

静注血栓溶解 (rt-PA) 療法
適正治療指針 第三版

2019年3月

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訂部会

静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 (2019年3月)

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訂部会

部会長	豊田一則	国立循環器病研究センター
指針作成委員	井口保之	東京慈恵会医科大学
	岡田 靖	国立病院機構九州医療センター
	小笠原邦昭	岩手医科大学
	板橋 亮	広南病院
	辻野 彰	長崎大学
	長谷川泰弘	聖マリアンナ医科大学
	波多野武人	小倉記念病院
	(事務局代表)	古賀政利
(事務局)	井上 学	国立循環器病研究センター
(事務局)	山上 宏	国立循環器病研究センター
指針査読委員	岩間 亨	岐阜大学
	塩川芳昭	杏林大学
	寺山靖夫	岩手医科大学
	峰松一夫	医誠会法人本部

目次

英略語一覧	-----	1
はじめに	-----	2
推奨グレードとエビデンスレベル	-----	3
推奨	-----	4
1. 治療薬	-----	6
2. 治療開始可能時間	-----	8
3. 治療の適応	-----	9
4. 抗凝固療法中患者への治療の適応	-----	12
5. 治療を行う施設	-----	15
6. 発症より来院までの対応	-----	16
7. 病歴・診察・臨床検査	-----	16
8. 頭部・頸部の画像診断	-----	20
9. 適応の判定と説明・同意	-----	24
10. 血管内治療	-----	27
11. 投与開始後の管理	-----	28
参考文献	-----	31

英略語一覧

1. 一般名詞

略語	正式名称
ADC	apparent diffusion coefficient
aPTT	activated partial thromboplastin time
CT	computed tomography
CTA	computed tomographic angiography
DOAC	direct oral anticoagulant
DWI	diffusion-weighted image
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
ICU	intensive care unit
MRA	magnetic resonance angiography
MRI	magnetic resonance imaging
PH	parenchymal hematoma
PT-INR	prothrombin time, international normalized ratio
PWI	perfusion-weighted imaging
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SCU	stroke care unit
SPECT	single photon emission computed tomography
TC-CFI	transcranial color-flow imaging
TCD	transcranial Doppler

2. 試験名、団体名など (試験名は初出時より略語で表す)

略語	正式名称
ASIST-Japan	Acute Stroke Imaging Standardization Group-Japan
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
DEFUSE	Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
ENCHANTED	Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
EXTEND(-IA)	EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits(- Intra-Arterial)
HERMES	Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials
IST-3	Third International Stroke Trial
J-ACT	Japan Alteplase Clinical Trial
J-MARS	Japan post-Marketing Alteplase Registration Study
MELT-Japan	Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial-Japan
MR CLEAN	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
mRS	modified Rankin scale
NIHSS	National Institutes of Health stroke scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OHS	Oxford Handicap Score
PROACT II	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II
REVASCAT	Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset
SAMURAI	Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement
SITS-MOST	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
SWIFT PRIME	Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy as PRIMary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
THAWS	THrombolysis for Acute Wake-up and Unclear-onset Strokes with Alteplase at 0.6 mg/kg Trial
WAKE-UP	Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-up Stroke

はじめに

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を用いた、急性期虚血性脳血管障害患者に対する静注血栓溶解療法は、わが国独自の低用量による臨床試験 (J-ACT) [1]の結果を踏まえて、2005年に国内で認可された。その後十余年を経て、いまや標準治療として定着した。この間、日本脳卒中学会は本療法の安全な普及を目指して、脳卒中治療ガイドラインと別に2005年に「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針」を発表し[2]、その後のエビデンスの集積や治療体制の変化に応じて指針の改訂を重ねた[3, 4]。同時に治療指針を教材にした適正使用講習会を毎年各地で開き、広く啓発活動を行った。この試みはわが国独自のものであったが、海外からも高く評価された。2018年からはeラーニングによって、より簡便に受講できるようになった。日本脳卒中学会は他に「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針」[5]を短期間に改訂を重ねて発表し、この二つの治療指針が両輪となって、国内での超急性期再開通治療を推進してきた。

今回の第三版改訂に至る契機として、以下の諸点が挙げられる。まず従来治療適応として発症からの経過時間を絶対視してきたが、MRIの画像所見を用いておおよその発症時刻を推定し適応を決め得る選択肢を、今回追加した。また近年新規薬剤の開発とともに事情が様変わりしつつある抗凝固療法中の患者への適応についても、2017年に日本脳卒中学会が公表した「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」[6]の内容を取り入れ、大幅に改変した。急性期血管内治療の項も、「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第三版」[5]と連動させて内容を更新した。その他、この数年間に国内外で蓄積された新たな科学的根拠や実践的情報をもとに、全編を見直し、より現実に即した治療指針となるよう修正を行った。

脳神経内科、脳神経外科の臨床医家はもちろんのこと、救急医療に携わるすべての医師、医療者や、本療法に興味を持つ医学生、非専門家の方々にも、ぜひこの治療指針を熟読していただきたい。専門的で難解な記載にならないようにとくに注意して、指針作成委員全員が丁寧に執筆作業を行った。以前から言われてきたように、「有効性も高いが、不適切な適応判定や不注意な患者管理が症候性頭蓋内出血などの危険性を高める諸刃の剣」であることを銘記し、治療に当たっていただきたい。

なお、静注血栓溶解療法と急性期血管内治療を含めた超急性期再開通治療の進歩は目覚ましく、今回の治療指針を発表した直後にも、指針を見直すべき新情報が現れるであろう。2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」(いわゆる脳卒中・循環器病対策基本法)が公布され、2019年には超急性期再開通治療を効率的に行うための診療施設基準の新設も予定されている。これらの状況変化に合わせて、今後も改訂を続けてゆく予定である。

2019年3月
部会長 豊田一則

推奨グレードとエビデンスレベル

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>行わないように</u> 勧められる

エビデンスレベル

- 高** 良質な複数無作為化比較試験による一貫したエビデンス、もしくは観察研究等による圧倒的なエビデンスがある。今後の研究により評価が変わる事はまずない。
- 中** 重要な問題点のある（結果に一貫性がない、方法論に欠陥、非直接的である、不精確である）複数無作為化比較試験によるエビデンス、もしくは観察研究等による非常に強いエビデンスがある。もしさらなる研究が実施された場合評価が変わる可能性が高い。
- 低** 観察研究、体系化されていない臨床経験、もしくは重大な欠陥をもつ複数無作為化比較試験によるエビデンス。あらゆる効果の推定値は不確実である。
-

※ 治療推奨のグレードの分類は、「脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2017]」[7]で用いられたものを踏襲した。

※ 推奨文のエビデンスレベルとして、第二版までは脳卒中治療ガイドライン2009で使用したものを採用していたが、脳卒中治療ガイドライン2015、[追補2017]では、エビデンスレベルは文献毎に設定された。第三版において文献毎の設定も検討したが、これまで同様に推奨文毎のエビデンスレベル設定を行う方針をとり、米国胸部疾患学会[8]およびUpToDate (<https://www.uptodate.com/ja/home/grading-tutorial#>)で用いられている基準を採用した。

推 奨

● 治療薬

1. 静注用の血栓溶解薬には、アルテプラゼを用いる【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
2. わが国においては、アルテプラゼの投与量として0.6 mg/kgを静注する【A, 中】。
3. アルテプラゼ以外のrt-PA製剤の投与は、わが国において十分な科学的根拠がないので勧められない【C2, 高】。

● 治療開始可能時間

4. 静注血栓溶解療法は、発症から4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
5. 発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも1時間以内に）静注血栓溶解療法を始めることが勧められる【A, 高】。
6. 発症時刻が不明な時は、最終健常確認時刻をもって発症時刻とする【A, 低】。ただし次項の場合は、この限りでない。
7. 発症時刻が不明な時でも、頭部MRI拡散強調画像の虚血性変化がFLAIR画像で明瞭でない場合には発症4.5時間以内の可能性が高い。このような症例に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い【C1, 中】。

● 治療の適応

8. 静注血栓溶解療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
9. 発症後あるいは発見後4.5時間を超える場合【D, 高】、非外傷性頭蓋内出血の既往がある場合、胸部大動脈解離が強く疑われる場合、CTやMRIでの広汎な早期虚血性変化の存在など【以上、D, 低】は、静注血栓溶解療法の適応外項目である。一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行わないように勧められる。
10. 慎重投与項目とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない条件を指す。このような項目を有する症例では、治療担当医が治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断し、患者ないし代諾者への十分な説明により同意を得た場合に限り、治療実施が可能である【C1, 中】。
11. 適応基準から逸脱した静注血栓溶解療法は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【中】。

● 抗凝固療法中患者への治療の適応

12. 抗血栓薬投与中、とくに抗凝固療法中の患者には、静注血栓溶解療法の適応を慎重に検討する【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
13. 抗凝固薬投与中の患者が、抗凝固マーカーの値や最終服用後経過時間によって静注血栓溶解療法の適応外に該当すれば、本治療を行わないように勧められる【D, 高】。
14. ダビガトラン服用患者においては、抗凝固マーカーの値や最終服用後経過時間によって適応外とみなされた場合も、イダルシズマブを用いて後に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い【C1, 低】。

● 治療を行う施設

15. 以下の体制が整備されている施設で、静注血栓溶解療法を行う。
 - 1) 頭部CTまたはMRI検査、一般血液検査と凝固学的検査、心電図検査が施行可能であること。
 - 2) 急性期脳卒中診療担当医師が、患者搬入後可及的速やかに診療を開始できること。
 - 3) 脳神経外科的処置が必要な場合、迅速に脳外科医が対応できる体制があること。【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
16. 脳卒中遠隔脳卒中診療 (telestroke) により、現場に急性期脳卒中診療担当医師が不在であっても、静注血栓溶解療法を安全に行うことができる【C1, 中】。

● 発症より来院までの対応

17. 静注血栓溶解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【推奨グレード B, エビデンスレベル中】。
18. 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、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【A, 中】。

● 病歴・診察・臨床検査

19. 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【推奨グレード A, エビデンスレベル低】。
20. National Institutes of Health Stroke Scale を用いた客観的な重症度評価を行う【A, 低】。
21. 臨床検査では、脳卒中以外の疾患除外と出血性素因および症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【A, 低】。

● 頭部・頸部の画像診断

22. 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【推奨グレード A, エビデンスレベル高】。
23. 早期虚血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、広汎な早期虚血変化を認める患者に静注血栓溶解療法を行わないように勧められる【D, 高】。
24. 静注血栓溶解療法を開始するにあたっては、脳血管評価は必須ではない。当該患者に機械的血栓回収療法施行が考慮される場合には、静注血栓溶解療法の開始直後までに CTA または MRA による主幹動脈閉塞の診断を迅速に行うことが強く推奨される【A, 高】。
25. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【A, 低】。

● 適応の判定と説明・同意

26. 適応例に対しては、静注血栓溶解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【推奨グレード C1, エビデンスレベル低】。
27. 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【B, 低】。

● 血管内治療

28. ①発症前の modified Rankin scale スコアが 0~1、②内頸動脈または中大脳動脈 M1 部が閉塞、③頭部 CT または MRI 拡散強調画像で Alberta Stroke Program Early CT Score が 6 点以上、④ National Institutes of Health Stroke Scale スコアが 6 以上、⑤18 歳以上の急性期脳梗塞では、静注血栓溶解療法の施行の有無に関わらず、発症 6 時間以内に遅滞なく機械的血栓回収療法を開始することが強く勧められる【推奨グレード A, エビデンスレベル高】。
29. 静注血栓溶解療法の適応症例では、同治療を機械的血栓回収療法開始前に開始することが強く勧められる【A, 高】。
30. 静注血栓溶解療法を施行した後に、その効果を確認するためなどの理由で機械的血栓回収療法の開始を遅らせてはならない【D, 高】。
31. ウロキナーゼを用いる発症後 6 時間以内の局所線溶解療法は、中大脳動脈閉塞症の転帰を改善させ得る【B, 高】。

● 投与開始後の管理

32. 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【推奨グレード A, エビデンスレベル中】。
33. 治療開始後 24 時間以上は、脳卒中ケアユニットないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【B, 高】。
34. 治療開始後の 24 時間は、血圧の管理や抗血栓療法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【B, 低】。

1. 治療薬

(推奨)

1. 静注用の血栓溶解薬には、アルテプラゼを用いる【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
2. わが国においては、アルテプラゼの投与量として0.6 mg/kgを静注する【A, 中】。
3. アルテプラゼ以外のrt-PA製剤の投与は、わが国において十分な科学的根拠がないので勧められない【C2, 高】。

