

rt-PA時代における急性期脳梗塞の画像診断：標準化に向けて

企画協力：佐々木真理 岩手医科大学先端医療研究センター准教授

さまざまな日常臨床シーンにおける画像診断の現状を報告するシリーズ特集の第二弾 (Scene Vol.2) は、脳卒中の臨床を取り上げました。2005年に認可されたrt-PA (アルテプラゼ) による血栓溶解療法では、頭蓋内出血の除外や初期虚血変化の判定のためのCTもしくはMRIによる画像診断が適正使用基準の必須要件として挙げられ、撮像法や解析法、判定法などの標準化が図られています。本特集では、急性期脳梗塞のrt-PA血栓溶解療法における画像診断の標準化の現状や、最先端の診療に取り組んでいる施設の実態をご報告いただきます。画像診断の標準化の重要性を再認識するとともに、不要な画像検査を回避し、真に患者の利益につながる診療の実現に寄与する特集になることを願っています。

シーン別画像診断のいま

Scene Vol.2 rt-PA時代における急性期脳梗塞の画像診断：標準化に向けて

I プロローグ

脳卒中診療はいま：rt-PA時代における急性期脳梗塞の診断・治療の現状

中川原讓二 中村記念病院診療本部脳神経外科/脳卒中センター

遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA：アルテプラゼ) を用いた脳梗塞に対する血栓溶解療法の有効性と安全性は、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS) が実施したrt-PA stroke study (NINDS試験) によって検証され、1995年に、発症3時間以内の急性虚血性脳卒中に対するrt-PA静注療法の機能予後改善効果が報告された¹⁾。一方、わが国では2002年に、一般臨床での使用承認のために国内第Ⅲ相臨床試験 (Japan Alteplase Clinical Trial：

J-ACT) が実施され、幸いにもNINDS試験と同等の有効性と安全性が得られた²⁾。そして、米国から遅れること10年、2005年10月に、わが国におけるrt-PA静注療法の使用が承認された。rt-PA静注療法の開始に当たっては、日本脳卒中学会が主催する適正使用講習会が全国で実施され、現在も継続されている。しかしながら、J-ACTでは国際的に承認されている投与量0.9mg/kgよりも少ない0.6mg/kgを用いて実施されたため、同量が承認投与量となっている。

0.6mg/kgの血栓溶解効果については一部懸念があったことから、中大脳動脈閉塞症の有効再開通率を一次エンドポイントとする市販後臨床試験J-ACTⅡが行われた。その結果、0.6mg/kgで0.9mg/kgと同等の有効再開通率が得られることが確認された³⁾。血栓溶解療法には今後、解決すべき課題がいくつかある。第1の課題は、治療の有効性が期待できる発症からの時間 (therapeutic time window) を、3時間以降にいかにか拡大するかにある。これにつ

いては、①治療直後の再開通率を上げるために血管内治療の手技を導入すること、②治療のターゲットとなる虚血性ペナンプラの画像評価により症例を選択すること、③脳保護療法を併用すること、などの臨床的意義が検証される必要がある。第2

の課題は、長期予後に影響する出血性合併症の危険をいかに回避するかにある。この点については、CTでの早期虚血変化 (early CT signs) の過小評価などが関与している可能性があり、これを克服するためのCT読影法の標準化やMRI (拡散強調

画像：DWI) を用いたearly CT signsの評価方法の確立が必要である。また、脳保護治療の併用も検討に値する。本稿では、rt-PA静注療法の現状と、血栓溶解療法の安全性と有効性にかかわる画像診断の役割について述べる。

rt-PA静注療法の現状

わが国におけるrt-PA静注療法の施行件数は現在、年間5000例程度であり、脳梗塞の年間新規発症数が全国で17～20万例と推測されることから、本治療法は急性期脳梗塞の2～3%の症例に対して行われているに過ぎない。その要因として、脳梗塞の救急搬入の遅れがしばしば問題とされるが、発症3時間以内の救急搬入率を脳卒中の病型ごとと比較すると、脳梗塞35%、脳出血60%、クモ膜下出血70%となっており、rt-PA静注療法の施行頻度の少なさについては救急搬入の遅れのみでは説明できない。現状でも、急性期脳梗塞の約20%は発症2時間以内に搬入されており、救急搬入先においてrt-PA静注療法を行うための体制 (ストロークユニットとストロークチームの24時間体制) が、必ずしも十分に機能していない可能性がある。

rt-PA静注療法は、国際的にも急性期脳梗塞の薬物治療として高いエビデンスが確認されている治療法であり、先進各国においてrt-PA静注療法を行うための連携体制が整えられつつある。rt-PA静注療法が認可されて3年を経過したわが国においても、本治療法の実施体制を速やかに確立し、施行頻度を現

在よりも向上させることが本格的な課題となってきた。各地域においてさまざまな取り組みが行われているが、地域を単位とする脳卒中センターの体制整備、市民啓発の推進、脳卒中診療ネットワーク (前方連携) の構築などが重要である。

