

経静脈的血栓溶解療法中の経頭蓋超音波検査をもちいた 連続モニタリング

青木 淳哉* 井口 保之 小林 和人 坂井健一郎
芝崎 健作 坂本 悠記 木村 和美

要旨：経静脈的血栓溶解療法 (recombinant tissue plasminogen activator [rt-PA] 静注療法) 中の経頭蓋超音波検査をもちいた連続的な評価 (transcranial Doppler [TCD] 連続モニタ) の有用性と安全性を検討した。対象は Magnetic Resonance Angiography で中大脳動脈水平部 (M1) 閉塞と診断し, TCD 連続モニタがおこなえた連続 16 例。TCD 連続モニタで再開通を確認したのは 8 例 (再開通群 50%, 年齢 70 [55~81] 歳, 男性 7 例 [88%], NIHSS スコア 18 [12~22] 点) で 8 例 (非再開通群 50%, 年齢 72 [62~79] 歳, 男性 6 例 [75%], NIHSS スコア 19 [15~23] 点) では再開通がみられなかった。症候性頭蓋内出血は 0 例であった。TCD 連続モニタと MRA での再開通診断の一致率は 88% であった ($\kappa=0.75, P=0.002$)。3 カ月後の転帰良好は非再開通群にくらべ再開通群に多かった (63% vs. 0%, $P=0.026$)。rt-PA 静注療法中の TCD 連続モニタは再開通現象の評価および転帰の予測に有用である。

(臨床神経 2010;50:547-555)

Key words：経静脈的血栓溶解療法, 経頭蓋超音波検査 (TCD), Magnetic Resonance Angiography

はじめに

急性期脳梗塞における治療目標は閉塞血管を早期に再開通させることで, 不可逆的な障害を回避し転帰を改善させることである。我が国でも発症 3 時間以内の急性期脳梗塞例に対して 2005 年 10 月から経静脈的血栓溶解療法 (recombinant tissue plasminogen activator [rt-PA] 静注療法) が認可された。我が国での rt-PA 投与量は 0.6mg/kg (欧米の 2/3 量) であるが, 臨床試験 (Japan Alteplase Clinical Trial : J-ACT) や国内の多施設の市販後成績の結果からは欧米における報告と同等の効果が示されている¹⁾²⁾。一方 rt-PA 静注療法をもちいても約半数の症例は社会復帰できない。今後の課題は, rt-PA 静注療法が無効であったばあいの後療法を確立することである。その前提として rt-PA 静注療法直後に 1) 再開通現象を評価し, 2) 転帰の予測をおこなうことが重要である。

再開通現象の評価方法としては, Magnetic Resonance Angiography (MRA) が第 1 選択である。MRA は Computed Tomography Angiography (CTA) や脳血管造影検査とことなり造影剤を使用せずに閉塞血管の評価が可能である³⁾。Magnetic Resonance Imaging (MRI) 拡散強調画像 Diffusion weighted imaging (DWI), T_2^* gradient echo sequence (T_2^*) を併用することで, 梗塞巣の拡大の有無や梗塞内出血や脳浮

腫の早期把握が可能である。一方, 欧米では経頭蓋超音波検査 (transcranial Doppler : TCD) をもちいた再開通現象診断が広くおこなわれている。TCD はベッドサイドで連続的な評価 (TCD 連続モニタ) が可能という利点がある。しかしながら, 今まで rt-PA 静注療法前後の MRA と TCD で再開通現象を比較した報告はない。

MRA で確認しえた治療後の再開通現象は転帰改善の予測因子である。rt-PA 静注療法 6 時間以内に中大脳動脈 (middle cerebral artery : MCA) が再開通した症例は非再開通例と比較し社会復帰率が 5.7 倍上昇する⁴⁾。TCD 連続モニタでの検討では治療直後の早期再開通現象は良好な転帰と相関していた⁵⁾。さらに, rt-PA 静注療法中の TCD 連続モニタは再開通現象を促進する可能性がある⁶⁾と示唆されている。一方, 我が国では rt-PA 静注療法中に TCD 連続モニタをおこない, 再開通現象と転帰との関連を検討した報告はない。

そこでわれわれは発症 3 時間以内の急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法実施中に TCD 連続モニタをおこない, TCD でえられた再開通所見と MRA での再開通所見を比較した。そして, TCD 連続モニタの安全性, および再開通所見と転帰との関連性を検討した。

*Corresponding author: 川崎医科大学脳卒中医学 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577]

川崎医科大学脳卒中医学教室

(受付日 : 2010 年 2 月 8 日)