1-1. アルテプラゼを用いた海外の臨床試験によるエビデンス

急性期虚血性脳血管障害患者に対するアルテプラゼを用いた静注血栓溶解療法は、1996年に米国で初めて認可された。その科学的根拠となった米国NINDSによる無作為化比較試験[9]では、発症から3時間以内の患者に対して、アルテプラゼ(0.9 mg/kg)実薬群で3ヵ月後に完全自立に至る転帰良好例(modified Rankin scale: mRS 0~1)が有意に高率である半面(39%、偽薬群26%)、36時間以内の症候性頭蓋内出血も高率に起こった(6.4%対0.6%)。臨床病型による有効性に差はなかった。本試験の方法に従い、発症後3~5時間(一部~6時間)での治療効果を検討したATLANTIS試験[10]では、転帰改善効果が示せなかった。欧州でのECASS試験[11]では、発症後6時間以内の患者のうち試験方法を遵守した例のみで解析するとアルテプラゼ(1.1 mg/kg)の治療効果が示された。投与量を0.9 mg/kgに下げ、登録基準をより厳しくした再試験ECASS II[12]では、mRS 0~1の割合(主要評価項目)に実薬群と偽薬群とに有意差がなく、mRS 0~2の割合が実薬群で有意に多かった(表1)。

以上の試験成績に基づき、とくにNINDS rt-PA Stroke Studyの試験方法に準拠して、海外ではアルテプラゼ0.9 mg/kgの静注療法が強く推奨されている[13,14]。ただし臨床試験でのアルテプラゼ群の症候性頭蓋内出血の頻度は5~20%で、偽薬群の約3~10倍であったことを銘記すべきである。

表1. 適正治療指針で引用されたアルテプラゼ静注療法の主な無作為化比較試験

	試験デザイン	症例数	開始時間(h)	用量(mg/kg)	3ヵ月後のmRS 0-1		実薬群の症候性頭蓋内出血*
					実薬群	偽薬群	
NINDS (1995) ⁹	第Ⅲ相、偽薬対照	624	≤3	0.9	39%	26%	6.4%
ECASS (1995) ¹¹	第Ⅲ相、偽薬対照	620	≤6	1.1	35.7%	29.3%	19.8%
ECASS-II (1998) ¹²	第Ⅲ相、偽薬対照	800	≤6	0.9	40.3%	36.6%	8.8%
ATLANTIS (1999) ¹⁰	第Ⅲ相、偽薬対照	579	3~5†	0.9	41.7%	40.5%	7.2%
J-ACT (2006) ¹	第Ⅲ相、実薬のみ	103	≤3	0.6	36.9%	-	5.8%
DEFUSE (2006) ¹⁵	第Ⅱ相、実薬のみ	74	3~6	0.9	42%‡	-	9.5%
ECASS-III (2008) ¹⁶	第Ⅲ相、偽薬対照	821	3~4.5	0.9	52.4%	45.2%	2.4%
EPITHET (2008) ¹⁷	第Ⅱ相、偽薬対照	100	3~6	0.9	35%	24%	7.7%
IST-3 (2012) ¹⁸	第Ⅲ相、非rt-PA対照	3035	≤6	0.9	24%¶	21%¶	7%
ENCHANTED (2016) ¹⁹	第Ⅲ相、実薬のみ、 用量比較	3206	≤4.5	0.9対 0.6	48.9% (0.9mg/kg)	46.8% (0.6mg/kg)	2.1%対 1.0%
WAKE-UP (2018) ²⁰	第Ⅲ相、偽薬対照	503	発見か ら≤4.5	0.9	53.3%	41.8%	2.8%

*「症候性」の定義: NINDS, IST-3では全ての増悪(NIHSS≥1)、ECASSでは無症候性を含めた実質性血腫(PH1,2)、ATLANTISでは主治医判断、DEFUSEではNIHSS≥2、他は原則としてNIHSS≥4 †一部≤6時間、‡3ヵ月後のNIHSS 8以上改善例も含む ¶mRSの代わりにOxford Handicap Scoreで評価

1-2. アルテプラゼを用いた国内の臨床試験によるエビデンス

J-ACT[1]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0.6 mg/kgを静脈内投与した。この投与量は、後述するデュテプラゼの20 MUを体重60 kg患者に用いる場合

の量に近い。症例選択・除外基準は NINDS rt-PA Stroke Study [9] とほぼ同様であった。3 ヶ月後の mRS 0~1 は 37%、36 時間以内の症候性頭蓋内出血は 5.8% であり、NINDS rt-PA Stroke Study の実薬群や他の既出文献のメタ解析での成績とほぼ同程度であった。J-ACT に基づいて、国内では 2005 年にアルテプラザー 0.6 mg/kg での使用が承認された。この用量を発症後 3 時間以内に投与した場合の有効性と安全性は、国内承認後の臨床試験 J-ACT II [21]、全国調査 J-MARS [22] や、より小規模な多施設共同観察研究である SAMURAI rt-PA Registry [23] によって再確認された。J-ACT II では治療開始前に MR 血管造影 (magnetic resonance angiography: MRA) で中大脳動脈閉塞が確認された 58 例において、本治療により発症後 6 時間後に 52%、24 時間後に 69% の再開通所見を認めた。J-MARS では国内承認後 2 年間に本治療を受けた推定 8313 例の 9 割に当たる 7492 例を登録し、3 ヶ月後の mRS 0~1 は 33.1%、36 時間以内の症候性頭蓋内出血は 3.5% であった。SAMURAI rt-PA Registry (600 例) の成績は J-MARS とほぼ同等であった。

表 2. 国内でのアルテプラザー静注療法の主な臨床試験、観察研究

概要	症例数	開始時間 (h)	用量 (mg/kg)	3 ヶ月後の mRS 0-1	症候性頭蓋内出血頻度*	
J-ACT (2006) ¹	国内承認前第Ⅲ相試験	103	≤3	0.6	36.9%	5.8%
J-ACT II (2010) ²¹	中大脳動脈閉塞例対象試験	58	≤3	0.6	46.6%	0
J-MARS (2010) ²²	市販後 2 年間の全国調査	7492	≤3	0.6	33.1%	3.5%
SAMURAI (2009) ²³	10 施設共同の登録研究	579	≤3	0.6	33.2%	1.3%
Kimura, Aoki, et al (2016) ²⁴	単施設登録研究	256	主に ≤3 一部 ≤4.5	0.6	34.8%	9.4%
YAMATO (2017) ²⁵	エダラボン併用患者対象試験	165	≤4.5	0.6	55% (mRS 0-2)	3.6%

* 「症候性」の定義: Kimura, Aoki, et al では無症候性を含めた実質性血腫 (PH2)、他は原則として NIHSS ≥4

1-3. アルテプラザーの至適用量

アルテプラザーの至適用量に関するデータは国内外ともに未だ乏しい。国内承認用量の 0.6 mg/kg と国際承認用量の 0.9 mg/kg との比較試験は、国内では行われていない。海外での 2 用量比較試験 ENCHANTED [19] は、対象患者の過半数が中国などのアジアから登録され、90 日後の mRS 2~6 は 0.6 mg/kg 群で 53.2%、0.9 mg/kg 群で 51.1% と同程度で、症候性頭蓋内出血 (SITS-MOST 研究 [26] の基準に基づく) は 1.0% 対 2.1% と 0.6 mg/kg 群で有意に低率であった。

1-4. アルテプラザー以外の血栓溶解薬を用いた臨床試験によるエビデンス

わが国では、アルテプラザー以外の rt-PA 製剤の脳梗塞への適応は承認されていない。

アルテプラザー静注療法の承認以前にも、海外でウロキナーゼやストレプトキナーゼの静脈内投与による臨床試験が行われたが、有効性を示すに至らなかった [27]。わが国では、発症後 6 時間以内の脳塞栓症例を対象に、二重鎖の rt-PA であるデュテプラザーを用いた偽薬対照群間比較試験が行われたが [28, 29]、その後開発が中止され、臨床応用に至らなかった。またモンテプラザーも半減期の長い t-PA としてわが国で開発され [30]、現在、急性心筋梗塞および急性肺塞栓症の肺動脈血栓の溶解に保険適用が承認されているが、虚血性脳血管障害については開発が中止され、適用外である。

アルテプラザー以降に開発されたテネクテプラザーは、発症 4.5 時間以内または起床時症状確認から 4.5 時間以内の比較的軽症の虚血性脳卒中患者に対して、アルテプラザーに対する転帰の優越性を得なかったが、安全性は同等であった [31]。さらに脳梗塞発症から 4.5 時間以内に血栓溶解療法可能で CT にて内頸動脈/中大脳動脈/脳底動脈に閉塞があり、発症から 6 時間以内に機械的血栓除去術が施行可能な症例に対する血栓除去術施行前のテネクテプラザー静注は、アルテプラザーと比べて投与直後の再開通率と機能的転帰良好の有意な改善が得られた [32]。一方、症状発現後 3~9 時間以内の脳梗塞患者に対するデスマテプラザー 90 μg/kg の静注は安全で、動脈再開通を増加させたが、3 ヶ月後の機能的転帰については偽薬と比べて有意な改善がみられず [33]、同薬の開発は中止された。

2. 治療開始可能時間

(推奨)

4. 静注血栓溶解療法は、発症から4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
5. 発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも1時間以内に）静注血栓溶解療法を始めることが勧められる【A, 高】。
6. 発症時刻が不明な時は、最終健常確認時刻をもって発症時刻とする【A, 低】。ただし次項の場合は、この限りでない。
7. 発症時刻が不明な時でも、頭部MRI拡散強調画像の虚血性変化がFLAIR画像で明瞭でない場合には発症4.5時間以内の可能性が高い。このような症例に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い【C1, 中】。

2-1. 治療開始可能時間に関するエビデンス

海外で静注血栓溶解療法が承認された当初は、NINDS rt-PA Stroke Study [9]の登録患者基準に準拠して発症後3時間以内の治療開始が強く推奨された。発症後3~4.5時間の治療開始可能例を登録した欧州での試験ECASS III [16]では、アルテプラザーゼ群で3ヵ月後のmRS 0~1の割合が有意に多く(52.4%対偽薬群45.2%)、症候性頭蓋内出血の発症率が有意に高いもののその値は2.4%と低く、死亡率は偽薬群と変わらなかった。発症後6時間以内に治療可能な3035例を登録したIST-3 [18]では、アルテプラザーゼ群で7日以内の症候性頭蓋内出血(7%対偽薬群1%)や死亡率(11%対7%)が有意に多いものの、6ヵ月後の死亡率(ともに27%)や自立患者の割合(Oxford Handicap Score [OHS] 0~2: 37%対35%)に有意差を認めず、OHS 0~1の転帰良好者が有意に多かった(24%対21%)。NINDS rt-PA Stroke Study、ECASS [11]、ECASS II [12]、ATLANTIS [10]、ECASS III、EPITHET [17]にIST-3を加えた無作為化試験の統合解析で、4.5時間以内の治療開始で3~6ヵ月後のmRS 0~1の割合が有意に多く、4.5時間超では有意差がなかった[34]。

わが国では、2009年に日本脳卒中学会から厚生労働省へ静注血栓溶解療法の発症後3時間以内から4.5時間以内の投与への変更意見が提出された。2012年の薬事・食品衛生審議会での評価により、4.5時間以内の本療法に対して保険適用が可能となった。

2-2. 早期治療開始の推奨

発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。前述したメタ解析でも、発症からの時間経過とともに治療効果が低下する[34]。一方で、発症後3時間以内、3~4.5時間、4.5時間超で静注血栓溶解療法による症候性頭蓋内出血の増加は同程度であった[35]。米国のTARGET Stroke Phase IIキャンペーンでは、75%以上の患者で病院到着後10分以内に一般的初期評価を終え、25分以内に画像評価を開始し、45分以内に画像検査の読影を完了し、60分以内に治療の適応を判定して本療法を開始することを、一次目標を設定している[36]。さらに半数以上の患者で到着後20分以内に画像評価を開始し、35分以内に画像検査の読影を終え、45分以内に本療法を開始することを、二次目標に設定している。米国心臓協会・米国脳卒中協会の「急性期脳梗塞の早期管理ガイドライン2018」では、来院からアルテプラザーゼ静注療法開始まで60分以内の割合が50%以上を一次目標とし、45分以内の割合が50%以上を二次目標としている[37]。来院後20~30分程度で治療開始できるとの報告が、近年増えている[38]。

2-3. 発症時刻の定義

治療開始可能時間を計算する上で基準となる発症時刻とは、「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には「患者が無症状であることが最後に確認された時刻(最終健常確認時刻)」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、家族などの第三者により無症状であったことが最後に確認され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、二度目に症状が発現した時刻を発症時刻と定義する。

