師、池之内初医師、岡田敬史医師からも意見を収集した。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

山上 宏：講演料：ストライカー、バイエル、第一三共、研究費・助成金などの総額：プリストルマイヤーズ・スクイブ

○開示すべき COI 状態がない者

古賀 政利、井上 学、田中 寛大、佐藤 徹、福田 哲也、猪原 匡史、板橋 亮、工藤 興亮、豊田 一則

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
- 2) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines

- for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
- 3) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
 - 4) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
 - 5) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622.
 - 6) Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-1803.
 - 7) Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:306-313.
 - 8) Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013;81:1071-1076.
 - 9) Wu TY, Coleman E, Wright SL, et al. Helsinki stroke model is transferrable with “real-world” resources and reduced stroke thrombolysis delay to 34 min in christchurch. *Front Neurol* 2018;9:290.
 - 10) Itabashi R, Shigehatake Y, Yazawa Y, et al. Phased changes in strategies can reduce delay of intravenous thrombolysis administration to 15min. *J Neurol Sci* 2019;403:59-64.
 - 11) 古賀政利, 井上 学, 園田和隆ら. 急性期脳梗塞診療における画像診断: 適切な再灌流療法を行うために. *脳卒中* 2020; 42:495-501.
 - 12) 岡田敬史, 井上 学, 山上 宏ら. 急性期脳梗塞における画像診断の現状—全国アンケート調査—. *脳卒中* 2020;42: 502-508.
 - 13) 高木俊範, 吉村紳一, 坂井信幸ら. 全国の報告 全国調査の結果: RESCUE-Japan Project 2016. *脳血管内治療* 2019;4:2-6.
 - 14) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会/静注血栓溶解療法指針改定部会. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 2019 年 3 月. *脳卒中* 2019;41:205-246.
 - 15) Lee JS, Demchuk AM. Choosing a hyperacute stroke imaging protocol for proper patient selection and time efficient endovascular treatment: lessons from recent trials. *J Stroke* 2015;17:221-228.
 - 16) Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, et al. Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 452-458.
 - 17) Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
 - 18) Hwang DY, Silva GS, Furie KL, et al. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *J Emerg Med* 2012;42:559-565.
 - 19) Choi PMC, Tsoi AH, Pope AL, et al. Door-in-door-out time of 60 minutes for stroke with emergent large vessel occlusion at a primary stroke center. *Stroke* 2019;50:2829-2834.
 - 20) Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019;4:307-317.
 - 21) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
 - 22) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
 - 23) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
 - 24) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
 - 25) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
 - 26) Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? *Stroke* 2018;49:2398-2405.
 - 27) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会. 経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第 4 版. *脳卒中* 2020;42:281-313.
 - 28) 日本脳卒中学会. COVID-19 対応 脳卒中プロトコル. *脳卒中* 2020;42:315-343.

Abstract**Cerebrovascular imaging to facilitate stroke reperfusion therapy in Japan**

Masatoshi Koga, M.D., Ph.D.¹⁾, Manabu Inoue, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Kanta Tanaka, M.D., Ph.D.²⁾, Tetsu Satow, M.D., Ph.D.³⁾,
Tetsuya Fukuda, M.D., Ph.D.⁴⁾, Masafumi Ihara, M.D., Ph.D.⁵⁾, Ryo Itabashi, M.D., Ph.D.⁶⁾,
Kohsuke Kudo, M.D., Ph.D.⁷⁾, Hiroshi Yamagami, M.D., Ph.D.⁸⁾ and Kazunori Toyoda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾ Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

³⁾ Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

⁴⁾ Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

⁵⁾ Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

⁶⁾ Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

⁷⁾ Department of Diagnostic Imaging, Hokkaido University Graduate School of Medicine

⁸⁾ Department of Stroke Neurology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Imaging diagnosis is essential to perform appropriate reperfusion therapy for acute ischemic stroke. To equally perform reperfusion therapy all over in Japan, it is important to properly facilitate acute imaging evaluation for stroke suspected patients by medical staff not only in stroke-specialized hospitals but also in non-stroke-specialized hospitals. It is unique that CT and MRI are available in most of Japanese hospitals. Even in non-stroke-specialized hospitals, inpatients may suffer from in-hospital stroke. We review statements and recommendation items for a diagnostic imaging to appropriately perform reperfusion therapy based on major clinical trials, stroke guidelines and the current status of acute stroke imaging in Japan.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:517-521)

Key words: CT, MRI, carotid ultrasonography, perfusion imaging, local medical cooperation
