

# 平成25年度 第1回岡山県脳卒中連携体制検討会議

日 時：平成26年1月21日（火）

19：00～20：30

場 所：ピュアリティまきび 「白鳥」

## 次 第

1 開 会

2 あいさつ

3 会長及び副会長選出

4 議 題

（1）岡山県脳卒中連携体制検討会議の公開について

（2）岡山県脳卒中医療連携体制の見直しについて

（3）岡山県の脳卒中地域連携診療計画書の見直しについて

（4）その他

5 閉 会

## 第1回岡山県脳卒中連携体制検討会議 出席者名簿

(委員)

所 属・職 名	氏 名	備 考
岡山大学病院 神経内科 教授	阿 部 康 二	
岡山県備中保健所長	阿 部 ゆり子	
川崎医科大学附属川崎病院 脳卒中科 副部長	井 上 剛	
岡山市市民病院 看護師長 (脳卒中リハビリテーション看護認定看護師)	梅 田 みちる	
川崎医科大学附属病院 脳卒中医学教室 教授	木 村 和 美	
岡山県消防長会 倉敷市消防局 副参事 (警防課長兼務)	妹 尾 光 洋	
岡山県医師会 理事 (田中内科小児科院長)	田 中 茂 人	
岡山県病院協会 理事 (金光病院理事長・院長)	難 波 義 夫	
国立病院機構 岡山医療センター 神経内科 医長	真 邊 泰 宏	
津山中央病院 脳神経外科 部長	棟 田 耕 二	
岡山リハビリテーション病院 リハビリテーション科 診療部長	森 田 能 子	
倉敷中央病院 脳神経外科 主任部長 (副院長)	山 形 専	

(五十音順)

(事務局)

所 属・職 名	氏 名	備 考
岡山県保健福祉部医療推進課 課長	則 安 俊 昭	
岡山県保健福祉部医療推進課 総括副参事	津 島 孝 志	
岡山県保健福祉部医療推進課 主任	土 橋 酉 紀	
岡山県保健福祉部医療推進課 副参事	富 田 辰 郎	

## 岡山県脳卒中連携体制検討会議設置要綱

### (目的)

**第1条** 第6次岡山県保健医療計画に基づき、脳卒中の医療に係る連携体制の構築に向け、急性期・回復期・維持期における継続的な治療や、病態に応じたリハビリテーションなど、患者が安心できる生活を支援するために必要な個別の諸課題について検討するため、医療関係者等からなる岡山県脳卒中連携体制検討会議（以下「検討会議」という。）を設置する。

### (所掌事項)

**第2条** 検討会議は、脳卒中の医療に係る次の事項について協議し、及び検討する。

- (1) 地域連携クリティカルパスの推進
- (2) 連携の推進状況を把握するための指標（目標とする指標を含む。）
- (3) その他脳卒中の医療における医療連携体制の構築に関すること

### (組織)

**第3条** 検討会議は、委員15名以内で組織する。

2 委員は、医療関係者、消防関係者等のうちから知事が委嘱する。

### (会長及び副会長)

**第4条** 検討会議に、会長1名及び副会長1名を置き、委員の中から互選する。

2 会長は、検討会議を代表し、会務を総括する。

3 副会長は、会長を補佐し、会長に事故あるときは、その職務を代理する。

### (任期)

**第5条** 委員の任期は、2年とする。

### (会議)

**第6条** 検討会議の会議は、会長が必要に応じて招集し、会長が議長となる。

### (意見の聴取)

**第7条** 検討会議は、必要があると認めるときは、委員以外の者の出席を求め、その説明を受け、又は意見を聴くことができる。

### (庶務)

**第8条** 検討会議の庶務は、岡山県保健福祉部医療推進課において処理する。

### (雑則)

**第9条** この要綱に定めるもののほか、検討会議の運営等に関し必要な事項は、会長が別に定める。

### 附 則

この要綱は、平成20年4月9日から施行する。

### 附 則

1 この要綱は、平成25年10月10日から施行する。

2 第5条の規定にかかわらず、この要綱の施行後、就任した委員の最初の任期は、平成27年3月31日までとする。

## 岡山県脳卒中連携体制検討会議の公開について

### 1 会議の公開の趣旨

現在、県では、各種施策において重要な役割を果たしている審議会等の審議の状況を県民に公開し、県政における透明性、公正性の向上に取り組んでいるところです。

### 2 会議の公開基準

会議は原則公開としますが、審議会等によっては、次のとおり公開に適さない会議もあります。

#### 非公開とすることができる場合

- (1) 法令や条例等により非公開とされている場合
- (2) 岡山県行政情報公開条例第7条各号に掲げる非開示情報に該当すると認められる事項について審議等を行う場合
  - ア 法令等により公にすることができない情報
  - イ 個人に関する情報で、公にすることにより、個人の権利権益を害するおそれがあるもの
  - ウ 法人等に関する情報で、公にすることにより、競争上又は事業の運営などの社会的な地位が損なわれると認められるもの
  - エ 公にすることにより、犯罪の予防など公共の安全と秩序維持に支障を及ぼすおそれがあると認められる情報
  - オ 県の機関、国等の内部又は相互間における審議等に関する情報であって、公にすることにより、率直な意見交換や意思決定の中立性が損なわれる場合など
  - カ 県の機関、国等が行う事務又は事業に関する情報であって、公にすることにより、当該事務又は事業の適正な遂行に支障を及ぼすおそれがあるもの
  - キ 県、国、第三者等が、公にしないとの条件で任意に提供した情報
- (3) 当該会議を公開することにより、公正かつ円滑な議事運営に支障が生じると認められる場合
  - 審議妨害や委員に対する圧力などにより、率直な意見交換や意思決定の中立性が損なわれる場合など

### **3 公開又は非公開の決定**

公開、非公開の決定は、審議会等の独立性を尊重する観点から、会議の運営に責任を有する審議会等に委ねられています。

そのため、岡山県脳卒中連携体制検討会議においても会議を公開とするか、非公開とするかの決定をしなければなりません。

### **4 公開の方法**

公開の方法は、県民が容易に審議会等の審議の過程を知ることができるよう、報道機関に加えて、傍聴希望者に会議の傍聴を認めることにより行います。

### **5 会議の開催通知**

審議会等は、公開する会議の開催を多くの県民が遅くとも会議開催の1週間前までに知ることができるようにするため、県のホームページに掲載するなどその周知を図るものとしします。

### **6 会議資料及び会議録の公開**

審議会等は、会議の終了後、審議の状況がわかる議事録等の会議録を速やかに作成し、県のホームページに掲載し、県民が当該会議の結果を知りうるよう努めるものとしします。

## 岡山県保健医療計画に掲げる脳卒中の医療連携体制の見直し

1. t - PA(アルテプラゼ)の適応等の見直しへの対応 別添 1 別添 2 別添 3  
 ●治療開始可能時間 「発症から 3 時間以内」 ⇒ 「発症から 4. 5 時間以内」

### 【 対応案 】

第6次岡山県保健医療計画の「脳卒中の医療体制に求められる医療機能等」の「急性期 A」を担う施設の「求められる事項」に、「発症後3時間以内に t - PA の静脈内投与による血栓溶解療法が実施可能であること」と記述されているが、この記述は、運用を拘束しないものであり、早急な見直しは必要ない。このため、次期計画（平成 28 年度～）の策定の際に、または、それ以前に機会があれば改定することとする。

2. 発症後に t - PA 投与を迅速に行うための drip and ship 方式※ の普及 別添 2 別添 3

#### ※ drip and ship 方式

drip は t-PA 点滴、ship は患者搬送を意味する。

患者が搬送された病院で、t-PA 療法の適応を判断し、t-PA 静注・点滴を開始して、開頭手術や血管内治療が可能な病院に搬送する方式。

発症後短時間で t-PA が投与されるため、救命率や回復率の向上が期待される。

### 【 対応案 】

医療保険制度（診療報酬算定に係る告示・通知）及び（一社）日本脳卒中学会の「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版」に、当該治療を行う施設基準（要件）が規定されている。この中に drip and ship 方式は想定されていない。

このことが、drip and ship 方式での治療を禁止するものではないが、現時点で県がこれを積極的に推奨することは、時期尚早と考えられる。

当面、取組可能な関係者間で、十分に連携して的確・安全に実施できる体制を構築して行くこととする。

県は、脳卒中医療連携体制の普及促進のための研修会等で、これらの取組を紹介するなどにより、普及に向けた支援を行う。

## 岡山県の脳卒中医療連携体制

	【予防】	【救護】	【急性期】			【回復期】	【維持期】	
機能	発症予防	応急手当・病院前救護	A 超急性期の専門的な診療が24時間可能	B 専門的な診療が24時間可能	C 専門的な診療が診療時間内に可能	生活機能を回復させるリハビリテーション	日常生活への復帰及び維持のためのリハビリテーション	《在宅医療》 生活の場での在宅療養支援
目標	●脳卒中の発症を予防すること	●発症後2時間以内に急性期病院へ搬送すること	●患者の発症後3時間以内にt-PA静脈内投与等の専門的な治療を開始すること ●廃用症候群や合併症の予防、早期自立のためのリハビリテーションを実施すること	●脳卒中(疑)患者に対する専門的な診療が24時間実施可能であること ●廃用症候群や合併症の予防、早期自立のためのリハビリテーションを実施すること	●脳卒中(疑)患者に対する専門的な診療が診療時間内に実施可能であること ●廃用症候群や合併症の予防、早期自立のためのリハビリテーションを実施すること	●生活機能の早期改善のための集中的なリハビリテーションを実施すること ●再発予防治療、基礎疾患・危険因子の管理を実施すること	●生活機能の維持・向上のためのリハビリテーションを実施すること ●在宅等への復帰及び日常生活の継続を支援すること	●患者が在宅等の生活の場で療養できるよう、介護・福祉サービス等と連携して医療を実施すること ●最期まで在宅等での療養を望む患者に対する看取りを行うこと
求められる事項	●基礎疾患・危険因子の管理が可能であること ●初期症状出現時の対応について、本人等に教育・啓発を実施すること ●初期症状出現時における急性期病院への受診勧奨を行うこと	【本人・周囲にいる者】 ●発症後速やかに救急搬送の要請を行うこと 【救急救命士】 ●適切な観察・判断・処置を行うこと ●急性期病院に発症後2時間以内に搬送すること	●血液検査が24時間実施可能であること ●画像検査(CT又はMRI検査)が24時間可能であること ●脳卒中(疑)患者に対する専門的な診療が24時間実施可能であること ●発症後3時間以内にt-PAの静脈内投与による血栓溶解療法が実施可能であること ●外科的治療が必要と判断した場合にはその後2時間以内の治療開始が可能であること ●全身管理(呼吸管理、循環管理、栄養管理等)及び合併症に対する診療が可能であること ●早期リハビリテーション(早期座位・立位、摂食・嚥下訓練、早期歩行訓練等)が実施可能であること ●回復期、維持期を担う他の医療機関等と診療情報や治療計画を共有するなどして連携していること	●血液検査が24時間実施可能であること ●画像検査(CT又はMRI検査)が24時間可能であること ●脳卒中(疑)患者に対する専門的な診療が24時間実施可能であること ●t-PAの静脈内投与の適応の判定や外科的治療の適応の判定及びこれらが可能な医療機関への転院等が迅速に行える体制が確保されていること ●全身管理(呼吸管理、循環管理、栄養管理等)及び合併症に対する診療が可能であること ●早期リハビリテーション(早期座位・立位、摂食・嚥下訓練、早期歩行訓練等)が実施可能であること ●回復期、維持期を担う他の医療機関等と診療情報や治療計画を共有するなどして連携していること	●血液検査が直ちに実施可能であること ●画像検査(CT又はMRI検査)が直ちに可能であること ●脳卒中(疑)患者に対する専門的な診療が直ちに実施可能であること ●t-PAの静脈内投与の適応の判定や外科的治療の適応の判定及びこれらが可能な医療機関への転院等が迅速に行える体制が確保されていること ●全身管理(呼吸管理、循環管理、栄養管理等)及び合併症に対する診療が可能であること ●早期リハビリテーション(早期座位・立位、摂食・嚥下訓練、早期歩行訓練等)が実施可能であること ●回復期、維持期を担う他の医療機関等と診療情報や治療計画を共有するなどして連携していること	●再発予防の治療(抗血小板療法、抗凝固療法等)が可能であること ●基礎疾患・危険因子に対する管理が可能であること ●抑うつ状態への対応が可能であること ●専門医療スタッフによるリハビリテーションが集中的に実施可能であること ●急性期や維持期を担う医療機関等と診療情報や治療計画を共有するなどして連携していること	●再発予防治療、基礎疾患・危険因子の管理が可能であること ●抑うつ状態への対応が可能であること ●生活機能の維持・向上のためのリハビリテーション(訪問及び通所リハビリテーションを含む)が実施可能であること ●介護支援専門員が自立生活又は在宅療養を支援するための居宅介護サービスを調整すること ●急性期や回復期を担う医療機関と診療情報や治療計画を共有するなどして連携していること ●口腔ケア、摂食機能の維持・向上を行っていること	●再発予防治療、基礎疾患・危険因子の管理が可能であること ●抑うつ状態への対応が可能であること ●生活機能の維持・向上のためのリハビリテーション(訪問及び通所リハビリテーションを含む)が実施可能であること ●介護支援専門員等と連携し居宅介護サービスを調整すること ●急性期や回復期あるいは診療所等の維持期を担う医療機関と診療情報や治療計画を共有するなどして連携していること ●口腔ケア、摂食機能の維持・向上を行っていること ●通院が困難な患者に対して、訪問看護ステーション、薬局等と連携して在宅医療を実施すること ●認知症高齢者グループホーム、有料老人ホーム、ケアハウス等自宅以外の居宅において、希望する患者にはこれらの居宅で看取りまでを行うこと

## 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示)

平成 24 年厚生労働省告示第 76 号

### A205-2 超急性期脳卒中加算(入院初日) 12,000点

注 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関に入院している患者（第 1 節の入院基本料（特別入院基本料等を除く。）又は第 3 節の特定入院料のうち、超急性期脳卒中加算を算定できるものを現に算定している患者に限る。）であって別に厚生労働大臣が定めるものに対して、組織プラスミノゲン活性化因子を投与した場合に、入院初日に限り所定点数に加算する。

### 基本診療料の施設基準等

平成 20 年 3 月厚生労働省告示第 62 号

(最終改正：平成 24 年 3 月 5 日厚生労働省告示第 77 号)

#### 第八 入院基本料等加算の施設基準等

##### 六の三 超急性期脳卒中加算の施設基準等

##### (1) 超急性期脳卒中加算の施設基準

- イ 当該保険医療機関内に、脳卒中の診療につき十分な経験を有する専任の常勤医師が配置されていること。
- ロ 当該保険医療機関内に、薬剤師が常時配置されていること。
- ハ その他当該治療を行うにつき必要な体制が整備されていること。
- ニ 治療室等、当該治療を行うにつき十分な構造設備を有していること。

##### (2) 超急性期脳卒中加算の対象患者

脳梗塞発症後四・五時間以内である患者

### 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について(通知)

平成 24 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号

### A205-2 超急性期脳卒中加算

- (1) 当該加算は脳梗塞と診断された患者に対し、発症後 4.5 時間以内に組織プラスミノゲン活性化因子を投与した場合に入院初日に限り所定点数に加算する。なお、ここでいう入院初日とは、第 2 部通則 5 に規定する起算日のことをいい、入院期間が通算される再入院の初日は算定できない。
- (2) 投与に当たっては、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針部会作成の「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針」を踏まえ適切に行われるよう十分留意すること。
- (3) 投与を行う保険医は日本脳卒中学会等の関係学会が行う脳梗塞 t-PA 適正使用に係る講習会を受講していること。