2-4. 頭部画像診断による発症時刻推定

発症早期に磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) の fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) の虚血性変化が明瞭でない場合 (いわゆる DWI/FLAIR ミスマッチ) には、発症 4.5 時間以内の可能性が高い [39,40]。欧州で行われた WAKE-UP 試験 [20] では、起床時に発見もしくは発症時刻不明で、かつ DWI/FLAIR ミスマッチが陽性な患者に、MRI 撮影から 1 時間以内かつ発見から 4.5 時間以内に治療を開始した場合、アルテプラゼ群が偽薬群に比べ mRS 0~1 が有意に多かった (53.3% 対 41.8%)。一方、アルテプラゼ群で実質性血種 (parenchymal hematoma: PH) 2 タイプの頭蓋内出血が増加し (2.4% 対 0.8%)、症候性頭蓋内出血や発症 3 ヶ月後の死亡 (4.1% 対 1.2%) が多い傾向であった。標準化された FLAIR 画像で行われた試験であり、撮像条件の詳細は「8. 頭部・頸部の画像診断」に譲る (表 11 参照)。本稿執筆時点で、本試験を遂行した欧州で、試験結果に基づく推奨指針が発表されていない。わが国では WAKE-UP 試験に準じた FLAIR 画像撮影条件と判定基準を含めたプロトコールで 0.6mg/kg のアルテプラゼを使用した THAWS 試験を終了し、最終結果を解析中である [41]。

3. 治療の適応

(推奨)

8. 静注血栓溶解療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【推奨グレード A, エビデンスレベル高】。
9. 発症後 4.5 時間を超える場合【D, 高】、非外傷性頭蓋内出血の既往がある場合、胸部大動脈解離が強く疑われる場合、CT や MRI での広汎な早期虚血性変化の存在など【以上、D, 低】は、本治療の適応外項目である。一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行わないように勧められる。
10. 慎重投与項目とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現しやすく、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない条件を指す。このような項目を有する症例では、治療担当医が治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断し、患者ないし代諾者への十分な説明により同意を得た場合に限り、治療実施が可能である【C1, 中】。
11. 適応基準から逸脱した静注血栓溶解療法は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【中】。

3-1. 適応基準遵守の必要性

静注血栓溶解療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者 (アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の原因確定・未確定の脳梗塞、本治療の後に症候が消失した一過性脳虚血発作を含む) である。これは、本治療に関する多くの国内外の臨床試験が、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者を対象に実施され、一定の成果を得たことに基づく。

本治療の適応外 (禁忌) や慎重投与となる項目を、表 3 に記す。このうち一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行うことは推奨されない。また慎重投与とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現しやすく、かつ良好な転帰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、治療担当医が自らの経験などに基づいて治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断した場合に限り、患者ないし代諾者に対してこの治療の意味と危険性を説明し同意を得た上で、治療実施が可能となる。

表 4. 静注血栓溶解療法 of チェックリスト

適応外 (禁忌)	ありなし	
発症ないし発見から治療開始までの時間経過		
発症 (時刻確定) または発見から 4.5 時間超	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
発見から 4.5 時間以内で DWI/FLAIR ミスマッチなし、または未評価	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
既往歴		
非外傷性頭蓋内出血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以内の脳梗塞 (症状が短時間に消失している場合を含まない)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ヶ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"/>
21 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		
くも膜下出血 (疑)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性大動脈解離の合併	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
出血の合併 (頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、喀血)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
収縮期血圧 (降圧療法後も 185mmHg 以上)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
拡張期血圧 (降圧療法後も 110mmHg 以上)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な肝障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性肺炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感染性心内膜炎 (診断が確定した患者)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血液所見 (治療開始前に必ず血糖、血小板数を測定する)		
血糖異常 (血糖補正後も < 50mg/dl, または > 400mg/dl)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血小板数 100,000/mm ³ 以下 (肝硬変、血液疾患の病歴がある患者)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
※肝硬変、血液疾患の病歴がない患者では、血液検査結果の確認前に治療開始可能だが、100,000/mm ³ 以下が判明した場合にすみやかに中止する		
血液所見: 抗凝固療法中ないし凝固異常症において		
PT/INR > 1.7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aPTT の延長 (前値の 1.5 倍 [目安として約 40 秒] を超える)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
直接作用型経口抗凝固薬の最終服用後 4 時間以内	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
※ダビガトランの服用患者にイダルシズマブを用いて後に本療法を検討する場合は、上記所見は適応外項目とならない		
CT/MR 所見		
広汎な早期虚血性変化	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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)		
年齢 81 歳以上	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最終健常確認から 4.5 時間超かつ発見から 4.5 時間以内に治療開始可能で DWI/FLAIR ミスマッチあり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
1 ヶ月以上経過した脳梗塞 (とくに糖尿病合併例)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
蛋白製剤アレルギー	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
神経症候		
NIHSS 値 26 以上	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
軽症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
症候の急速な軽症化	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
痙攣 (既往歴などからてんかんの可能性が高ければ適応外)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
臨床所見		
脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動静脈奇形・もやもや病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
胸部大動脈瘤	<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 (とくに経口抗凝固薬投与中)	<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"/>

<注意事項> 一項目でも「適応外」に該当すれば実施しない。

適応基準からの逸脱は重要な問題である。逸脱率と死亡率との間に、有意な正の相関関係が認められた[42]。

本治療指針初回版は、本治療の経験に乏しい当時の国内状況に鑑み、安全性を重視した指針となったが[2]、エビデンスや国内施設の経験の集積を踏まえて第三版では適応基準をやや緩和した。第三版では、発症時刻不明の脳梗塞患者、急性大動脈解離を合併する患者、血液検査の結果を待つ患者への対応を加えた。適応の判断に迷う場合には、チェックリストのみでなく下記の本文記載にも良く目を通して、治療の適否を判断していただきたい。

なお、抗血栓療法中の患者についての静注血栓溶解療法の適応の詳細は、「4. 抗凝固療法中患者への治療の適応」に譲る。

3-2. 適応外項目

発症後 4.5 時間を超える患者へ静注血栓溶解療法を行うことは推奨されない。他にも既往歴、臨床所見、血液所見、画像所見の多くの項目が、適応外の指標となる。このうち血圧高値は迅速な治療介入によって解決できる項目であるが、静注降圧薬の投与によっても 185/110 mmHg 未満の血圧値を維持出来ない場合には、この治療を行うことは推奨されない。投与直前の血圧高値、高血糖は頭蓋内出血の危険因子であり、適応外の基準値に達していない場合でも適応を慎重に判断する必要がある[43-45]。第二版から改変した項目と改変理由を、以下に解説する。

(3-2-1) 発症時刻不明の脳梗塞：

症状出現時刻が不明で、発見から 4.5 時間を超えた脳梗塞患者においては、従来通り本治療は推奨されない。一方、このような発症時刻不明の患者で発見から 4.5 時間以内に MRI 撮影を行い、虚血性変化が FLAIR 画像で明瞭でないこと (DWI/FLAIR ミスマッチ) を確認できた場合は、「2. 治療開始可能時間」に記載したように、発症 4.5 時間以内の可能性が高く[39,40]、WAKE-UP 試験の結果から静注血栓溶解療法による転帰改善効果が期待できる[20]。一方、同試験で静注血栓溶解療法による死亡や頭蓋内出血の増加傾向を認め、また実施国である欧州での推奨指針がまだ定まっていない。このような DWI/FLAIR ミスマッチ陽性の発症時刻不明脳梗塞を慎重投与項目に置いた。適切な MRI での評価を行わずに、最終健常確認時刻から 4.5 時間を超えた脳梗塞患者に本治療を行ってはいけない。

(3-2-2) 急性大動脈解離の合併：

わが国でアルテプラゼ静注療法の承認から 1 年半のうちに、胸部大動脈解離の合併に気付かずこの治療を受けた脳梗塞患者 10 例が、投与後に容態が急変し死亡に至ったことが報告された[46]。病歴 (直前の胸痛、背部痛) や身体所見 (血圧低下、末梢動脈拍動の減弱、上肢収縮期血圧左右差 (>20mmHg)、大動脈弁逆流性雑音)、検査所見 (胸部 X 線写真での上縦隔拡大) 等から急性大動脈解離を強く疑う場合は、本治療を始める前に頸部血管エコー検査による総頸動脈の閉塞、initial flap の確認、さらに胸部造影 computed tomography (CT) 検査による確定診断によって解離の存在を除外する必要がある[47,48]。D-dimer 高値は胸部急性大動脈解離診断の一助となる[49]。診察の結果から急性大動脈解離と診断した場合、静注血栓溶解療法は適応外である。急性期脳梗塞に合併する急性大動脈解離には、意識障害を呈し胸痛もしくは背部痛など典型的な自覚症状が聴取できない場合が稀ではないことに留意されたい。

(3-2-3) 血液検査所見：

静注血栓溶解療法前に血糖値、血小板数を確認する。血糖異常値補正後も神経症状が持続し脳梗塞と診断できる場合は適応外とはしない。但し、低血糖の場合は補正後も神経症状が遷延することがあるため、特に慎重に判断するべきである。なお肝硬変、血液疾患の病歴がない患者では、血小板数を確認する前に治療を開始することは容認される。治療開始後に血小板数が 100,000/mm³ 以下と判明した場合、速やかに投与を中止しなければならない。

(3-2-4) 感染性心内膜炎 (診断が確定した患者) :

感染性心内膜炎に合併する脳梗塞に対し静注血栓溶解療法を実施した場合、転帰は不良である[50-52]。ただし救急診療の限られた時間内に感染性心内膜炎を新たに診断することは通常困難であり、診断確定後の治療中に脳梗塞を発症した患者が、対象となる。第二版での慎重投与項目の扱いから、適応外項目に替えた。

3-3. 慎重投与項目

第二版からの改変点として、3 ヶ月以内の心筋梗塞を慎重投与項目から削除した。静注血栓溶解療法を実施した心筋梗塞例の心破裂発症リスクは高齢者、前壁中隔梗塞、女性などの条件を有する場合に上昇するが、その発症率は1%を下回る[53]。心筋梗塞を合併した脳梗塞に本治療を実施し心タンポナーデもしくは心破裂を発症した患者は、心筋梗塞発症7週間以内であった[54]。また、本治療を実施可能な脳梗塞例に急性心筋梗塞を併発した場合、本治療後直ちに経皮的冠動脈形成術を実施することが容認される[55]。

米国の指針ではMRIの磁化率強調画像(T2*強調画像、SWI、SWAN、PRESTO、Multi-Shot RSSG)で11個以上の無症候性微小脳出血が存在することが既往歴として明らかである場合に、慎重な静注血栓溶解療法適応の検討を勧めている[13]。9編の臨床研究に基づくメタ解析の結果からでは、微小脳出血を治療開始前に11個以上認める患者は、治療後に症候性頭蓋内出血が増加する(オッズ比, 18.17; 95% CI, 2.39-138.22)[56]。慎重投与項目として重要であるが、この情報を初診時に把握することが非常に困難であるため、今回のチェックリストには挙げなかった。

4. 抗凝固療法中患者への治療の適応

(推奨)

12. 抗血栓薬投与中、とくに抗凝固療法中の患者には、静注血栓溶解療法の適応を慎重に検討する【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。
13. 抗凝固薬投与中の患者が、抗凝固マーカーの値や最終服用後経過時間によって静注血栓溶解療法の適応外に該当すれば、本治療を行わないように勧められる【D, 高】。
14. ダビガトラン服用患者においては、抗凝固マーカーの値や最終服用後経過時間によって適応外とみなされた場合も、イダルシズマブを用いた後に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い【C1, 低】。

4-1. 「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨 2017年11月」の要点

抗血小板療法や抗凝固療法を受けている患者は、受けていない患者に比べて頭蓋内出血を含めた出血合併症の発現率が高いため、静注血栓溶解療法の適応を慎重に検討する必要がある。とくに本指針第二版(2012年)の作成前後に直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)が国内外で相次いで薬事承認を受け、DOAC内服中の本治療の適応について十分な科学的根拠を欠いた状況で第二版を作成せざるを得なかった。その後の新知見に基づき、2017年に日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会の作業部会から「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」が発表された[6]。推奨の要点を表5に記す。ここでは本指針第二版からの推奨内容の変更箇所を中心に、簡潔に解説する。上記指針やその解説を行った総説も参照していただきたい[57]。

4-2. DOAC服用患者における一般的な治療の適応

ワルファリン、ヘパリン投与者には、初回版からの推奨を継承し、プロトロンビン時間(prothrombin time: PT)の国際標準比(international normalized ratio: INR)が1.7を超える場合や活性化部分ト

ンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: aPTT) が前値の 1.5 倍 (試薬によって絶対値は異なるが、目安として約 40 秒) を超える場合を、適応外とみなす。第二版では暫定的に、DOAC 服用患者においても INR が 1.7 を超える場合や aPTT が前値の 1.5 倍を超える場合を適応外とした。その後、この適応基準にしたがって DOAC 服用患者に血栓溶解療法を行った 71 例への国内アンケート調査の結果では、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) が 4 点以上増加する症候性頭蓋内出血が 1 例も起こらなかった[58]。今回の第三版においても DOAC 服用患者に同じ凝固マーカーの基準を継承する。INR や aPTT は DOAC の強度を鋭敏には示さず、DOAC 服用者における静注血栓溶解療法後の易出血性を予測する指標として必ずしも適切とはいえないため、他の凝固マーカーの開発や普及とともに基準を改変すべき余地を残す。(希釈) トロンビン時間、エカリン凝固時間、抗 Xa 因子活性など DOAC の強度をより正確に反映するマーカーを緊急時に測定可能な施設において、施設内で科学的、倫理的に容認された基準に従って本療法の適否を決めることは、適切である。

表 5. 抗凝固療法中患者への静注血栓溶解療法に関する推奨 (文献 6 より 略語記載等改変)

● ワルファリン服用患者における推奨

1. PT-INR が 1.7 を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
2. 中和薬であるプロトロンビン複合体製剤を用いて、上記の指標を是正した後に再開通治療 (静注血栓溶解療法または機械的血栓回収療法) を行うことは、推奨されない。本中和薬は凝固能を高めて脳梗塞病態を悪化させ得るため、超急性期の脳梗塞患者に用いるべきでない。

● ヘパリン投与患者における推奨

3. aPTT が前値の 1.5 倍 (試薬によって絶対値は異なるが、目安として約 40 秒) を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
4. 中和薬である硫酸プロタミンを用いて、上記の指標を是正した後に静注血栓溶解療法を行うことは、推奨されない。本中和薬は凝固能を高めて脳梗塞病態を悪化させ得るため、超急性期の脳梗塞患者に用いるべきでない。

● ダビガトラン服用患者における推奨

5. 現状ではダビガトランの強度を測定する適切なマーカーが普及していない。少なくとも従来抗凝固薬の強度の指標である aPTT が前値の 1.5 倍 (目安として約 40 秒) を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
6. ダビガトランの最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で、服薬直後は aPTT が正常範囲を示すことが多いので、最終服用後 4 時間以内であることが確認できた場合には凝固マーカーの値にかかわらず静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
7. 上記 5、6 で適応外とみなされた場合も、特異的中和薬であるイダルシズマブを用いて後に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い。しかしながら高く推奨するには臨床事例の蓄積を欠くため、機械的血栓回収療法を施行できる施設において同療法を優先的にを行うことを、考慮しても良い。

● 活性化凝固第 X 因子阻害薬服用患者における推奨

8. 現状では活性化凝固第 X 因子阻害薬 (抗 Xa 薬: リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) の強度を測定する適切なマーカーが普及していない。少なくとも従来抗凝固薬の強度の指標である PT-INR が 1.7 を超えている場合や aPTT が前値の 1.5 倍 (目安として約 40 秒) を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
9. 抗 Xa 薬の最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で、服薬直後は PT-INR や aPTT が正常範囲を示すことが多いので、最終服用後 4 時間以内であることが確認できた場合には凝固マーカーの値にかかわらず静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
10. 抗 Xa 薬服用患者に、他抗凝固薬の中和薬を転用して抗凝固能の是正を試みた後に静注血栓溶解療法を行うことは、推奨されない。

● 抗凝固療法中患者全般における慎重な治療選択

11. 抗凝固療法中の患者は、薬剤強度にかかわらず、静注血栓溶解療法の施行を慎重に考慮する。ダビガトランや抗 Xa 薬の半減期が 12 時間前後であることを考えれば、最終服用後 4 時間を過ぎても半日程度までは、静注血栓溶解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。
12. 抗凝固療法中の患者への機械的血栓回収療法は、その有効性が危険性を上回るかを慎重に判断した上で、承認されている各デバイスの添付文書に従って施行することが推奨される。

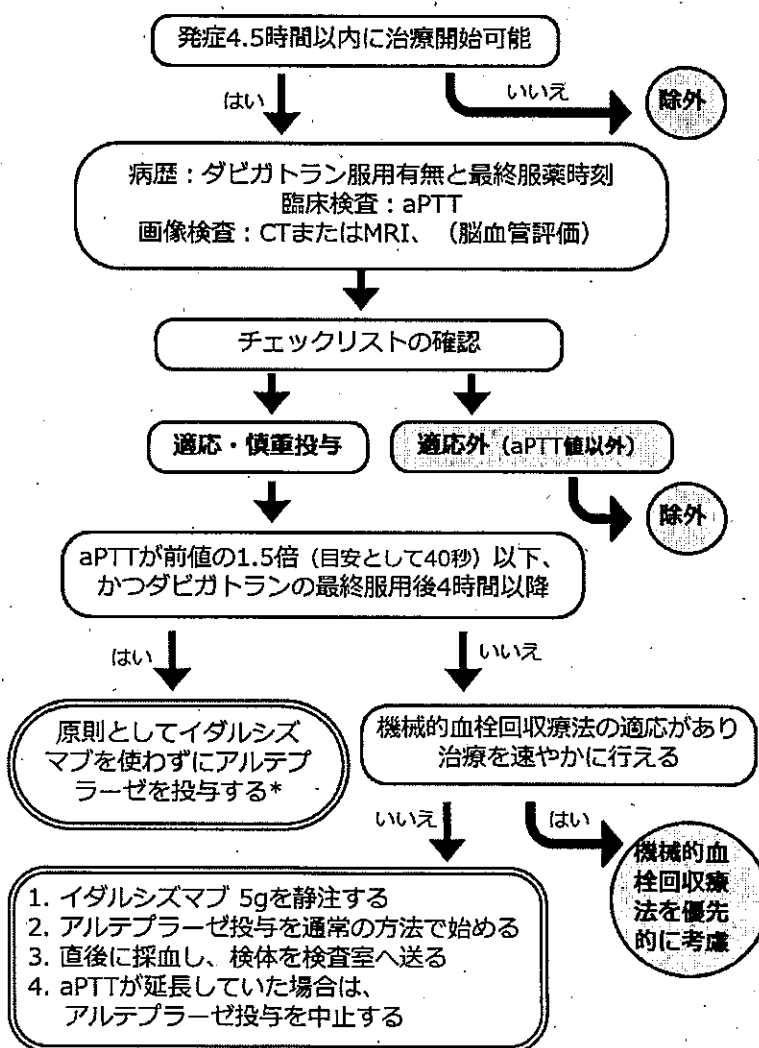
DOACの最大血中濃度到達時間は1~4時間で、服薬直後はPT-INRやaPTTが正常範囲を示すことが多い。第二版ではDOACを定期的に内服している患者での最終服薬後12時間(半減期におおよそ該当)程度までは、静注血栓溶解療法の適応をとくに慎重に判断すべきと記載したが、一定の時間内であることを適応外項目には設けなかった。上述した国内アンケートではDOACの最終服薬後4時間以内に本治療ないし急性期脳血管内治療を行った場合、13例中8例に無症候性脳出血を認め、これは4時間を過ぎて治療を行った場合の39例中4例に比べて出現頻度が高く、最終服薬後早期に本治療を行うことの危険性が示された[58]。単施設研究においても、DOACの最終服薬後6時間以内に本療法を行った11例中3例、6時間を過ぎて治療を行った11例中1例に頭蓋内出血を認めた[57]。第三版では、DOACの最終服用後4時間以内であることが確認できた場合には凝固マーカーの値にかかわらず本治療の適応外とすることを推奨する。

4.3. ダビガトラン服用患者における治療の適応

ダビガトランの特異的な中和薬であるイダルシズマブは、凝固系全体を賦活することなくダビガトランを選択的に失効させると考えられる。したがってダビガトラン服用患者が脳梗塞を発症した場合、イダルシズマブでダビガトランを失活させると、理論的には安全に静注血栓溶解療法を行える。ダビガトラン服用患者にイダルシズマブに続けて本療法を行った2018年2月までの48報告例のうち、mRS 0~2相当の回復を認めたと判断できた患者は30例、死亡は3例であった[57]。48例中35例の報告を行った欧州では、イダルシズマブに続けて本治療を行うことを推奨する専門家の意見に基づいた手引きが相次いで発表された[59,60]。「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」では、先行する手引きと凝固マーカーに基づくわが国独自の適応基準を加味して、ダビガトラン内服患者への急性期再開通療法に関する詳しい推奨を示した(図1)。その概要は下記の通りである。

1. 来院時の血液検査でaPTTが前値の1.5倍(目安として約40秒)以下で、かつダビガトランの最終服用後4時間以降であることが分かれば、原則としてイダルシズマブを使わずにアルテプラゼを投与する。さらに適応があれば機械的血栓回収療法を追加して行う。
2. aPTTが前値の1.5倍超であるか、またはダビガトランの最終服用後4時間以内の可能性があ

図1. ダビガトラン内服中の脳梗塞に対する静注血栓溶解療法施行の指針(文献6より)



*腎機能、ダビガトラン最終服薬からの時間、出血既往などを総合的に考慮したうえで、イダルシズマブの使用の有益性が危険性より高いと判断した場合は、投与を考慮する。アルテプラゼを投与せずに機械的血栓回収療法を優先的に考慮することも、あり得る。

る場合、機械的血栓回収療法の適応がありこの治療を速やかに行える場合は、機械的血栓回収療法の有効性が危険性を上回るかを慎重に判断した上で、イダルシズマブおよびアルテプララーゼを投与せずに、機械的血栓回収療法の施行を考慮してもよい。

3. 上記2で機械的血栓回収療法を行えない場合は、イダルシズマブ 5g を静注し、静注終了後速やかにアルテプララーゼ投与を通常の方法で始める。アルテプララーゼ投与開始直後に採血して、直ちに検体を検査室へ送る。aPTT が正常化していない場合は、アルテプララーゼ投与を速やかに中止する。

「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」が公表された前後で、国内の使用報告が散見され始めた[61,62]。第三版では、上記の概要にしたがってイダルシズマブ投与後に静注血栓溶解療法を考慮して良いとの立場をとる。今後の研究の進展によっては、この推奨は改変される可能性がある。

5. 治療を行う施設

(推奨)

15. 以下の体制が整備されている施設で、静注血栓溶解療法を行う。

- 1) 頭部 CT または MRI 検査、一般血液検査と凝固学的検査、心電図検査が施行可能であること。
- 2) 急性期脳卒中診療担当医師が、患者搬入後可及的速やかに診療を開始できること。
- 3) 脳神経外科的処置が必要な場合、迅速に脳外科医が対応できる体制があること。

【推奨グレードA, エビデンスレベル高】。

16. 脳卒中遠隔脳卒中診療 (telestroke) により、現場に急性期脳卒中診療担当医師が不在であっても、静注血栓溶解療法を安全に行うことができる【C1, 中】。

静注血栓溶解療法は、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、救急隊との連携を行うためのホットラインを設置し、患者の緊急受診に備えることが望ましい。本適正治療指針の内容に精通した急性期脳卒中診療担当者が、患者搬入後可及的速やかに診療を開始できる体制をとるとともに、脳卒中の診断に必要な CT または MRI や心電図検査、静注療法の可否の判定に必要な一般血液検査と凝固学的検査が可能でなければならない。脳卒中診療担当者は、日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための e-ラーニングを受講することが望ましく、未受講者は早期受講を心がける。また脳神経外科的処置が必要な場合、迅速にこれを行える体制が必要である[63]。これらの条件を 24 時間常時満たすことができない施設では、受け入れ可能時間を明示すべきである。なお本適正治療指針の内容に精通した急性期脳卒中診療担当医師が不在の地域や、常勤していても不在の時間帯がある施設では、遠隔脳卒中診療 (telestroke) により、現場に急性期脳卒中診療担当医師が不在であっても、本治療を安全に行うことができる可能性があり、遠隔地での体制として許容し得る[64-67]。また脳神経外科的処置については、少なくとも 2 時間以内に脳外科医が対応できる体制があらかじめ構築されていれば、転院やオンコール体制での対応も可能である。なお「2 時間以内」はあくまでコンセンサスベースで提示した数値であり、可及的速やかな対応をとる体制とすることが望まれる[63]。

静注血栓溶解療法後の管理は、脳卒中ケアユニット (stroke care unit: SCU) またはそれに準ずる集中治療室 (intensive care unit: ICU) 等の設備で行うことが望ましい [68]。使用基準を遵守しない静注血栓溶解療法では、症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大することが知られており、本療法を施行する施設では、患者データベースを備え、治療と転帰をモニターし、計画 (plan)、実行 (do)、評価 (study)、改善 (act) のサイクル (PDSA サイクル) を継続して医療の質を向上させるプログラムを持つことが望まれる [63, 69]。またアルテプララーゼ投与後の管理が十分にできない施設では、管理を近隣の施設と連携して行う病病連携 (drip and ship) をあらかじめ構築する必要がある。

