

rt-PA（アルテプラゼ）静注療法 適正治療指針

2005年10月

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

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) 静注療法指針部会メンバー

部会長：山口武典

指針案作成委員：高田達郎, 峰松一夫, 森 悦朗, 中川原譲二

指針案査読委員：篠原幸人, 桐野高明, 内山真一郎, 松本昌泰,
棚橋紀夫, 奥寺利男

目次

はじめに	330
適正治療指針のまとめ	331
I rt-PA静注療法のエビデンス	335
1. 主な大規模臨床試験（海外，国内）	335
2. エビデンスのまとめと解釈	337
II アルテプラゼ静注療法に必要な知識	337
1. 脳卒中診療体制の整備	337
2. 脳卒中評価スケール	337
3. 画像診断	340
a. 単純CTスキャン	340
b. MRI	341
c. 脳血管評価	342
III アルテプラゼ静注療法の実際	342
1. 第1段階（来院まで）	342
2. 第2段階（病歴，診察，臨床検査）	343
3. 第3段階（画像診断）	343
4. 適応の判定	344
5. 慎重投与例への対応	344
6. インフォームド・コンセント	344
7. 投与開始	347
8. アルテプラゼ静注療法後の管理	347
9. 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	349
IV その他の事項	349
1. 他のrt-PA製剤について	349
2. 局所線溶療法の位置づけ	349
3. アルテプラゼ静注・局所動注併用療法	351
参考文献	351

はじめに

米国NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 主導によって行われた臨床試験の成績に基づいて [1], 1996年, 遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) であるアルテプラゼ (alteplase) の静脈内投与は, 急性期脳梗塞の治療法として米国食品医薬局によって認可された。その後, カナダ, ドイツ, 続いてEU諸国でも一定の条件付で認可されていることは周知の通りである [2-10]。

2004年, わが国でも独自の用量と方法による臨床試験 (Japan Alteplase Clinical Trial, J-ACT) が終了し [11,12], その結果を踏まえて脳梗塞への適応拡大が2005年10月に認可された。日本脳卒中学会では, 本治療法が安全かつ広く実施されることを目指して, 「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 (2005年10月)」を作成した。作成に当たっては, 臨床現場で求められる事項を重視し, より実践的な内容になるよう配慮したつもりである。本適正治療指針作成にあたって, 文献ないし意見のエビデンスレベル, 治療リコメンデーション (推奨) のグレードの分類は, 「脳卒中治療適正治療指針2004」 [13] で用いられたものを踏襲した (表1)。

アルテプラゼ静注療法を考慮するに当たっては, ①対象は発症3時間以内の全ての臨床カテゴリー (アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞, 心原性脳塞栓症) の脳梗塞であること, ②使用薬剤はアルテプラゼに限られること (他のt-PA製剤は認可されていない), ③その用量は欧米諸国と異なり0.6mg/kg (34.8万国際単位/kg) であること, ④方法は静脈内投与 (10%ボラス, 残量を1時間かけて静注) であること, ⑤血栓溶解薬は諸刃の剣であり, 使用基準を遵守しない場合, 症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大することなどを十分に銘記し, 適正治療指針を熟読した上で実施していただきたい。

なお, 超選択的動脈内血栓溶解療法 (局所線溶療法) の有用性については, ごく簡単に現状を述べるに止め, また椎骨脳底動脈系梗塞の治療許容時間の問題など, 科学的根拠に乏しい事項については記載しなかった。

表1. エビデンスレベルおよび推奨グレード (文献13より)

レベル Ia	無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) のメタアナリシス
レベル Ib	少なくとも一つ以上のRCT
レベルIIa	良くデザインされた非ランダム化比較研究
レベルIIb	良くデザインされた準実験的研究
レベルIII	良くデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
レベル IV	専門家の報告・意見・経験
<hr/>	
グレード A	行うよう強く勧められる
グレード B	行うよう勧められる
グレードC1	行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がない
グレードC2	科学的根拠がないので, <u>勧められない</u>
グレード D	<u>行わないよう</u> に勧められる

適正治療指針のまとめ

1. アルテプラゼ静注療法に関するエビデンス

- 1) 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ静注療法により、3ヵ月後の転帰良好例は有意に増加する（レベルIa）。
- 2) 症候性頭蓋内出血の頻度は3～10倍増加する（レベルIa）。
- 3) 症候性頭蓋内出血及び死亡はプロトコル違反と関連する（レベルIIa）。
- 4) 日本人におけるアルテプラゼ投与量0.6mg/kg（34.8万国際単位/kg）により、欧米人における0.9 mg/kgに相当する有効性、安全性が得られる（レベルIIa）。

2. 必要な知識

- 1) 脳卒中診療体制の整備：以下の日本脳卒中学会の提唱する施設基準を満足する施設で治療を実施することが望ましい。（表2）
 - ① 画像診断（CT, MRI）が24時間可能。
 - ② 十分な人員と設備（stroke care unitまたはそれに準ずるもの）を有する。
 - ③ 脳外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること。
 - ④ 治療実施担当医が日本脳卒中学会の承認する講習会を受講していること。急性期脳梗塞の診療実績が十分（発症24時間以内の急性期脳梗塞を年間50例程度以上診療している）である場合、本薬使用前の講習会の受講を必須とはしないが、できるだけ早期に講習会を受講することが勧められる。
- 2) 脳卒中評価スケール：脳卒中評価スケール NIH stroke scale（NIHSS）などを用いた客観的な評価を行うこと。
- 3) 画像診断：CTもしくはMRIを実施し、頭蓋内出血を必ず除外すること。ただし画像診断による投与開始時間の遅れは、極力避けなければならない。
 - ① 単純CTスキャン：中大脳動脈（middle cerebral artery, MCA）領域の1/3以上のearly CT signsの存在は症候性頭蓋内出血と関連することが示唆されている。その存在は、アルテプラゼ静注療法の絶対的禁忌とはならないが、慎重な対応が必要である。
 - ② MRI：拡散強調画像（diffusion weighted image, DWI）は急性期虚血病変の描出力に優れ、灌流強調画像（perfusion weighted image, PWI）はペナングラ判定に利用される。MRIは微小出血の検出に優れる。ただし、アルテプラゼ静注療法におけるこれら診断法の役割は未確定である。
 - ③ 脳血管評価：アルテプラゼ静注療法における脳血管評価の役割は未確定である。

3. アルテプラゼ静注療法の実際

- 1) 第1段階（来院まで）
 - ① 第1報を受けた時に、発症時刻に関する出来るだけ正確な情報を入手すること。
 - ② 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする。
- 2) 第2段階（病歴、診察、臨床検査）
 - ① 脳卒中以外の疾患の鑑別。
 - ② NIHSSなどの脳卒中評価スケールを用いた評価。
 - ③ 出血に関連する事項の評価。
- 3) 第3段階（画像診断）
 - ① 単純CTスキャン（あるいはMRI）による他疾患や頭蓋内出血の除外。十分な経験を有する医師によるearly CT signsの有無の評価を迅速に実施する。
 - ② 脳血管評価は必須ではない。

- ③ 必要最低限で済ませ、時間を浪費しない。
- 4) 適応の判定：患者を、適応例、慎重投与例、非適応（禁忌）例に分ける。添付文書及びチェックリスト（表3）を参照。
- 5) 慎重投与例への対応：75歳以上の高齢者、NIHSSスコア23以上またはJCS100以上の重症例、治療前の血圧高値や高血糖がある症例などでは、適応を慎重に検討すべきである。（表3）