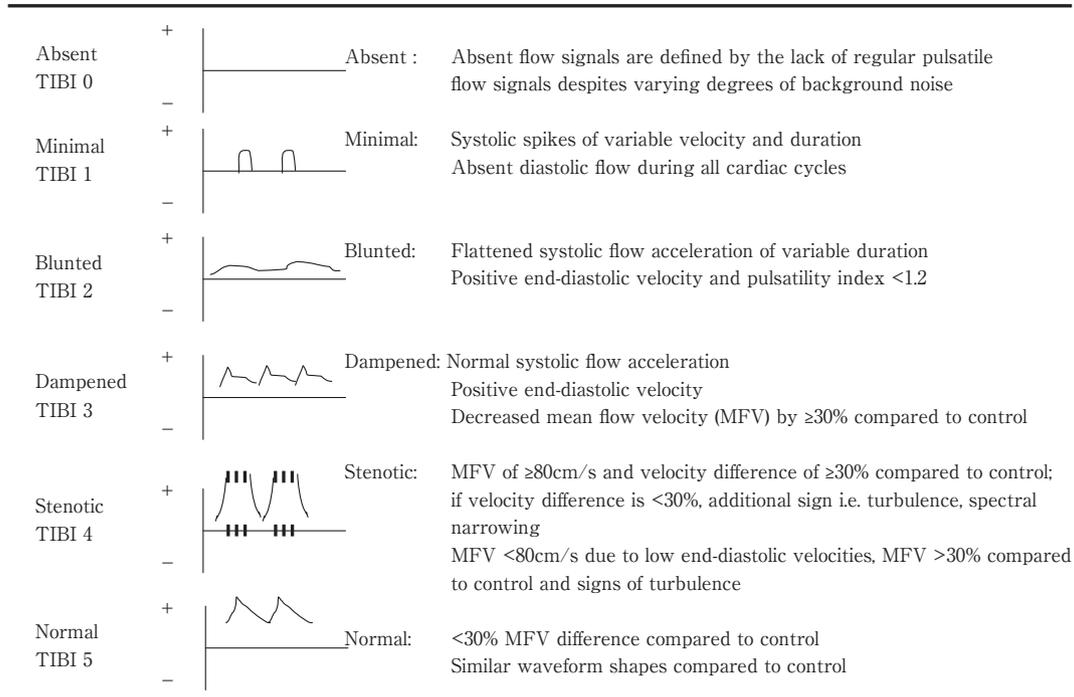


Fig. 1 Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grade¹⁰⁾.

対象と方法

2005年10月から2009年8月までに川崎医科大学附属病院でrt-PA静注療法を施行した発症3時間以内の急性期脑梗塞連続例のうち、①rt-PA静注療法前のMRAでMCA水平部(M1 portion of MCA : M1)が閉塞し、かつ、②TCDで側頭窓を有し健側もしくは両側のMCAが観察可能であった症例のみ登録した。rt-PA静注療法は日本脳卒中学会医療向上社会保険委員会のrt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針に準じておこなった⁷⁾。他の主幹動脈(内頸動脈[internal carotid artery : ICA]・前大脳動脈[anterior cerebral artery : ACA]・後大脳動脈[posterior cerebral artery : PCA]・脳底動脈[basilar artery : BA]・椎骨動脈[vertebral artery : VA])閉塞例やペースメーカー・頭蓋内クリッピング後でMRI/MRAを施行しえなかった症例、脑梗塞発症前のmodified Rankin Scale (mRS)が4以上の症例は除外した。対象患者の年齢、性、脳卒中危険因子や来院時の血圧、採血検査所見(ふくむbrain natriuretic peptide [BNP])を確認した。脑梗塞の病型診断は退院時にThe trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類をもちいて評価した⁸⁾。なお、本研究は川崎医科大学同附属病院合同倫理委員会の承認をえておこなった。

TCD連続モニタは、両側の側頭窓からPioneer TC 8080(Nicolet社)の2MHz診断用探触子をもちいて、50~55mmの深さで左右のM1を観察した⁹⁾。両側もしくは健側のM1が同定できたばあい、連続照射用ヘッドフレームをもちいて、

モニタ用探触子(2MHz)を頭部に固定した。そして、左右のM1をrt-PA静注療法中の1時間連続して観察した。えられた血流波形はThrombolysis in Brain Ischemia (TIBI)分類で評価し、再開通現象の有無を以下の通り判定した(Fig.1)¹⁰⁾。TIBIスコア4または5への改善はTCD完全再開通、TIBIスコア2または3への改善はTCD部分再開通とした¹¹⁾。TCDモニタリング中にTCD完全再開通またはTCD部分再開通が確認できたばあい「TCD再開通あり」、確認できなかったばあいは「TCD再開通なし」とした。

rt-PA静注療法前、1時間後、24時間後に頭部MRI/MRA検査を1.5-T MR unit, 8ch head coil (Signa EXCITE XL ver. 11.0, GE社)で行った。1時間後のMRI/MRAは+30分以内、24時間後のMRI/MRAは±2時間を許容範囲とした。MRIはDWIとT₂*を撮像した。頭部MRAのプロトコールは3-dimensional time-of-flight, spoiled gradient-recalled sequenceでrepetition time/echo time, 20 ms/3.2 ms; flip angle, 20°; bandwidth, 19.23 kHz; field-of-view, 20cm; slice thickness, 1.0mm; acquisition matrix, 288×160; scan time, 3 min51 sec, 小脳下縁から脳梁上縁をふくむ範囲を撮像した。

rt-PA静注療法前の梗塞巣はDWI-The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)スコアで点数化した。頭蓋内出血の有無は24時間後のT₂*で判断した。症候性頭蓋内出血はNIHSSスコア4点以上の悪化とした。再開通所見の有無はrt-PA静注療法直後と24時間後のMRAで評価した。完全再開通は閉塞したM1および遠位の血管が描出され左右差がまったくないばあい、部分再開通は閉塞部位より遠位の血管が描出されるがM1および遠位の血管に左右差が残存し