6. 発症より来院までの対応

(推奨)

17. 静注血栓溶解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【推奨グレードB, エビデンスレベル低】。
18. 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、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【A, 中】。

脳卒中は緊急症であることを、医療従事者のみならず一般市民にも教育啓発すべきである。脳卒中は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血からなる疾患であるが、病院前においてこれらの鑑別を行うことは困難である。地域の脳卒中搬送プログラムは、厳しい治療時間制限がある脳梗塞に対する静注血栓溶解療法や機械的血栓回収療法に合わせて策定されるべきである。医療従事者及び一般市民への教育、啓発は、脳卒中の症候を判断する方法、判断した時に取るべき行動に焦点を当て、たとえ症候が消失したとしても直ちに救急要請を行うなどの緊急受診行動をとるよう啓発すべきである[70]。顔、腕、言葉を評価し直ちに受診行動をとる方法(ACT-FAST)を、公開講座やテレビなどの報道媒体を通じた市民教育や[71]、学校教育で行うことの有効性が報告されている[72]。

救急隊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を行い[73]、静注血栓溶解療法や機械的血栓回収療法などの急性期再開通療法を施行可能な施設を明らかにして地域の医療資源に応じた搬送方法の最適化を図る必要がある。救急隊は、感度、特異度等が検証済みの地域で定められた病院前脳卒中スケール[74-79]を用いて脳卒中患者のトリアージと病院選定を行い、搬送先病院に再開通療法の可能性のある患者を搬入する旨できる限り早く連絡を入れることにより、到着後の治療開始時間短縮を図ることができる[80,81]。

7. 病歴・診察・臨床検査

(推奨)

19. 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【推奨グレードA、エビデンスレベル低】。
20. National Institutes of Health Stroke Scale を用いた客観的な重症度評価を行う【A、低】。
21. 臨床検査では、脳卒中以外の疾患除外と出血性素因および症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【A、低】。

7-1. 来院後の診療の流れ

来院から治療開始までの流れを、図2にまとめる。診断や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、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4に示した症例チェックリストなどの活用が有効であろう。

7-2. 問診と診察

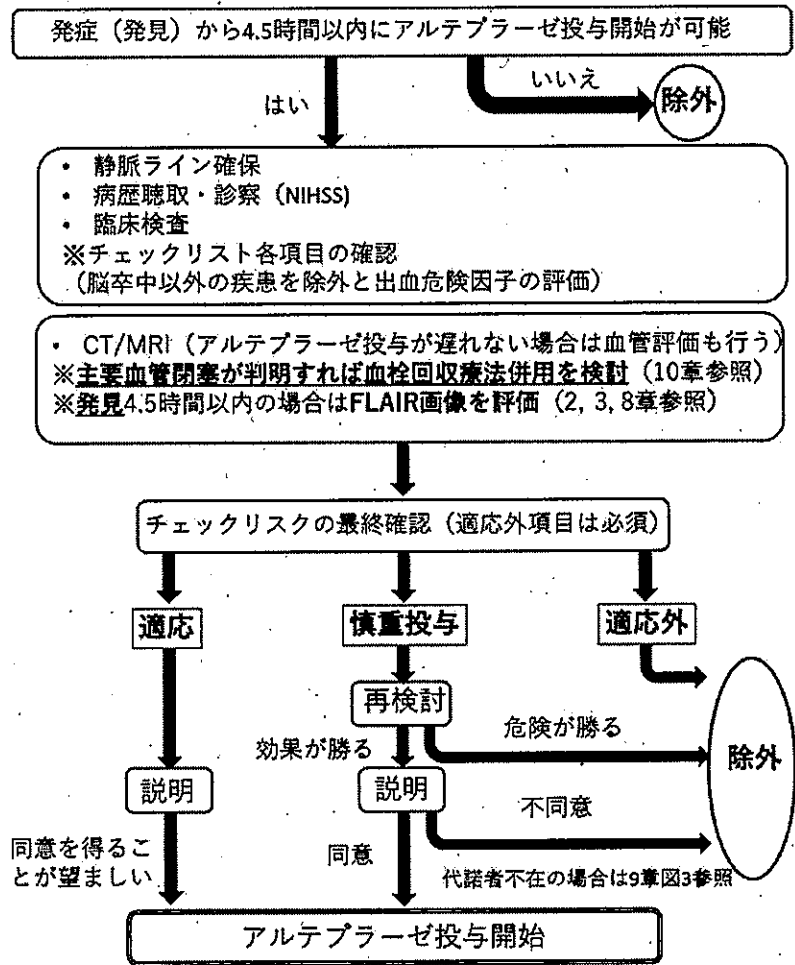
来院直後より病歴の聴取、一般内科的および神経学的診察が始まる。ここで重要なのは、脳卒中の診断である。しばしば脳卒中と間違えられるいわゆる stroke mimic として、痙攣を確認されていないてんかん発作、片頭痛、転換性障害(ヒステリー)、中毒性疾患、低血糖や肝性脳症などの代謝性疾患、

脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、薬物中毒、脳炎、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。静注血栓溶解療法後、最終的に stroke mimic と診断された頻度は 1.4%~10.4% と報告されている [82,83]。Stroke mimic に本治療を行った場合の出血リスクは非常に低いと報告されているが [83]、てんかん発作や脳腫瘍例に頭蓋内出血の報告があり [84]、不必要な治療は極力避けるべきであろう。

Stroke mimic 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。また急性大動脈解離の合併は治療禁忌であり、この点に注意した病歴聴取と診察も重要である。病歴上意識障害や失神の存在に注意する [85]。ただし、急性大動脈解離の 10-55% は胸背部痛を訴えず、特に神経症候のある例で訴えないことが多い [86,87]。診察所見では上肢血圧の左右差が重要である [47,48,87]。

今回の改訂に際して、感染性心内膜炎が慎重投与項目から適応外へ変更になった。問診および診察に際して、発症前の状況聴取、体温、心雑音、Janeway 病変（手掌や足底の細菌性塞栓による微小膿瘍）などに留意すべきであろう。

図 2 来院から静注血栓溶解療法開始までの流れ



以上の診察、検査、説明は可能な限り同時進行で行い、来院から投与開始まで60分以内が各施設の最低目標（投与開始は早いほど良い）

7-3. 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。National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) が最も一般的に用いられ [88]、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、各素点を合計すると 0~42（最重症は 39 点） [89] となる（表 6）。J-ACT [1] 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 [23] 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。Stroke Thrombolysis Trialists による 9 つの無作為化比較試験のメタ解析では、NIHSS による脳卒中重症度が静注血栓溶解療法後の症候性頭蓋内出血リスク上昇や神経学的転帰悪化に関連した。来院時 NIHSS 値が 4 以下の軽症例では、本治療が症候性頭蓋内出血を 1.5% 増加させ、90 日後 mRS 0~1 の可能性を 8.0% 増加させたのに対し、同値 22 以上の重症例では各々 3.7%、1.0% であった [35]。このように NIHSS の活用は、出血リスクや転帰の予測に役立つ。また、簡便で系統化された診察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認識を共有出来る。しかしながら、急性期に正確に評価するためにはある程度の訓練が必要である [88]。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 7）。

表 6. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

<p>[意識水準] 気管挿管、言語的障壁あるいは口腔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。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。</p> <p>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</p>
<p>[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。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の手懸りを与えてはならない。</p> <p>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</p>
<p>[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。</p> <p>0: 両方とも可能 1: 一方だけ可能 2: 両方とも不可能</p>
<p>[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。</p> <p>0: 正常 1: 注視が一侧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</p>
<p>[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。患者を励ましてよいが、動いている指の方を適切に向くのならば 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。全盲はどのような理由であっても 3 点。</p> <p>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)</p>
<p>[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、できるだけこれらを取り去って評価する。</p> <p>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。</p>
<p>[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。9 点とつけた理由を明記しておく。</p> <p>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</p>
<p>[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。切断肢や股関節の癒合があるときは 9 点。9 点の理由を明記。</p> <p>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</p>
<p>[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は 9 点。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。</p> <p>0: なし 1: 1 肢に存在 2: 2 肢に存在 9: 切断、関節癒合</p>
<p>[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。無反応、四肢麻痺の患者は 2 点。昏睡患者は 2 点。</p>

- 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。

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。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

(森悦朗教授翻訳、一部改訳)

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。
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. 評点には患者がなしたことを反映させる。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(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、1b. 意識障害(質問)では2点を与える。1c. 意識障害(命令)では、パントマイムで示しても良い。それでも出来なければ2点。
2. 視野: 部分的半盲は1点。1/4盲、または同時刺激に片方を無視することがあれば1点とされている。
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点と一番高くなる。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。全く解らないのは2点。その中間は全て1点。
6. 最良の言語: 失語がなければ0点。軽度~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。
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見えれば0点。視野刺激で問題があった時には1点。

7-4. 臨床検査

静注血栓溶解療法の適応を決める前に実施すべき臨床検査を表 8 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 4 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ので、投与前にこれらの項目すべてを必ず確認しなくてはならない。ただし肝硬変や血液疾患の病歴がない症例において、血小板数を確認する前にアルテプラゼを開始することは容認される。投与後に血小板数値が適応外であることが判明した場合は、速やかに投与を中止しなければならない。また血糖異常値補正後に神経症候が持続し脳梗塞と診断できる場合は、適応外としない。ただし、低血糖の場合は補正後も神経症候が遷延することがあるため、特に慎重に判断するべきである。

急性胸部大動脈解離の合併は、本治療の禁忌である。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[90,91]。また、頸動脈エコーは大動脈解離の診断に有用である[91,92]。急性胸部大動脈解離が疑われる場合、引き続き胸部 CT による確定診断を試み[92-94]、大動脈解離を否定できない場合はアルテプラゼ投与を控えるべきである[47,48]。

今回の第三版で、感染性心内膜炎の診断確定例を適応外項目とした。しかし、脳梗塞急性期に感染性心内膜炎であるか否かを迅速かつ的確にスクリーニングする臨床検査はない。病歴や診察所見より感染性心内膜炎が強く疑われる症例に関して、経胸壁心エコー等の実施を考慮すべきとした。

表 8. 静注血栓溶解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＞	
胸部大動脈解離有無の評価	胸部単純写真，頸部血管エコー，胸部 CT のいずれかが推奨される
画像検査	頭部 CT または MRI が不可欠
血液検査： 血糖値	低血糖、高血糖の診断（補正した上で脳梗塞と診断できる場合は投与可）
血小板数	肝硬変や血液疾患の病歴がない場合は、検査結果を待たず投与開始してよい
＜場合により必要となる項目＞	
血液検査	代謝性脳症が疑われる場合に、電解質，アンモニア，腎機能，血液ガス等 重篤な肝障害が疑われる場合：肝機能，ビリルビン 抗 Xa 薬やワルファリン内服中：PT-INR1.7 以下であることを確認 ダビガトラン，ヘパリン等投与中：aPTT が 40 秒以内であることを確認
胸部 CT	胸部単純写真等の検査で大動脈解離が疑われる場合
経胸壁心エコー	病歴や診察所見より感染性心内膜炎が疑われる場合

8. 頭部・頸部の画像診断

(推奨)

22. 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【推奨グレード A，エビデンスレベル高】。
23. 早期虚血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、広汎な早期虚血変化を認める患者に静注血栓溶解療法を行わないように勧められる【D，高】。
24. 静注血栓溶解療法を開始するにあたっては、脳血管評価は必須ではない。当該患者に機械的血栓回収療法施行が考慮される場合には、静注血栓溶解療法の開始直後までに CTA または MRA による主幹動脈閉塞の診断を迅速に行うことが強く推奨される【A，高】。
25. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【A，低】。

8-1. 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の有無の確認を、迅速、的確に行うことが求められる。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。静注血栓溶解療法を開始するにあたっては、脳血管評価は必須ではないが、機械的血栓回収療法の適応を決定するためにCT血管造影(CT angiography: CTA) またはMRAによる主幹動脈閉塞の診断を行わなければならない。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9におもな画像診断法を示す。

表9. 超急性期脳卒中中の画像診断法

	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 経頭蓋ドブラ法、同カラードブラ法 脳血管撮影
組織灌流評価	CT灌流画像	MR灌流画像	

8-2. 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。静注血栓溶解療法の登場以来、CTでの超早期の微細な変化、いわゆるearly CT signsが注目されてきた[95-103]。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」[95-97]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)」[97-101]、「dot sign (中大脳動脈分枝閉塞)」[102,103]がある。この中で早期虚血変化所見は、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[101]、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[104]、報告されている。