慎重投与とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な予後も必ずしも期待できない場合を意味する。このような症例では、本人または家族に通常症例以上に本治療の意味と危険性に関する十分な説明を行うこと。これにより、本人または家族の同意が得られ、かつ治療実施担当医が今までの自らの経験その他から本症例に対し本治療を行う意義が、行わないよりも勝っていると判断した場合に限り治療実施が可能であろう。

- 6) インフォームド・コンセント：治療により予想される利益、不利益を十分に説明し同意を得た上で実施する。
- 7) 投与開始：アルテプラゼ0.6mg/kg（34.8万国際単位/kg）の10%をボラス投与し（1～2分かけて）、残りを1時間で静注する。シリンジポンプや輸液ポンプの使用が推奨される。
- 8) 投与後の管理：治療後少なくとも数日間はSCUないしそれに準じた病棟での管理が推奨される。特に、高血圧コントロール、治療後24時間以内の抗血栓療法への制限が重要。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外科的処置（開頭血腫除去術など）を実施する。

4. その他の事項

- 1) アルテプラゼ以外のrt-PA製剤の脳梗塞への適応は承認されておらず、一般診療としての使用は慎むべきである。
- 2) アルテプラゼ静注療法の適応となる患者に対して、その実施を妨げるような診断検査や他の治療法は避けなければならない。
- 3) 発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症に対する局所線溶療法の有効性が示唆されている。しかしながら、たとえアルテプラゼを使用するにしても、アルテプラゼ静注療法の適応症例に対する局所線溶療法は臨床試験としてのみ実施すべきであり、一般診療としてこれを行うべきではない。
- 4) アルテプラゼ静注と局所動注による併用療法の有効性は明らかにされていない。この治療は、臨床試験としてのみ実施すべきである。

表2. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会が提案するrt-PA静注療法の施設基準

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ストローク・チーム）及び設備（SCUまたはそれに準ずる設備）を有すること
 3. 脳外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること
 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）
-

表3. アルテプラゼ静注療法のチェックリスト

確認事項

発症時刻(最終未発症確認時刻) _____	<input type="checkbox"/>
治療開始(予定)時刻 _____ (≦3時間)	<input type="checkbox"/>
症状の急速な改善がない	<input type="checkbox"/>
軽症(失調, 感覚障害, 構音障害, 軽度の麻痺のみを呈する) <u>ではない</u>	<input type="checkbox"/>

禁忌

あり なし

既往歴

頭蓋内出血既往	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3ヵ月以内の脳梗塞(TIAは含まない)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3ヵ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27日以内の消化管あるいは尿路出血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
治療薬の過敏症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

臨床所見

痙攣	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
くも膜下出血(疑)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
出血の合併(頭蓋内出血, 消化管出血, 尿路出血, 後腹膜出血, 喀血)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
頭蓋内腫瘍・脳動脈瘤・脳動静脈奇形・もやもや病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
収縮期血圧(適切な降圧療法後も185mmHg以上)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
拡張期血圧(適切な降圧療法後も110mmHg以上)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

血液所見

血糖異常(50mg/dl以下, 400mg/dl以上)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血小板100,000/mm ³ 以下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ワーファリン内服中, PT-INR1.7以上	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ヘパリン投与中, APTTの延長(前値の1.5倍以上または正常範囲を超える)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な肝障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性膵炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

画像所見

CTで広汎な早期虚血性変化	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CT/MRI上の圧排所見(正中構造偏位)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

慎重投与(適応の可否を慎重に検討する)

あり なし

既往歴

10日以内の生検・外傷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10日以内の分娩・流産	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3ヵ月以上経過した脳梗塞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
蛋白製剤アレルギー	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

臨床所見

年齢75歳以上	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NIHSSスコア23以上	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JCS100以上	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
活動性結核	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
月経期間中	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な腎障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
コントロール不良の糖尿病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感染性心内膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<注意事項>

1. 確認事項は完全に満足する必要がある。
2. 一項目でも「禁忌」に該当すれば実施しない。
3. 一項目でも「慎重投与」に該当すれば、適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合でも「リスクとベネフィット」を患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。

I rt-PA静注療法のエビデンス

1. 主な大規模臨床試験 (海外, 国内)

これまでのrt-PA静注療法の大規模臨床試験の結果を表4に示した。NINDS studyは、3時間以内の虚血性脳血管障害を対象としたアルテプラゼ静注療法 (0.9mg/kg) の臨床試験である。3カ月後の転帰良好例 (modified Rankin scale: mRSスコア0~1) は、アルテプラゼ群で有意に高率であった (偽薬群26%: アルテプラゼ群39%)。臨床病型による有効性に差はなかった[1]。発症6時間以内の虚血性脳血管障害に対する1.1mg/kgのアルテプラゼ静注療法の効果を検討したThe European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) では、対象全例の90日目の転帰には明らかな差はなかったが (intention-to-treat: ITT解析), プロトコル違反を除いた症例で検討すると (target population: TP解析), アルテプラゼの治療効果が示された。また、症候の回復時間と入院期間はアルテプラゼ群で短かったが、ITT解析における頭蓋内出血や30日目の死亡率はアルテプラゼ群で非常に高く、アルテプラゼ使用に際しては症例の厳密な選択を必要とすることが明らかになった[14]。この結果を踏まえて、投与量を0.9mg/kgに下げ、エントリー基準をより厳しくした再試験が実施された(ECASS II)。その結果、主要評価項目であるmRSスコア0~1においては有意差が認められなかった。事後解析ではmRS0~2の割合は偽薬群46.0%に対しアルテプラゼ群54.3%で転帰良好例が有

意に多かった。発症3時間以内と3~6時間での効果及び出血性合併症に差はなかった[15]。Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) では、NINDSのプロトコルに従い発症3~5時間でのアルテプラゼ静注療法の効果を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった[16]。

本邦では、発症6時間以内の脳塞栓症例を対象に、二重鎖のrt-PAであるデュテプラゼの偽薬対照群間比較試験が行われ、デュテプラゼ静注療法は中大脳動脈閉塞の再開通率を高め、1カ月後の神経学的転帰を改善することが示唆された。塊状出血の頻度に差は認められなかった[17]。また20MUと偽薬との多施設共同二重盲検群間比較試験でも同様の結果が示された[18]。これとは別に実施された20MUと30MUとの比較試験では、改善度に差はなかったが塊状出血は30MU群で多い傾向があった[19]。

J-ACTでは、発症より3時間以内に治療可能な103症例を対象とし、アルテプラゼ0.6mg/kg (34.8万国単位/kg) を静脈内投与した。用量およびごく一部の項目を除き、症例選択・除外基準はNINDS studyとほぼ同様であった。なお、アルテプラゼ0.6mg/kg (34.8万国単位/kg) はデュテプラゼ20MUに近い用量である。3カ月後の転帰良好 (mRS0~1) は37%、36時間以内の症候性頭蓋内出血は5.8%であった (表5) [11, 12]。この成績はNINDS studyの実薬群のそれとほぼ同程度と考えられた。

表4. rt-PA静注療法の主な臨床試験

	症例数	投与開始時間	用量	有効性	症候性頭蓋内出血発症頻度 (%)
Mori (1992) ¹⁷	31	≤6 hr	20/30MU (duteplase)	あり	10.5* ¹
JTSG (1993) ^{18, 19}	98	≤6 hr	20MU (duteplase)	一部あり	8.5* ¹
NINDS (1995) ¹	624	≤3 hr	0.9mg/kg (alteplase)	あり	6.4
ECASS (1995) ¹⁴	620	≤6 hr	1.1mg/kg (alteplase)	一部あり	19.8* ²
ECASS-II (1998) ¹⁵	800	≤6 hr	0.9mg/kg (alteplase)	一部あり	8.8
ATLANTIS (1999) ¹⁶	579	3~5 hr	0.9mg/kg (alteplase)	なし	7.2
J-ACT (2004) ^{11, 12}	103	≤3 hr	0.6mg/kg (alteplase)	あり* ³	5.8