# 基本診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて

平成 24 年 3 月 5 日 保医発 0305 2

## 第3 超急性期脳卒中加算

### 1 超急性期脳卒中加算に関する施設基準

- (1) 当該保険医療機関において、専ら脳卒中の診断及び治療を担当する常勤の医師（専ら脳卒中の診断及び治療を担当した経験を 10 年以上有するものに限る。）が 1 名以上配置されており、日本脳卒中学会等の関係学会が行う脳梗塞 t-P A 適正使用に係る講習会を受講していること。
- (2) 薬剤師が常時配置されていること。
- (3) 診療放射線技師及び臨床検査技師が常時配置されていること。
- (4) 脳外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること。
- (5) 脳卒中治療を行うにふさわしい専用の治療室を有していること。ただし、ICU や SCU と兼用であっても構わないものとする。
- (6) 当該管理を行うために必要な次に掲げる装置及び器具を当該治療室内に常時備えていること。ただし、これらの装置及び器具を他の治療室と共有していても緊急の事態に十分対応できる場合においては、この限りではない。
  - ア救急蘇生装置（気管内挿管セット、人工呼吸装置等）
  - イ除細動器
  - ウ心電計
  - エ呼吸循環監視装置
- (7) コンピューター断層撮影、磁気共鳴コンピューター断層撮影、脳血管造影等の必要な脳画像撮影及び診断が常時行える体制であること。

### 2 届出に関する事項

超急性期脳卒中加算の施設基準に係る届出は、別添 7 の様式 15 を用いること。

## 超急性期脳卒中加算の施設基準に係る届出書添付書類

専ら脳卒中の診断及び治療を担当する常勤医師に係る事項	医 師 氏 名	脳卒中の診断及び治療の経験年数
		年
薬剤師の常時配置の有無	有 ・ 無	
診療放射線技師の常時配置の有無	有 ・ 無	
臨床検査技師の常時配置の有無	有 ・ 無	
脳卒中治療を行うにふさわしい専用の治療室に常設されている装置・器具の名称・台数等		
救急蘇生装置		台
除細動器		台
心電計		台
呼吸循環監視装置		台
当該医療機関に常設されているCT撮影装置、MRI撮影装置、脳血管造影装置の名称・台数等		
CT撮影装置		台
MRI撮影装置		台
脳血管造影装置		台

## [記載上の注意]

- 1 専ら脳卒中の診断及び治療を担当した経験が確認できる文書を添付すること。
- 2 日本脳卒中学会等が行う、脳梗塞 t - P A 適正使用に係る講習会等の受講が確認できる文書を添付すること。

rt-PA（アルテプラゼ）静注療法  
適正治療指針 第二版

2012年10月

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会  
rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針改訂部会

# 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

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指針改訂部会

部会長	峰松一夫	国立循環器病研究センター
指針作成委員	中川原譲二 森 悦朗 近藤 礼 棚橋紀夫 塩川芳昭 坂井信幸 木村和美 矢坂正弘 平野照之 豊田一則	国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター 東北大学 高次機能障害学 山形市立病院済生館 脳神経外科 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 杏林大学 脳神経外科 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科 川崎医科大学 脳卒中医学 九州医療センター 脳血管・神経内科 大分大学 総合内科学第三講座 (事務局) 国立循環器病研究センター 脳血管内科
指針査読委員	小川 彰 山口武典 佐々木真理 菅 貞郎 片山泰朗 宮本 享	岩手医科大学 国立循環器病研究センター 岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 日本医科大学 内科（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門） 京都大学 脳神経外科

## はじめに

急性期虚血性脳血管障害の治療法としての遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）であるアルテプラゼ（alteplase）の静脈内投与は、米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke（NINDS）主導で行われた臨床試験（NINDS rt-PA Stroke Study）[\[1\]](#)の成績に基づいて、1996年に米国食品医薬局によって認可された。その後、カナダ、ドイツ、続いて欧州諸国、さらにアジア諸国でも本治療が認可されるに至った。

一方わが国では、独自の用量による臨床試験（Japan Alteplase Clinical Trial: J-ACT）[\[2\]](#)が行われ、その結果を踏まえて2005年に虚血性脳血管障害への適応拡大が認可された。日本脳卒中学会では、本治療法が安全かつ広く実施されることを目指して、「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針（2005年10月）」[\[3\]](#)を発表し、これをテキストにした適正使用講習会を全国各地で実施した。その後7年を経て、国内使用経験が蓄積され、国内外で本治療法に関する新たなエビデンスが明らかにされ、また新規薬剤、新規治療機器の承認など医療環境も大きく変わった。特に、2012年8月には、治療可能時間の延長（4.5時間以内）がわが国でも保険適応となった。こうした状況の変化に対応するため、今回「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版」の作成に踏み切った。作成に当たっては、臨床現場で求められる事項を重視し、より実践的な内容になるよう心懸けた。初回版は、本療法の経験に乏しい2005年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、本療法に係るエビデンスが集積され、かつ多くの国内施設が経験を積み重ねてきたことを踏まえ、今回の第二版では適応基準などを中心に大幅な見直しを行った。このため、製品に同封されている添付文書とは、一部の記載が異なっている。

アルテプラゼ静注療法の実施に当たっては、①対象は発症後4.5時間以内の虚血性脳血管障害患者であること、②使用薬剤はアルテプラゼに限られること、③その用量0.6 mg/kgは欧米諸国と異なっていること、④方法は静脈内投与（10%を急速に、残量を1時間かけて静注）であること、⑤本療法は諸刃の剣であり、使用基準を遵守しない場合、症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大することなどを十分に銘記し、本適正治療指針を熟読した上で実施していただきたい。

## 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【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
2. アルテプラゼ静注療法によって、3ヵ月後の転帰良好例は有意に増加する。一方で症候性頭蓋内出血は約3~10倍増え、5~20%にみられる【Ia】。
3. わが国においては、アルテプラゼ 0.6 mg/kg を静注する【IIa, A】。

### ● 治療開始可能時間

4. アルテプラゼ静注療法は、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【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
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）アルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい【Ia, A】。
6. 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

### ● 治療の適応

7. アルテプラゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
8. 発症後 4.5 時間を超える場合【Ia】、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、III】は、アルテプラゼ静注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、本治療を行うことは推奨されない【D】。
9. 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【IIa, C1】。
10. 適応基準から逸脱したアルテプラゼ投与は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【IIb】。

### ● 治療を行う施設

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員（日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム）及び設備（ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備）を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

### ● 発症より来院までの対応

12. アルテプラゼ静注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【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード B】。
13. 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、発症時刻などに関する出来るだけ正確な情報を入手し、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【III, B】。

### ● 病歴・診察・臨床検査

14. 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【エビデンスレベル IV, 推奨グレード A】。
15. NIHSS を用いた客観的な重症度評価を行う【IV, A】。
16. 臨床検査では、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【IV, A】。

### ● 頭部・頸部の画像診断

17. 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【エビ

デンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

18. 早期虚血性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、広汎な早期虚血性変化を認める患者にアルテプラゼ静注療法を行うことは推奨されない【Ia, C2】。
19. 脳血管評価は必須ではない。しかしながら、アルテプラゼ静注療法の治療効果は血管閉塞部位ごとに異なるので、慎重投与例などでの適応決定において重要な情報となることがある【IIa, C1】。
20. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【IV, A】。

### ● 適応の判定と説明・同意

21. 適応例に対しては、アルテプラゼ静注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【エビデンスレベル IV, 推奨グレード B】。
22. 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【IV, B】。

### ● 投与開始後の管理

23. 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【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード A】。
24. 治療開始後 24 時間以上は、SCU ないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【Ia, B】。
25. 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【III, B】。

### ● 血管内治療

26. アルテプラゼ静注療法の適応症例に対して、血管内治療を優先的に行うことは推奨されない【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード C2】。
27. 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【Ia, B】。
28. 発症後 8 時間以内の機械的再開通療法は、アルテプラゼ静注療法の非適応および無効例に限って承認されたが、その有効性・安全性は未だに検証中であることに留意する【IIa, C1】。
29. その他の血管内治療の有効性・安全性は確認されておらず、臨床研究の範囲で行うべきものである【IIa, C1】。

※ 推奨文のエビデンスレベル、治療推奨のグレードの分類は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」[\[4\]](#)で用いられたものを踏襲した（表 1）。

表 1. エビデンスレベルおよび推奨グレード（文献 4 より）

レベル Ia	無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）のメタアナリシス
レベル Ib	少なくとも一つ以上の RCT
レベル IIa	良くデザインされた非ランダム化比較研究
レベル IIb	良くデザインされた準実験的研究
レベル III	良くデザインされた非実験的記述研究（比較・相関・症例研究）
レベル IV	専門家の報告・意見・経験
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

# 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【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
2. アルテプラゼ静注療法によって、3ヵ月後の転帰良好例は有意に増加する。一方で症候性頭蓋内出血は約3~10倍増え、5~20%にみられる【Ia】。
3. わが国においては、アルテプラゼ 0.6 mg/kg を静注する【IIa, A】。

## 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

NINDS rt-PA Stroke Study [1]は、3時間以内の虚血性脳血管障害を対象としたアルテプラゼ静注療法(0.9mg/kg)の臨床試験である。アルテプラゼ群で3ヵ月後に完全自立に至る(modified Rankin scale: mRS 0~1) 転帰良好例が有意に高率である(39%、偽薬群 26%)半面、36時間以内の症候性頭蓋内出血も有意に高率に起こった(6.4%対 0.6%)。臨床病型による有効性に差はなかった。発症後6時間以内の虚血性脳血管障害に対する1.1 mg/kgのアルテプラゼ静注療法の効果を検討したEuropean Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [5]では、対象全例で解析するとアルテプラゼ群と偽薬群とに3ヵ月後転帰の明らかな差はなく、頭蓋内出血や30日目の死亡率がアルテプラゼ群で高かった。ただしプロトコル違反例を除いて検討するとアルテプラゼの治療効果が示され、本治療に際して症例の厳密な選択を要することが示された。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[6]では、主要評価項目であるmRS 0~1においてアルテプラゼ群と偽薬群とに有意差が認められず、事後解析ではmRS 0~2の割合がアルテプラゼ群で有意に多かった。発症後3時間以内と3~6時間での効果及び出血性合併症に差はなかった。Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) [7]では、NINDSのプロトコルに従い発症後3~5時間(一部6時間以内)でのアルテプラゼ静注療法の効果を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった(表2)。

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[12-15]。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。各国の市販後調査においても、試験成績と類似した有効性と安全性が確認された[16-18]。

表 2. 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臨床試験

	試験デザイン	症例数	投与開始 時間 (h)	用量 (mg/kg)	3ヵ月後の mRS 0-1		実薬群の症候性頭 蓋内出血頻度(%)*
					実薬群	偽薬群	
NINDS (1995) <sup>1</sup>	第Ⅲ相、偽薬対照	624	≤3	0.9	39%	26%	6.4
ECASS (1995) <sup>5</sup>	第Ⅲ相、偽薬対照	620	≤6	1.1	35.7%	29.3%	19.8
ECASS-II (1998) <sup>6</sup>	第Ⅲ相、偽薬対照	800	≤6	0.9	40.3%	36.6%	8.8
ATLANTIS (1999) <sup>7</sup>	第Ⅲ相、偽薬対照	579	3~5 <sup>†</sup>	0.9	41.7%	40.5%	7.2
J-ACT (2006) <sup>2</sup>	第Ⅲ相、実薬のみ	103	≤3	0.6	36.9%	-	5.8
DEFUSE (2006) <sup>8</sup>	第Ⅱ相、実薬のみ	74	3~6	0.9	42% <sup>‡</sup>	-	9.5
ECASS-III (2008) <sup>9</sup>	第Ⅲ相、偽薬対照	821	3~4.5	0.9	52.4%	45.2%	2.4
EPITHET (2008) <sup>10</sup>	第Ⅱ相、偽薬対照	100	3~6	0.9	35%	24%	7.7
IST-3 (2012) <sup>11</sup>	第Ⅲ相、非 rt-PA 対照	3035	≤6	0.9	24% <sup>¶</sup>	21% <sup>¶</sup>	7

\*「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



## 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[2]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。症例選択・除外基準はNINDS rt-PA Stroke Study [1]とほぼ同様であった。なお、アルテプラゼ0.6 mg/kg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。3ヵ月後の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、この成績は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年にアルテプラゼ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、国内承認後に市販後臨床試験(Japan Alteplase Clinical Trial II: J-ACT II) [19]、市販後全国調査(Japan post-Marketing Alteplase Registration Study: J-MARS) [20]や、より小規模な多施設共同観察研究であるStroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry[21]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(MR 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ヵ月後のmRS0~1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。

アルテプラゼの至適用量に関するデータは国内外ともに未だ乏しく、このような用量の差が人種差に基づくものか否かも含めて今後の更なる検討が必要である。

## 3. アルテプラゼ以外の血栓溶解薬を用いた臨床試験によるエビデンス

アルテプラゼ静注療法の承認以前にも、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[22]。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であるデュテプラゼを用いた偽薬対照群間比較試験が行われ、デュテプラゼ静注療法は中大脳動脈閉塞の再開通率を高め、1ヵ月後の神経学的転帰を改善することが示唆された[23,24]。20MUと30MUとの用量比較試験では、改善度に差はなかったが塊状出血は30MU群で多い傾向があった[25]。しかしながら、その後デュテプラゼの開発が中止され、臨床応用に至らなかった。

アルテプラゼ静注療法の承認以降に、デスモテプラゼやテネクテプラゼなどを用いた静注療法の臨床試験が、国内外で行われた[26, 27]。わが国では、アルテプラゼ以外のrt-PA製剤の脳梗塞への適応は承認されていない。

## 2. 治療開始可能時間

### (推奨)

4. アルテプラゼ静注療法は、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【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
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)アルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい【Ia, A】。
6. 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

## 1. 治療開始可能時間に関するエビデンス

海外でアルテプラゼ静注療法が承認された当初は、NINDS rt-PA Stroke Study [1]の登録患者基準に準拠して虚血性脳血管障害発症後3時間以内の治療開始が強く推奨された。一方で、NINDS rt-PA Stroke Study、ECASS[5]、ECASS II[6]、ATLANTIS[7]のメタ解析の結果からは、発症後4.5時間以

内の治療開始によって有意に良好な治療効果が得られることが示された[28]。Cochrane review からも、発症後 6 時間までの治療開始によって 3~6 ヶ月後の要介助ないし死亡 (mRS 3~6) の割合が有意に減ったと報告された [29]。欧州での観察研究 Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) [30]では、発症後 3~4.5 時間に治療開始された 664 例を、3 時間以内に治療開始された 11865 例と比べ、症候性頭蓋内出血の頻度や 3 ヶ月後の mRS で示された患者自立度や死亡率に、有意な差を認めなかった。同じく発症後 3~4.5 時間の治療開始可能例を登録した欧州での介入試験 ECASS III [9]で、3 ヶ月後の mRS 0~1 の割合がアルテプラゼ群で有意に多く (52.4%対偽薬群 45.2%)、アルテプラゼ群で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、両群間の死亡率にも差を認めなかった。前述した 4 試験に ECASS III と Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial (EPITHET) [10]を加えた統合解析においても、発症後 3~4.5 時間のアルテプラゼ群は偽薬群に比べて、3 ヶ月後の mRS 0~1 の割合や複合評価での転帰良好患者が有意に多かった[31]。発症後 6 時間以内に治療可能な 3035 例を登録した Third International Stroke Trial (IST-3) [11]では、アルテプラゼ群で 7 日以内の症候性頭蓋内出血発症率 (7%対偽薬群 1%) や死亡率 (11%対 7%) が有意に多いものの、6 ヶ月後の死亡率 (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%: OR 1.26, 95% CI 1.04-1.53)。IST-3 を加えた統合解析において、発症後 6 時間以内のアルテプラゼ群は偽薬群に比べて、3 ヶ月後の mRS 0~2 の割合が有意に多かった (46.3%対 42.1%) [32]。

ECASS III などの結果に基づき、欧州では 2009 年にガイドラインを改訂して発症後 4.5 時間以内の患者に対するアルテプラゼ静注療法が推奨され[33]、2011 年 11 月に欧州 15 ヶ国の相互認証方式で発症後 3~4.5 時間の患者への投与が承認された。米国・カナダも 2009 年に[14,34]、また豪州も 2010 年にガイドラインでの治療開始可能時間を 3 時間から 4.5 時間に延ばし[15]、豪州では 2010 年 8 月に発症後 3~4.5 時間の患者にアルテプラゼの投与が承認された。