早期虚血変化の正確な判定は必ずしも容易ではない。31%が3時間以内に検出可能で[105]、81%が中大脳動脈閉塞5時間以内に検出可能とされているが[106]、判定者間一致度は0.14~0.78で、感度は20~87%、特異度は56~100%という報告もある[107]。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MELT-Japan [108]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。標準化に伴いearly CT signsの読影正答率が向上した[109]。表10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[110]。「急性期脳梗塞におけるCT、MRI診断の標準化に関する研究 (ASIST-Japan、主任研究者：佐々木真理)」[111]では、オンライン(asist.umin.jp)での読影訓練プログラムを公開している。

近年では、早期虚血変化の範囲判定にAlberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)による評価が頻用される[112-115]。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ヵ所に区分し、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1/3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で評価した虚血変化の広がりに関連を示す[115]。したがって時間経過とともに虚血が広がり、ASPECTS判定の正確性が増すと考えられるが、超急性期においては判定が困難なことも多い。近年、自動でAIによる機械学習(deep learning)を利用した自動ASPECTS判定ソフトウェアも発売されているが(RAPID CT, e-ASPECTS) [116]、精度に関しては今後の評価が待たれる。

欧米では、早期虚血変化所見の評価にCTAの元画像を用いる場合もある[117,118]。

表 10. Early CT signs 検出のための CT 装置の条件 (文献 111 より改変引用)

A. CT の機種	
1.	機種限定なし: 数年以内のヘリカル CT または multi-detector row CT (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 の撮像十分条件: 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またはヘリカルスキャン
2.	Orbitomeatal base line (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.	Cathode Ray Tube (CRT) 上での観察は十分狭い 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(もしくは 1 回転につき 1 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が高くなるが、同時に患者被曝、X線管球の発熱・負荷も増大する。各装置での最適条件で撮像するよう心がける

8-3. CT による治療適応の判定

頭蓋内出血や 1 ヶ月以内の発症と考えられる脳梗塞を認めた場合は、静注血栓溶解療法の適応外である。早期虚血変化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、その広汎な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、早期虚血変化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 未満で静注血栓溶解療法の効果が最も高かった[11,119]。一方で NINDS rt-PA Stroke Study では 14%に中大脳動脈領域の 1/3 以上に及ぶ虚血変化を認めたが、この変化と転帰や症候性頭蓋内出血との有意な関連はなかった[105]。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%)、8 以上の例で治療効果が高い傾向があった[120]。ECASS II では ASPECTS 7 以下でアルテプラゼ群の脳実質性出血 (PH 1,2) が偽薬群の 19 倍、症候性頭蓋内出血が 5 倍と高率に発現したが、ASPECTS と 3 ヶ月後の機能転帰に有意な関連はなかった[121]。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 ヶ月後転帰との間に、有意な関連はなかった[122]。以上より、早期虚血変化が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増し、広汎な早期虚血変化を認める患者に本治療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)ものを広汎な早期虚血変化に相当すると断定する根拠は乏しい。容積測定ソフトによる CT 灌流画像の虚血性コア(脳血流量が対側の <30% の領域)が 50ml 以下と ASPECTS 6 以上は相関するという報告や[123,124]、CT 灌流画像の虚血性コアが 50 ml 以上であれば malignant profile と称して治療の適応外とする報告もあるが[125]、国内の臨床現場に容積測定ソフトが浸透していない現在、広汎な早期虚血変化の定義と治療の適否を慎重に判断せねばならない。

8-4. MRI

DWI は脳虚血組織内の水拡散運動の低下を画像化し、発症数分後より早期虚血病巣を描出できる[126]。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[127,128]、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。FLAIR 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後 4.5 時間以内であることを推測できることが示唆され[39,40]、それをもって静注血栓溶解療法を行うことの有効性が示された[20]。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[129-131]。T2*強調画像では CT で検出されない微小脳出血も確認できる。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[132]。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 は多くの情報を 1 回の検査で得られる。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、静注血栓溶解療法の適応を検討する際は必要最低限の情報を短時間で収集すべきである。

早期虚血変化を 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 (T1, T2 強調画像) 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。ASIST-Japan では b=0 画像を用いた標準化手法を提唱し[133]、すでに多くの MRI 装置に搭載されている。また ASPECTS を DWI に応用した DWI-ASPECTS も広く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[134,135]。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。

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[136]。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。また初期の DWI 病巣は治療によって可逆的な場合があるが[137,138]、結局は最終梗塞巣と一致していることも多く、DWI によって見られる細胞性浮腫と病理学的壊死などは必ずしも一致しないことがあるため、臨床情報と十分に照らし合わせて評価することが重要である。発症後 3~6 時間の患者を対象とした DEFUSE 研究[15]では、DWI-PWI ミスマッチが存在する患者群で静注血栓溶解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 EPITHEM[17]では、DWI-PWI ミスマッチが存在すると静注血栓溶解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。このように DWI-PWI ミスマッチを症例選択基準に取り込むことで治療開始可能時間を延長する試験が進行中で、EXTEND 試験[139]は発症後 9 時間までの延長を試みている。

8-5. MRI による治療適応の判定

近年、CT を撮影することなく MRI 単独で静注血栓溶解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、MRI 単独での適応判断は現実的な選択と言える。

DWI-ASPECTS を用いた虚血変化の判定と本治療の成績に関して、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[140]。Kimura ら[141]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。したがって広汎な早期虚血変化を認める患者に本治療を行うことは推奨されないが、広汎の基準は断定し難い。DWI の容積を apparent diffusion coefficient (ADC) の閾値から容積計算する手法があり、DWI による虚血性コアが 70ml 以上とされる症例を malignant profile として治療対象外としている臨床研究が増えているが[125,142]、RAPID などの容積計算ソフトウェア導入が必要であり[143]、国内では一部施設のみで虚血性コアの定量評価が行われている。

発症時刻不明の脳梗塞患者に対して、DWI と FLAIR 画像のミスマッチを参考に、発症時刻を推定できるとされている。この仮説を根拠に行われた WAKE-UP 試験[20]では、表 11 に示した標準化された条件の FLAIR 撮影を行った。国内多施設共同 THAWS 試験 [41]は、オンラインによる DWI-FLAIR のミスマッチ判読トレーニングプログラムを公開している (<https://thaws.stroke-nvcv.jp/index.html>)。

表 11. WAKE-UP 試験における FLAIR 画像撮像条件

- 1.5 もしくは 3T
- 全脳撮影による反転回復法 (inversion recovery)
- TR (repetition time) >8000 ms
- TI (inversion time) 装置依存 (1.5T なら 2300 ms 程度, 3T なら 2600 ms 程度)
- TE (echo time) 装置依存 (1.5T なら 100-140 ms, 3T なら 95-125 ms)
- 加算回数 (average) 1 回
- FOV (field of view) 220-300 mm
- 収集マトリックス (acquisition matrix) 192 × 128 以上 (1.5T) ・ 256 × 92 以上 (3T)
- スライス厚 (slice thickness) 5-7 mm
- ギャップ (gap) 最大 20%

T2*強調画像で同定される無症候性の微小脳出血を有する例では有さない例に比べて、静注血栓溶解療法後の症候性頭蓋内出血倍増したものの(5.8%対2.7%)、有意差はなかったと報告された[144]。既知の11個以上の微小出血がある場合には静注血栓溶解療法の成績が悪化するという報告もあるが、現時点ではこれを本治療の慎重投与基準とする根拠に乏しい[56, 145]。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、本治療後早期に再開通しないことに関連すると報告されており[146, 147]、治療後の転帰不良を予測する要因となり得る。

DWI-PWI 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。しかし神経症状が時間経過に伴い改善や悪化を繰り返している症状動揺症例や、stroke mimicを疑う症例に対しては、強力な補助診断ツールとなり得る。

8-6. 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[115, 148]。しかしながら、発症後4.5時間以内に少しでも早く治療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。

8-7. 脳血管評価

表9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[149, 150]。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[47, 48]。脳血管造影は侵襲的であるが、閉塞血管の同定と同時に側副血行の評価も可能であり、引き続き機械的血栓回収療法も実施できるため有益性が高い。現在では前方循環系の主幹動脈閉塞が存在した場合に静注血栓溶解療法単独では効果が不十分なため、速やかに機械的血栓回収療法を行うべきであり、閉塞血管の評価は必須である。CTAやMRAは検査に時間を要する場合もあるが、それ以上に得られる情報が有益であるため、発症後4.5時間以内に静注血栓溶解療法を行う際、治療と並行しながら初期画像診断においてCTAまたはMRAによる主幹動脈閉塞の診断を進めることを強く推奨する。

9. 適応の判定と説明・同意

(推奨)

26. 適応例に対しては、静注血栓溶解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【推奨グレードC1, エビデンスレベル低】。

27. 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【B, 低】。

9-1. 適応の判定

病歴聴取・診察・臨床検査・画像診断を経て、静注血栓溶解療法の適応例、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。

9-2. 説明と同意

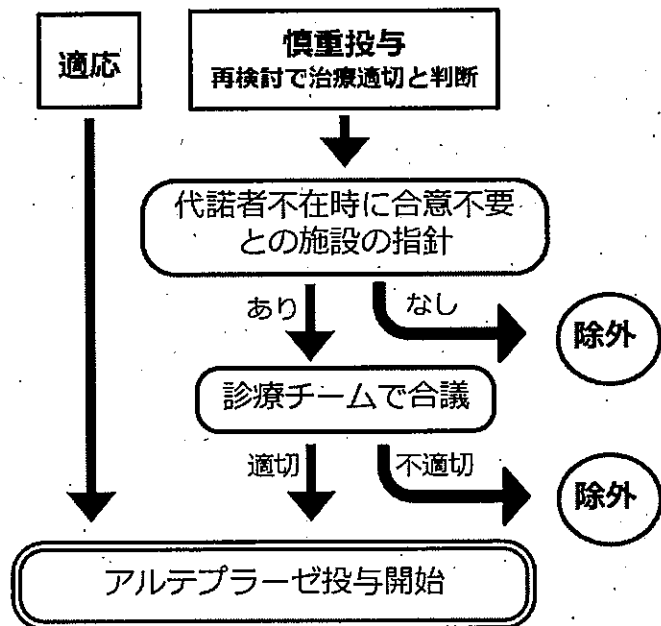
静注血栓溶解療法の合併症として頭蓋内出血を惹起する危険があるため、治療による利益・不利益を患者本人ないし代諾者に説明し、同意を得て治療を行うことが望ましい。しかしながら実際の臨床現場では、治療可能時間が限られた本治療の説明に、十分な時間的余裕を確保することは難しい。また患者本人はしばしば説明を理解できず、あるいは同意を判断できない状態であるが、その際に限られた時間内に代諾者を見つけられないことも少なくない。欧米の指針では、治療にあたって利益・不利益を可能な限り説明するよう勧めているが、文書同意を求めている[13,14]。

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[151]。J-MARSの事後解析（未発表）では、慎重投与項目に該当がない適応例は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%であった。したがって、慎重投与項目に該当がない適応例においては、もし代諾がないために本治療を受けられずに患者が被る不利益は、治療を行った場合に副作用が生じ患者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研究班は、「慎重投与項目該当のない適応例に対する静注血栓溶解療法については、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」との方針を答申した[151]。この適正治療指針はそれを踏襲する。

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3に示す。

図3 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



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12に説明文書の例を示す。

表 12. 静注血栓溶解療法 (tPA 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、できるだけ早くつまった血管を開通させて脳への血の流れを良くすることが大切です。
- ✓ 静注血栓溶解療法とは、血管につまった血栓を溶かすことにより、脳への血の流れを回復させ、症状を改善させる治療法です。

治療の方法：tPA というお薬を 1 時間かけて点滴静注します。

治療の対象となる方：原則、症状が現れてから 4.5 時間以内の場合に、tPA 静注が可能です。ただし、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。症状が現れた時刻が不明の場合でも、MRI の結果によっては、この治療が可能なことがあります。

効果：海外の臨床試験では、4.5 時間以内に tPA を使った人の 34% 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 28%)、3 か月以内の死亡率は 20% でした (使わなかった人でも 20%)。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 17% でした。治療開始が早いほど症状が改善する可能性が高くなります。

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。海外の試験では「症状の悪化を伴った頭蓋内出血」は 7% でした (tPA を使わなかった人では 1%)。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：治療効果は Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group の統合解析[152]と J-MARS[22]に基づいて記載している。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。

10. 血管内治療

(推奨)