*1; 塊状出血

*2; 症候性とは限らない脳実質内血腫

*3; 比較対照群のない試験であるが、予後良好の割合は海外の臨床試験と同程度

表5. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) の概要 (文献11, 12より)

1. GMK-527 (アルテプラゼ) の適応拡大承認審査申請を目的にした第Ⅲ相治験
2. 治験組織
 - 1) 治験依頼者: 協和発酵工業株式会社, 三菱ウェルファーマ株式会社 (医学専門家: 小林祥泰)
 - 5) 治験調整委員会: 山口武典, 端 和夫, 篠原幸人, 齋藤 勇
 - 6) プロトコール検討委員会: 峰松一夫, 森 悦朗, 中川原譲二
 - 4) 安全性評価委員会: 福内靖男, 桐野高明
 - 5) フィルム判定委員会: 戸村則昭, 伊藤康信
 - 6) 治験実施医療機関: 22施設
3. 治験デザイン: 前向き多施設共同単一用量オープン試験
4. 治験期間: 2002年4月~2003年9月
5. 用量および投与方法: 0.6mg/kg (34.8万国単位/kg) (最大60 mg) *, 10%をボラスで, 残りの90%を60分かけて静注投与する.
*用量設定根拠
 - ①過去にわが国で実施された他のrt-PA製剤 (duteplase) の治験において, 至適用量は20MIUであったと報告されている. これは体重60 kgに換算するとalteplase 0.57 mg/kgに相当する.
 - ②急性冠動脈閉塞に対するpatency rate 65~80%を達成できるalteplase至適用量は欧米では1.25 mg/kgであるが, 日本では0.5~0.75 mg/kgと報告されている.
6. 主要評価項目
 - 1) 有効性: 3ヵ月後のmodified Rankin Scale (m-RS) スコア0または1の転帰良好例の頻度
 - 2) 安全性: 治験薬投与開始36時間以内の症候性頭蓋内出血の頻度
 - 3) 評価基準: 2001年6月の時点までに報告された本療法の文献成績における各主要評価項目の値の加重平均 (%) と目標症例数100例での90%信頼区間を求めた. 有効性に関しては, その下限値の33.9%を下回らないこと, 安全性に関しては上限値の9.6%を超さないこととした.
 - 4) 参考: 得られた成績を, NINDS study (N Engl J Med 1995;333:1581-1587)の実薬群のデータと比較することとした.
7. 被験者選択基準
 - 1) 発症時刻が特定可能で, かつ発症から3時間以内に治験薬を投与開始できる20歳以上の急性虚血性脳血管障害患者
 - 2) 本人または代諾者から事前に文書による同意が得られた患者
8. 除外基準: 基本的にはNINDS studyに準じた. 下記は, NINDS studyと異なる部分
 - 1) 投与開始前のNIHSSスコア4点以下
 - 2) 投与開始前のJapan Coma Scale (JCS) 100以上
 - 3) 投与開始前の頭部CT検査で中大脳動脈領域の1/3を超す早期虚血性変化を伴うもの
 - 4) 発症3ヵ月以内に血栓溶解薬 (ウロキナーゼ, 他のt-PA製剤), オザグレール・ナトリウム, アルガトロバン, エグラポンを投与されたもの
9. 結果
 - 1) 103例が登録され, 全例に治験薬が投与された. Full Analysis Set (FAS) は103例, Safety Analysis Set (SAS)も103例, Per Protocol Set (PPS) は90例 (13例を除外) であった.
 - 2) 患者背景因子
平均年齢71歳 (標準偏差10歳), 女性38%, 投与前NIHSSスコア中央値15 (最小5~最大30), 心原性脳塞栓症78%, 収縮期血圧 (平均) 151mmHg, 拡張期血圧 (平均) 82mmHg, フィブリノーゲン値 (平均) 310 mg/dL, 血糖値 (平均) 141mg/dL, 発症から投薬までの時間 (平均) 151分. 心原性脳塞栓症の割合はNINDS study Part 2 実薬群の45%に比べ高かったが, 他の背景因子はNINDS study Part 2 実薬群とほぼ同じであった.
 - 3) 結果
 - ① 有効性: 3ヵ月後のmRSスコア37%と, あらかじめ設定した33.9%を上回った (NINDS実薬群の39%とほぼ同じ).
 - ② 安全性: 投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発生6例 (5.8%) と, あらかじめ設定した9.6%を下回った (NINDS実薬群の6.4%とほぼ同じ).
 - ③ 3ヵ月以内の死亡率は10%であった (NINDS実薬群の17%より低率).
10. 結論
虚血性脳血管障害発症3時間以内の日本人患者に対するアルテプラゼ0.6mg/kg (34.8万国単位/kg) の静注投与は, 欧米人で報告されているアルテプラゼ0.9mg/kgの静注投与と同程度の臨床的有効性ならびに安全性を有する

2. エビデンスのまとめと解釈

以上の臨床試験の結果より、アルテプラゼ静注療法における現在のエビデンス及びコンセンサスは以下のように要約できる。1) 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に有効性が証明されている（**レベルIa**），2) これは、アルテプラゼでのみ確認されている（**レベルIa**），3) 症候性頭蓋内出血の頻度は増加する（**レベルIa**），4) 症候性頭蓋内出血および死亡はプロトコル違反と関連する（**レベルIIa**）。すなわち、治療適応を厳密に判断し、症候性頭蓋内出血をできるだけ回避することが重要である。欧米ではアルテプラゼ0.9mg/kgが推奨されているが、J-ACTで検討された用量は0.6mg/kg（34.8万国際単位/kg）であり、その結果に基づき本邦では0.6mg/kg（34.8万国際単位/kg）が推奨される（**レベルIIa**）。欧米でもまた本邦でも至適用量に関するデータは未だ乏しく、このような用量の差が人種差に基づくものか否かも含めて今後の更なる検討が必要である。

- ・アルテプラゼ静注は、発症3時間以内
- ・アルテプラゼ静注療法における症候性頭蓋内出血の頻度は5～20%（対照群の約3～10倍）

II アルテプラゼ静注療法に必要な知識

1. 脳卒中診療体制の整備

アルテプラゼ静注療法は、発症から3時間以内に治療を開始しなければならない。診断、検査の遅れは治療の機会を失うことにつながる。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。このため、各施設の状況に応じたクリティカル・パス（マニュアル）の作成や症例チェックリストなどの活用が有効であろう。表3にチェックリストの1例を提示する。AHAの「心肺蘇生と救急心血管治療のための国際ガイドライン」では、患者到着後10分以内に臨床的評価を終え、45分以内にCTの読影を完了させ、さらに治療の適応を判定し、1時間以内にアルテプラゼ静注療法を開始できるよう努力すべきであるとしている[20]。当然のことながら、受け入れ施設も24時間体制で患者の発生に備えな

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、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。

日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会では、アルテプラゼ静注療法の実施設要件として、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ストローク・チーム）及び設備（SCUまたはそれに準ずる設備）を有すること、3) 脳外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること、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ていることの4項目をすべて満たすことを提唱している。ただし、発症24時間以内の急性期脳梗塞を数多く（たとえば年間50例程度）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としている（表2）。