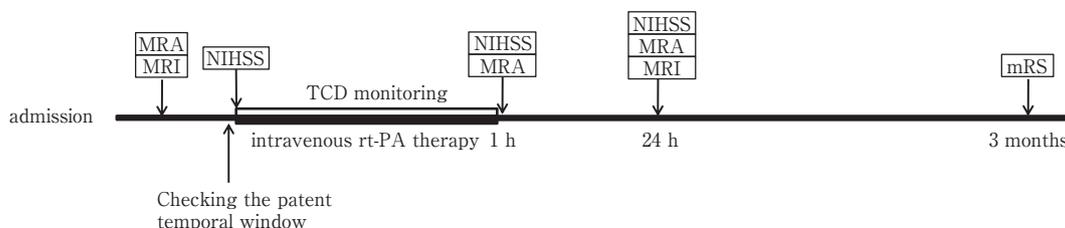


Fig. 2 Study protocol.

After patients are examined using magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiography (MRA), transcranial Doppler (TCD) is conducted to evaluate the presence of temporal window. Continuously monitoring using TCD is performed during intravenous recombinant tissue plasminogen activator administration (IV rt-PA). After we treat all patients by IV rt-PA, arterial recanalization are evaluated twice; 1 hour (h) and 24 h of IV rt-PA. Neurological deficits are assessed by using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission, 1h, and 24h after IV rt-PA. The presence of hemorrhagic transformation is evaluated 24h after IV rt-PA using T_2^* gradient echo sequence. At three months of onset, neurological symptom is assessed by modified Rankin scale.

たばあいとした¹²⁾. rt-PA 静注療法直後の MRA では上述した再開通所見の有無の他に、M1 に注目し再開通の程度を評価した。すなわち、閉塞していた M1 が描出され信号輝度に左右差がないばあいに M1 完全再開通、M1 に左右差が少しでも残存したばあいは M1 部分再開通とした。このばあい M1 より遠位の描出の程度は問わなかった。

神経所見は rt-PA 静注療法前、1 時間後、24 時間後に National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアをもちいて評価した¹³⁾。rt-PA 静注療法前の NIHSS スコアと比較し 4 点以上の改善を「改善」、NIHSS スコアで 10 点以上の改善もしくは 0 点か 1 点を「劇的改善」とした¹⁴⁾。逆に、NIHSS スコアで 4 点以上の増加を「悪化」とした。転帰良好は 3 カ月後の mRS が 0 か 1 とした。ただし、発症前 mRS が 2 以上の症例は、3 カ月後の mRS が発症前と同じであったばあいに転帰良好と判断した (Fig. 2)。

解析は、① TCD 連続モニタの再開通現象診断と rt-PA 静注療法直後の MRA の再開通所見の比較、② TCD 連続モニタの安全性、③ TCD 連続モニタの有用性について実施した。① TCD 連続モニタと MRA の再開通診断の比較は、1) TCD 再開通あり (TCD 再開通群) / なし (TCD 非再開通群) と MRA 再開通あり / なしの一致率と、2) TCD 完全再開通 / 部分再開通 / 再開通なしと MRA の M1 完全再開通 / 部分再開通 / 再開通なしの一致率で解析した。② TCD 連続モニタの安全性の評価は頭蓋内出血と症候性頭蓋内出血の頻度で検討した。③ TCD 連続モニタの有用性は、TCD 連続モニタの結果が転帰を予測できるかで検討した。TCD 再開通群と TCD 非再開通群で神経症候改善の割合や 3 カ月後の転帰良好の頻度を比較した。結果は、連続変数は中央値 (25%~75%) で、名義変数は比率 (%) で示した。一致率は比率 (%) と κ 値をもちいて分析した。2 群間の比較は chi-square 検定と Mann-Whitney U 検定をもちいて解析した。統計処理ソフトは SPSS ver.11.0 (SPSS 社製、米国) を使用した。統計学的な有意差は $P < 0.05$ とした。