28. ①発症前の modified Rankin scale スコアが 0~1、②内頸動脈または中大脳動脈 M1 部が閉塞、③頭部 CT または MRI 拡散強調画像で Alberta Stroke Program Early CT Score が 6 点以上、④National Institutes of Health Stroke Scale スコアが 6 以上、⑤ 18 歳以上の急性期脳梗塞では、静注血栓溶解療法の施行の有無に関わらず、発症 6 時間以内に遅滞なく機械的血栓回収療法を開始することが強く勧められる【推奨グレード A, エビデンスレベル高】。
29. 静注血栓溶解療法の適応症例では、同治療を機械的血栓回収療法開始前に開始することが強く勧められる【A, 高】。
30. 静注血栓溶解療法を施行した後に、その効果を確認するためなどの理由で機械的血栓回収療法の開始を遅らせてはならない【D, 高】。
31. 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【B, 高】。

10-1. 機械的血栓回収療法

前方循環系の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法と静注血栓溶解療法を含む内科治療との無作為化比較試験として、MR CLEAN [153]、ESCAPE[154]、EXTEND-IA[155]、SWIFT PRIME[156]、REVASCAT [157] が発表され、いずれも血栓回収療法施行群で 3 ヶ月後の機能的転帰が改善することが示された。これらの試験の統合解析である HERMES 研究[158]では、主要評価項目の 90 日後 mRS スコアは、血栓回収療法施行群で有意に良好な方向にシフトし(調整共通 OR 2.49、95%CI 1.76-3.53)、90 日後 mRS スコア 0-2 も有意に高率であった (46.0% 対 26.5%)。90 日後死亡率 (15.3% 対 18.9%) および 5 日以内の症候性頭蓋内出血 (4.4% 対 4.3%) には有意な差はなかった。

主幹動脈閉塞の存在が明らかな症例に対し、出来るだけ迅速に機械的血栓回収療法が実施できれば、臨床的有益性は高くなる。HERMES における発症から本療法の治療開始(動脈穿刺)までの時間と転帰に関する副次解析では[159]、90 日後の mRS スコアが内科治療よりも改善する共通オッズ比は発症 3 時間後で 2.79 (95%CI 1.96-3.98)、6 時間後で 1.98 (1.30-3.00)、8 時間後で 1.57 (0.86-2.88) であり、遅くなるほど本治療の有効性が減少した。また、本治療により有効な再灌流が得られた 390 例では、再灌流が 1 時間遅れると 3 ヶ月後の転帰良好例が 19%減少する (OR 0.81, 95%CI 0.71-0.92) ことが示された。このため、機械的血栓回収療法の適応がある場合は、少しでも早く治療を開始することが重要であり、静注血栓溶解療法を施行した場合も、その効果を確認するためなどの理由で機械的血栓回収療法の開始を遅らせてはならない。

HERMES では、機械的血栓回収療法群の 83%、内科治療群の 87%で静注血栓溶解療法が施行されており、アルテプラナーゼ投与の有無で機械的血栓回収療法の有効性や死亡率に差は無かった。機械的血栓回収療法施行前の静注血栓溶解療法の有無と治療成績との関係を検討した 13 研究を統合解析した結果、静注血栓溶解療法施行例では未施行例に比して、3 ヶ月後の転帰良好 (mRS 0~2) が多く (OR 1.27, 95%CI 1.05-1.55)、死亡率が低く (OR 0.71, 95% CI 0.55-0.91)、再開通率が高く (OR 1.46, 95%CI 1.09-1.96)、症候性頭蓋内出血を増加させなかった (OR 1.11, 95%CI 0.69-1.77) [160]。したがって、静注血栓溶解療法の適応を有する患者に対して、これを省略して機械的血栓回収療法を行うことは、医療倫理上の問題があり、研究目的での実施以外は厳に慎まねばならない。

主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対して経皮経管的脳血栓回収用機器を用いて治療を行う場合は、同機器の適正使用指針 第 3 版 (2018 年 3 月) [5]に準拠して行う。本指針では詳細を割愛する。

10-2. 局所線溶療法

局所線溶療法の有効性は多数例で検証されておらず、静注血栓溶解療法の適応となる患者に対しては静注血栓溶解療法を優先すべきである。わが国において、アルテプラナ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は承認されていない。

静注血栓溶解療法を介さない局所線溶療法として、プロウロキナーゼ局所投与を対照群と比べた PROACT II 試験では、プロウロキナーゼ群で再開通率や3ヵ月後の mRS 0~2 の割合が有意に高く (40%対 25%)、症候性頭蓋内出血が高率であった (10%対 2%) [161]。PROACT II を含めた 852 例のメタ解析では、局所線溶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 [162]。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局所線溶療法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ヵ月後の mRS 0~1 の割合が有意に増えた [108]。静注血栓溶解療法の適応がない発症後 6 時間以内の中大脳動脈閉塞患者に対して、脳卒中診療ガイドライン [7] は局所線溶療法をグレード B で、米国胸部疾患学会議 [163] はアルテプラゼを用いた局所線溶療法をグレード C で、各々推奨している。ただし、アルテプラゼを局所投与することは、適応外使用である。

1990 年代後半より、静注血栓溶解療法の追加治療として、アルテプラゼ動注を含めた局所線溶療法の有効性が、無作為化比較試験やオープン試験で検討された [164-166]。これらの結果からアルテプラゼ静注・局所線溶療法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。

11. 投与開始後の管理

(推奨)

32. 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【推奨グレード A, エビデンスレベル中】。
33. 治療開始後 24 時間以上は、脳卒中ケアユニットないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【B, 高】。
34. 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【B, 低】。

11-1. アルテプラゼの静脈内投与

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 13 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。

11-2. 静注血栓溶解療法後の管理

静注血栓溶解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 [13]。表 14 に管理指針を示す。その要点は、治療開始 24 時間までの血圧の管理と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 [167-170]、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 2014 では、高血圧緊急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 [171]。このうち使用頻度の高い 3 剤を、表 15 に示す。機械的血栓回収

療法を行った後の血圧管理もアルテプラ
ーゼ投与後の管理に準じる。

アルテプラーゼ投与後 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[172]。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[173]。原則的には、アルテプラーゼ投与 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[16]。なお、脳梗塞再発予防のため抗凝固薬や抗血小板薬を開始する前には、CT あるいは MRI を実施することが推奨される[13]。

アルテプラーゼ投与後の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[174]。したがって神経症候の悪化、激しい頭痛、悪心・嘔吐、急激な血圧上昇がみられた場合、すみやかに CT (または MRI) を実施して頭蓋内出血の有無を確認する。アルテプラーゼ投与中であれば、投与を直ちに中止する。症候性頭蓋内出血が認められた場合、わが国の脳卒中治療ガイドラインに準じて初期治療を行う[7] (表 14)。無症候性の頭蓋内出血が認められた場合も、脳梗塞再発予防のための抗血栓療法を開始時期を慎重に判断する。

他の重大な副作用として、稀ではあるが、消化管出血、肺出血、後腹膜出血などの重篤な出血や喉頭浮腫による気道閉塞が報告されている。特にアンジオテンシン変換酵素阻害剤が投与されている患者では、口舌血管浮腫を起こすことがあるので注意が必要である。急速に浮腫が増大して喉頭浮腫まで生じた場合、気道閉塞を起こす危険がある。アルテプラーゼ投与中であれば、直ちに投与を中止し、気道確保して、メチルプレドニンの静注、場合によってはエピネフリンの皮下注や吸入、さらに (気管支ファイバースコープガイド下) 気管挿管が必要になることがある[13]。

表 13. アルテプラーゼ投与量換算表

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				

5名製剤の添付溶解液
600万単位: 10mL
1200万単位: 20mL
2400万単位: 40mL
溶解後のアルテプラーゼ濃度は 600万単位/mL=1.034mg/mL

表 14. 静注血栓溶解療法後の管理指針

1. 神経学的評価
投与開始後 24 時間以内は、神経学的所見を頻回（少なくとも投与開始から 8 時間は 30 分毎、8～24 時間は 1 時間毎）に評価して急激な悪化に注意する。激しい頭痛、悪心・嘔吐、急激な血圧上昇や神経症候の悪化を認めた場合、脳出血や出血性梗塞の合併を疑って緊急 CT スキャンを実施する。アルテプララーゼ投与中であれば、直ちに投与を中止する。
2. 血圧測定
投与開始後 24 時間以内は、血圧を頻回（推奨頻度：投与開始から 2 時間は 15 分毎、2～8 時間は 30 分毎、8～24 時間は 1 時間毎）に測定して、収縮期血圧 180mmHg または拡張期血圧 105mmHg を越えないようにする。 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 2014 の推奨に準じる（表 15）。
3. 機械的血栓回収療法
前方循環系の主幹動脈閉塞例では、速やかに機械的血栓回収療法の適応を決定し、適応がある場合には迅速にこれを開始する。血圧管理はアルテプララーゼ投与後に準じる。
4. 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。 b. 経鼻胃管、膀胱カテーテル、動脈圧測定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 時間以内は抗血栓療法を制限する。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。 d. 血尿、歯肉出血、皮下出血、カテーテル穿刺部位からの出血等の出血傾向や舌、口唇、顔面、咽頭、喉頭等の腫脹（血管浮腫）を認めた場合には、適切な処置を行う。重篤な出血（消化管出血、肺出血、後腹膜出血など）や喉頭浮腫による気道狭窄など重大な副作用が疑われた場合、アルテプララーゼ投与中であれば直ちに中止する。
5. 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（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 c. 小脳出血（最大径≥3cm） d. 脳幹圧迫、水頭症

表 15. 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、耐性が生じやすいなど 要遮光

参考文献

1. 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
2. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラーゼ)静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針 (2005年10月)。 *脳卒中* 2005; 27: 327-354
3. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラーゼ)静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針第二版 2012年10月。 *脳卒中* 2012; 34: 443-480
4. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラーゼ)静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針 第二版 2012年10月 (2016年9月一部改訂)。 *脳卒中* 2017; 39: 43-86
5. 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 三学会合同指針作成委員会。 経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第3版 2018年3月。 *脳卒中* 2018; 40: 285-309
6. 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」作業部会: 抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨 2017年11月。 *脳卒中* 2018; 40: 123-135
7. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン [追補 2017] 委員会 編、脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2017]。 協和企画, 東京, 2017
8. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 53S-70S
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017; 2: 95-102
15. 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: 503-517
16. 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
17. 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
18. 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
19. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, A et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313-2323.
20. 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.
21. 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

22. 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
23. 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
24. Aoki J, Kimura K, Sakamoto Y. Early administration of tissue-plasminogen activator improves the long-term clinical outcome at 5 years after onset. *J Neurol Sci* 2016; 362: 33-39
25. Aoki J, Kimura K, Morita N, et al. YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edoxaban Combination Therapy). *Stroke* 2017; 48: 712-719
26. 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
27. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 145-150
28. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology* 1992; 42: 976-982
29. 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
30. Kawai C, et al on behalf of the E6010 Study Group. A prospective, randomized, double-blind multicenter trial of a single bolus injection of the novel modified t-PA E6010 in the treatment of acute myocardial infarction: comparison with native t-PA. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1447-1453.
31. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 781-788
32. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al.; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 1573-1582
33. von Kummer R, Mori E, Truelsen T, et al.; DIAS-4 Investigators. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: the DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2016; 47: 2880-2887
34. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-1935
35. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 925-933
36. Xian Y, Xu H, Lytle B, et al. Use of Strategies to Improve Door-to-Needle Times With Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice: Findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: pii:e003227
37. 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-e99
38. Kamal N, Smith EE, Jeerakathil T, et al. Thrombolysis: Improving door-to-needle times for ischemic stroke treatment - A narrative review. *Int J Stroke* 2018; 13: 268-276
39. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, et al. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2010; 293: 39-44
40. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978-986
41. Koga M, Toyoda K, Kimura K, et al. Thrombolysis for Acute Wake-up and Unclear-onset Strokes with alteplase at 0-6 mg/kg (THAWS) Trial. *Int J Stroke* 2014; 9: 1117-1124
42. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847-2850