来院から	
病歴聴取、診察まで	10分 以内
画像診断（読影）まで	45分 以内
血栓溶解療法開始まで	60分 以内 を目指す

2. 脳卒中評価スケール

脳卒中の初期診断は、病歴聴取、一般内科学的診察ならびに神経学的検査によって始まる。脳卒中の鑑別診断に神経学的検査は必須であるが、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。脳卒中スケールには、Hemispheric stroke scale [21], Scandinavian stroke scale [22], Canadian stroke scale [23], National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) [24], Japan stroke scale (JSS) [25]などがあるが、最も一般的に使用されているNIHSSは、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となる（表6）。アルテプラゼ静注療法において、来院時のNIHSSスコアが10未満の場合、60～70%の患者が1年後に

表6. National Institutes of Health stroke scale

[意識水準]

気管内挿管、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]

対座法で評価する。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洗面の左右差でみる。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。Bed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Bed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-膝試験は両側に施行。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とする。検者は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洗面、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尋ね、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。混乱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、または空間の一侧にしか注意を向けない

表7. 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てしまう）。

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、1 b. 意識障害（質問）では、2点を与えることになっている。1 c. 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。

良好な転帰を示したのに対し、21以上の場合は4~16%であった[26]。また、NINDS studyでは、NIHSSスコアが20以上での症候性頭蓋内出血の発現頻度は17%であったのに対して、10以下では3%であった[27]。J-ACTでは、症候性頭蓋内出血を発症した症例は6例あり、うち5例のNIHSSスコアが19以上であった[11, 12]。このように、アルテプラゼ静注療法におけるNIHSSの活用は、予後の予測や頭蓋内出血の回避に役立つ。NIHSSは簡便で再現性に優れてはいるものの、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り、アルテプラゼ静注療法の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これに習熟しておく必要がある(表7)。

- ・脳卒中超急性期には、通常の神経学的検査に加え脳卒中スケールの評価が大切。
- ・NIHSSの正しい評価方法に習熟することが重要。

3. 画像診断

虚血性脳血管障害と出血性脳血管障害を臨床上の特徴だけで正確に鑑別することは不可能であり、CTあるいはMRIが絶対的に必要である。画像診断のもう一つの目的は血管病変の確認である。表8に超急性期虚血性脳血管障害の画像診断法を示した。しかし、アルテプラゼ静注療法の場合、検査

表8. 超急性期脳卒中の画像診断法

脳病変の評価に有用
単純CTスキャン
MRI (特にdiffusion weighted image)
脳血管評価に有用
CT angiography
MR angiography
頸部血管エコー
経頭蓋カラードプラ法
脳血管撮影

のために治療開始時期が遅れることがあってはならない。

a. 単純CTスキャン

CTは重要な初期画像診断法であり、特に出血性疾患の除外に威力を発揮する[3]。アルテプラゼ静注療法の登場以来、CTスキャンの超早期の微細な変化が注目されてきた[28-37]。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」[28, 29]、「島皮質の消失」[28, 29]、「皮髄境界不鮮明化」[28,29]、「脳溝の消失」[28,29]と血管閉塞部位を示す「hyperdense MCA sign (中大脳動脈主幹部閉塞)」[30-34]、「dot sign (中大脳動脈分枝閉塞)」[35,36]がある。虚血部位を示す変化をearly CT signsと表現することが多い。Moulinら[37]は、「レンズ核構造の

表9. Early CT signs検出のためのCT装置の条件 (文献46より引用、一部改変)

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

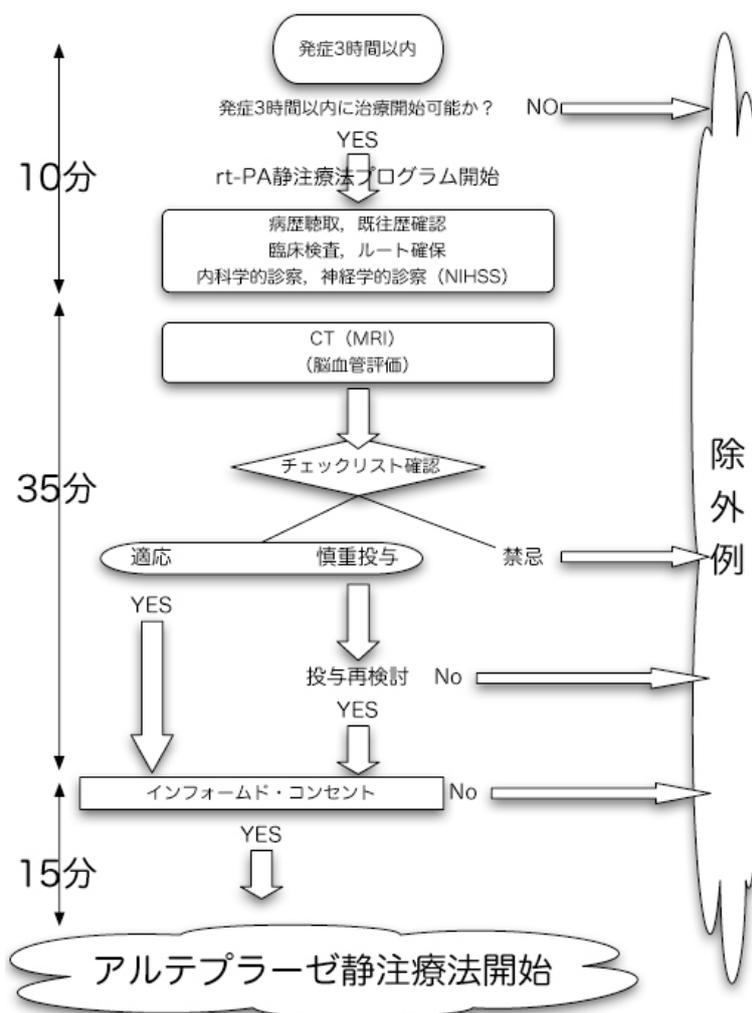
1. スキャン方式はコンベンショナルスキャンのみ (ヘリカルスキャンは不可)
2. 8-10mm厚のスライス厚
3. 再構成関数(フィルタ)は最適なものを選択 (頭部用がなければstandardで可)
4. CRT上での観察、フィルムへの焼き付けは十分狭いWindow幅で行う (Window幅 80以下を推奨)
5. 回転速度(スキャン時間)は180度/秒以下(2秒/回転以上)が望ましい
6. 管電圧は高いほど、管電流は多いほど、回転速度は遅いほどコントラスト分解能は高くなるが、同時に患者被曝、X線管球の発熱/負荷も増大することをふまえ、各装置での最適条件で撮像するよう心がける

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かったことを示し，early CT signsは治療適応決定に有用な検査所見であると報告した．前述のECASSでは，このearly CT signsがMCA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[14, 38]．一方，NINDS studyの31%に早期虚血性変化（early ischemic change, EIC）を認めた[39]．EICとは，「皮髄境界不鮮明化」，「脳溝の消失」，「低吸収域の出現」，「髄液腔の圧排」を言う．この解析では，中大脳動脈領域の1/3以上に及ぶEICの存在と予後や症候性頭蓋内出血との関連はなかったと報告されている．少なくとも発症3時間以内のアルテプララーゼ静注療法においては，「early CT signs (MCA領域の1/3以上)」の存在が絶対的禁忌とまでは言えない．しかし，early CT signsは重症度や発症からCT撮像までの時間と強く関連しており，脳虚血の程度はより重症である可能性が高い．アルテプララーゼ静注療法の適応判定にはより慎重な態度が必要であろう．

Early CT signs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[40]．しかし，読影訓練を行うことによって，正確な評価が可能となる（レベルIb）[41]．最近では，標準化を目的としたスコア化システムも考案されている[42-44]．

一方で，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，2002年より開始されている「超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(主任研究者：小川彰) (MELT-Japan)では，CT装置の標準化作業が行われた[45]．表9に最適化の条件を