臨床的転帰に及ぼす主な患者背景因子の影響

わが国におけるrt-PAの使用成績調査の中間集計の結果⁴⁾では、有効性を示すmodified Rankin Scale (mRS) 0, 1の割合が32.8% (検討対象症例数4062例)、mRS 6 (死亡) が17.7%、安全性を示す症候性頭蓋内出血の発現率が4.6% (295/6364例) と報告されている。そこで、これらの集計結果をベースライン値として、rt-PA静注療法の臨床的転帰に及ぼす患者背景因子の中から、神経学的重症度とCT, MRIなどの画像診断所見を取り上げ、以下にそれらの影響に関する分析結果を述べる⁵⁾。

1. 神経学的重症度

患者背景因子の中で最も影響が大きいのは神経学的重症度であり、慎重投与に該当するJapan Coma Scale (JCS) 100～300では、死亡率が50%と高かった。一方、脳卒中評価スケール (NIH Stroke Scale：NIHSS) に関しては、神経学的重症度に依存してmRS 0, 1の割合が減少し、NIHSS 21以上では13%であった。慎重投与に該当するNIHSS 23以上では、mRS 0, 1は10%にとどまり、死亡率が40%と高率であったことから、NIHSS 23以上は慎重投与のスコアとして妥当だと思われる (図1)。

2. 画像診断所見 — early CT signsの有無と責任病巣の評価

画像診断所見の影響については、early CT signsの有無の影響、責任病巣の血管領域ごとの転帰が検討された。画像診断としては、CTのみが56%、MRIのみが11%、MRI + CTが32%に行われ、このうちCT実施例 (合計88%の症例) においてearly CT signsの有無の影響、MRI実施例 (合計43%の症例) において責任病巣の血管領域ごとの転帰が検討された。

early CT signsが認められた症例では、発症3か月後のmRSは不良であった。特に、広範なearly CT signsが認められた39例は、禁忌該当症例でもあり、死亡率は46%と高率であった (図2)。症候性頭蓋内出血の発現率は、early CT signsなし群の4.6%に比べると、early CT signsあり群では7.5%と有意に増加したが、広範なearly CT signsあり群も7.5%でさらに増加することはなかった。すなわち、early CT signsなしでも症候性頭蓋内出血の発現率はベースライン値と同程度で、early CT signsありだと臨床的転帰を悪化させる可能性が高いことが示唆される。

MRIあるいはMRAで責任病巣を評価した症例の3か月後のmRSを、内頸動脈、椎骨・脳底動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈および複数血管領域で比較した結果から、3か月後のmRSは内頸動脈領域と複数血管領域で不良であった (図3)。中大脳動脈領域1035例にはM1のみならずM2も含まれている可能性があるが、mRS 0, 1は39%と良好であり、死亡率も10%と低かった。しかし、症候性頭蓋内出血の発現率を見ると、内頸動脈領域では4.9%とベースライン値を大きく超える発現率ではなかったが、複数血管領域

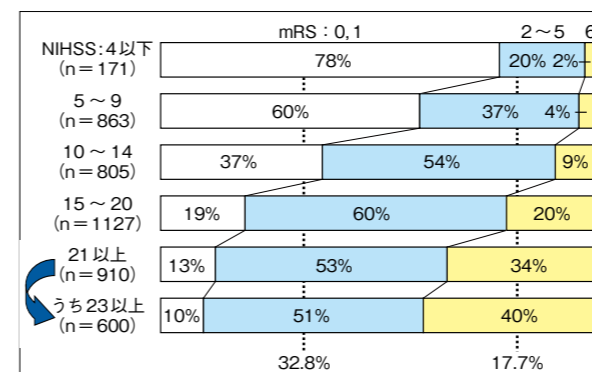


図1 発症3か月後のmRS：投与前NIHSSの影響
 mRS 0, 1のベースライン値：32.8%
 mRS 6のベースライン値：17.7%

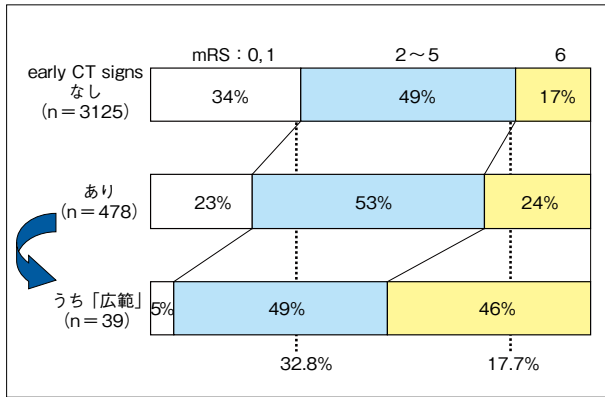


図2 発症3か月後のmRS : early CT signsの有無の影響
 mRS 0,1のベースライン値 : 32.8%
 mRS 6のベースライン値 : 17.7%