わが国では、2009 年に厚生労働省からの意見公募に対して日本脳卒中学会からアルテプラゼ静注療法の発症後 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 8 月の薬事・食品衛生審議会での評価により、4.5 時間以内の本薬投与に対して保険適用が可能となった。日本脳卒中学会は直ちに、「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の適正な施行に関する緊急声明」を発表し、新たな時間枠に則った診療指針を発表した[35]。発症後 4.5 時間を超える患者にこの治療を行うことは、推奨されない。

## 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し症候性頭蓋内出血の危険性が高まる [28,31]。米国心臓協会の「心肺蘇生と救急心血管病治療のための国際ガイドライン」では、患者到着後 10 分以内に一般的初期評価を終え、45 分以内に画像検査の読影を完了させ、1 時間以内に治療の適応を判定してアルテプラゼ静注療法を開始するよう勧めている [36]。来院後 20~30 分程度で治療開始できるとの報告も、近年散見される[37]。

## 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 (最終未発症時刻)」であり、発見された時刻ではない。起床時に症状を有していた場合は、就寝前あるいはその途中で無症状であることが確認された時刻となる。「倒れていたところを発見された」場合、家族などの第三者により無症状であったことが確認されていた最後の時刻が発症時刻となる。階段状増悪の場合、最初に症状が発現した時点が発症時刻である。一過性脳虚血発作が前駆した場合は、症状がいったん完全に消失し、2 度目に症状が発現した時刻を発症時刻と定義する。

### 3. 治療の適応

#### (推奨)

7. アルテプラゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
8. 発症後 4.5 時間を超える場合【Ia】、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、III】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、本治療を行うことは推奨されない【D】。
9. 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【IIa, C1】。
10. 適応基準から逸脱したアルテプラゼ投与は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【IIb】。

#### 1. 適応基準遵守の必要性

アルテプラゼ静注療法の対象は、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）、および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、この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易く、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。

適応基準、治療ガイドラインからの逸脱は重要な問題である。米国における治療承認当初の逸脱の頻度は 33～50%と高く、治療開始前の異常高血圧、治療開始可能時間を過ぎてからの投与、24 時間以内の抗血栓療法開始が多くみられた[16,38]。また、使用基準の違反率と死亡率との間に有意な正の相関関係が認められた[39]。

初回版は、本療法の経験に乏しい 2005 年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[3]、本療法に係るエビデンスが集積され、かつ多くの国内施設が経験を積み重ねてきたことを踏まえ、今回の第二版では適応基準などを中心に大幅な見直しを行った。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。

#### 2. 適応外項目

発症後 4.5 時間を超える患者へアルテプラゼ静注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唯一の項目であるが、静注降圧薬の単回使用によっても 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[40-42]。初回版から改変した項目と改変理由を、以下に解説する。

##### (1) 急性期～亜急性期の脳梗塞：

比較的最近の脳梗塞は出血性変化を起こし易く、過去の臨床試験での除外基準に倣って初回版では「3 ヶ月以内の脳梗塞」を適応外と定めた[1,2]。しかしながらどの時期までの脳梗塞が血栓溶解療法によって二次的に出血し易いかについての明確なエビデンスはない。1980 年代に CT を用いて行われた Okada

表 3. アルテプラゼ静注療法のチェックリスト

適応外 (禁忌)		あり	なし
発症～治療開始時刻 4.5 時間超 ※発症時刻(最終未発症確認時刻) [ : ] ※治療開始(予定)時刻 [ : ]		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>既往歴</b>			
非外傷性頭蓋内出血		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以内の脳梗塞 (一過性脳虚血発作を含まない)		<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"/>
<b>臨床所見</b>			
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"/>
急性膵炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>血液所見</b>			
血糖異常 (<50mg/dl, または>400mg/dl)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血小板 100,000/mm <sup>3</sup> 以下		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>血液所見: 抗凝固療法中ないし凝固異常症において</b>			
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"/>
<b>CT/MR 所見</b>			
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"/>
<b>慎重投与 (適応の可否を慎重に検討する)</b>		<b>あり</b>	<b>なし</b>
年齢	<u>81 歳以上</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>既往歴</b>			
10 日以内の生検・外傷		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 日以内の分娩・流早産		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以上経過した脳梗塞 ( <u>とくに糖尿病合併例</u> )		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ヶ月以内の心筋梗塞		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
蛋白製剤アレルギー		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>神経症候</b>			
<u>NIHSS 値 26 以上</u>		<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"/>
<b>臨床所見</b>			
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 ( <u>とくに経口抗凝固薬投与中</u> )		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
※ 抗 Xa 薬やダビガトランの服薬患者への本治療の有効性と安全性は確立しておらず、治療の適否を慎重に判断せねばならない。			
月経期間中		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な腎障害		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
コントロール不良の糖尿病		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感染性心内膜炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<注意事項>

1. 一項目でも「適応外」に該当すれば実施しない。
2. 一項目でも「慎重投与」に該当すれば、適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合は患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。
3. 「慎重投与」のうち、下線をつけた 4 項目に該当する患者に対して発症 3 時間以降に投与する場合は、個々の症例ごとに適応の可否を慎重に検討する必要がある。



ら[43]の研究では、急性期脳塞栓症の41%に出血性変化を認め、そのうち68%は発症後10日以内の変化であり、1ヵ月以降に出血性変化を呈した例はなかった。MRIの拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)で陽性所見を呈する最近の脳梗塞が併発する症例と併発しない症例とで、アルテプラゼ投与後の脳実質内出血(parenchymal hematoma [PH] 1,2)発症率に差がなかった(10%対11%)との報告もある[44]。脳梗塞発症後の数週間とはくに再発が多く、この時期の再発患者が適切に本治療の恩恵に浴すべき点も考慮して、今回の第二版では最終発症から1ヵ月以内の脳梗塞を適応外、1ヵ月以上経過した脳梗塞を慎重投与と定めた。ただし、直近の脳梗塞の出血性変化がCT上で高吸収域所見として残っている場合は、1ヵ月を過ぎていても適応外である。また直近の脳梗塞が非常に大きく、万が一の出血性変化が致命的転帰に到りかねない場合は、1ヵ月を過ぎていてもより慎重に投与を考慮すべきである。

#### (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が承認されて約1年半が経過した段階で、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[45]。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もしくは左右差、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)等から大動脈解離を強く疑う場合は、本治療を始める前に胸部CT検査や頸部血管エコー検査によって解離の存在を除外する必要がある。画像診断の結果から大動脈解離が考えられれば、この治療を行うべきでない。ただし大動脈解離には、典型的な病歴や所見を呈さず、厳しい時間制約の中での診断が困難な場合も多い。また国内の使用成績調査で胸部大動脈瘤の破裂による死亡例が報告されており、胸部大動脈瘤の存在が判明している場合を慎重投与と定めた。

#### (3) 抗凝固薬療法中ないし凝固異常症における血液所見：

初回版ではワルファリン、ヘパリン投与者に限った血液所見の基準が記載されていたが、近年新規経口抗凝固薬の国内承認が続いたため、第二版では広く抗凝固療法中の患者に関する基準として書き改めた。このうち活性化凝固第X因子阻害薬(抗Xa薬：リバーロキサバン、エドキサバンなど)や直接トロンビン阻害薬(ダビガトラン)は現状では強度を測定する適切なマーカーを欠く。プロトロンビン時間(prothrombin time: PT)が抗Xa薬の強度を、また活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: aPTT)がダビガトランの強度をある程度反映するものの、いずれも新規抗凝固薬におけるアルテプラゼ静注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。少なくとも従来薬の強度の指標であるPT国際標準比(international normalized ratio: INR)が1.7を超える場合や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、現状では適応外とみなす。

#### (4) CT/MRI上の広汎な早期虚血性変化：

初回版ではCTでの変化のみが記載されていたが、第二版ではその後のMRIを用いた早期虚血性変化に関する知見の集積に合わせて、MRIで広汎な変化を認めた場合も適応外と定めた。発症後3~4.5時間では、3時間以内に比べて脳の虚血障害が進行し、早期虚血性変化が広がる可能性が高いので、この時間帯の患者にはとくに適応判断に注意すべきである。詳しくは、第7章「頭部・頸部の画像診断」に記載する。

### 3. 慎重投与項目

初回版から変更した項目と変更理由を、以下に解説する。

#### (1) 年齢：

年齢はアルテプラゼ静注療法の独立した転帰規定因子であり、国内の報告でも加齢とともに治療後の転帰良好者が減り、死亡者が増えている[21,46]。初回版では、NINDS rt-PA Stroke Studyの事後解析で75歳未満での治療反応性が良好であった点などを根拠に[47]、75歳以上を慎重投与項目と定めてこの治療の安全な普及に努めた。しかしながら海外では概して81歳以上を適応の目安としており[13,34]、近年の国内外の研究も81歳を閾値として多用している。SITS-ISTRとVirtual International Stroke Trials Archive (VISTA)を統合した解析では、81歳以上の患者にアルテプラゼ静注療法による有意な転帰改善効果を認め[48]、81歳以上が登録患者の過半数を占めるIST-3[11]およびIST-3を加え

た最近の統合解析においても[32]、この年代の患者への一定の治療効果が示された。2010年に開かれたカロリンスカ脳卒中会議では、81歳以上の患者への投与が合理的であると提言された[49]。一方で、この治療を受けた81歳以上と80歳未満の患者を比べた場合に前者の転帰がより不良であるが、症候性頭蓋内出血には有意な差がないことが、海外の統合解析やSAMURAI rt-PA Registryの事後解析で示された[50,51]。75～80歳の患者への治療の問題点を指摘する研究は近年認められず、第二版では「81歳以上」を慎重投与項目に変更した。

#### (2) 3ヵ月以内の心筋梗塞:

米国心臓協会のガイドライン[12]で適応外項目として記載され、その根拠として稀ながら心破裂の危険があると説明されている。De Silvaら[52]は、文献検索でこの項目に該当する5例に本治療後の心破裂が報告されていることを明らかにし、ごく少数例に過ぎないことから、適応外項目として取り扱うことを疑問視している。とくに心筋梗塞発症後7週を超えてからの心破裂は起こりにくいと解説している。国内からは、心筋梗塞罹患約6日後の心破裂例が、剖検報告されている[53]。今回の第二版では、3ヵ月以内の心筋梗塞を慎重投与項目と定めた。

#### (3) 神経症候:

投与前のNational Institutes of Health stroke scale (NIHSS)値も年齢と同様に、アルテプララーゼ静注療法の独立した転帰規定因子である[21, 46]。また年齢と同様に転帰を規定する明確な閾値は存在しない。海外では概してNIHSS値25以下を適応の目安としており[13,34]、近年の国内外の研究でもNIHSS値25を閾値として多用している[11,51,54]。第二版では「NIHSS値26以上(25超)」を慎重投与項目と定めた。なお昏睡(Japan Coma Scale III-100以上)の有無と治療成績に関する明確な関係は証明されておらず[55]、NIHSS値での基準と重複した尺度になるため、第二版ではこの記載を外した。

一方で、失調、感覚障害、構音障害、ごく軽度の麻痺など単一の症候のみを呈する軽症例(例えばNIHSS値で4以下の場合)や、症候が急速に改善して軽症化する症例(例えばNIHSS値4以下まで改善した場合)に対して、治療効果を偽薬ないし未投与群と比べた研究は、いずれも少数例での検討に留まるが、投与群での有意な転帰改善効果は示されていない[28,54,56]。その一方で軽症例や急速改善例にこの治療を行わなかった場合に、退院時に自立に到らなかった割合は3～32%と報告されている[57-60]。軽症例や急速改善例への適応は、個々の症例の状況に応じて考えるべきだが、効果が危険性を上回る可能性は少なく、多くの場合治療適応にはならないであろう。

痙攣は、転換性障害、片頭痛とともに、脳梗塞と誤診されアルテプララーゼ静注療法を受け易い疾患に挙げられるが、これらのいわゆるstroke mimics 56例への投与が症候性頭蓋内出血を起こさず、転帰にも悪影響を与えなかったと報告されている[61]。不要な治療を避け患者を危険に晒さないためには、既往歴や診察所見からてんかんの可能性が高い例には、アルテプララーゼ静注療法を行うべきでない。ただし脳梗塞の急性期症状として痙攣を起こす例もあるので、個々の症例の状況に応じて適応を考える。

#### (4) 脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動静脈奇形・もやもや病:

アルテプララーゼ静注療法が未破裂脳動脈瘤の破裂の危険を高めることは証明されておらず、1995～2006年の文献検索でもこの静注療法に伴う脳動脈瘤破裂は報告されていない[62]。Edwardsら[63]は投与前の画像検査で未破裂脳動脈瘤を認めた22例で、投与後に症候性頭蓋内出血が起こらなかったと報告している。脳ドックなどの受診機会や投与前のMRA施行機会が増え、比較的小さな未破裂脳動脈瘤がかなりの頻度で同定できる現状を考えて、脳動脈瘤を初回版の適応外項目から、第二版では慎重投与項目に変更した。国内5720例6697瘤の観察研究Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan (UCAS Japan) [64]は、最大径7mm超などが破裂の予測因子であることを解明した。この情報を参考に、個々の症例の状況に応じて適応を考えるべきであろう。

頭蓋内腫瘍、脳動静脈奇形、もやもや病も、アルテプララーゼ投与に伴って頭蓋内出血を惹起する可能性がある。これに対して症例報告での安全な使用成績も散見されるが[65,66]、多数例での検証を欠く。2005年の国内承認後に全国で開かれたアルテプララーゼ適正使用講習会においても、事前に診断評価が十分になされ、出血のリスクが低いことがわかっている腫瘍は適応外事項には該当しないと判断されてきた[67]。いずれの疾患も種類や病期、病巣の大きさなどで易出血性の程度が異なるため、全てを適応外とは考えないが、安全性を重視して慎重に治療適応を判断していただきたい。

#### (5) 抗血栓薬投与中:

とくに抗 Xa 薬やダビガトランは臨床応用が始まってからまだ日が浅く、服薬患者へのアルテプラゼ静注療法の有効性と安全性は確立していないので、治療の適否を慎重に判断せねばならない。上述したように、PT-INR や aPTT が一定の範囲を超えないことを確認する必要がある。しかしながら、これらの新規抗凝固薬の最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で[68]、服薬直後は PT-INR や aPTT が正常範囲を示すことが多いので、治療適応を判断する際には服薬の有無や最終服薬時刻を確認する必要がある。また半減期が 12 時間前後であることを考えれば、定期的に内服している患者での最終服薬後半日程度までは、アルテプラゼ静注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。新規抗凝固薬における適応基準については、今後の研究の進展とともに早期に改変される可能性が高い。

(6) 発症後 3~4.5 時間に投与開始する場合の注意点：

この時間帯に投与開始した場合、3 時間以内の投与開始例よりも良好な転帰が得られ難く、症候性頭蓋内出血の危険性が高まる [28,31]。したがって「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の適正な施行に関する緊急声明」に記されたように、慎重投与のうちとくに「81 歳以上」、「脳梗塞既往に糖尿病を合併」、「NIHSS 値 26 以上」、「経口抗凝固薬投与中」に該当する場合は、適応の可否をより慎重に検討する必要がある [35]。これは、この時間帯の治療開始の有効性を証明した欧州 ECASS III [9]での適応基準や欧州 (ドイツ) のアルテプラゼ添付文書の記載に準じたものである。このうち脳梗塞既往と糖尿病の合併については、2010 年のカロリンスカ脳卒中会議で欧州基準の緩和が提言され [49]、SAMURAI rt-PARegistry の事後解析でも発症後 3 時間以内の患者における治療成績への悪影響は示されなかった [51]。しかしながら国内では発症後 3 時間以降の患者への治療経験がなく、治療実績が集積されるまでは慎重に適応を判断すべきである。