図1. アルテプララーゼ静注療法のアルゴリズム



示した．訓練を受けていない判定者においても，CT画像の質が標準化された場合，標準化されていないCT画像よりearly CT signsの読影正答率が向上したことが示されている[46]．

- ・ early CT signsとは，島皮質の消失，皮髄境界不鮮明化，脳溝の消失である．
- ・ MCA領域1/3以上のearly CT signsは症候性頭蓋内出血と関連している可能性がある．
- ・ early CT signsの読影には，熟練した判定者とCT機器の調整が必要．

b. 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，プロトン強調画像）を撮像しても単純CTスキャン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．一方，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[47, 48]. DWIの特徴は、梗塞巣を発症早期より鮮明に描出できること(感度88~100%, 特異度95~100%) [49, 50], 単純CTスキャン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優れていることである。また, ガドリニウム造影剤を急速静注し, その後の造影剤の脳組織への到達時間などを計測することによって, 血行動態の相対的測定も可能である。これをPWIという。

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MRI上のPWI-DWIミスマッチとして検出される[51]. 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。血栓溶解療法におけるPWI-DWIミスマッチの応用はいくつかの小規模な報告があり, ミスマッチと重症度, 最終梗塞体積, 転帰との関連性が指摘された[51-56]. しかし, 一方で初期のDWI病巣も初期には可逆的な場合がある [57].

脳梗塞急性期には, 細胞内への水分子流入により細胞内浮腫が生じ, 水分子拡散運動は制限を受ける。このため見かけ上の拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC) は低下する。動物実験では, 再灌流後にDWIおよびADCが正常化する現象が示され, 脳梗塞への進展に対応するADCの閾値が存在する可能性が示された[58, 59]. しかし, ヒトにおけるADCの閾値の存在は明らかではない[60].

以上のように, 超急性期MRIの意義は未だ確立したものではないが, 病巣検出の感度が高く, 判定者の読影能力による影響を受けにくい。こうした特徴を利用し, 発症3時間以降のアルテプラゼ静注療法の適応決定に寄与するかどうかを明らかにする試みも進行中である。

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, 最近のいくつかの研究ではCTと同等以上の検出能があることが示されている (レベルIIa) [61-63]. MRIで認められる無症候性の微小出血と血栓溶解療法

後の脳出血との関連も報告されている[64]. 今後, MRIがもたらす情報が血栓溶解療法にどのような影響を与えるのか, 十分な検討が必要である。2005年のAHAガイドラインでは, 今後, MRIがCTに取って代わる可能性も指摘されている[5].

- ・超急性期MRIの意義は未だ確立していない。
- ・PWI-DWIミスマッチはアルテプラゼ静注療法の適応判定に有用な可能性がある。
- ・MRIによる超急性期頭蓋内出血の診断も可能である。

c. 脳血管評価

頸部および頭部血管の状態を評価することは, 虚血性脳血管障害の病態把握や再発の効果的予防法選択において重要である。表8に主な頭頸部血管の画像診断法を挙げた。CT angiographyおよびMR angiography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という利点がある。頸部血管エコーおよび経頭蓋カラードプラ法 (transcranial color coded sonography, TCCS) はベッドサイドでの評価が可能であり, 緊急外来でも実施可能である。一方, 脳血管撮影は時間を要するが, 閉塞血管の同定と同時に側副血行の評価も可能である。また, 引き続き局所線溶解療法も実施できる。内頸動脈閉塞に対する血栓溶解療法の効果は大きくないため[65-67], 大血管病変を確認することは有用かもしれない。しかし, これまでアルテプラゼ静注療法における脳血管評価の意義は明らかにされていない。

- ・脳血管評価は虚血性脳血管障害の治療方針決定に重要な情報を提供するが, アルテプラゼ静注療法における意義は明らかでない。

III アルテプラゼ静注療法の実際

1. 第1段階 (来院まで)

図1にアルテプラゼ静注療法のアルゴリズムを示した。本療法のプログラムは, 発症3時間以内に治療可能と判定された患者が来院した時点から開始される。しかし, 実際の臨床現場では患者が来院してから対応していたのでは治療開始時刻が大幅に遅れる可能性が高い。救急隊あるいは家族・患

表10. 虚血性脳血管障害の鑑別診断に有用な臨床検査及びアルテプラゼ静注療法に必要な臨床検査

1. 心電図検査；不整脈（特にアダム・ストークス発作の鑑別）の診断，心筋梗塞の診断
2. 胸部レントゲン検査；心疾患，肺疾患の診断
3. 腰椎穿刺；くも膜下出血が疑われるが，CT上，くも膜下出血の所見がない場合
4. 脳波検査；てんかん発作が疑われる場合
5. 血液検査；
 - 必須項目
 - a. 血糖値；低血糖，高血糖の診断
 - b. 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
 - c. 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
 - 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；発症前48時間以内のヘパリン投与の場合，正常域内あるいは前値の1.5倍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）；疑われる場合は考慮する
 - g. 動脈血ガス分析；低酸素血症が疑われる場合は考慮する
 - h. 妊娠反応

者本人からの第1報を受けたときに，発症時刻を出来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っておくことで，来院後の対応がスムーズに進められる。

本療法において，発症時刻とは「患者自身，あるいは症状出現時に目撃した人が報告した時刻」，あるいはこうした情報が得られない場合では，「患者が無症状であることが最後に確認された時刻（最終未発症時刻）」であり，発見された時刻ではない。起床時に症状を有していた場合は，就寝前あるいはその途中で無症状であることが確認された時刻となる。「倒れていたところを発見された」場合，家族などの第3者により無症状であったことが確認されていた最後の時刻が発症時刻となる。階段状増悪の場合，最初に症状が発現した時点が発症時刻である。一過性脳虚血発作が前駆した場合は，症状がいったん完全に消失し，2度目に症状が発現した時刻を発症時刻と定義する。

2. 第2段階（病歴，診察，臨床検査）

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，第1に，脳卒中の診断である。初回診断時に脳卒中と診断された連続821例の検討では，その13%が他の病態であったという報告もある[68]。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）などがあげられる。アダム・ストークス発作や末梢性めまいなどは脳血管障害との鑑別が困難なこともある。これらの疾患に焦点を当てて的確な病歴の聴取や神経学的検査，緊急検査を行う。

表10に実施すべき必要最低限の臨床検査を示す（グレードA）。その中でも，出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子の検出は，アルテプラゼ静注療法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禁忌項目の殆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の確認，血圧の確認，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。以上の情報に，次に述べる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ゼ静注療法の適応判定が可能となる。

3. 第3段階（画像診断）

虚血性脳血管障害と出血性脳血管障害の鑑別には，単純CTスキャン（あるいはMRI）が必須である。出血の除外とearly CT

signs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のCT所見を評価できる能力を持った者が行う必要がある（**グレードB**）。脳血管評価は必須ではない。個々の症例において、必要性を個別に判断すべきである。アルテプラゼ静注療法の明らかな適応例に対して不要な検査を実施し、治療適応の時間を逃してはならない（**グレードB**）。治療者はこのことを常に念頭に置きながら検査を進めていくべきである。

4. 適応の判定

以上の3段階を経て、適応例、慎重投与例、非適応（禁忌）例に分けることができる。虚血性脳血管障害の数%に急速に症状の改善する症例が存在する。また、失調、感覚障害、構音障害、極軽度の麻痺など単一の症候のみを呈する軽症例（前述のJ-ACTではNIHSSスコアが4以下の場合）がある。このような症例に対しては、アルテプラゼ静注療法のメリットがデメリットを上回る可能性は少なく、多くの場合治療適応にはならないであろう（**グレードC2**）。