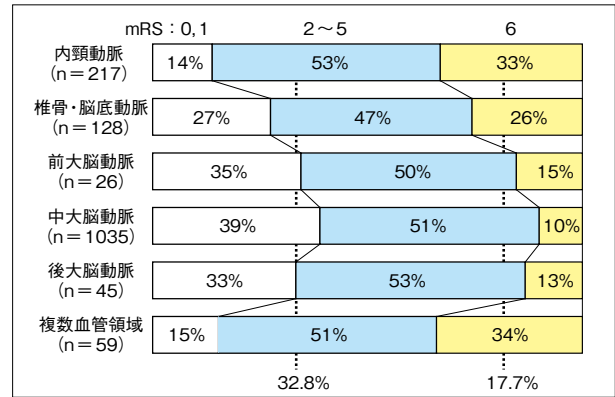


図3 発症3か月後のmRS : MRI (MRA) による責任病巣の血管領域の影響
 mRS 0,1のベースライン値 : 32.8%
 mRS 6のベースライン値 : 17.7%

では11.7%と高率であった。

以上より、rt-PA静注療法の臨床的転帰を悪化させる要因として、症候性頭蓋内出血よりも広範な脳梗塞領域の形成が関与すると推測されるが、複数血管領域では、症候性頭蓋内出血の発現が臨床的転帰により影響すると考えられる。

血栓溶解療法と虚血性ペナンプラの画像化

ヒトの虚血性ペナンプラの診断は、これまでPETによる脳血流量(CBF)と酸素代謝量(CMRO₂)の解離や、脳血流SPECTによる残存脳血流量のレベルにより評価されてきた。しかし、最近のMRI技術の進歩により、脳梗塞急性期に見られる拡散強調画像(diffusion weighted image : DWI)上の高信号域と灌流画像(perfusion weighted image : PWI)上の低灌流領域との間の解離(diffusion-perfusion mismatch)所見から、脳梗塞周辺部における虚血性ペナンプラの画像化が試みられている。

閉塞した脳動脈の灌流領域に見られるdiffusion-perfusion mismatch領域は、虚血性ペナンプラを内部に含む領域に相当し、虚血性ペナンプラを過大評価する可能性がある。しかし、この領域は脳梗塞に陥る可能性がある脳組織(tissue at risk)でもあることから、rt-PA静注による血栓溶解療法により救済しうる領域と判定されれば、血栓溶解療法の有効性の条件となる。ただし、

虚血中心部の脳梗塞の容積が大きいはほど、治療に伴う症候性頭蓋内出血のリスクが高くなることを考慮しなければならず、DWIでの高信号域がある程度限局していることが血栓溶解療法の安全性の条件となる。

multimodal MRIによるdiffusion-perfusion mismatchの診断は、主として、心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞に対するrt-PA静注による血栓溶解療法の適応をより厳密に選択することに役立つ、血栓溶解療法の有効性と安全性を高める可能性がある。すなわち、multimodal MRIによる適応症例の選択条件を、MRAで脳動脈閉塞が確認され、DWIによる高信号域が限局的で、かつ広範なdiffusion-perfusion mismatchが存在することとすれば、発症後3時間以内はもちろんのこと、それ以降であってもrt-PA静注による血栓溶解療法が適応となる可能性があり、therapeutic time window拡大への貢献が期待される。

◎

脳梗塞急性期治療のターゲットが、脳組織の可逆性の保たれた虚血性ペナンプラであるとするならば、現時点で虚血性ペナンプラの存在を迅速に評価できるMRI(DWI, PWI)などの画像診断は、血栓溶解療法の適応決定においてきわめて重要な役割を果たすことに疑いの余地はない。しかしながら、発症から治療開始までの時間(therapeutic time window)が3時間ときわめて限られているrt-PA静注療法を成功させるた

めには、少なくともCTを用いて最短時間で血栓溶解療法の適応を判定し、適応と判定された場合には可及的速やかに治療に移行することが重要である。この場合、診療スタッフは常にCT診断のピットフォールと限界についてよく理解していることが前提となる。また、MRI(DWI, PWI)を追加する場合には、検査に要する時間が治療の開始時間を遅らせることのないように迅速に対応しなければならない。

ごく最近のECASS 3研究によって、CTを用いたrt-PA静注療法のtherapeutic time windowは、4.5時間まで拡大可能であることが証明されたが⁶⁾、迅速な診断と治療開始が重要であることに変わりはない。

●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.*, **333**, 1581~1587, 1995.
- 2) 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 (J-ACT). *Stroke*, **37**, 1810~1815, 2006.
- 3) Nakagawara, J., Mori, E., Minematsu, K., et al. for the Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II) Group : Vascular outcome after intravenous 0.6 mg/kg alteplase in acute ischemic stroke. Abstract of the 10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy, *International Journal of Stroke*, **3** (Suppl.), 461, 2008.
- 4) 山口武典 : rt-PA使用成績調査(全例調)中間集計. *脳卒中*, **30**, 760~763, 2008.
- 5) 中川原讓二 : rt-PA静注療法の臨床的転帰に及ぼす患者背景因子の影響. *脳卒中*, **30**, 782~785, 2008.
- 6) Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., et al. for the ECASS Investigators : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, **359**, 1317~1329, 2008.