## 4. 治療を行う施設

### (推奨)

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム) 及び設備 (ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備) を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

アルテプラゼ静注療法は、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 24 時間体制で患者の緊急受診に備えなければならない。そのため、脳卒中専門医療従事者が配置され、ストロークケアユニット (stroke care unit: SCU) などの専用の病棟を有し、かつ脳卒中の診断に必要な検査や画像診断機器が 24 時間稼働していることが望ましい。日本脳卒中学会では、アルテプラゼ静注療法の実施施設要件として、表 4 に記した 4 項目をすべて満たすことを提唱している。

表 4. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会が提案するアルテプラゼ静注療法の施設基準

1. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能であること
2. 集中治療のため、十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とする診療チーム) 及び設備 [ストロークケアユニット (SCU) またはそれに準ずる設備] を有すること
3. 脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること (病院間で適切な契約または約束が出来ている条件のもとであれば、必ずしも院内で処置が行えなくとも良い)
4. 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること (ただし、発症 24 時間以内の急性期脳梗塞をたとえば年間 50 例程度の多数例を診療している施設の実施担当医については、本薬使用前の講習会の受講を必須とはしないが、できるだけ早期に受講することが望ましい)



アルテプラゼ静注療法認可後のわが国の治療動向をみると、本治療はストロークケアユニットなどの専用の病棟を有する施設や脳卒中医が多くいる施設で多く実施されており[69,70]、本治療指針の施設基準に従った結果と考えられる。一方で脳卒中医が少ない施設での本治療からの撤退や[71]、国内承認後4年間で本治療を1例も実施していない二次医療圏が13%ある現実も明らかになった[72]。今後国民全体がアルテプラゼ静注療法の恩恵を受けるためにも、各医療圏で米国のブレインアタック連合が提唱するような一次脳卒中センターの整備[73]、あるいはテレメディシン（テレストローク）といった遠隔医療システム整備の対策が必要であろう[74,75]。

## 5. 発症より来院までの対応

### (推奨)

12. アルテプラゼ静注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【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード B】。
13. 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、発症時刻などに関する出来るだけ正確な情報を入手し、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【III, B】。

アルテプラゼ静注療法を発症後 4.5 時間以内に適切に行うためには、発症早期の脳梗塞患者が適切な医療施設へ迅速に受診することが求められる。そのために先ず、市民が脳卒中の症状や緊急受診の必要性を良く知る必要がある。啓発の手段として各種の公開講座やテレビなどの報道媒体を通じての市民教育[76]、学校教育としての ACT FAST キャンペーンなどの有効性が報告されている[77]。

また救急隊員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手法として、脳卒中病院前救護（Prehospital stroke life support: PSLS）が考案された。その中で脳卒中の病院前診断のツール（Prehospital stroke scale: PSS）として、シンシナティ病院前脳卒中スケールや倉敷病院前脳卒中スケール（Kurashiki PSS: KPSS）などの活用が推奨されている[78,79]。とくに KPSS は脳卒中患者の抽出だけでなく、重症度の評価も可能である。

病院内の医療従事者は救急隊員あるいは家族・患者本人から第一報を受けたときに、発症時刻を出来るだけ正確に聞き出し、必要に応じて検査の準備や必要人員の確保を行い、来院後に迅速に対応できるように努める。

## 6. 病歴・診察・臨床検査

### (推奨)

14. 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【エビデンスレベル IV, 推奨グレード A】。
15. NIHSS を用いた客観的な重症度評価を行う【IV, A】。
16. 臨床検査では、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【IV, A】。

### 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 1 にまとめる。診断、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、患者の来院から診察、検査、治療までの一連の流れを滞らせてはいけない。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 3 に例示した症例チェックリストなどの活用が有効であろう。



## 2. 問診

来院直後より病歴の聴取、一般内科的および神経学的診察が始まる。ここで重要なことは、脳卒中の診断である。アルテプラゼを投与された患者で、脳卒中以外の疾患が最終診断であった頻度は 1.4%～10.4%と報告されている[61,80]。いずれの報告でも、脳卒中以外の患者へ誤って投与しても頭蓋内出血などの問題は起こらなかったとされたが、不必要な治療は極力避けるべきであろう。しばしば脳卒中と間違えられる疾患として、痙攣を確認されていないてんかん発作、中毒性疾患、低血糖や肝性脳症などの代謝性疾患、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、薬物中毒、脳炎、解離性障害（ヒステリー）、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。これらの疾患に焦点を当てて的確な病歴の聴取や神経学的検査、緊急検査を行う。

## 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。最も一般的に用いられているのは National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) で[81]、意識、視野、眼球運動、顔面神経麻痺、四肢筋力、失調、知覚、言語などの 15 項目からなり、各項目の素点を合計すると 0～42（最重症は 40）となる（表 5）。NINDS rt-PA Stroke Study のアルテプラゼ群では、来院時の NIHSS 値が 10 未満の患者の症候性頭蓋内出血の発現頻度が 3%、1 年後の mRS 0～1 の患者頻度が 68%であったのに対して、21 以上の場合には各々 17%、6%であった[82,83]。J-ACT[2]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[21]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（1 点毎 0.92、95%CI 0.88–0.95）。このように、アルテプラゼ静注療法における NIHSS の活用は、予後の予測に役立つ。また、簡便で系統化された診察方法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共通認識を持つことが出来る。しかしながら、超急性期患者を迅速に評価するためにはある程度の訓練が必要である。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 6）。

図 1 来院からアルテプラゼ投与開始までの流れ

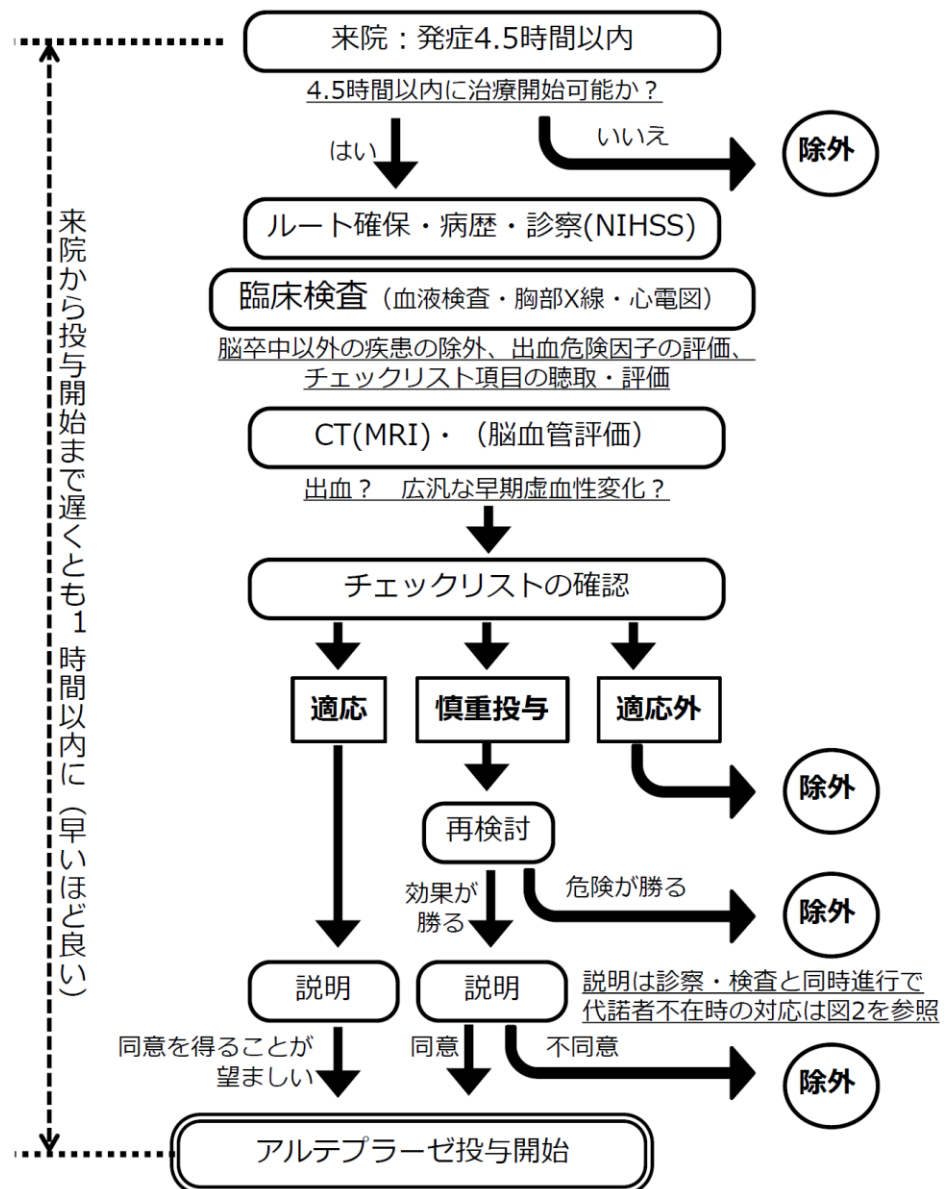


表 5. National Institutes of Health stroke scale

[意識水準]

気管挿管、言語的障壁あるいは口腔の外傷などによって評価が妨げられたとしても、患者の反応をどれか一つに評価選択すること。痛み刺激を加えられた際に患者が反射的姿勢以外には全く運動を呈さない場合のみ 3 点とする。

0: 完全に覚醒。的確に反応する

1: 覚醒していないが簡単な刺激で覚醒し、命令に答えたり、反応したりできる

2: 注意を向けさせるには繰り返し刺激が必要か、あるいは意識が混濁していて(常同的ではない)運動を生じさせるには強い刺激や痛み刺激が必要である

3: 反射的運動や自立的反応しかみられないか、完全に無反応、弛緩状態、無反射状態である

[質 問]

検査日の月名および年齢を尋ねる。返答は正解でなければならず、近似した答えは無効。失語症、混迷の患者は 2 点。気管内挿管、口腔外傷、強度の構音障害、言語的障壁あるいは失語症によらない何らかの問題のために患者が話すことができない場合は、1 点とする。最初の応答のみを評価し、検査者は言語的あるいは非言語的てがかりを与えてはならない。

0: 両方の質問に正解 1: 一方の質問に正解 2: 両方とも不正解

[命 令]

開閉眼を命じ、続いて手の開閉を命じる。もし手が使えないときは他の 1 段階命令に置換可。実行しようとする明らかな企図は見られるが、筋力低下のために完遂できないときは点を与える。患者が命令に反応しないときはパントマイムで示す。外傷、切断または他の身体的障害のある患者には適当な 1 段階命令に置き換える。最初の企図のみを評価する。

0: 両方とも可能 1: 一方だけ可能 2: 両方とも不可能

[注 視]

水平運動のみ評価。随意的あるいは反射的(oculocephalic)眼球運動を評価。カロリックテストは行わない。共同偏視を有しているが、随意的あるいは反射的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。

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

[視 野]

対座法で評価する。視野(上下 1/4)で動かしている指あるいは threat で検査する。患者を励ましてもよいが、動いている指の方を適切に向くのなら 0 点、一側眼の盲や単眼の場合は健常側の視野を評価する。1/4 盲を含む明らかな左右差が認められた時のみ 1 点。もし全盲であればどのような理由であっても 3 点とする。

0: 視野欠損なし 1: 部分的半盲 2: 完全半盲 3: 両側性半盲(皮質盲を含む)

[麻痺・顔]

歯を見せるか笑ってみせる、あるいは目を閉じるように命じるかパントマイムで示す。反応の悪い患者や理解力のない患者では痛み刺激に対する渋面の左右差でみる。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。

0: 正常な対称的な動き 1: 鼻唇溝の平坦化、笑顔の不对称 2: 顔面下半分の完全あるいはほぼ完全な麻痺 3: 顔面半分の動きがまったくない。

[麻痺・上肢]

上肢は 90°(座位)または 45°(仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や肩の癒合があるときは 9 点とする。検査者は 9 点とつけた理由を明記しておく。

0: 90°(45°)に 10 秒間保持可能 1: 90°(45°)に保持可能も、10 秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2: 重力に抗せるが、90°(45°)まで挙上できない 3: 重力に抗せない。ベッド上に落ちる 4: 全く動きが見られない 9: 切断、関節癒合

[麻痺・下肢]

下肢は 30°(必ず仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や股関節の癒合があるときは 9 点とする。検査者は 9 点とつけた理由を明記しておく。

0: 30°を 5 秒間保持可能 1: 30°を保持可能も、5 秒以内に下垂。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

[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、9 点とする。検査者は 9 点とした理由を明記する。全盲の場合は伸展位から鼻に触れることで評価する。

0: なし 1: 1 肢に存在 2: 2 肢に存在 9: 切断、関節癒合

[感 覚]

知覚または検査時の痛みに対する渋面、あるいは意識障害や失語症患者での痛み刺激からの逃避反応により評価する。半側

感覚障害を正確に調べるのに必要な多くの身体部位(前腕、下肢、体幹、顔面)で評価すること。重篤あるいは完全な感覚障害が明白に示された時のみ2点を与える。従って、混迷あるいは失語症患者は1点または0点となる。脳幹部脳血管障害で両側の感覚障害がある場合、2点とする。無反応、四肢麻痺の患者2点とする。昏睡患者は2点とする。

0: 正常 1: 痛みを鈍く感じるか、あるいは痛みは障害されているが触られていることはわかる 2: 触られていることもわからない。

#### [言語]

これより前の項目の評価を行っている間に言語に関する多くの情報が得られている。絵カードの中で起こっていることを訪ね、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点とする。

0: 正常

1: 明らかな流暢性・理解力の障害はあるが、表出された思考、表出の形に重大な制限を受けていない。しかし、発語や理解の障害のために与えられた材料に関する会話が困難か不能である。患者の反応から答えを同定することが可能。

2: コミュニケーションは全て断片的な表出からなり、検者に多くの決めつけ、聞き直し、推測が必要。交換される情報の範囲は限定的で、コミュニケーションに困難を感じる。患者の反応から答えを同定することが不可能。

3: 有効な発語や聴覚理解は全く認められない。

#### [構音障害]

もし患者が失語症でなかったら、前出のカード音読や単語の復唱をさせることから適切な発話の例を得なければならない。

もし患者が失語症なら、自発語の構音の明瞭さを評価する。挿管、発話を妨げる他の身体的障壁があるときは9点とする。

検者は9点とつけた理由を明記しておく。患者にこの項目の評価の理由を告げてはならない。

0: 正常 1: 少なくともいくつかの単語で構音が異常で、悪くとも何らかの困難は伴うものの理解し得る 2: 構音異常が強く、検者が理解不能である 9: 挿管、身体的障壁

#### [消去現象と無視]

これより前の項目を評価している間に無視を評価するための十分な情報を得られている。もし2点同時刺激を行うことを妨げる様な重篤な視覚異常がある場合、体性感覚による2点同時刺激で正常なら評価は正常とする。失語があっても両側に注意を向けているようにみえるとき、評価は正常とする。視空間無視や病態失認の存在は無視の証拠としてよい。無視は存在したときのみありと評価されるので、評価不能はありえない。

0: 正常

1: 視覚、触覚、聴覚、視空間、あるいは自己身体に対する不注意。1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象

2: 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式にたいする消去現象。一方の手を認識しない、または空間の側にしか注意を向けない

(森悦朗委員翻訳)

## 表 6. National Institutes of Health stroke scale 評価時の注意点

### A. 一般的注意事項

1. リストの順に施行すること。
2. 逆に行ったり評点を変更してはならない。(間違った答えを修正しても最初に言った答えについて評点する)
3. 評点は患者がなしたことを反映するのであって、患者ができるだろうと医師が推測したことではない。
4. 検査を施行している間に記録すること(記入シートなどを利用)。
5. 特に指示されている部分以外では、患者を誘導してはならない(すなわち、何度も命令を繰り返すと患者は特別に努力をしよう)。