慎重投与とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な予後も必ずしも期待できない場合を意味する。このような症例では、本人または家族に通常症例以上に本治療の意味と危険性に関する十分な説明を行うこと。これにより、本人または家族の同意が得られ、かつ治療実施担当医が今までの自らの経験その他から本症例に対し本治療を行う意義が、行わないよりも勝っていると判断した場合に限り治療実施が可能であろう。

5. 慎重投与例への対応

使用基準、治療ガイドラインからの逸脱は重要な問題である。米国におけるその頻度は33～50%と高く、治療開始前の異常高血圧（収縮期血圧>185mmHgあるいは拡張期血圧>110mmHg）、発症3時間を過ぎてからの投与、24時間以内の抗血栓療法開始が多くみられた[69,70]。また、使用基準の違反率と死亡率との間に有意な正の相関関係が認められた[71]。

NINDS studyの事後解析では、NIHSSスコアが20未満、患者年齢75歳未満での治療反

応性が最も良好であった[72]。言い換えると、高齢、重症例では治療成功率は低く、症候性頭蓋内出血の危険性も高くなると考えられる。本邦では75歳以上、NIHSSスコアが23以上の場合は慎重投与とされている。その他、アルテプラゼ静注療法直前の血圧高値、高血糖は頭蓋内出血の危険因子と言われている[73, 74]。このような症例ではたとえ禁忌例に該当しなくとも治療のリスクとベネフィットを検討し、適応を慎重に判断すべきであろう。収縮期血圧>185mmHgあるいは拡張期血圧>110mmHgで、降圧薬の単回静脈内投与にて血圧がこれ以下に維持出来ない場合、アルテプラゼ静注療法は禁忌である。

2004年、治療開始時間と転帰についてのメタ解析の結果が報告された。これによると、アルテプラゼ静注療法は発症4.5時間まで有効である可能性が示唆された[75]。しかし、発症3時間以降でのアルテプラゼ静注療法の有効性についての検討は現在進行中であり、結論はでていない。

6. インフォームド・コンセント

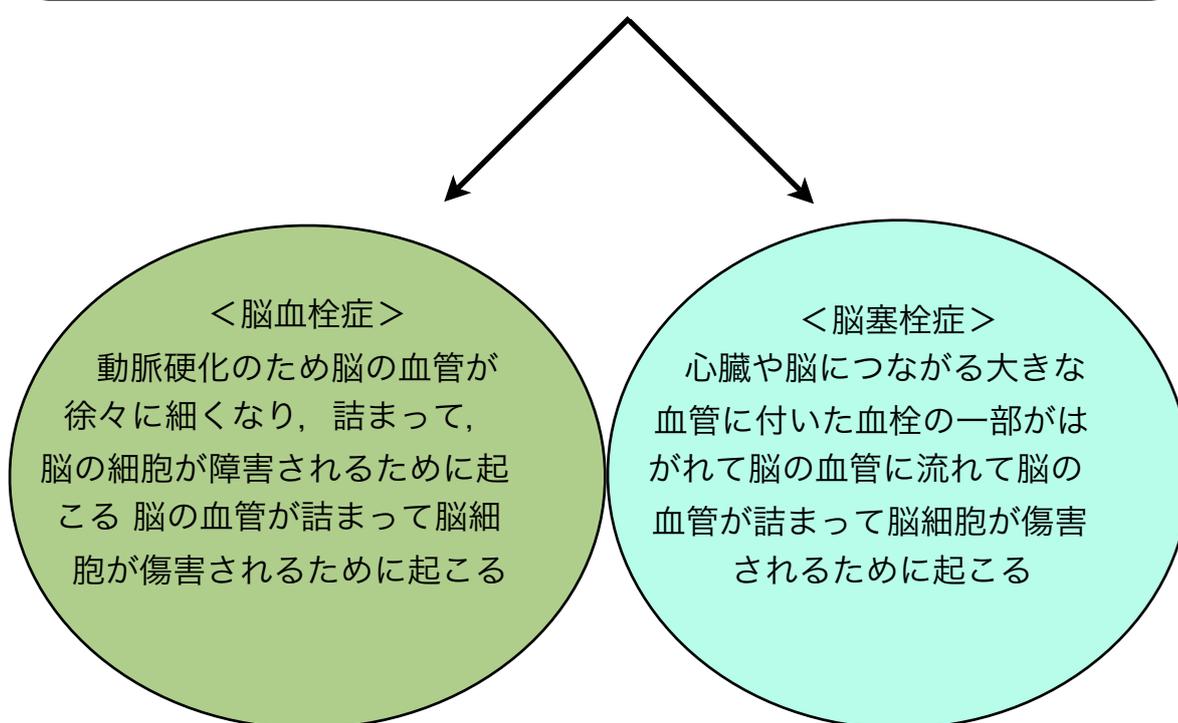
アルテプラゼ静注療法は、いわば諸刃の剣である。社会復帰が可能まで改善するものが増加する一方で、生命予後に影響する重大な頭蓋内出血を惹起する可能性がある（5～6%）。そのため、治療に際しては治療による利益・不利益を本人、家族に十分説明し、理解を得た上での同意が必要である。しかし、図1に示すように、実際の臨床現場では説明のための時間的余裕を十分に確保することは難しい。状況によっては、検査と同時進行で説明しなければならない場合もある。要点をまとめた説明文書の利用などが、短時間での正確な理解を得るための手助けになる。本療法を実施するものは、正確な情報を伝えるための十分な知識が必要である。また、その他の承認されている内科的、外科的医療行為に関してもリスクとベネフィットについて説明しなければならない。表11に説明文書の例を示す。そのポイントは、1) 現在までのエビデンスとコンセンサス、2) 方法、3) 治療に

表11. アルテプラゼ静注療法説明文書の例

あなたの病気について

<脳梗塞>

脳の血管が細くなったり、血のかたまり（血栓）が詰まったりして、脳に酸素や栄養が送られなくなるため、脳の神経細胞が傷害される病気



<<主な症状>>

手足の麻痺、しびれ、ろれつが回らない、めまい、意識障害など

脳梗塞の治療では、できるだけ早く（症状が出現してから3時間以内）脳の血の流れを良くすることが大切です。

血栓溶解療法（アルテプラゼ静注療法）は、詰まった血管の血栓を溶かすことによって、血液の流れを再開させ、脳梗塞を治療します。

方 法；症状が出現してから3時間以内にアルテプラゼというお薬を、0.6mg/kg (34.8万国際単位/kg) の10%を注射で、残りの90%を1時間で点滴します。

効 果；米国で行われた臨床試験では、アルテプラゼを使った人の39%がほとんど障害のない状態にまで回復しました（使わなかった人では26%でした）。日本で行った試験では、37%の人がほとんど障害のない状態まで回復しました。

副作用；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、脳梗塞の患者さんでは、特に「出血性脳梗塞」に注意する必要があります。

脳の血管が詰まったことによってその先の血管ももろくなるため、この治療によって詰まった血管の血の流れが再開すると、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。この状態のことを「出血性脳梗塞」と言います（これは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検査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、命に関わってくるようなひどいものまであります。米国の試験では、「症状の悪化を伴った出血性脳梗塞」は6.4%で、うち死亡は2.9%でした（アルテプラゼを使わなかった人では0.6%で、うち死亡は0.3%でした）。日本の試験では、5.8%で、うち死亡は0.9%でした。

この「症状の悪化を伴った出血性脳梗塞」は、血圧の高い人、血糖の調節が困難な人、意識状態の悪い人などで起きやすいことがわかっており、このような危険性が高い人には行えない治療です。

その他の副作用として、消化器、膀胱や肺など、いろいろな臓器出血を起こしたり、出血に伴う貧血、血圧低下、発汗、熱感、発熱などがあります。いずれの副作用も1%未満です。