結 果

2005 年 10 月から 2009 年 11 月までに発症 3 時間以内の脳梗塞連続 138 例が rt-PA 静注療法をうけた。2 例がペースメーカーを留置されていたため MRI/MRA をおこなえなかった。105 例に MRA で主幹動脈の閉塞をみとめた。うち、MCA 閉塞は 58 例、ICA 閉塞は 32 例、PCA 閉塞は 3 例、BA 閉塞は 8 例、VA 閉塞は 4 例であった。MCA 閉塞 58 例中、M1 閉塞は 36 例で M2 閉塞が 22 例であった。M1 閉塞症例の 36 例中側頭窓があった症例は 16 例、側頭窓のなかった症例は 20 例であった (Fig. 3)。最終的に、M1 閉塞でかつ側頭窓のあった 16 例 (年齢 71 [60~79] 歳、男性 13 例 [81%]) が今回の研究の対象例となった。発症から rt-PA 静注療法までの時間は、125 (112~166) 分であった。NIHSS スコアは 19 (14~23) 点であった。

TCD モニタリングで再開通を確認した症例 (TCD 再開通群) は 16 例中 8 例 (50%) であった (Fig. 4)。Table 1 に、TCD 再開通群と TCD 非再開通群の背景因子を示す。年齢や性別は両群で差はなかった。TOAST 分類で cardioembolism の頻度は TCD 再開通群で低かった (50% vs. 100%, $P = 0.077$)。血漿 BNP 値は TCD 再開通群で 98.3 (16.4~153.9) pg/ml、TCD 非再開通群では 206.5 (73.7~425) pg/ml であった ($P = 0.050$)。

TCD 連続モニタでの再開通現象と rt-PA 静注療法直後の MRA での再開通所見の比較は Table 2 に示す。TCD 再開通あり / なしと MRA 再開通あり / なし一致率は 88% であり、 κ 値は 0.75 と高かった ($P = 0.002$, Table 2A)。また、TCD 完全再開通 / 部分再開通 / 再開通なしと MRA の M1 完全再開通 / 部分再開通 / 再開通なしとの一致率は 88% と高く、 κ 値も 0.80 ($P < 0.001$) であった (Table 2B)。TCD 完全再開通と判断した 7 例はいずれも rt-PA 静注療法直後の MRA で M1 は完全再開通していた。TCD 部分再開通と評価した 1 例は

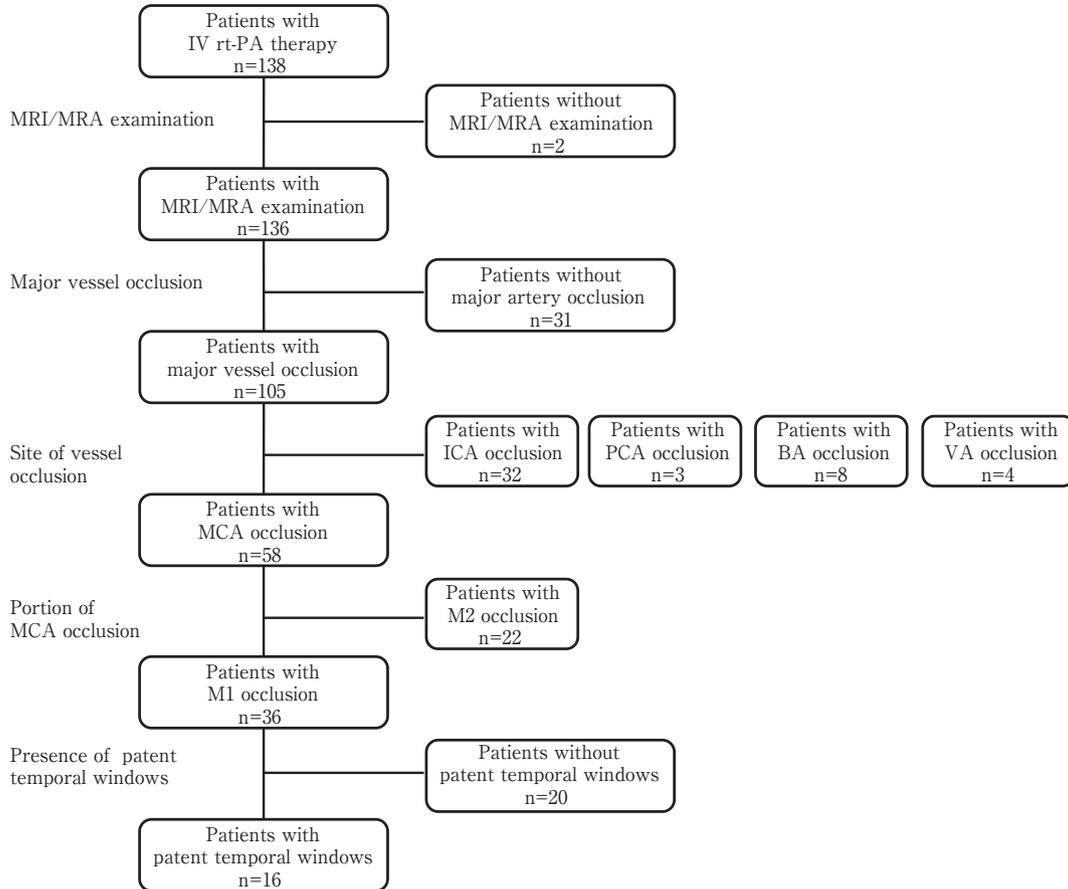


Fig. 3 Flow chart of present study.