### 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点を与えることになっている。1c. 意識障害(命令)では、パントマイムで示しても良いことになっている。それでも出来なければ、2点を与える。
2. 視野: 部分的半盲は1点とする。1/4盲、または同時刺激して片方を無視することがあれば1点を入れるという解説がされている。
3. 顔面麻痺: 普通脳卒中の場合には顔面の半分だけであるが、この場合、末梢性の顔面麻痺が3と一番高くなっている。顔面麻痺が検者間で最も一致率が悪いと報告されている。
4. 上下肢の運動: 失語症の患者でも評点する。9点は合計点には加えない。
5. 感覚: 全く正常であれば0点で、全く解らないのは2点であり、その中間は全て1点となる。
6. 最良の言語: 失語がなければ0点、軽度から中等度の失語は1点、重度の失語は2点、全くの失語や昏迷は3点となる。
7. 構音障害: 挿管をしている場合は9点となるが合計点には加えない。
8. 無視: 失語があっても、両側に注意を向けているようにみえれば0点を与える。視野刺激で問題があった時には1点を与える。

#### 4. 臨床検査

アルテプララーゼ静注療法の適応を決める前に実施すべき臨床検査を、表 7 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 3 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ものである。消化管出血などの出血性疾患や血圧値、血小板数、血糖値の確認は必ず行わなければならない。ワルファリン内服中の場合は PT-INR を、ヘパリン投与中の場合は aPTT を必ず確認し、その適応の可否を判定すべきである。抗 Xa 薬やダビガトランを内服中の場合は、現時点では従来薬の強度の指標である PT-INR や aPTT を測定して、治療適応を考える。抗 Xa 薬の効果は PT-INR とダビガトランの効果は aPTT とある程度関連し、いずれもピーク時とトラフ時で値が大きく変わる。

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 [84,85]。臨床症状や血圧左右差から急性胸部大動脈解離が疑われる場合、引き続き胸部 CT でフラップ、偽腔などの確認につとめ、この疾患を否定できない場合はアルテプララーゼ投与を控える [45]。

以上の情報に、次に述べる頭部・頸部画像診断を加えた情報を総合的に判断することによって、虚血性脳血管障害の診断やアルテプララーゼ静注療法の適応判定が可能となる。

表 7. アルテプララーゼ静注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》	
1. 心電図	不整脈（特にアダムス・ストークス発作の鑑別）、急性冠症候群の診断
2. 胸部レントゲン	心疾患、肺疾患、大動脈疾患の診断
3. 頭部・頸部の画像検査	頭部 CT または MRI は不可欠（表 8 を参照）
4. 血液検査	
a. 血糖値	低血糖、高血糖の診断
b. 血算	特に血小板数の確認が重要
《場合により必要となる項目》	
4. 血液検査	
c. 血清電解質、腎機能検査、肝機能検査、アンモニア	代謝性脳症の診断
d. PT-INR	ワルファリン内服中の場合、1.7 以下であることを確認
e. aPTT	同日中のヘパリン投与の場合、前値の 1.5 倍（目安として約 40 秒）以内であることを確認
f. 薬物スクリーニング（血中アルコール濃度を含む）	
g. 動脈血ガス分析	低酸素血症、高二酸化炭素脳症、代謝性脳症が疑われる場合
h. 妊娠反応	
5. 胸部 CT	大動脈解離が疑われる場合
6. 脳波	てんかん発作が疑われる場合
7. 腰椎穿刺	くも膜下出血が疑われるが、CT/MRI でくも膜下出血の所見がない場合

#### 注意事項：

1. 胸部 CT や脳波をアルテプララーゼ静注療法の治療可能時間内に施行することは、困難な場合がある。
2. 腰椎穿刺を施行した患者には、アルテプララーゼ投与を行わない。
3. 抗 Xa 薬やダビガトランの強度を正確に測定するマーカーは普及していない。現時点で抗 Xa 薬は PT-INR を、ダビガトランは aPTT を指標として、少なくとも上記の閾値を超える場合は適応外とみなす。

#### 7. 頭部・頸部の画像診断

##### （推奨）

17. 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【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
18. 早期虚血性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、広汎な早期虚血性変化を認める患者にアルテプララーゼ静注療法を行うことは推奨されない【Ia,

C2】。

19. 脳血管評価は必須ではない。しかしながら、アルテプラーゼ静注療法の治療効果は血管閉塞部位ごとに異なるので、慎重投与例などでの適応決定において重要な情報となることがある【IIa, C1】。

20. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【IV, A】。

## 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 スキャンあるいは MRI が不可欠である。出血の除外と早期虚血性変化 (early ischemic change: EIC) の有無の確認を、迅速、的確に行うことが求められる。そして、適応の決定は脳卒中専門医など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。ただしアルテプラーゼ静注療法において脳血管評価は必須ではないので、個々の症例において必要性を個別に判断する。脳血管評価のうち頸部血管エコーは、胸部大動脈解離を除外する目的にも有用である。表 8 に超急性期虚血性脳血管障害の画像診断法を示す。

表 8. 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 経頭蓋ドプラ法 経頭蓋カラードプラ法 脳血管撮影

## 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。アルテプラーゼ静注療法の登場以来、CT での超早期の微細な変化が注目されてきた[86-96]。Early CT signs と総称されるこれらの所見には、脳虚血部位を示す「レンズ核構造の消失」、「島皮質の消失」、「皮髄境界不鮮明化」、「脳溝の消失」[86-88]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)」[88-92]、「dot sign (中大脳動脈分枝閉塞)」[93,94]がある。この中で虚血部位を示す EIC 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[92]、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[95]、報告されている。

EIC の正確な判定は必ずしも容易ではない。その判定者間一致度は 0.14~0.78 で、感度は 20~87%、特異度は 56~100%である[96]。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。わが国で多施設共同試験 Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT-Japan) [97]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。標準化された場合は、標準化されていない場合よりも early CT signs の読影正答率が向上したことが示された[98]。表 9 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[99]。MELT-Japan (melt.umin.ac.jp) や「急性期脳梗塞における CT、MRI 診断の標準化に関する研究(主任研究者：佐々木真理)」(ASIST-Japan) (asist.umin.jp) [100]では、オンライン EIC 判読トレーニングプログラムを公開している。



最近では、EIC の範囲判定に Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)による評価を用いることが一般的となっている[101-104]。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 ヶ所に区分し、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 3 分の 1 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 EIC の広がりには有意な相関関係を示す[104]。したがって時間経過とともに EIC は広がり、ASPECTS 判定の重要性が増すと考えられる。

欧米では、EIC 評価に CT 血管造影 (CT angiography: CTA) の元画像を用いる場合も多い[105,106]。

表 9. Early CT signs 検出のための CT 装置の条件 (文献 100 より改変引用)

---

A. CT の機種
1. 機種の限定なし (数年以内のヘリカル CT または MDCT を推奨)
2. 定期的な品質管理 (air calibration、water calibration、ノイズ計測など)
B. CT の撮像条件: 軽微な初期虚血変化の検出には十分なコントラストを得ることが必須
1. スキャン方式はコンベンショナルスキャン
2. 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. CRT 上での観察、フィルムへの焼き付けは十分狭い Window 幅で行う (Window 幅 80 以下を推奨)
5. 回転速度(スキャン時間)は毎秒 180 度以下(1 回転につき 2 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は高くなるが、同時に患者被曝、X線管球の発熱・負荷も増大することをふまえ、各装置での最適条件で撮像するよう心がける

---

### 3. CT による治療適応の判定

頭蓋内出血や最近 (1 ヶ月以内) の発症と考えられる脳梗塞を認めた場合は、アルテプラゼ静注療法の適応外である。EIC 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、広汎な EIC の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、EIC 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 未満ではアルテプラゼ静注療法の効果が最も高かった[5,107]。一方で NINDS rt-PA Stroke Study では 31%に EIC、14%に中大脳動脈領域の 1/3 以上に及ぶ EIC を認めたが、この広汎な EIC の存在と転帰や症候性頭蓋内出血との有意な関連はなかった[108]。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%)、アルテプラゼの効果は ASPECTS 8 以上の例で高い傾向があった[109]。ECASS II では ASPECTS 7 以下でアルテプラゼ群の脳実質内出血 (PH 1,2) 発症率が偽薬群の 19 倍、症候性頭蓋内出血発症率が 5 倍と、ともに有意に高くなったが、ASPECTS と 3 ヶ月後の機能予後には有意な関連を認めなかった[110]。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 ヶ月後の転帰良好との間には、有意な関連はなかった[111]。以上より、EIC が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増し、広汎な EIC を認める患者にアルテプラゼ静注療法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) ものを広汎な EIC に相当すると断定する根拠は乏しい。EIC の広がりや患者の他の条件を考え合わせて、治療の適否を慎重に判断せねばならない。

### 4. MRI

超急性期虚血性脳血管障害において、標準的 MRI (T1 強調、T2 強調) を撮像しても単純 CT 以上の有益な情報は得られず、時間的制約の中で敢えて撮像するメリットは少ない。しかし DWI は脳虚血組織内の水拡散運動の低下を画像化し、発症数分後より病巣を描出できる[112,113]。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[114,115]、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。Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)画像では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時刻不明例の中から発症後3時間以内の例を検出できることが示唆されている[116,117]。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[118-120]。T2\*強調画像を用いると、CTで検出されない微小出血(microbleeds)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[121]。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はこのようなたくさんの情報を1回の検査で得られることが最大のメリットである。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、アルテプラザー静注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。

EIC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。前述のASIST-Japanではb=0画像を用いた標準化手法を提唱し[122]、すでに多くのMRI装置に搭載されている。近年、CTで開発されたASPECTSをDWIに応用したDWI-ASPECTSも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[123,124]。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。しかし、DWI-ASPECTSでは各領域内のごく小さな高信号病変も、領域全体に及ぶ場合も同じ1点として扱っている点、またごく淡い信号変化をどのように扱うかなど、未解決の問題も残されている。

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[125]。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。一方で初期のDWI病巣は可逆的な場合がある[126]。発症後3~6時間の患者を対象としたオープンラベル非無作為化試験のDiffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE)[8]では、DWI-PWIミスマッチが存在する患者群でアルテプラザー静注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二重盲検無作為割付試験のEPITHET[10]では、DWI-PWIミスマッチが存在するとアルテプラザー静注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。DWI-PWIミスマッチを症例選択基準に取り込むことによって治療開始可能時間を発症後9時間まで延長する試みが、アルテプラザーを用いたEXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)試験[127]やデスモテプラザーを用いたDesmoteplase in Acute Ischemic Stroke II(DIAS-II)[26]などの第Ⅲ相試験で行われている。

## 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単独でアルテプラザー静注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、このようなMRI単独での適応判断は現実的な選択と言える。米国心臓協会からの2009年の提言でも、治療開始が遅れない限りDWIによるEIC評価を推奨している[128]。しかし、発症後4.5時間以内の患者にMRI単独でアルテプラザー適応を判断した研究はごく少なく[129]、現状ではCTで確立されたEICや頭蓋内出血の基準を便宜的に代用していることを認識しておく必要がある。

DWI-ASPECTSを用いたEIC判定とアルテプラザー静注療法の治療成績に関して、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[130]。Kimuraら[131]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CTと同様に広汎なEICを認める患者にアルテプラザー静注療法を行うことは推奨されないが、「広汎」の基準は断定し難い。国内の研究からは、ASPECTS 4ないし5以下の場合は、治療効果が期待しにくく安全性もかなり低い。

T2\*強調画像で同定される無症候性の微小出血について、アルテプララーゼ静注療法を受けた 570 例の検討では、微小出血を有する例での症候性頭蓋内出血は微小出血を有さない例より倍増したものの (5.8%対 2.7%)、有意差を認めなかった[132]。この報告の微小出血陽性患者のほぼ全てが出血の個数は 4 個以下であり、5 個以上の微小出血の意義を含めて、現時点では微小出血の存在を治療適応の判断基準とする根拠に乏しい。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、アルテプララーゼ静注により早期再開通しないことに関連すると報告されており[133,134]、治療後の転帰不良を予測する要因となり得る。

PWI-DWI 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。

## 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[104,135]。しかしながら、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、この検査をルーチンに勧められない。

## 7. 脳血管評価

表 8 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[136,137]。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[45]。脳血管撮影は閉塞血管の同定と同時に側副血行の評価も可能であり、また引き続き局所線溶療法や機械的血栓除去も実施できる。ただし検査に時間を要するため、発症後 4.5 時間以内にアルテプララーゼ静注療法を行う場合の治療前検査としては勧められない。

脳血管・頸部動脈の閉塞部位は、アルテプララーゼ静注療法の適応外・慎重投与項目に関係せず、治療前の脳血管評価は必須ではない。しかしながらその治療効果は、血管閉塞部位ごとに異なる[138-140]。とくに内頸動脈閉塞に対する血栓溶解療法の効果は乏しいことが、TCD を用いた欧米からの報告に加え[140,141]、国内からも MRA や頸部血管エコーを用いて報告されている[21,142-144]。J-ACT II では、中大脳動脈の起始部から 5mm 未満での閉塞が、より遠位や分枝の閉塞に比べて再開通率や転帰が不良であることを示した[145]。したがって、慎重投与例などでは血管閉塞部位の情報を加味して最終的な適応を決めることもある。またアルテプララーゼ静注療法の不成功例に対して引き続き血管内治療での機械的再開通療法を施行可能な環境においては、治療前の血管閉塞部位の情報は血管内治療の適応を考える上で重要な情報となる。

## 8. 適応の判定と説明・同意

### (推奨)

21. 適応例に対しては、アルテプララーゼ静注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【エビデンスレベル IV, 推奨グレード B】。
22. 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【IV, B】。



## 1. 適応の判定

病歴聴取・診察・臨床検査・画像診断を経て、アルテプララーゼ静注療法の適応例、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。

## 2. 説明と同意

アルテプララーゼ静注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、治療に際しては治療による利益・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み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、文書同意は不要としている[12,13]。

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[146]。J-MARS の事後解析（未発表）では、適応例（慎重投与項目該当なし）は 3 ヶ月後に 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%であり、適応群に比べて有効性、安全性とも劣った。この結果から、特に適応例においては、もし代諾がないためにアルテプララーゼ静注療法を受けることができないことにより患者本人が被る不利益は、治療を行った場合に副作用が生じ患者本人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上記研究班は以下の方針を答申し[146]、この適正治療指針はそれを踏襲することとした。すなわち慎重投与項目該当のない適応例に対するアルテプララーゼ静注療法については、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。

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 2 に示す。

## 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 10 に説明文書の例を示す。

図 2 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

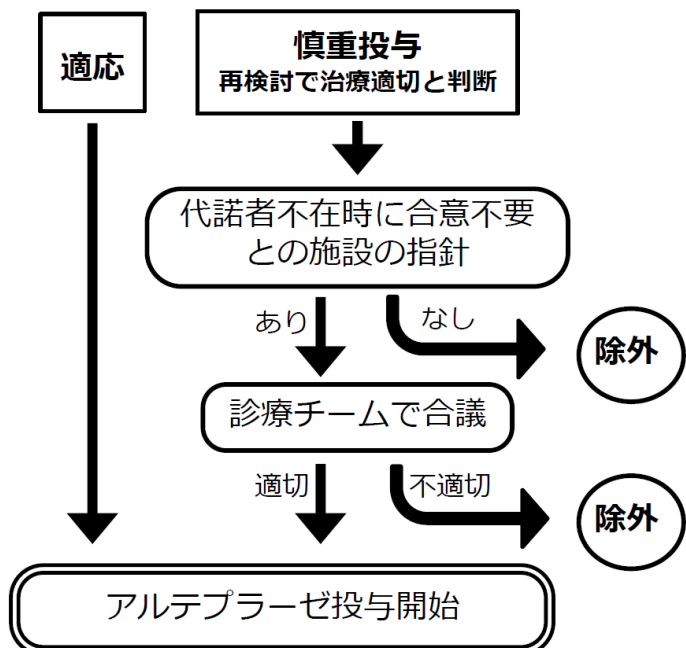


表 10. アルテプラゼ静注療法説明文書の例

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（症状が現れてから 4.5 時間以内）つまった血管を開通させて脳への血流を良くすることが大切です。
- ✓ アルテプラゼ静注療法とは、血管につまった血栓を溶かすことにより、脳への血流を回復させ、症状を改善させる治療法です。