よる恩恵（効果），4）予測される合併症と その頻度，である。

7. 投与開始

インフォームド・コンセント取得後，治療を開始する。アルテプラゼを添付溶解液により溶解し，体重kg当たり0.6mg（34.8万国際単位/kg）を必要に応じて日局生理食塩液にて希釈し，その10%を急速投与（1～2分かけて），残りを1時間で静注する。投与最大量は60mg（3,480万国際単位）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，600万国際単位，1200万国際単位，2400万国際単位の3種類があり，それぞれ専用の溶解液が添付してある。表12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。

8. 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，stroke care unit（SCU）あるいはそれに準じた病棟での管理が推奨される（グレードA）[4]。表13にアルテプラゼ静注療法後の管理指針を示す。そのポイントは，1）高血圧の管理，2）治療後24時間までの抗血栓療法制限である。本邦では，脳卒中急性期ならびにアルテプラゼ静注療法後の血圧管理を目的として承認された薬剤はないため，薬剤選択にあたっては，本邦における高血圧治療ガイドラインの「高血圧緊急症および切迫症」の項を参考にする（表14）[76]。症候性頭蓋内出血は

ほとんど治療後36時間以内に発症するので

表12. アルテプラゼ体重別投与量換算表

注) 下記の総量（mL）は，添付の溶解液のみを用いた際の投与量です。なお，アルテプラゼの1mgは58万国際単位（IU）に相当します。

40～51kg				52～69kg			
製剤： 600万単位製剤3本 (または1200万単位1本+600万単位1本) を添付の溶解液30mLで溶解				製剤： 2400万単位製剤1本 (または1200万単位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： 2400万単位製剤1本+600万単位1本 (または1200万単位2本+600万単位1本) を添付の溶解液50mLで溶解				製剤： 2400万単位製剤1本+1200万単位1本 (または2400万単位1本+600万単位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	40.6	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				

※各規格の添付溶解液

600万国際単位：10mL
1200万国際単位：20mL
2400万国際単位：40mL

溶解後のアルテプラゼ濃度は
60万国際単位/mL=1.034mg/mL

表13. アルテプラゼ静注療法後の管理指針

1. 神経学的評価

- a. rt-PA投与中 : 15分毎の評価
- b. 投与後6時間まで : 30分毎
- c. 6～ 24時間まで : 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. 血圧モニタリング

- a. 治療開始後2時間まで : 15分毎の測定
- b. 6時間まで : 30分毎
- c. 24時間まで : 1時間毎

収縮期血圧が180mmHgまたは拡張期血圧が105mmHgを超えた場合, 測定回数をふやし, 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, 米国ではラベタロールが推奨されているが, 国内では未承認のため, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会による高血圧治療ガイドラインの高血圧緊急症の項を参照すること (表14).

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に収容する.
- 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遅らせる.
- c. 治療後24時間以内の抗血栓療法禁止. 発症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. 最短でも治療後36時間まではSCU (ICU) またはそれに準じる病棟での観察を継続する.
- e. 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.
- f. 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, 正常範囲まで下降させる.
- b. 呼吸管理: 呼吸・換気障害があれば, 気管内挿管にて気道を確保し, 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 (>50ml)
- c. 径3cmを超す小脳出血
- d. 脳幹圧迫, 水頭症

表14. 高血圧緊急症に用いられる注射薬（文献76より引用，一部改変）

薬剤	用法・用量	効果発現	作用持続	副作用・禁忌
ニトロプルシドナトリウム	持続静注（要遮光） 0.25～2（4） $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	瞬時	1～2分	悪心・嘔吐，頻脈， 高濃度・長時間投与で シアン中毒
ニトログリセリン	持続静注（要遮光） 5～100 $\mu\text{g}/\text{分}$	2～5分	5～10分	頭痛，嘔吐，頻脈， メトヘモグロビン血症
ヒドララジン	静注 10～20mg	10～20分	3～8時間	頻脈，頭痛，狭心症の増悪
ニカルジピン	持続静注 0.5～6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	5～10分	60分	頻脈，頭痛，局所の静脈炎 止血が完成していない頭 蓋内出血・頭蓋内圧亢進の 脳卒中急性期では禁忌
ジルチアゼム	持続静注 5～15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$	5分以内	30分	徐脈，房室ブロックなど

[1, 77], SCUあるいはそれに準じた病棟での観察も数日間には必要である。症候の増悪がなくても，CTで出血性梗塞がみられた場合，より嚴重な観察を行いつつ，抗血栓療法の開始は出血性梗塞所見の経過をみながら判断する。

このような管理体制のもと，症状が増悪した場合，可能な限り速やかにCT（MRI）を撮像し，増悪の原因を明らかにしたうえで適切な処置を行う必要がある。

9. 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，正常範囲まで下降させる。
2. 呼吸管理：呼吸・換気障害があれば，気管内挿管にて気道を確保し，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（mass sign）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。脳外科的な治療方針について脳神経外科専門医との協議を行う。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，脳内・脳外のあらゆる領域に生じる可能性があることにも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）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たした場合などに選択される。

表15に各段階におけるチェックポイントを提示する。

IV その他の事項

1. 他のrt-PA製剤について

本邦において，他のrt-PA製剤の脳梗塞への適応は承認されていない。

2. 局所線溶療法の位置づけ

本邦において，アルテプラゼの動脈内投与あるいは他の血栓溶解薬を用いた局所線溶療法は承認されていない。海外では，1999年にProlyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) IIの結果が報告された。これはマイクロカテーテルによるプロウロキナーゼ（proUK）9mgの局所動脈内投与に関する臨床試験である。再開通率はproUK群で66%とコントロール群に比べ明らかに高く，90日目のmodified Rankin scaleスコア2以下の転帰良好例はproUK群

表15. アルテプラゼ静注療法のポイント

-
1. 第1段階
 - a. 3時間以内に治療開始可能か？
 - b. 正確な発症時刻を確認（発見時刻ではない！）
 2. 第2段階
 - a. 脳卒中の診断は正しいか？
 - b. 出血性素因と症候性頭蓋内出血の危険因子を明らかに
 3. 第3段階
 - a. 出血性脳血管障害の除外
 - b. Early CT signs の正確な判定
 4. 適応の判定
 - a. チェックリストを用いて，適応例，慎重投与例，非適応例に分類
 - b. 慎重投与例のリスクとベネフィットを再検討し，アルテプラゼ静注療法実施の可否を決定
 5. インフォームド・コンセント
 - a. 治療のリスクとベネフィットを十分説明し，理解を得たのちに同意を取得
 - b. その他の承認されている内科的，外科的医療行為について説明
 6. 投与
 - a. アルテプラゼ
 - b. 0.6mg/kg（34.8万国際単位/kg）の10%をボラス投与
 - c. 残りを1時間の点滴静注
 7. 治療後管理
 - a. 厳重な観察
 - b. 厳格な血圧管理
 - c. 24時間以内の抗血栓療法 of 禁止
 - d. 頭蓋内出血への対応
-

40%，コントロール群25%であった。一方，症候性頭蓋内出血はコントロール群2%に対してproUK群10%と高率であった[78]。

PROACT II以降，新たな大規模臨床試験の結果は発表されていない。本邦では，2002年より「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—」が開始された。中大脳動脈閉塞症に対するウロキナーゼ60万単位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の有効性を検討する臨床試験であり，200例を目標とし，現在進行中である[79]。これらとは別に，Lisboaら[80]の852例の解析では，局所線溶療法は転帰を改善し，死亡率を低下させた。しかし，症候