MRA では M1 部分再開通であった。TCD 再開通なしであった 8 例のうち 2 例が M1 部分再開通であった。

rt-PA 静注療法 24 時間後の T₂* 強調画像での梗塞内出血の頻度は 16 例中 8 例 (50%) でみとめた。TCD 再開通群では 3 例 (38%)、TCD 非再開通群では 5 例 (63%) であった ($P=0.619$)。症候性頭蓋内出血は両群共にみとめなかった (Table 3)。

TCD 再開通群と非再開通群の NIHSS スコアの経時的な変化は Fig. 5 に示す。rt-PA 静注療法前の NIHSS スコアは TCD 再開通群 (18 [12~22] 点) と非再開通群 (19 [15~23] 点) で差はなかったが ($P=0.442$)、rt-PA 静注療法 1 時間後の NIHSS スコアは TCD 再開通群で 8 (5~15) 点、非再開通群で 17 (16~20) 点と再開通群で神経症候は改善していた ($P=0.010$)。24 時間後の NIHSS スコアも TCD 再開通群で有意に低かった (5 [1~10] 点 vs. 14 [7~18] 点, $P=0.028$)。

rt-PA 静注療法 1 時間後の神経症候改善 (NIHSS スコア 4 点以上) の頻度は TCD 再開通群で高く (88% vs. 25%, $P=0.041$, Table 3), 24 時間の神経症候的改善 (NIHSS スコアで 10 点以上の改善もしくは 0 点か 1 点) の頻度も TCD 再開通群で有意に高かった (75% vs. 13%, $P=0.041$)。3 カ月後の転帰良好は TCD 再開通群で 8 例中 5 例、TCD 非再開通群で 8 例中 0 例と転帰良好例は TCD 再開通群で高頻度にとめた ($P=0.026$)。

考 察

今回の検討では以下に示す 2 点に関して考察したい。① rt-PA 静注療法中の TCD 連続モニタは転帰を予測できる。② TIBI 分類に基づいた TCD 連続モニタによる再開通現象診断は rt-PA 静注療法直後の MRA の再開通所見、とくに M1 の再開通所見と一致した。

TCD 再開通群は神経症候改善例の頻度および転帰良好例が多かった。逆に TCD 非再開通群では MRA 早期再開通例は少なく転帰不良例の頻度が高かった。この結果は Alexandrov らが示した TCD 連続モニタでの早期再開通は転帰良好と関連するという報告と一致する⁵⁾。我が国でも欧米と同様に TCD 連続モニタをもちいた TIBI 分類に基づく再開通現象の評価によって転帰が予測可能である事を示した。

2004 年 The Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial and Systematic t-PA trial (CLOT-BUST trial) が報告されて以降、rt-PA 静注療法と超音波連続照射の併用療法の報告が見られる⁶⁾。最近のメタアナリシスでは、TCD などをもちいた超音波連続照射は血栓溶解を促進させる可能性があることが示唆されている¹⁵⁾。今回の研究は、研究デザインがことなり TCD 連続モニタの治療的作用

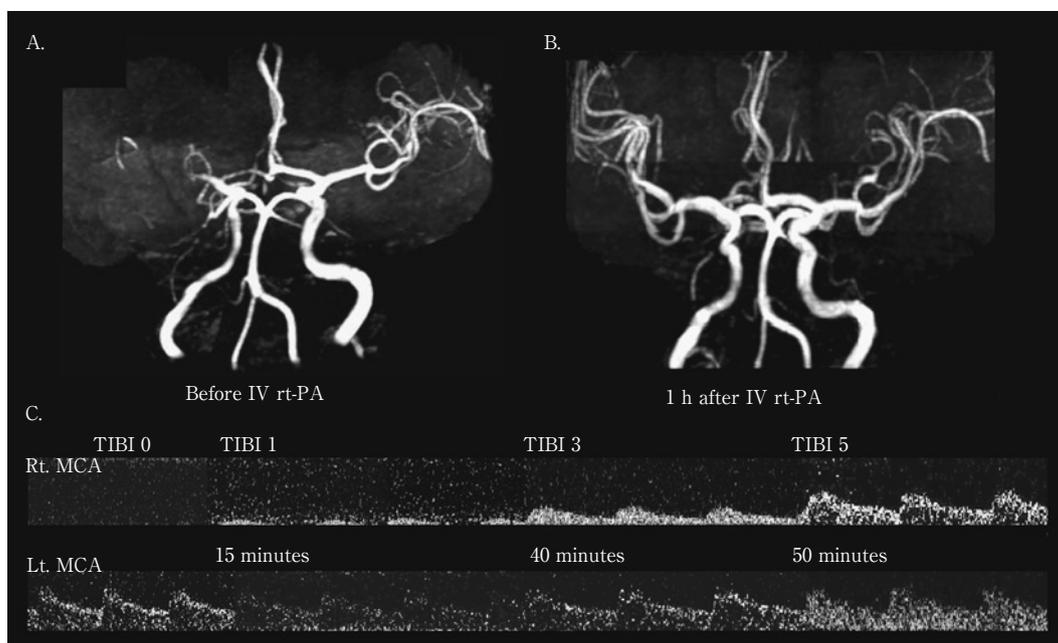


Fig. 4 Representative case of complete recanalization of right M1 portion of middle cerebral artery (MCA) occlusion.