43. 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
44. 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
45. 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
46. 篠原幸人、峰松一夫。アルテプララー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
47. 古賀政利、井口保之、尾原知行ら。急性大動脈解離に合併する脳梗塞診療指針の提案。 *脳卒中* 2018; 40: 432-437
48. Koga M, Iguchi Y, Ohara T, et al. Acute ischemic stroke as a complication of Stanford type A acute aortic dissection: a review and proposed clinical recommendations for urgent diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 439-445
49. Ohara T, Koga M, Tokuda N, et al. Rapid identification of type A aortic dissection as a cause of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1901-1906
50. Fuentes Fernández I, Morales Ortíz A, Sanmartín Monzó J, et al. Fatal outcome following thrombolysis for stroke secondary to infectious endocarditis. *Neurologia* 2016; 31: 421-423
51. Brownlee WJ, Anderson NE, Barber PA. Intravenous thrombolysis is unsafe in stroke due to infective endocarditis. *Intern Med J* 2014; 44: 195-197
52. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013; 44: 2917-2919
53. Patel MR, Meine TJ, Lindblad L, et al. Cardiac tamponade in the fibrinolytic era: analysis of >100,000 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 316-322
54. De Silva DA, Manzano JJ, Chang HM, et al. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology* 2011; 76: 1838-1840
55. Akinseye OA, Shahreyar M, Heckle MR, et al. Simultaneous acute cardio-cerebral infarction: is there a consensus for management? *Ann Transl Med* 2018; 6: 7. doi: 10.21037/atm.2017.11.06
56. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 675-683
57. Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus guides on stroke thrombolysis for anticoagulated patients from Japan: Application to other populations. *J Stroke* 2018 ;20: 321-331
58. Suzuki K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Low risk of ICH after reperfusion therapy in acute stroke patients treated with direct oral anti-coagulant. *J Neurol Sci* 2017; 379: 207-211
59. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017; 12: 9-12
60. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol* 2018; 25: 747-e52.
61. Ohya Y, Makihara N, Wakisaka K, et al. Thrombolytic therapy in severe cardioembolic stroke after reversal of dabigatran with idarucizumab: case report and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: e128-e131
62. Hosoki S, Takagi M, Yamagami H, et al. Paradoxical elevation of plasma dabigatran after reversal with idarucizumab in stroke thrombolysis. *J Neurol* 2018; 265: 2451-2453.
63. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA* 2000; 283: 3102-3109
64. Imai T, Sakurai K, Hagiwara Y, et al. Specific needs for telestroke networks for thrombolytic therapy in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 811-816
65. Hubert GJ, Müller-Barna P, Audebert HJ. Recent advances in TeleStroke: a systematic review on applications in prehospital management and Stroke Unit treatment or TeleStroke networking in

- developing countries. *Int J Stroke* 2014; 9: 968-973
66. 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
 67. Kageji T, Obata F, Oka H, et al. Drip-and-ship thrombolytic therapy supported by the telestroke system for acute ischemic stroke patients living in medically under-served areas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56: 753-758
 68. Langhorne P, Fearon P, Ronning O, et al. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 3044-3049
 69. Atsumi C, Hasegawa Y, Tsumura K, et al. Quality assurance monitoring of a citywide transportation protocol improves clinical indicators of intravenous tissue plasminogen activator therapy: a community-based, longitudinal study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 183-188
 70. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, et al. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 262-269
 71. 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
 72. Matsuzono K, Yokota C, Takekawa H, et al. Effects of stroke education of junior high school students on stroke knowledge of their parents: Tochigi project. *Stroke* 2015; 46: 572-574
 73. 日本臨床救急医学会監修、救急隊員による脳卒中の観察点処置の標準化、PSLS, prehospital Stroke Life Support ガイドブック 2015、へるす出版
 74. Kothari RU, Pancioli A, Liu T et al. Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 373-378
 75. Kimura K, Inoue T, Iguchi Y et al. Kurashiki prehospital stroke scale. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 189-191
 76. Suzuki Y, Hasegawa Y, Tsumura K, et al. Prehospital triage for endovascular clot removal in acute stroke patients. *Acute Med Surg* 2016; 4: 68-74
 77. Atsumi C, Hasegawa Y, Tsumura K, et al. Quality assurance monitoring of a citywide transportation protocol improves clinical indicators of intravenous tissue plasminogen activator therapy: a community-based, longitudinal study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 183-188
 78. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2018; 138: 24-31
 79. Purrucker JC, Härtig F, Richter H, et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open* 2017; 7: e016893
 80. McKinney JS, Mylavarapu K, Lane J, et al. Hospital prenotification of stroke patients by emergency medical services improves stroke time targets. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 113-118
 81. Patel MD, Rose KM, O'Brien EC, et al. Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke* 2011; 42: 2263-2268
 82. 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
 83. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015; 46:1281-1287
 84. Ngyyen PL, Chang JJ. Stroke Mimics and Acute Stroke Evaluation: Clinical Differentiation and Complications after Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Emerg Med* 2015; 49: 244-252
 85. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, et al. Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke* 2007; 38: 292-297
 86. 前田亘一郎、矢坂正弘、湧川佳幸、他. 胸背部痛のない胸部大動脈解離の頸動脈進展にともなう脳梗塞の病態評価に頸部血管エコー検査が有用であった1例. *臨床神経* 2009; 49: 104-108

87. Tokuda N, Koga M, Ohara T, et al. Urgent detection of acute type A aortic dissection in hyperacute ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Disease* 2018; 27: 2112-2117
88. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-870
89. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke* 2017; 48: 513-519
90. Flemming KD, Brown RD Jr. Acute cerebral infarction caused by aortic dissection: caution in the thrombolytic era. *Stroke* 1999; 30: 477-478
91. Iguchi Y, Kimura K, Sakai K, et al. Hyper-acute stroke patients associated with aortic dissection. *Intern Med* 2010; 49: 543-547
92. Zirkel PK, Wheeler JR, Gregory RT, et al. Carotid involvement in aortic dissection diagnosed by duplex scanning. *J Vasc Surg* 1984; 1: 700-703
93. Wright V, Horvath R, Baird AE. Aortic dissection presenting as acute ischemic stroke. *Neurology* 2003; 61: 581-582.
94. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, et al. Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke* 2007; 38: 292-297
95. Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988; 168: 463-467
96. 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: 801-806
97. 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: 366-375
98. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, et al. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 1983; 14: 756-762
99. 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: 583-586
100. Schuierer G, Huk W. The unilateral hyperdense middle cerebral artery: an early CT-sign of embolism or thrombosis. *Neuroradiology* 1988; 30: 120-122
101. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992; 23: 317-324
102. Barber PA, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Hyperdense sylvian fissure MCA "dot" sign: A CT marker of acute ischemia. *Stroke* 2001; 32: 84-88
103. Leary MC, Kidwell CS, Villablanca JP, et al. Validation of computed tomographic middle cerebral artery "dot" sign: an angiographic correlation study. *Stroke* 2003; 34: 2636-2640
104. Koga M, Saku Y, Toyoda K, et al. Reappraisal of early CT signs to predict the arterial occlusion site in acute embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 649-653
105. 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: 2830-2838
106. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 9-15
107. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* 2005; 235: 444-453
108. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38: 2633-2639
109. 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.41-44
110. von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998; 51: S50-S52
111. ASIST-Japan 実践ガイドライン策定委員会. 急性期脳梗塞画像診断実践ガイドライン. 南江堂, 東

京, 2007

112. 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
113. 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: 1534-1542.
114. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 279-282
115. Hirano T, Yonehara T, Inatomi Y, et al. Presence of early ischemic changes on computed tomography depends on severity and the duration of hypoperfusion: a single photon emission-computed tomographic study. *Stroke* 2005; 36: 2601-2608
116. Grunwald IQ, Ragoschke-Schumm A, Kettner M, et al. First automated stroke imaging evaluation via electronic Alberta Stroke Program Early CT Score in a mobile stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 332-338
117. Ezzeddine MA, Lev MH, McDonald CT, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2002; 33: 959-966
118. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004; 35: 1652-1658
119. 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: 957-960
120. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005; 36: 2110-2115
121. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006; 37: 973-978
122. Hirano T, Sasaki M, Tomura N, et al. Low Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score within 3 hours of onset predicts subsequent symptomatic intracranial hemorrhage in patients treated with 0.6 mg/kg alteplase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 898-902
123. Haussen DC, Dehkharghani S, Rangaraju S et al. Automated CT perfusion ischemic core volume and noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): correlation and clinical outcome prediction in large vessel stroke. *Stroke* 2016; 47: 2318-2322
124. Demeestere J, Garcia-Esperon C, Garcia-Bermejo P et al. Evaluation of hyperacute infarct volume using ASPECTS and brain CT perfusion core volume. *Neurology* 2017; 88: 2248-2253
125. Inoue M, Mlynash M, Straka M et al. Patients with the malignant profile within 3 hours of symptom onset have very poor outcomes after intravenous tissue-type plasminogen activator therapy. *Stroke* 2012; 43: 2494-1496
126. 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: 231-241
127. 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: 574-580
128. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 418-426
129. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-1830
130. 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: 939-944
131. Fiebich 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: 502-506

132. Cho KH, Kim JS, Kwon SU, et al. Significance of susceptibility vessel sign on T2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. *Stroke* 2005; 36: 2379-2383
133. Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images: a multi-vendor multi-institutional study. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6: 133-137
134. 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
135. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, et al. Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Stroke* 2011; 42: 2196-2200
136. 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: 1792-1798
137. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neuro.* 2000; 47: 462-469
138. Inoue M, Mlynash M, Christensen S et al. Early diffusion-weighted imaging reversal after endovascular reperfusion is typically transient in patients imaged 3 to 6 hours after onset. *Stroke* 2014; 45: 1024-1028
139. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al; EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012; 7: 74-80
140. Nezu T, Koga M, Kimura K, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010; 75: 555-561
141. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2008; 39: 2388-2391
142. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA et al. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHEP pooled data set. *Stroke* 2011; 42: 1270-1275
143. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 1024-1037
144. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007; 38: 2738-2744
145. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *Neurology* 2016; 87: 1534-1541
146. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. M1 susceptibility vessel sign on T2* as a strong predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 3130-3132
147. Kimura K, Sakamoto Y, Aoki J, et al. Clinical and MRI predictors of no early recanalization within 1 hour after tissue-type plasminogen activator administration. *Stroke* 2011; 42: 3150-3155
148. Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994; 25: 298-303
149. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178
150. Eggers J, Konig IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke* 2008; 39: 1470-1475
151. 宮本享ら。循環器病研究委託費 20 指 2・循環器病研究開発費 22-4-1 分担研究「重症脳卒中における生命倫理に関する研究」からの答申書, 2012
152. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373-2379
153. 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

154. 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
155. 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
156. 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
157. 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
158. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-1731
159. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1279-1288
160. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: A meta-analysis. *Stroke* 2017; 48: 2450-2456
161. 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 : 2003-2011
162. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866-2871
163. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest* 2012; 141: e601S-e636S
164. 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: 2598-2605
165. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904-911
166. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127-2135
167. Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008; 39: 366-372
168. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40: 2442-2449
169. Tomii Y, Toyoda K, Nakashima T, et al. Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator. *J Hypertens*. 2011; 29: 1980-1987
170. Endo K, Kario K, Koga M, et al. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. *Strok*. 2013; 44: 816-818
171. 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 2014. 日本高血圧学会, 東京, 2014, pp108-112.
172. Zinkstok SM, Roos YB, on behalf of the ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 731-737
173. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke* 2012; 43: 770-775
174. 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: 12-16

利益相反一覧

2016～2018年度	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
豊田 一則	/	/	/	A	/	/	A	/	/	/	/	/
井口 保之	/	/	/	B	/	/	A	/	/	/	/	/
岡田 靖	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/
小笠原 邦昭	/	/	/	/	/	/	A	/	/	/	/	/
板橋 亮	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
辻野 彰	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
長谷川 泰弘	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/
波多野 武人	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
古賀 政利	/	/	/	A	/	/	A	/	/	/	/	/
井上 学	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
山上 宏	/	/	/	B	/	A	/	/	/	/	/	/
岩間 亨	/	/	/	A	/	A	A	/	/	/	/	/
塩川 芳昭	/	/	/	A	/	/	A	/	/	/	/	/
寺山 靖夫	/	/	/	B	/	B	A	/	/	/	/	/
峰松 一夫	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

- ① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上
- ② 株の保有と、その株式から得られる利益(1年間の本株式による利益)
1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上、D:当該全株式の5%以上を保有
- ③ 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
1つの特許使用料が年間100万円以上のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上
- ④ 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席(発表、助言など)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬
1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上のものを記載
A:50万円以上、B:100万円以上、C:200万円以上
- ⑤ 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料
1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上のものを記載
A:50万円以上、B:100万円以上、C:200万円以上
- ⑥ 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費
1つの企業・団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間100万円以上のものを記載
A:100万円以上、B:1,000万円以上、C:2,000万円以上
- ⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金
1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた100万円以上のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上
- ⑧ 企業などが提供する寄附講座
企業などからの寄附講座に所属している場合に記載
A:あり、B:なし
- ⑨ その他の報酬(研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など)
1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上のものを記載
A:5万円以上、B:20万円以上、C:50万円以上

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

- ⑩ 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上
- ⑪ 株の保有と、その株式から得られる利益(1年間の本株式による利益)
1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上、D:当該全株式の5%以上を保有
- ⑫ 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
1つの特許使用料が年間100万円以上のものを記載
A:100万円以上、B:500万円以上、C:1,000万円以上