**方 法**：症状が現れてから **4.5 時間以内**に **tPA**（アルテプラゼ）というお薬を 1 時間かけて点滴します。

**効 果**：米国で行われた臨床試験では、**tPA** を使った人の **39%**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 **26%**）、**3 か月以内**の死亡率は **17%**（使わなかった人では **21%**）でした。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 **13%**でした。

ただし、脳の **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。

#### 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。米国の試験では「**症状の悪化を伴った頭蓋内出血**」は **6%**でした（**tPA** を使わなかった人では **0.6%**）。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： 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。

## 9. 投与開始後の管理

### (推奨)

23. 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【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード A】。
24. 治療開始後 24 時間以上は、SCU ないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【Ia, B】。
25. 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【III, B】。

### 1. アルテプラゼの投与

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 11 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。

### 2. アルテプラゼ静注療法後の管理

アルテプラゼ静注療法後の管理にはきめ細かいモニタリングが必要なため、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【12,13】。表 12 に管理指針を示す。その要点は、血圧の管理と治療後 24 時間までの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【147-149】、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 2009 では、高血圧緊急症・切迫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【150】。このうち使用頻度の高い 3 剤を、表 13 に示す。

表 11. アルテプラゼ投与量換算表

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				

総量 (mL) は、添付の溶解液のみを用いた際の投与量。アルテプラゼの 1mg は 58 万国単位に相当。

各規格の添付溶解液
600万国単位：10mL
1200万国単位：20mL
2400万国単位：40mL
溶解後のアルテプラゼ濃度は 60万国単位/mL=1.034mg/mL

表 12. アルテプラゼ静注療法後の管理指針

1. 神経学的評価
  - a. 投与開始～1 時間 (rt-PA 投与中) : 15 分毎の評価
  - b. 1～7 時間 : 30 分毎
  - c. 7～24 時間 : 1 時間毎

頭痛、悪心・嘔吐、急激な血圧上昇を認めた場合、緊急 CT スキャンを実施する。  
rt-PA の投与中の場合、投与を中止する。
2. 血圧測定
  - a. 投与開始～2 時間 : 15 分毎の測定
  - b. 2～8 時間 : 30 分毎
  - c. 8～24 時間 : 1 時間毎

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 2009 の推奨に準じる (表 13)。
3. その他の注意事項
  - a. CT (MRI) が 24 時間撮像可能な施設の SCU (ICU) またはそれに準じる病棟で管理する。最短でも治療開始後 24 時間まで観察を継続する。
  - b. 経鼻胃管、膀胱カテーテル、動脈圧モニタカテーテルの挿入は、投与開始直後を避け、なるべく遅らせる。
  - c. 治療後 24 時間以内の抗血栓療法 of 制限。発症から 24 時間以降にヘパリンを投与する場合、aPTT が前値の 2 倍を超えない。
  - d. CT (MRI) で出血性梗塞を認めた場合はより厳重に経過の観察を行い、抗血栓療法の開始時期を決定する。
  - e. 症状増悪の場合、速やかに CT (MRI) を施行、増悪の原因を明らかにし、処置を行う。
4. 症候性頭蓋内出血の処置
 

初期治療

  - a. 血圧管理：出血の増大を防ぐために、正常範囲（たとえば収縮期血圧 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（血腫量>50ml）
  - c. 小脳出血（径>3cm）
  - d. 脳幹圧迫、水頭症

表 13. 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など 頭蓋内圧亢進例では要注意



アルテプラゼ投与後 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[151]。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[152]。基本的には、アルテプラゼ投与 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[9]。症候性頭蓋内出血はほとんど治療後 36 時間以内に発症し[1,153]、とくに発症後 3~4.5 時間に投与した患者では、3 時間以内の患者と比べて頭蓋内出血が増えることが示されている[9,28,31]。神経症候悪化、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 (MRI) を実施し、頭蓋内出血の有無を確認する。また症候の悪化がない場合でも、出血性梗塞がみられたら、厳重な観察を行いつつ抗血栓療法の開始時期を判断する。

### 3. アルテプラゼ静注療法後の症候性頭蓋内出血に対する処置

アルテプラゼ静注療法後に症候性頭蓋内出血が確認された場合は、以下のような初期治療を開始する。

1. 血圧管理: 出血の増大を防ぐために、血圧を正常範囲まで下降させる。具体的な降圧目標値として、一般的な非外傷性脳出血の治療指針に準じれば、収縮期血圧 140 mmHg への降圧は安全に行える[1,154]。
2. 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。
3. 脳浮腫・頭蓋内圧管理: 抗脳浮腫薬を投与する。
4. 消化性潰瘍の予防: 抗潰瘍薬を投与する。

CT にて正中構造の著しい偏位を伴う局所圧迫徴候を呈し、頭蓋内圧亢進による神経症候の進行性増悪がみられる場合には、頭蓋内出血に対して外科的処置を考慮する。アルテプラゼ静注療法後の頭蓋内出血は、脳虚血に陥った領域ばかりではなく、脳実質内外のあらゆる領域に生じ得ることに留意する必要がある。開頭血腫除去術の対象として、被殻あるいは皮質下の中等~大血腫 (50ml 超) や、径 3cm を超す小脳出血で神経症候が悪化している例、あるいは脳幹圧迫、水頭症の見られる例、動脈瘤・動静脈奇形・血管腫などに伴う例などが想定される。また、脳室ドレナージ術は、視床出血や脳幹出血で脳室内穿破により水頭症を来した場合などに選択される。アルテプラゼの急速中和法は確立していない。主に凝固系を賦活化する点で新鮮凍結血漿、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤、および第Ⅸ因子複合体製剤の投与が考えられるが、それらの安全性と有効性に関する十分な検討はない。

## 10. 血管内治療

### (推奨)

26. アルテプラゼ静注療法の適応症例に対して、血管内治療を優先的に行うことは推奨されない【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード C2】。
27. 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【Ia, B】。
28. 発症後 8 時間以内の機械的再開通療法は、アルテプラゼ静注療法の非適応および無効例に限って承認されたが、その有効性・安全性は未だに検証中であることに留意する【IIa, C1】。
29. その他の血管内治療の有効性・安全性は確認されておらず、臨床研究の範囲で行うべきものである【IIa, C1】。

## 1. 局所線溶療法

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 (local fibrinolytic therapy: LIF)は承認されていない。プロウロキナーゼによる LIF を対照群と比べた Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II 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%)、症候性頭蓋内出血も高率であった (10%対 2%) [155]。PROACT II を含めた 852 例のメタ解析では、LIF 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 [156]。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 LIF 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 [97]。現在のところ、LIF の有効性は多数例で検証されておらず、アルテプラナーゼ静注療法の適応となる患者に対してはアルテプラナーゼ静注療法を優先すべきである [11,156]。アルテプラナーゼ静注療法の適応がない患者に対して、脳卒中診療ガイドライン 2009 [4]は発症後 6 時間以内の中大脳動脈閉塞に対する LIF をグレード B で、American College of Chest Physicians [157]は発症後 6 時間以内の中大脳動脈閉塞に対するアルテプラナーゼを用いた LIF をグレード C で、各々推奨している。ただし、アルテプラナーゼを LIF に用いることは、適応外使用である。

1990 年代後半より、アルテプラナーゼ静注療法の追加治療として、アルテプラナーゼ動注を含めた LIF 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 [158-160]。これらの結果からアルテプラナーゼ静注・LIF 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。あくまで臨床研究の範囲で行うべきものである [161]。

## 2. 機械的再開通療法

閉塞した脳動脈内の血栓を直接回収する機械的再開通療法が近年開発され、わが国では 2010 年に Merci リトリーバーが、2011 年に Penumbra システムが、いずれも発症後 8 時間以内の脳梗塞患者で、アルテプラナーゼ静注療法が適応外、または同治療で血流再開が得られなかった患者に対する再開通治療手段として承認された。承認に際して、日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会から適正治療指針が示され、(1) アルテプラナーゼ静注療法の適応例に対してはこれを優先すること、(2) Merci/Penumbra を用いた機械的再開通療法が有効であるとの科学的根拠は十分ではないことに留意することなどが明記されている [162,163]。

Merci リトリーバーは、形状記憶された螺旋状ループのワイヤーを閉塞部に展開して血栓を回収する機器である。Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi)研究 [164]では、この治療によって 48%に閉塞動脈の再開通 (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] グレードでの 2~3) を、27.7%に3ヵ月後の mRS 0~2 を認め、再開通例では非再開通例よりも mRS 0~2 が多かった (46.0% vs 10.4%,  $p < 0.0001$ )。Multi MERCi trial [165]は、発症後 3 時間以内のアルテプラナーゼ静注療法で再開通が得られなかった例も対象として行われ、再開通率は 69.5%、3ヵ月後の mRS 0~2 は 36%、死亡は 34%で認められ、再開通の有無が転帰に関連した。この 2 試験、305 例を合わせた解析において、アルテプラナーゼ静注療法不成功 48 例と非適応 257 例の間で、再開通率や3ヵ月後の転帰良好例の頻度は差がなかったが、死亡率はアルテプラナーゼ静注療法不成功例で少ない傾向が認められた [166]。

Penumbra システムは、マイクロカテーテルを用いて血栓を吸引して回収する機器である。Penumbra Pivotal Stroke Trial [167]では、この治療によって血管再開通 (TIMI 2~3) を 82%、症候性頭蓋内出血を 11%で起こし、3ヵ月後の mRS 0~2 が 25%、死亡率が 32.8%であった。その副次研究では、治療前の CT における ASPECTS 8 点以上では転帰良好例は 50%であったが、7 点以下では 15%に留っていた [168]。欧米における市販後調査では、TIMI 2~3 の再開通率 87%、3ヵ月後の mRS 0~2 の予後良好例が 41%、死亡率 20%であった [169]。

現在では脳動脈瘤治療用の自己拡張型脳動脈ステントを改良したステント様構造の機器の開発も進み、そのうち Solitaire FR と Trevo リトリーバーが、ともに米国を主体に行われた Merci リトリーバーとの比較試験 (SOLITAIRE™ FR With the Intention For Thrombectomy [SWIFT] Study [170]、Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke [TREVO])

2[171])で好成績を収めて、米国で承認された。現時点でステント様血栓回収機器はわが国では承認されていない。

これら機械的再開通療法の有効性と安全性をアルテプラゼ静注療法やその他の内科治療と比較した臨床試験は行われていないが、前述したいくつかの登録試験では、閉塞血管の再開通が転帰の改善と死亡率の低減に係ることが示されている。アルテプラゼ静注療法の不適応例または施行後も重度の神経症候が残存している例で、主幹動脈の閉塞の存在と広範囲の脳梗塞がないことが画像上確認されるような場合には、機械的血栓再開通療法が有効な可能性がある[167]。アルテプラゼ静注療法後の動脈穿刺に関連する出血や血管損傷の発生頻度は0~5.0%と低頻度であるが[160]、血管内治療を続けて行う際には十分な注意が必要である。同じく血管内治療を続けて行う際のヘパリン投与についても、その安全性や有効性を検討した研究が少ないことに留意する必要がある[172]。

## 参考文献

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581-1587
2. 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
3. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部会：rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 (2005年10月)。 *脳卒中* 2005; 27: 327-354
4. 篠原幸人、小川 彰、鈴木則宏ら編、脳卒中治療ガイドライン 2009。 協和企画, 東京, 2009
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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: 508-517
9. 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
10. 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
11. 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
12. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007; 38: 1655-1711
13. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guideline for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457-507

14. Best Practices and Standards WG: Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. Available from: <http://www.strokebestpractices.ca/index.php/hyperacute-stroke-management/acute-thrombolytic-therapy/>
15. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010, p11, p137. Available from: <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines/>.
16. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000; 283: 1145-1150
17. Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*. 2005; 172: 1307-1312
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996; 335: 145-150
23. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992; 42: 976-982
24. 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
25. Yamaguchi T, Kikuchi H, Hayakawa T for the Japanese Thrombolysis Study Group: Clinical efficacy and safety of intravenous tissue plasminogen activator in acute embolic stroke: A randomized, double-blind, dose-comparison study of alteplase. In Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. (eds): *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III*. Springer-Verlag, Tokyo, Japan, 1995, pp223-229
26. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y , et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 141-150
27. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1099-1107
28. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768-774
29. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213
30. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372: 1303-1309
31. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375: 1695-1703
32. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 2364-2372
33. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guideline for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008. Available from: [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO\\_Guideline\\_Update\\_Jan\\_2009.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guideline_Update_Jan_2009.pdf)
34. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A Science Advisory from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40: 2945-2948
35. 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)静注療法指針改訂部会 : 「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法の適正な施行に



関する緊急声明」。 Available from: <http://www.jsts.gr.jp/img/info02.pdf>

36. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(Suppl 3): S818-S828
37. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012; 79: 306-313
38. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA*. 2000; 283: 1151-1158
39. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003; 34: 2847-2850
40. 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
41. 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
42. 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
43. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke*. 1989; 20: 598-603
44. Tisserand M, Le Guennec L, Touzé E, et al. Prevalence of MRI-defined recent silent ischemia and associated bleeding risk with thrombolysis. *Neurology*. 2011; 76: 1288-1295
45. 篠原幸人、峰松一夫。アルテプラ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
46. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Factors predicting outcome in stroke patients treated with 0.6 mg/kg alteplase: evidence from the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20: 517-522
47. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997; 28: 2119-2125
48. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010; 341: c6046
49. Karolinska Stroke Update Consensus Statements 2010: Reperfusion Therapy - Intravenous Thrombolysis. Available from: [http://www.strokeupdate.org/Cons\\_Reperf\\_IVT\\_2010.aspx](http://www.strokeupdate.org/Cons_Reperf_IVT_2010.aspx)
50. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 712-717
51. Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, et al: Low-dose intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy for patients with stroke outside European indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. *Stroke*. 2012; 43: 253-255
52. De Silva DA, Manzano JFF, Chang HM, et al. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011; 76: 1838-1840
53. 次田夏美、長柄俊佑、岡本清尚ら。急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法後、心破裂を併発した一剖検例。 *脳卒中* 2011; 33: 241-245
54. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, et al. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010; 41: 2612-2617
55. 端和夫。添付文書見直しの考え方について。 *脳卒中* 2008; 30: 786-788
56. Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, et al. Strokes with minor symptoms: an exploratory analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials. *Stroke*. 2010; 41: 2581-2586
57. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*. 2001; 56: 1015-1020
58. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, et al. Poor outcomes in patients who do not receive

- intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 2497-2499
59. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology*. 2006; 67: 980-984
  60. Willey JZ, Stillman J, Rivolta JA, et al. Too good to treat? Outcomes in patients not receiving thrombolysis due to mild deficits or rapidly improving symptoms. *Int J Stroke*. 2012; 7: 202-206
  61. Tsiygoulis G, Alexandrov AV, Chang J, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. *Stroke*. 2011; 42: 1771-1774
  62. 端和夫。未破裂脳動脈瘤を虚血性脳血管障害急性期の rt-PA 静注療法の禁忌とすることは妥当か。 *脳卒中* 2008; 30: 72-76
  63. Edwards NJ, Kamel H, Josephson A. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke*. 2012; 43: 412-416
  64. The UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2474-2482
  65. Garcia AM, Egido JA, Garcia ME, et al. Thrombolysis for ischaemic stroke and glioblastoma multiforme: a case report. *BMJ Case Reports*. 2009; 2009. pii: bcr06.2008.0268.
  66. Neil W, Ovbiagele B. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with intracranial neoplasms: two cases and a literature review. *Case Report Med*. 2011; 2011: 503758.
  67. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA 静注療法指針部会：アルテプラゼ適正使用講習会 Q&A 集 (Version 1-1)。 Available from: [http://www.jsts.gr.jp/img/rt\\_PA\\_Q&A.pdf](http://www.jsts.gr.jp/img/rt_PA_Q&A.pdf)
  68. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, et al. Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21: 165-173
  69. Sato S, Uehara T, Toyoda K et al. Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) study. *Stroke*. 2009; 40: 30-34
  70. Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, et al. Increasing number of stroke specialists should contribute to utilization of IV rt-PA: results of questionnaires from 1466 hospitals in Japan. *J Neurol Sci*. 2009; 279: 66-69
  71. Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K et al. The number of stroke physicians is the key to preparing IV rt-PA. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28: 460-467
  72. 岡田靖、峰松一夫、小川彰ら。rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の承認後 4 年間の全国における実施状況調査～地域格差の克服に向けて～。 *脳卒中* 2010; 32: 365-372
  73. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*. 2000; 283: 3102-3109
  74. 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
  75. Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, et al. A new support system using a mobile device (smartphone) for diagnostic image display and treatment of stroke. *Stroke*. 2012; 43: 236-239
  76. 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
  77. Wall HK, Beagan BM, O'Neill J, et al. Addressing stroke signs and symptoms through public education: the Stroke Heroes Act FAST campaign. *Prev Chronic Dis*. 2008; 5: A49
  78. Kothari RU, Pancioli A, Liu T et al. Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999; 33: 373-378
  79. Kimura K, Inoue T, Iguchi Y et al. Kurashiki prehospital stroke scale. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 189-191
  80. 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
  81. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-870
  82. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy

- for ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 2109-2118
83. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1781-1787
  84. Flemming KD, Brown RD Jr. Acute cerebral infarction caused by aortic dissection: caution in the thrombolytic era. *Stroke*. 1999; 30: 477-478
  85. Iguchi Y, Kimura K, Sakai K, et al. Hyper-acute stroke patients associated with aortic dissection. *Intern Med*. 2010; 49: 543-547
  86. Tomura N, Uemura K, Inugami A, et al. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology*. 1988; 168: 463-467
  87. 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
  88. 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
  89. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, et al. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*. 1983; 14: 756-762
  90. 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
  91. Schuierer G, Huk W. The unilateral hyperdense middle cerebral artery: an early CT-sign of embolism or thrombosis. *Neuroradiology*. 1988; 30: 120-122
  92. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, et al. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke*. 1992; 23: 317-324
  93. 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
  94. 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
  95. 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
  96. 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
  97. 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
  98. 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
  99. von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology*. 1998; 51: S50-S52
  100. 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
  101. 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
  102. 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.
  103. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 279-282
  104. 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
  105. 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
  106. 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
107. 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
  108. 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
  109. 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
  110. 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
  111. 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*. 2011 Jul 5. [Epub ahead of print]
  112. Warach S, Chien D, Li W, et al. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992; 42: 1717-1723
  113. 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
  114. 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
  115. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998; 51: 418-426
  116. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009; 65: 724-732
  117. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, et al. Intravenous thrombolysis based on diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31: 435-441
  118. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004; 292: 1823-1830
  119. 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
  120. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004; 35: 502-506
  121. 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
  122. 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
  123. 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
  124. 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
  125. 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
  126. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000; 47: 462-469
  127. 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
  128. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a

- scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40: 3646-3678
129. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke*. 2007; 38: 2640-1645
  130. 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
  131. 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
  132. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al; MR STROKE Group. 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
  133. 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
  134. 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
  135. 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
  136. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 2004; 351: 2170-2178
  137. 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
  138. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992; 32: 78-86
  139. Linfante I, Llinas RH, Selim M, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2002; 33: 2066-2071
  140. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007; 38: 948-954
  141. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006; 37: 2301-2305
  142. Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al. Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009; 4: 425-431
  143. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol*. 2009; 62: 287-292
  144. Koga M, Toyoda K, Nakashima T, et al. Carotid duplex ultrasonography can predict outcome of intravenous alteplase therapy for hyperacute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20: 24-29
  145. Hirano T, Sasaki M, Mori E, et al. Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke*. 2010; 41: 2828-2833.
  146. 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
  147. Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008; 39: 366-372
  148. 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
  149. 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
  150. 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 2009. 日本高血圧学会, 東京, 2009, pp90-94
  151. 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
152. 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
  153. 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
  154. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41: 2108-2129
  155. 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
  156. 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
  157. 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
  158. 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
  159. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004; 35: 904-911
  160. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007; 38: 2127-2135
  161. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: e109-e137
  162. 一般社団法人日本脳卒中学会。Merci リトリーバー適正治療指針について。 Available from: <http://www.jsts.gr.jp/img/merc.pdf>
  163. 一般社団法人日本脳卒中学会。Penumbra システム適正治療指針について。 Available from: <http://www.jsts.gr.jp/img/penumbra.pdf>
  164. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke Result of the MERCI Trial. *Stroke*. 2005; 36: 1432-1440
  165. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke*. 2008; 39: 1205-1212
  166. Shi ZS, Loh Y, Walker G, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions. *Stroke*. 2010; 41: 1185-1192
  167. The penumbra pivotal stroke trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009; 40: 2761-2768.
  168. Goyal M, Menon BK, Coultas SB, et al. Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes. *Stroke*. 2011; 42: 93-97
  169. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J NeuroIntervent Surg*. 2010; 2: 341-344
  170. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380: 1241-1249
  171. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012; 380: 1231-1240
  172. Nahab F, Walker GA, Dion JE, et al. Safety of Periprocedural Heparin in Acute Ischemic Stroke Endovascular Therapy: The Multi MERCI Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Jun 1. [Epub ahead of print]

## 第二版における推奨項目のおもな変更点

推奨項目	初回版	第二版	
● 治療開始可能時間	発症から <u>3時間以内</u> に	発症から <u>4.5時間以内</u> に	
● 治療の適応、表 3			
脳梗塞の既往	<u>3ヵ月以内</u> の脳梗塞は禁忌	最終発症から <u>1ヵ月以内</u> の脳梗塞は、適応外 ※直近の脳梗塞の出血性変化が CT 上で高吸収域所見として残っている場合は、1ヵ月を過ぎていても適応外	○
胸部大動脈解離、胸部大動脈瘤	記載なし	胸部大動脈解離が強く疑われる場合は適応外、胸部大動脈瘤の存在が判明している場合は慎重投与	○
凝固マーカーの異常値	ワーファリン内服中 PT-INR >1.7、ヘパリン投与中 APTT の延長は、禁忌	抗凝固療法中ないし凝固異常症において、PT-INR が 1.7 を超える場合や aPTT が前値の 1.5 倍を超える場合は、適応外	○
画像所見	頭部 CT で広汎な早期虚血性変化は禁忌	頭部 CT や <u>MRI</u> での広汎な早期虚血性変化の存在は、適応外	○
年齢	<u>75歳以上</u> は慎重投与	<u>81歳以上</u> は慎重投与	○
3ヵ月以内の心筋梗塞	記載なし	慎重投与	○
NIHSS 値	<u>23以上</u> は慎重投与	<u>26以上</u> は慎重投与	○
JCS	<u>100以上</u> は慎重投与	記載なし	○
軽症例や症状が急速に改善して軽症化する症例	確認事項として記載	慎重投与	○
痙攣	禁忌	慎重投与 ※既往歴などからてんかんの可能性が高ければ適応外。	○
脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動脈静脈奇形・もやもや病	禁忌	慎重投与	○
● 発症より来院までの対応（市民啓発、救急隊員の病院前救護）	記載なし	アルテプララーゼ静注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	
● 適応の判定と説明・同意（説明・同意）	治療による利益・不利益を本人、家族に十分説明し、理解を得た上での同意が必要である。	適応例に対しては、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。 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。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、診療チームによる合議によって適切と判断された場合に限り、治療し得る。	
● 投与開始後の管理、表 12			
SCU ないしそれに準じた病棟での管理	<u>最短でも治療開始後 36時間まで</u>	治療開始後 <u>24時間以上</u>	
治療開始後の 24 時間の抗血栓療法	禁止（表 13 に記載）	治療開始後の 24 時間は、抗血栓療法の制限が重要である。基本的には、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。	※
● 血管内治療（機械的再開通療法）	機械的再開通療法の記載なし	発症後 8 時間以内の機械的再開通療法は、アルテプララーゼ静注療法の非適応および無効例に限って承認されたが、その有効性・安全性は未だに検証中であることに留意する。	

○：初回版がアルテプララーゼの添付文書に沿って記載されており、第二版の記載は添付文書と異なる。  
 ※：添付文書にはヘパリン量を「5000 単位を超えない」と記載されている。

## 本治療指針で用いられた英略語

### 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
DWI	diffusion-weighted image
EIC	early ischemic change
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
LIF	local fibrinolytic therapy
MRA	magnetic resonance angiography
MRI	magnetic resonance imaging
PH	parenchymal hematoma
PSLS	prehospital stroke life support
PSS	prehospital stroke scale
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

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
DIAS-II	Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke II
EXTEND	EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial
IST-3	Third International Stroke Trial
J-ACT (II)	Japan Alteplase Clinical Trial
J-MARS	Japan post-Marketing Alteplase Registration Study
KPSS	Kurashiki Prehospital stroke scale
MELT-Japan	Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial-Japan
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
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
SAMURAI	Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement
SITS-ISTR	Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry
SWIFT	SOLITAIRE™ FR With the Intention For Thrombectomy
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TREVO 2	Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke 2
UCAS Japan	Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan
VISTA	Virtual International Stroke Trials Archive

## 岡山県の脳卒中地域連携診療計画書の見直しについて

### 1 概要

(1) 岡山県脳卒中地域連携診療計画書（「患者説明用オーバービューパス」のこと。以下「パス」という。）は、平成20年度に岡山県が県版共通様式として作成し、県HP上に公表、脳卒中医療に携わる県内医療機関等において、「地域連携診療計画管理料」等算定のため、国が示す様式である「地域連携診療計画書」（様式12の2）の代替様式として使用されている。

このたび中国四国厚生局による適時調査において、県内医療機関がパスの記載項目の不備について、以下の指摘を受けた。

(2) パス見直しにあたっては、厚生労働省（中国四国厚生局）をはじめ、診療報酬算定に携わる関係機関の意見を踏まえ、県において素案を作成し、岡山県脳卒中連携体制検討会議において検討を行う。

### 2 中国四国厚生局からの指摘内容

「地域連携診療計画書」（様式12の2）に沿った内容を記載すること。  
具体的な指摘事項は次のとおり。

#### ① 入院時の状況、及び退院・転院基準の記載

ドクターの負担にならないレベルで、パスに患者個々に個別性のあるコメントを入れること。

病院によっては、「病状説明」欄の余白等にコメントを記載しているが、できれば記載欄を設けること。

#### ②（医療連携計画に関する）説明日の記載

医療機関は、パスとは別に「入院診療計画書（別紙2）」を作成しており、この日付をもってパスの説明日としている場合が多い。この場合、パスに説明日の記載がなくても、特に指摘はしていないが、本来この2つは性格が異なる。

医療連携計画の説明をしたという意味で、パス本体に患者への説明日を入れる欄を設けること。

#### ③ 欄外の注意書き「※1」、「※2」に関する事項の記入

パスの余白等に注意書き等で記載し、患者に認識させること。

総治療期間については、地域連携診療計画書で患者に示すこととされているが、特に回復期の病院について「軽度1ヶ月～重度6ヶ月以内」では範囲が広すぎるので、患者個々に標準的な入院期間を記入すること（急性期は1～2週で固定されるので不要）。

④ 同意書に署名した日付の記載

患者や家族が同意書へ署名する際に、署名した日付を記載のこと。

「地域連携診療計画管理料」は、地域連携診療計画（パス）に沿って治療を行うことについて患者の同意を得た上で、入院後7日以内に個別の患者毎の診療計画を作成・説明し、それを文書にて患者又は家族に提供した場合に算定するとされていることから、その基準日となる署名日が記載されていること。

⑤ 「退院日」「入院日」の記載

急性期への入院時・退院時、回復期への転院時・退院時において、日付記載欄の前に「入院日」、「退院日」と印字すること。

厳密に言えば退院・転院基準を「充たした」日と、実際退院・入院した日は異なるため。



## [告示] 診療報酬の算定方法

### B005-2 地域連携診療計画管理料 900点

- 注 1 転院後又は退院後の地域における患者の治療を総合的に管理するため、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た病院である保険医療機関（以下この表において「計画管理病院」という。）が、別に厚生労働大臣が定める疾患ごとにあらかじめ地域連携診療計画を作成し、当該疾患に係る治療等を担う別の保険医療機関又は介護サービス事業者等と共有するとともに、当該疾患の患者に対して、患者の同意を得た上で、入院時に当該計画に基づく個別の患者の診療計画を作成し、患者に説明し、文書により提供するとともに、転院時又は退院時に当該別の保険医療機関又は介護サービス事業者等に当該患者に係る診療情報を文書により提供した場合に、転院時又は退院時に 1 回に限り所定点数を算定する。
- 注 1 の規定に基づく当該別の保険医療機関又は介護サービス事業者等への文書の提供に係る区分番号 B009 に掲げる診療情報提供料 (I) の費用は、所定点数に含まれるものとする。
  - 当該患者に対して行われた区分番号 B005 - 1 - 2 に掲げる介護支援連携指導料の費用は、所定点数に含まれるものとする。
  - 区分番号 A238 に掲げる退院調整加算、区分番号 A238 - 4 に掲げる救急搬送患者地域連携紹介加算、区分番号 B003 に掲げる開放型病院共同指導料 (II) 又は区分番号 B005 に掲げる退院時共同指導料 2 は、別に算定できない。

### B005-3 地域連携診療計画退院時指導料 (I) 600点

- 注 1 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関（計画管理病院を除く。）が、区分番号 B005 - 2 に掲げる地域連携診療計画管理料を算定した患者の退院時に、患者の同意を得た上で、地域連携診療計画に基づく退院後の診療計画を作成し、患者に説明し、文書により提供するとともに、計画管理病院に当該患者に係る診療情報を文書により提供した場合に、所定点数を算定する。
- 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関（計画管理病院を除く。）が、患者の同意を得た上で、注 1 に規定する診療計画に基づいて、地域において当該患者の退院後の治療等を担う保険医療機関又は介護サービス事業者等に当該患者に係る診療情報を文書により提供した場合には、地域連携診療計画退院計画加算として、所定点数に 100 点を加算する。
  - 注 1 の規定に基づく計画管理病院への文書の提供及び注 2 の規定に基づく当該保険医療機関又は介護サービス事業者等への文書の提供に係る区分番号 B009 に掲げる診療情報提供料 (I) の費用は、それぞれ所定点数に含まれるものとする。
  - 当該患者に対して行われた区分番号 B005 - 1 - 2 に掲げる介護支援連携指導料の費用は、所定点数に含まれるものとする。

- 5 区分番号 A238 に掲げる退院調整加算、区分番号 A238 - 5 に掲げる救急搬送患者地域連携受入加算、区分番号 B003 に掲げる開放型病院共同指導料 (II) 又は区分番号 B005 に掲げる退院時共同指導料 2 は、別に算定できない。

**B005-3-2 地域連携診療計画退院時指導料 (II) 300点**

注 1 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関（計画管理病院を除く。）が、他の保険医療機関において区分番号 B005 - 3 に掲げる地域連携診療計画退院時指導料 (I) を算定して当該他の保険医療機関を退院した患者であって入院中の患者以外のものに対して、同区分番号の注 1 に規定する診療計画に基づいた治療を行うとともに、患者の同意を得た上で、当該退院した日の属する月の翌月までに計画管理病院に当該患者に係る診療情報を文書により提供した場合に、所定点数を算定する。