(A) Magnetic resonance angiography (MRA) before intravenous recombinant tissue plasminogen activator administration (IV rt-PA) shows right M1 occlusion. (B) MRA 1 hour after IV rt-PA demonstrates complete recanalization. (C) TCD monitoring shows absent flow (Thrombolysis in Brain Ischemia [TIBI] grading scale 0) before IV rt-PA. Minimal flow (TIBI 1) is seen in 15 minutes after IV rt-PA bolus. Dampened flow (TIBI 3) is observed in 40 min after IV rt-PA bolus. Complete recanalization (normal flow, TIBI 5) is seen in 50 minutes after IV rt-PA bolus.

に関する考察はできない。我が国でも、rt-PA 静注療法中の超音波による血栓溶解促進効果を評価する研究が待たれる。

心房細動、BNP 高値や、 T_2^* で M1 susceptibility vessel sign がある症例は rt-PA 静注療法では再開通をえがたい¹⁴⁾¹⁶⁾。本研究でも TCD 非再開通群で Cardioembolism の頻度は高く BNP 高値例が多かった。持続的な閉塞や再開塞例は臨床症状の改善は期待できない。再開通をえがたい症例では TCD 連続モニタをおこない再開通の有無をリアルタイムに確認することで、早期に転帰不良を予測しその後の治療方針を検討できる可能性がある。

TCD と MRA の再開通診断の一致率は 88% であり、TCD で完全再開通と判断した 7 例はいずれも rt-PA 静注療法直後の MRA で M1 が完全再開通していた。われわれのしらべたかぎりでは rt-PA 静注療法中の TCD 連続モニタと rt-PA 静注療法直後の MRA での再開通現象を比較した報告はない。主幹動脈の持続的閉塞は転帰を悪化させる¹⁷⁾。したがって、主幹動脈病変の再開通現象を評価することは rt-PA 静注療法の際に重要である。MRA の利点は造影剤を使用せずに、非侵襲的に閉塞血管や再開通所見を評価できる点である³⁾。我が国では海外と比較し MRI 装置は広く普及しており、再開通現象評価の第 1 選択肢である。しかし rt-PA 静注療法直前、直後に MRA を迅速に使用できる施設はかぎられる。TCD は MRA より若干感度が低く TCD では M1 の部分再開通現象

や MCA 遠位の再開通現象を有意な流速上昇として捉えられない可能性はあるが、MRA による再開通評価がおこなえない施設では TCD 連続モニタによる再開通現象診断も考慮されるとよい。

われわれの少数例の研究では、TCD 連続モニタを実施した症例において症候性頭蓋内出血は 1 例もなかった。この結果は、我が国の rt-PA 静注療法の臨床試験 (Japan Alteplase Clinical Trial : J-ACT trial) や日本国内 10 施設での rt-PA 静注療法の使用成績で報告されている症候性頭蓋内出血の頻度 (3.8 から 5.8%) より低い¹²⁾。海外の臨床研究では rt-PA 静注療法と TCD 連続モニタの併用療法は症候性頭蓋内出血発現のリスクを上昇させないと報告されている⁶⁾¹⁸⁾。Squurらは M1 閉塞 166 例に対する 0.9mg/dl の rt-PA 静注療法と TCD 連続モニタの併用療法の検討で症候性頭蓋内出血の頻度は 12% であったと報告している¹⁹⁾。また、われわれの検討では 24 時間後の T_2^* 強調画像での無症候性頭蓋内出血の頻度は全体の 50% であったが、これは海外の 0.9mg/dl の rt-PA 静注療法での検討での報告 (58%) と同等であった²⁰⁾。我が国における rt-PA 静注療法中の TCD 連続モニタの安全性を確立させるためには、更なる症例の蓄積が望まれる。

われわれの研究にはいくつか問題点がある。まず、TCD 連続モニタの時間が挙げられる。われわれは 1 時間の TCD 連続モニタは再開通と転帰を予測するのに有用であったが、

Table 1 Baseline Characteristics of participants.