性頭蓋内出血の頻度は増加した。適切な症例を選択すれば，ある程度のベネフィットは得られる可能性がある（レベルIIa）。現在のところ，局所線溶療法の有効性は，小規模のケース・コントロール・スタディや症例報告による症例の蓄積データから裏付けられたコンセンサスに基づいて推察されているに過ぎない。アルテプラゼ静注療法の適応となる患者に対してはアルテプラゼ静注療法を優先すべきである（グレードA）[4]。2003年，Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiologyより局所線溶療法の試験デザインについての勧告が発表された[81]。アルテプラゼを用いた局所線溶療法も，臨床試験としてのみ実

施すべきものであり、一般診療として行うべきものではない。

3. アルテプラゼ静注・局所動注併用療法

1990年代後半より、アルテプラゼ静注療法の追加治療としての局所線溶療法の有効性が検討され[82-87]、少数例での無作為化比較試験[82]あるいはオープン試験[83]が実施された。これらの結果からアルテプラゼ静注・局所動注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いない。

このように、rt-PA静注療法にて症状の改善しない症例に対して追加治療として局所線溶療法を行うことについて、これを積極的に推奨できるエビデンスはなく、あくまで臨床研究の範囲で行うべきものである。

- ・発症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る可能性がある。
- ・局所線溶療法は、症候性頭蓋内出血の頻度を増加させる。
- ・アルテプラゼ静注療法の適応症例に対しての局所線溶療法は推奨されない。
- ・アルテプラゼの静注・局所動注併用療法の有効性・安全性は明らかではなく、臨床研究の範囲で行うべきものである。

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. Adams HP Jr, Brodt TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90: 1588-601.
3. Adams HP Jr, Brodt TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1996; 27: 1711-8.
4. Adams HP Jr, Adams RJ, Brodt T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
5. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916-23.
6. Hacke W, Kaste M, Olsen S, et al. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000; 7: 607-23.
7. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, et al. European Stroke Initiative: recommendations for stroke management. Organisation of stroke care. *J Neurol* 2000; 247: 732-48.
8. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, et al. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 335-51.
9. Kulkens S, Ringleb PA, Hacke W. Recommendations of the European Stroke Initiative (EUSI) for treatment of ischemic stroke-update 2003. I. organization and acute therapy. *Nervenarzt* 2004; 75: 368-79.
10. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-37.
11. 峰松一夫, 山口武典, 端 和夫, ほか. 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527（アルテプラゼ）静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* 2004; 26: 603-6.
12. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. in submission

13. 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2004. 第2版, 篠原幸人, 吉本高志, 福内重信編, 協和企画, 東京, 2004, pp 1-234
14. 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 : 1017-25.
15. 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 : 1245-51.
16. 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 Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke*. *JAMA* 1999; 282: 2019-26.
17. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992;42:976-982.
18. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, et al. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3 : 269-72.
19. 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, pp223-9
20. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: The Era of Reperfusion : Section 2: Acute Stroke. *Circulation* 2000 Aug 22;102(Suppl I): I204-16.
21. Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD, et al. Graded neurologic scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke* 1987; 18: 665-9.
22. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. *Stroke* 1985; 16: 885-90.
23. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, et al. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17: 731-7.
24. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-70.
25. Gotoh F, Terayama Y, Amano T, for the Stroke Scale Committee of the Japan Stroke Society. Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale: Japan stroke scale. *Stroke* 2001; 32: 1800-7
26. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 2109- 18
27. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781-7.
28. Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988; 168: 463-7.
29. Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, et al. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology* 1990; 176: 801-6.
30. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, et al. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 1983; 14: 756-62.
31. Granstrom P. CT visualization of thrombus in cerebral artery. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 541-2.
32. Pressman BD, Tourje EJ, Thompson JR. An early CT sign of ischemic infarction: increased density in a cerebral artery. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 583-6.
33. Schuierer G, Huk W. The unilateral hyperdense middle cerebral artery: an early CT-sign of embolism or thrombosis. *Neuroradiology* 1988; 30: 120-2.
34. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992; 23: 317-24.
35. Leary MC, Kidwell CS, Villablanca JP, et al. Validation of computed tomographic middle cerebral artery "dot" sign: an angiographic correlation study. *Stroke* 2003; 34: 2636-40.
36. Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Hyperdense sylvian fissure MCA "dot" sign: A CT marker of acute ischemia. *Stroke* 2001; 32: 84-8.
37. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 1996; 47: 366-75.
38. Larrue V, von Kummer R, Del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957-60.
39. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830-8.
40. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* 2005; 235: 444-53.
41. von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998; 51: S50-2.
42. 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: 1670-4.
43. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534-42.
44. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 279-82.
45. 小川彰. CT画像の適合性とCT初期虚血変化の判定. 主任研究者小川彰. 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—」. 平成13年度厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業研究報告書. 岩手医科大学医学部, 岩手, 2002, pp.131-54.
46. 小川彰. 画像標準化及び判定法標準化. 主任研究者小川彰. 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—」. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業報告書. 岩手医科大学医学部, 岩手, 2002, pp.41-4.
47. Warach S, Gaa J, Siewert B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-41.
48. Warach S, Chien D, Li W, et al. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992; 42: 1717-23.
49. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, et al. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41: 574-80.
50. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 418-26.
51. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C, et al. Evaluation of early reperfusion and i.v. tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology* 1999; 52: 1792-8.
52. Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353: 2036-7.
53. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, et al. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology* 1999; 212: 325-32.
54. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, et al. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2000; 31: 1318-28.
55. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51: 28-37.
56. Rother J, Schellinger PD, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002; 33: 2438-45.
57. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47: 462-9.
58. Hasegawa Y, Fisher M, Latour LL, et al. MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia. *Neurology* 1994; 44: 1484-90.
59. Sakoh M, Ostergaard L, Gjedde A, et al. Prediction of tissue survival after middle cerebral artery occlusion based on changes in the apparent diffusion of water. *J Neurosurg* 2001; 95: 450-8.
60. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke* 2002; 33: 79-86.
61. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-30.
62. Arnould MC, Grandin CB, Peeters A, et al. Comparison of CT and three MR sequences for detecting and categorizing early (48 hours) hemorrhagic transformation in hyperacute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 939-44.
63. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-6.
64. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke* 2002; 33: 95-8.
65. Gönner F, Remonda L, Mattle H, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1894-900.
66. Urbach H, Ries F, Ostertun B, et al. Local intra-arterial fibrinolysis in thromboembolic "T" occlusions of the internal carotid artery. *Neuroradiology* 1997; 39: 105-10.
67. Linfante I, Llinas RH, Selim M, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2002; 33: 2066-71.
68. Norris JW, Hachinski VC. Misdiagnosis of stroke. *Lancet* 1982; 1: 328-31.
69. 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: 1145-50.
70. 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: 1151-8.

71. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-50.
72. 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: 2119-25.
73. Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 291-7.
74. 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: 2047-52.
75. 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: 768-74.
76. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2004. 第1版, 日本高血圧学会, 東京, 2004, pp66-70
77. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, et al. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 12-6.
78. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282 : 2003-11.
79. 小川彰. 超急性期脳塞栓症に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究 —超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—」. 主任研究者小川彰. 平成13年度厚生科学研究費補助金による21世紀型医療開拓推進研究事業研究報告書. 岩手医科大学医学部, 岩手, 2002, pp.1-158.
80. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866-71.
81. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: e109-37.
82. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598-605.
83. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904-11.
84. Zaidat OO, Suarez JI, Santillan C, et al. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1821-6.
85. Lee KY, Kim DI, Kim SH, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1470-5.
86. Zaidat OO, Suarez JI, Sunshine JL, et al. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: correlation of angiographic recanalization with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 880-4.
87. Flaherty ML, Woo D, Kissela B, et al. Combined IV and intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 386-8.