- 2 注 1 の規定に基づく計画管理病院への文書の提供に係る区分番号 B009 に掲げる診療情報提供料 (I) の費用は、所定点数に含まれるものとする。

[通知] 平成24年3月5日保医発0305第3号

「特掲診療料の施設基準及びその届出に関する取扱いについて」より抜粋

### 地域連携診療計画管理料、地域連携診療計画退院時指導料(Ⅰ)(Ⅱ)について

- (1) 地域連携診療計画は、あらかじめ計画管理病院において作成され、当該計画管理病院からの転院後又は退院後の治療を担う複数の連携保険医療機関(必要に応じて、計画管理病院から転院後の保険医療機関を退院後の外来診療を担う保険医療機関を含む。また、特別の関係であっても差し支えない。)又は介護サービス事業所との間で共有して活用されるものであり、病名、入院時の症状、予定されている診療内容、標準的な転院までの期間、転院後の診療内容、連携する保険医療機関を退院するまでの標準的な期間(以下本区分において「総治療期間」という。)、退院に当たり予想される患者の状態に関する退院基準、その他必要な事項が記載されたものであること。
- (2) 地域連携診療計画は、患者の状態等により、異なる連携が行われることが想定されることから、あらかじめ複数の地域連携診療計画を作成しておき、患者の状態等に応じて最も適切な地域連携診療計画を選択することは差し支えない。また、計画は必ず、計画管理病院、計画管理病院からの転院後又は退院後の治療を担う保険医療機関(以下「2段階目の保険医療機関」という。)又は介護老人保健施設(以下「2段階目の保険医療機関等」という。)、2段階目の保険医療機関を退院後の外来診療を担う保険医療機関(以下「3段階目の保険医療機関」という)又は介護サー。ビス事業所(介護老人保健施設、通所リハビリテーション事業所、訪問リハビリテーション事業所)(以下「3段階目の保険医療機関等」という。)の3段階の連携に限られる必要はなく、必要に応じて、計画管理病院及び2段階目の保険医療機関等の2段階の連携も活用されるべきものである。
- (3) 地域連携診療計画管理料及び地域連携診療計画退院時指導料(Ⅰ)及び(Ⅱ)の対象疾患は、大腿骨頸部骨折(大腿骨頸部骨折骨接合術、大腿骨頸部骨折人工骨頭置換術等を実施している場合に限る。)又は脳卒中(急性発症又は急性増悪した脳梗塞、脳出血又はくも膜下出血の治療を実施している場合に限る。)である。なお、脳卒中における急性発症又は急性増悪とは、脳梗塞、脳出血又はくも膜下出血を発症した患者について、画像診断等を用いて診断されたものであること。
- (4) 地域連携診療計画管理料は、地域連携診療計画の対象疾患の患者に対し、地域連携診療計画に沿って治療を行うことについて患者の同意を得た上で、入院後7日以内に地域連携診療計画に基づく個別の患者ごとの診療計画を作成するとともに、説明し、それを文書にて患者又は家族に提供した場合に、転院時又は退院時に計画管理病院において算定する。  
その際、患者に交付した診療計画書の写しを診療録に貼付すること。

- (5) 地域連携診療計画退院時指導料(Ⅰ)は、地域連携診療計画管理料を算定した患者に対し、診療計画に基づいた療養を提供するとともに、患者の同意を得た上で、地域連携診療計画に基づく退院後の診療計画を作成するとともに、説明し、それを文書にて患者又は家族に提供した場合であって、計画管理病院に対し文書にて報告した場合に、2段階目の保険医療機関において退院時に算定する。その際、患者に交付した診療計画書の写しを診療録に貼付すること。
- (6) 地域連携診療計画退院時指導料(Ⅰ)の「注2」に掲げる地域連携診療計画退院計画加算は、2段階目の保険医療機関及び3段階目の保険医療機関等を含んだ診療計画に基づき患者の同意を得て、当該保険医療機関の退院後、3段階目の保険医療機関等で行われるべき診療等の計画を作成するとともに、患者、家族に説明し、3段階目の保険医療機関等と適切に情報共有を行うことについて評価したものである。
- (7) 地域連携診療計画退院時指導料(Ⅱ)は、3段階目の保険医療機関等において、診療計画に基づく療養を提供するとともに、退院時の患者の状態や、在宅復帰後の患者の状況等について、退院の属する月又はその翌月までに計画管理病院に対して情報提供を行った場合に、情報提供時に算定する。
- (8) 地域連携診療計画管理料を算定する計画管理病院からの転院時、2段階目の保険医療機関からの退院時及び3段階目の保険医療機関における退院後の初回受診時においては、別紙様式10に定める日常生活機能評価表による評価を行い、その結果を地域連携診療計画書に記入すること。また、連携保険医療機関が退院時に行った日常生活機能評価表による評価の結果は、計画管理病院に対し文書にて報告すること。

## [施設基準] 同通知より抜粋

### 第10 地域連携診療計画管理料、地域連携診療計画退院時指導料（Ⅰ）及び（Ⅱ）

#### 1 地域連携診療計画管理料、地域連携診療計画退院時指導料（Ⅰ）及び（Ⅱ）に関する施設基準

- (1) あらかじめ計画管理病院において疾患や患者の状態等に応じた地域連携診療計画が作成され、連携保険医療機関と共有されていること。
- (2) 計画管理病院と連携する保険医療機関との間で、地域連携診療計画に係る情報交換のための会合が年3回程度定期的開催され、診療情報の共有、地域連携診療計画の評価と見直しが適切に行われていること。
- (3) 複数の計画管理病院で共通の内容の地域連携診療計画を作成し運用している場合は、地域連携診療計画に係る情報交換のための会合を合同で行っても差し支えない。
- (4) 脳卒中において地域連携診療計画管理料又は地域連携診療計画退院時指導料を算定する際には、医療法第30条の4の規定に基づき各都道府県が作成する医療計画において脳卒中に係る医療提供体制を担う医療機関として記載されている保険医療機関であること。なお、計画管理病院と連携する保険医療機関が別の都道府県の医療計画に記載されている保険医療機関であっても差し支えないこと。
- (5) 計画管理病院における一般病棟の入院患者の平均在院日数が17日以内であることの要件については、暦月で3か月を超えない期間の1割以内の一時的な変動である場合には、要件を満たすものであること。

#### 2 届出に関する事項

- (1) 地域連携診療計画管理料及び地域連携診療計画退院時指導料の施設基準に係る届出は、別添2の様式12を用いること。これに添付する地域連携診療計画は様式12の2に準じた様式を用いること。なお、届出に当たっては、計画管理病院において、地域連携診療計画退院時指導料の算定を行う連携医療機関に係る届出を併せて行っても差し支えない。
- (2) 計画管理病院及び連携する保険医療機関は、それぞれ、次に掲げる事項を毎年度地方厚生（支）局長に報告すること。なお、報告に当たっては計画管理病院が連携する保険医療機関の分も併せて行うこと。

##### ア 計画管理病院

- (イ) 対象疾患で入院した患者のうち、地域連携診療計画を適用した患者数
- (ロ) 対象疾患で入院した患者のうち、地域連携診療計画を適用しなかった患者数
- (ハ) (イ)及び(ロ)の患者に係る自院における平均在院日数
- (ニ) (イ)及び(ロ)の患者に係る地域連携診療計画に沿った平均総治療期間
- (ホ) (イ)及び(ロ)の患者のうち、最終的に在宅復帰した患者数（連携する保険医療機関における治療を終えた患者を含む。）及び連携する保険医療機関に転院した患者数

##### イ 連携する保険医療機関

- (イ) 対象疾患で入院した患者のうち、地域連携診療計画を適用した患者数
- (ロ) 対象疾患で入院した患者のうち、地域連携診療計画を適用しなかった患者数
- (ハ) (イ)及び(ロ)の患者に係る自院における平均在院日数
- (ニ) (イ)及び(ロ)の患者のうち、退院した患者数

患者氏名

# 岡山県の脳卒中地域連携診療計画書

< 現行 >

生年月日 年 月 日生

脳卒中入院されました

年 月 日

転院基準 改善の見込みのある機能障害が残存しておりリハビリの継続が必要

年 月 日

在宅基準 軽度の機能障害はあるものの自宅での生活に支障がない

年 月 日

急性期病院 ( ) 病院)

主治医: 他の方担当者:

入院時 1週目 ~ 2週目 転院

検査 採血、CT/MRI 検査があります

転院先病院のベッド調整が  
つき次第転院となります

治療 点滴治療を行います

医師の指示により内服治療を行います

食事 患者様の状態にあわせ点滴治療のみ、経管栄養、特別食等になります

心高Ⅱ度 必要に応じて、栄養士から指導、説明があります

糖尿病食

清潔 洗面の介助、体拭きをします

医師の許可があれば、平日シャワー・入浴を計画し、必要時介助します

排泄 病状にあわせ、尿器・ポータブルトイレ・車椅子トイレ・一般トイレでの排泄介助をします

活動度 ベッド上安静です

車椅子、歩行は患者様の状態にあわせ介助します

転倒に注意します

リハビリ 医師の指示のもと早期からリハビリを開始します

バイタル測定を行いながら安全にリハビリを行います

病状説明 医師より病状について説明があります

医療相談 医療相談を受けていただき、転院を含めた今後のことについて相談します

必要により、介護保険サービス等の相談にも応じます

回復リハ病院 ( ) 病院)

主治医: 他の方担当者:

転院日 ~ 退院 (軽度障害1ヶ月 ~ 重度障害6ヶ月以内)

検査 採血やレントゲンなどの検査を行います

必要に応じて嚥下造影検査を行います

適宜検査します

治療 内服治療の継続をします

リハビリの実施状況を確認しつつ全身管理をします

食事 患者様の状態(嚥下・栄養)にあわせ食事の形態を変更していきます

患者様の状態に応じた食器を選択していきます

清潔 清潔の援助を行います

お風呂の場合は状態によって変更します

排泄 職員がお手伝いしながらトイレ(ベッド上・尿器・ポータブルトイレ・洋式トイレ)に行きます

オムツも徐々に外せるように介助していきます

指導 服薬指導、栄養指導を行います

リハビリ 医師と相談して装具の検討をします

言語訓練や飲み込みの練習を行います

ご家族に介護指導を行います

家屋環境についてお尋ねします 必要時、家屋改修の検討を行います

病状説明 医師から病状、リハビリ実施状況、今後の方針などについて説明をします

全身状態に変化があったときは、医師から適宜説明をします

医療相談 入院中の様々なご相談に応じます

定期的・今後のことを相談していきます

介護認定申請手続きのお願いをします

施設入所申し込みのお手伝いをします

ケアマネジャーと連絡、調節します

身障手帳の準備をします

かかりつけ医 ( )

主治医: 他の方担当者:

病状が安定している限り

検査 採血やCT/MRI検査を行います

画像検査は一般病院で行うこともあります

治療 内服治療を継続します

相談 療養支援について相談を受けます

転院基準 セルフケアの介助とともに継続した医療が必要

年 月 日

一般・療養型病床 ( )

主治医: 他の方担当者:

状態に応じて期間を決定

治療 内服を中心に治療を継続します

リハ リハビリを継続します

入所基準 セルフケアに介助を要するが家族が介助困難

年 月 日

施設 ( )

担当者:

状態に応じて期間を決定

相談 療養支援について相談を受けます

同意書(本人又は家族のサイン)

氏名 (続柄)

同意書(本人又は家族のサイン)

氏名 (続柄)

機能評価

日常生活

合計点

点

退院・転院基準

病状が安定して

年 月 日

同意書(本人又は家族のサイン)

氏名 (続柄)

機能評価

日常生活

合計点

点

退院・転院基準

リハビリがゴールに達している

年 月 日

機能評価

日常生活

合計点

点



# 岡山県の脳卒中地域連携診療計画書

患者氏名 \_\_\_\_\_  
生年月日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日生

脳卒中入院されました ※1  
\_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

地域連携診療計画説明日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

**転院基準** 改善の見込みのある機能障害が残存しておりリハビリの継続が必要  
転院日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

**在宅基準** 軽度の機能障害はあるものの自宅での生活に支障がない  
\_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

急性期病院 ( \_\_\_\_\_ 病院)  
主治医: \_\_\_\_\_ 他の担当者: \_\_\_\_\_

回復リハ病院 ( \_\_\_\_\_ 病院)  
主治医: \_\_\_\_\_ 他の担当者: \_\_\_\_\_

かかりつけ医 ( \_\_\_\_\_ )  
主治医: \_\_\_\_\_ 他の担当者: \_\_\_\_\_

	入院時	1週目 ~ 2週目	転院
検査	採血、CT/MRI 検査があります	採血、CT/MRI 検査があります	転院先病院のベッド調整が つき次第転院となります
治療	点滴治療を行います	医師の指示より内服治療を行います	
食事	患者様の状態にあわせ点滴治療のみ、経管栄養、特別食等になります 心高II度 糖尿病食	必要に応じて、栄養士から指導、説明があります	
清潔	洗面の介助、体拭きをします	医師の許可があれば、平日シャワー・入浴を計画し、必要時介助します	
排泄	病状にあわせ、尿器・ポータブルトイレ・車椅子トイレ・一般トイレでの排泄介助をします		
活動度	ベッド上安静です	車椅子、歩行は患者様の状態にあわせ介助します	転倒に注意します
リハビリ	医師の指示のもと早期からリハビリを開始します  バイタル測定を行いながら安全にリハビリを行います		
病状説明	入院時 (説明日 _____年 _____月 _____日) ※3	病状に変化があったとき等 (説明日 _____年 _____月 _____日) ※3	
医療相談	総合的な機能評価⇒該当する方には別紙にて評価 医療相談を受けていただき、転院を含めた今後のことについて相談します 必要により、介護保険サービス等の相談にも応じます		

	転院日 ~ 退院 (入院期間:おおよそ _____日程度) ※2
検査	採血やレントゲンなどの検査を行います 必要に応じて嚥下造影検査を行います 適宜検査します
治療	内服治療の継続をします リハビリの実施状況を確認しつつ全身管理をします
食事	患者様の状態(嚥下・栄養)にあわせ食事の形態を変更していきます 患者様の状態に応じた食器を選択していきます
清潔	清潔の援助を行います お風呂の場合は状態によって変更します
排泄	職員がお手伝いしながらトイレ(ベッド上・尿器・ポータブルトイレ・洋式トイレ)に行きます オムツも徐々に外せるように介助していきます
指導	服薬指導、栄養指導を行います
リハビリ	医師と相談して装具の検討をします 言語訓練や飲み込みの練習を行います ご家族に介護指導を行います 家屋環境についてお尋ねします 必要時、家屋改修の検討を行います
病状説明	入院時や、全身状態に変化があったときなど ※3 (説明日 _____年 _____月 _____日)
医療相談	入院中の様々なご相談に応じます 定期的に今後のことを相談していきます 介護認定申請手続きのお願いをします 施設入所申し込みのお手伝いをします ケアマネジャーと連絡、調節します 身障手帳の準備をします

検査	病状が安定している限り 採血やCT/MRI検査を行います 画像検査は一般病院で行うこともあります
治療	内服治療を継続します
相談	療養支援について相談を受けます

**転院基準** セルフケアの介助  
とともに継続した医療が必要  
転院日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

一般・療養型病床 ( \_\_\_\_\_ )  
主治医: \_\_\_\_\_ 他の担当者: \_\_\_\_\_

治療	状態に応じて期間を決定 内服を中心に治療を継続します
リハ	リハビリを継続します

**入所基準** セルフケアに介助  
を要するが家族が介助困難  
入所日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

施設 ( \_\_\_\_\_ )  
担当者: \_\_\_\_\_  
状態に応じて期間を決定  
療養支援について相談を受けます

同意書(本人又は家族のサイン)  
\_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日  
氏名 \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

同意書(本人又は家族のサイン)  
\_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日  
氏名 \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

機能日常生活  
評価  
合計点 \_\_\_\_\_ 点

**退院・転院基準**  
病状が安定している ※3  
退院日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

同意書(本人又は家族のサイン)  
\_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日  
氏名 \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

機能日常生活  
評価  
合計点 \_\_\_\_\_ 点

**退院・転院基準**  
リハビリがゴールに達している ※3  
退院日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

機能日常生活  
評価  
合計点 \_\_\_\_\_ 点

※1 病名等は、現時点で考えられるものであり、今後検査等を進めていくにしたがって替わり得るものである。  
※2 現時点で予想される入院期間を記入すること。  
※3 病状、リハビリ実施状況、今後の方針、退院・転院基準などについて、個別性のあるコメントを [ ] 内に記入すること