Variables	TCD recanalization	TCD non-recanalization	p value
	n=8	n=8	
Age, median (IQR)	70 (55-81)	72 (62-79)	0.721
Male n (%)	7 (88)	6 (75)	1.000
Past history			
Hypertension, n (%)	5 (63)	5 (63)	1.000
Diabetes mellitus, n (%)	1 (13)	0 (0)	1.000
Hypercholesterolemia, n (%)	2 (25)	0 (0)	0.467
Atrial fibrillation, n (%)	3 (38)	6 (75)	0.315
Right-to-left shunt, n (%)	3 (38)	3 (38)	1.000
Past medication, n (%)			
Antiplatelet agent	3 (38)	3 (38)	1.000
Anticoagulation	1 (13)	1 (13)	1.000
Onset to IV rt-PA therapy time, minutes, median (IQR)	131 (121-166)	112 (109-166)	0.195
DWI-ASPECTS score, median (IQR)	8 (4-9)	7 (5-10)	0.959
NIHSS score on admission, median (IQR)	18 (12-22)	19 (15-23)	0.442
Blood pressure, mmHg, median (IQR)			
Systolic blood pressure	141 (123-170)	157 (132-163)	0.959
Diastolic blood pressure	85 (79-104)	81 (71-111)	0.798
TOAST classification, n (%)			
Cardioembolism	4 (50)	8 (100)	0.077
Other determined/undetermined	4 (50)	0 (0)	0.077
Laboratory findings, median (IQR)			
White blood cell count, /l	6,965 (5,940-8,525)	5,615 (5,018-8,100)	0.505
Platelets, ×10,000/μl	18.2 (14.3-19.8)	20.3 (16.9-23.4)	0.105
D-dimer, μg/ml	0.5 (0.5-1.5)	1.3 (0.7-2.1)	0.083
BNP, pg/ml	98.3 (16.4-153.9)	206.5 (73.7-425)	0.050
Creatinine, mg/dl	0.82 (0.76-1.1)	0.82 (0.61-0.97)	0.328
HbA1c, %	5.5 (5.1-6.2)	5.7 (5.2-5.9)	0.878
CRP, mg/dl	0.16 (0.04-0.24)	0.14 (0.07-0.20)	0.959

TCD indicate transcranial Doppler; IQR, interquartile range; DWI-ASPECTS, diffusion-weighted MRI Alberta Stroke Programme Early CT Score; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; TOAST, the trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment BNP, brain natriuretic peptide, HbA1c, hemoglobin A1c; CRP, C-reactive protein.

Table 2 Correlation of TCD findings with MRA.

A.			
TCD monitoring	MRA 1h after IV rt-PA		
	Recanalization +	Recanalization -	
Recanalization +	8	0	
Recanalization -	2	6	

B.			
TCD monitoring	The degree of MI recanalization on MRA 1h after IV rt-PA		
	Complete recanalization	Partial recanalization	Occlusion
Complete recanalization	7	0	0
Partial recanalization	0	1	0
Occlusion	0	2	6

TCD indicates transcranial Doppler; MRA, magnetic resonance angiography; MI, MI portion of middle cerebral artery

多くの海外の臨床研究では2時間連続モニタがもちいられている。今後は必要かつ十分なTCD連続モニタ時間をあきらかにする必要がある。次に、側頭窓の問題が挙げられる。TCDをおこなうためには有効な側頭窓が必須であり、欧米人と異なり良好な側頭窓をえられる症例が少ない日本人ではTCD

連続モニタの対象となる症例は限られるであろう。最後に、研究デザインの問題である。われわれの研究は、1施設からの検討、症例数も少なく無作為化対照試験でない。TCD連続モニタの有用性や安全性を確立するには他施設共同研究をおこなひ、多数例での検討が求められる。

Table 3 Outcome.

Variables	TCD recanalization	TCD non-recanalization	p value
	n=8	n=8	
Recanalization on MRA, n (%)			
1h after IV rt-PA therapy	8 (100)	2 (25)	0.007
Complete	3 (38)	0 (0)	0.200
24h after IV rt-PA therapy	7 (88)	7 (88)	1.000
Complete	6 (75)	2 (25)	0.132
Hemorrhage 24 after IV rt-PA therapy, n (%)			
Symptomatic hemorrhage	0 (0)	0 (0)	-
Asymptomatic hemorrhage	3 (38)	5 (63)	0.619
Clinical improvement, n (%)			
1h after IV rt-PA therapy	7 (88)	2 (25)	0.041
Dramatic recovery	4 (50)	0 (0)	0.077
24h after IV rt-PA therapy	8 (100)	6 (75)	0.467
Dramatic recovery	6 (75)	1 (13)	0.041
Favorable outcome at 3 months, n (%)	5 (63)	0 (0)	0.026

TCD indicates transcranial Doppler;

Clinical improvement, \geq a 4-point reduction in the total NIHSS score;

Dramatic recovery, \geq a 10-point reduction in the total NIHSS score or at total NIHSS score of 0 or 1;

Symptomatic cerebral hemorrhage, an increase in the total NIHSS score of \geq 4 with intracranial hemorrhage;

Favorable outcome at 3 months, mRS score 0 and 1 at 3 months or same score before stroke onset.

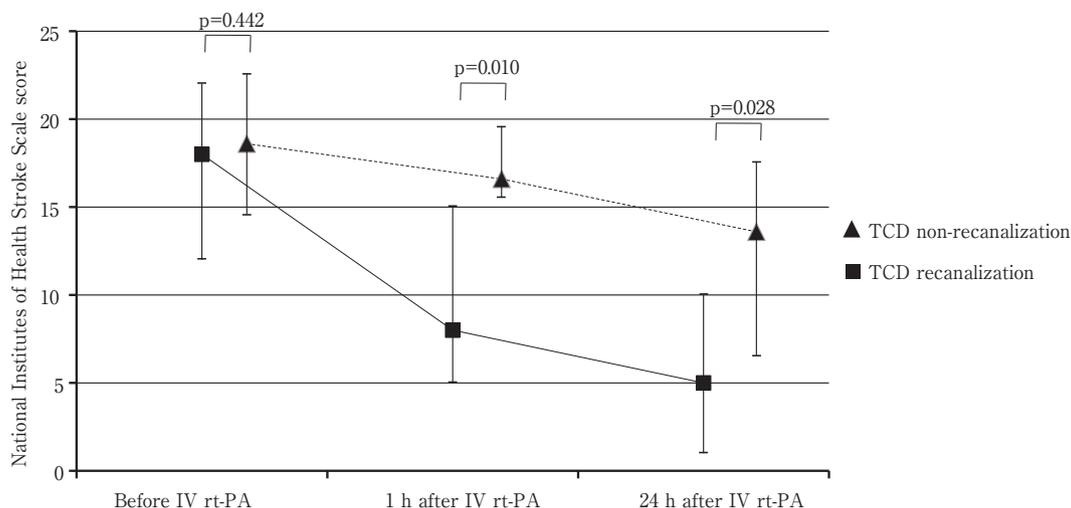


Fig. 5 Serial change of National Institute of Health Stroke Scale score in patients with and without recanalization on transcranial Doppler. Data are presented as median and 25%-75%.

結 語

超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法中に実施する TCD 連続モニタは、① MRA の再開通所見を診断でき、② 転帰予測の指標となりえる。

文 献

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 2006;37: 1810-1815.
- 2) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. Stroke 2009; 40:3591-3595.
- 3) Wehrli FW. Time-of-flight effects in MR imaging of flow. Magn Reson Med 1990;14:187-193.
- 4) 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.

- 5) Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, et al. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
- 6) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
- 7) 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) 静注療法的性治療指針. *脳卒中* 2005;27:327-353.
- 8) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
- 9) Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, et al. Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2005;36:32-37.
- 10) Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
- 11) Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000;31:1128-1132.
- 12) 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.
- 13) Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
- 14) Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2009;276:6-8.
- 15) Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke* 2010;41:280-287.
- 16) 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.
- 17) Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007;68:39-44.
- 18) Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging* 2004;14:113-117.
- 19) 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.
- 20) 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.

Abstract**TCD monitoring during intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator**

Junya Aoki, M.D., Yasuyuki Iguchi, M.D., Kazuto Kobayashi, M.D., Kenichiro Sakai, M.D.,
Kensaku Shibazaki, M.D., Yuki Sakamoto, M.D. and Kazumi Kimura, M.D.
Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

Our aim is to investigate the utility of transcranial Doppler (TCD) monitoring during intravenous administration of 0.6 mg/kg recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) which is governmental approved in Japan.

Acute ischemic stroke patients with M1 portion of the middle cerebral artery (M1) occlusion treated with IV rt-PA were prospectively enrolled. M1 occlusion was diagnosed before IV rt-PA using magnetic resonance angiography (MRA). Patients without sufficient temporal window of TCD were excluded. TCD monitoring was conducted for 1 hour (h) during IV rt-PA. Recanalization on TCD was defined using thrombolysis in brain ischemia (TIBI) flow grades. After all patients were classified into two groups according to the presence of TCD recanalization (TCD recanalization and TCD non-recanalization group), three-month patients outcome, recanalization rate on MRA 1 h of IV rt-PA, and symptomatic cerebral hemorrhage within 24 h were compared between two groups.

We enrolled 16 patients. Eight patients (50%, 7 men [88%]; age, 70 years [interquartile range. 55-81]; NIHSS score, 18 [12-22]) were in the TCD recanalization group and 8 (50%, 6 men [75%]; age, 72 years [62-79]; NIHSS score 19 [15-23]) were in the TCD non-recanalization group. Symptomatic cerebral hemorrhage was not seen in both groups at all. MRA 1 h of IV rt-PA revealed recanalization in all 8 (100%) patients with TCD recanalization group and 2 (25%) with TCD non-recanalization group (agreement, 88%; and kappa value, 0.75, $P = 0.002$). At three months, 5 (63%) of 8 patients in the TCD recanalization group had favorable outcome, and 0 (0%) of 8 in the TCD non-recanalization group ($P = 0.026$).

TCD monitoring for 1 h during IV rt-PA can diagnose the recanalization based on MRA. TCD monitoring should predict good clinical outcome at three months.

(Clin Neurol 2010;50:547-555)

Key words: intravenous thrombolysis, transcranial Doppler, Magnetic resonance angiography
