

【原著論文】

# NIHSS 4点以下の軽症または症状の急速改善を示す脳梗塞に対する静注血栓溶解 (rt-PA) 療法の有効性および危険性の検討

江原拓郎<sup>1</sup>, 柳川太郎<sup>2</sup>, 池上方基<sup>1</sup>, 今井大也<sup>1</sup>, 林 基高<sup>1</sup>, 鳥居正剛<sup>1</sup>, 山下圭一<sup>1</sup>, 佐藤栄志<sup>1</sup>, 原田洋一<sup>1</sup>, 畑山 徹<sup>1</sup>, 河野拓司<sup>1</sup>, 栗田浩樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>水戸ブレインハートセンター脳神経外科, <sup>2</sup>埼玉医科大学国際医療センター脳卒中外科

Efficacy and risk of intravenous rt-PA therapy for mild or rapidly improving ischemic stroke

Takuro Ehara<sup>1</sup>, Taro Yanagawa<sup>2</sup>, Masaki Ikegami<sup>1</sup>, Hiroya Imai<sup>1</sup>, Mototaka Hayashi<sup>1</sup>, Masataka Torii<sup>1</sup>, Keiichi Yamashita<sup>1</sup>, Eishi Sato<sup>1</sup>, Yoichi Harada<sup>1</sup>, Toru Hatayama<sup>1</sup>, Takuji Kono<sup>1</sup>, Hiroki Kurita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Mito Brain Heart Center

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, International Medical Center, Saitama Medical University

## Abstract

**Purpose:** We aimed to evaluate the efficacy and risk of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis in patients with mild or rapidly improving ischemic stroke.

**Methods:** We retrospectively examined 143 ischemic stroke patients who underwent intravenous rt-PA therapy in our stroke center from December 2009 to August 2019. Mild stroke was defined as National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $\leq 4$ . Rapidly improving stroke was defined as a  $\geq 4$ -point NIHSS score improvement from the time of initial evaluation to the time of thrombolysis decision. Patients with mild or rapidly improving stroke (Group A) were compared with patients with other stroke (Group B). Subanalysis of Group A further compared stable mild stroke (Group A-1) with rapidly improving stroke (Group A-2) and stroke rapidly improving to mild severity (Group A-3).

**Results:** No hemorrhagic complication occurred in Group A. At discharge, 90.7% of Group A patients exhibited a modified Rankin scale score  $\leq 2$ . rt-PA was more effective in Groups A-2 and A-3 than Group A-1.

**Conclusions:** Intravenous rt-PA treatment should be considered in patients with mild or rapidly improving ischemic stroke.

Received: September 4, 2020 / Accepted: February 12, 2021

**Key words:** mild stroke, rapidly improving ischemic stroke, rt-PA therapy, efficacy

軽症脳梗塞, 急速改善, rt-PA 療法, 効果

✉ 資料請求先: 水戸ブレインハートセンター脳神経外科/江原拓郎  
〒310-0004 茨城県水戸市青柳町 4028

## はじめに

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 4点以下の軽症例, あるいは症状の急速改善例に対する静注血栓溶解 (rt-PA) 療法は『脳卒中治療ガイドライン2015』上での慎重投与となっており<sup>1)</sup>, その使用は施設ごとの方針によって異なるのが現状である。このため, これまで軽症例あるいは急速改善例を対象とした rt-PA

療法の治療成績についての報告は少ない。水戸ブレインハートセンター (以下, 当院) では軽症例あるいは急速改善例であっても, rt-PA 療法適正治療指針における禁忌項目がなければ積極的に rt-PA 療法を施行している。当院での過去 10 年間における, NIHSS 4点以下の, あるいは症状が急速に改善した脳卒中患者に対する rt-PA 療法の治療成績を報告し, その有効性, 危険性について検討する。

Table 1 Patient characteristics

	Group A	Group B	p value
N	54	89	
Age, mean $\pm$ SD, y	72 $\pm$ 9.0	75 $\pm$ 9.8	0.069
Male, n (%)	39 (72.2)	60 (67.4)	0.546
Antithrombotic drug use, n (%)	15 (27.8)	21 (23.6)	0.576
Hypertension, n (%)	30 (55.6)	60 (67.4)	0.155
Diabetes, n (%)	9 (16.7)	24 (27.0)	0.156
Dyslipidemia, n (%)	12 (22.2)	14 (15.7)	0.345
mRS score $\leq$ 2 before onset, n (%)	53 (98.1)	80 (89.9)	0.055
ASPECTS+W, mean $\pm$ SD	9.9 $\pm$ 0.9	8.5 $\pm$ 1.8	<0.001
T2* microbleeds, n (%)	12 (22.2)	33 (37.1)	0.067
Initial NIHSS, median (range)	3 (0-17)	15 (5-34)	<0.001
Time from onset to rt-PA, mean $\pm$ SD, min	172 $\pm$ 47	168 $\pm$ 54	0.603
Hemorrhagic complication, n (%)	0	8 (9.0)	0.02
Change of NIHSS score*, mean $\pm$ SD	1.8 $\pm$ 3.7	2.7 $\pm$ 6.3	0.304
Change of NIHSS score <0, n (%)	8 (14.8)	24 (27.0)	0.091
mRS score $\leq$ 2 at discharge, n (%)	49 (90.7)	31 (34.8)	<0.001

Group A, patients with NIHSS score  $\leq$ 4 before thrombolysis or patients with rapidly improving symptoms with a  $\geq$ 4-point NIHSS score improvement from the time of onset to the time of thrombolysis decision; Group B, all other patients; mRS, modified Rankin Scale; ASPECTS+W, Alberta Stroke Programme Early CT Score applied to diffusion weighted imaging; rt-PA, recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

\* NIHSS score before rt-PA-NIHSS score 24 hours after.

## 対象と方法

2009年12月～2019年8月の間に、以下、当院において、急性期脳梗塞に対しrt-PA治療を行った154例のうち、診療記録上記載不足のあった11例を除外した143症例を対象とした。来院時NIHSS 4点以下を軽症例、初診時からrt-PA投与までNIHSSが4点以上改善した場合を急速改善例と定義した。軽症例もしくは急速改善例にrt-PAを投与した群をGroup A、それ以外でrt-PAを投与した群をGroup Bとした。対象となった全例でrt-PA投与前にMRIを撮影した。年齢、性別、抗血栓薬の有無、危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、病前modified Rankin Scale (mRS)、MRI拡散強調画像によるAlberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS+W, 11点満点)、T2\*微小出血の有無、脳梗塞の責任血管、発症からrt-PA投与までの時間、出血性合併症の有無（無症候性も含む）、rt-PA投与前NIHSS（急速改善例では改善後のNIHSS）、rt-PA投与24時間後のNIHSS、

退院時mRSについて診療録を参照し後方視的に検討した。Group A、Group B間で統計学的検討を行った。さらにGroup Aの中で来院時NIHSS 4点以下をGroup A-1、急速改善例をGroup A-2とし、Group A-2の中で急速改善を示しrt-PA投与前にNIHSS 4点以下となった群をGroup A-3と定義した。Group A-1とA-2の間、Group A-1とA-3の間で統計学的検討を行った。

統計学的検討に関して、量的変数に対しては2標本t検定もしくはWelchの検定を行い、質的変数に対しては $\chi^2$ 検定もしくはFisherの正確確率検定を用いて判定した。本研究では $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。

なお本研究は当院の倫理委員会の承諾を得ている。

## 結果

Group Aは54例、Group Bは89例であった。Table 1に示したように、両群間において年齢、性別、抗血栓薬の有無、危険因子、発症前mRS、発症からrt-PA投

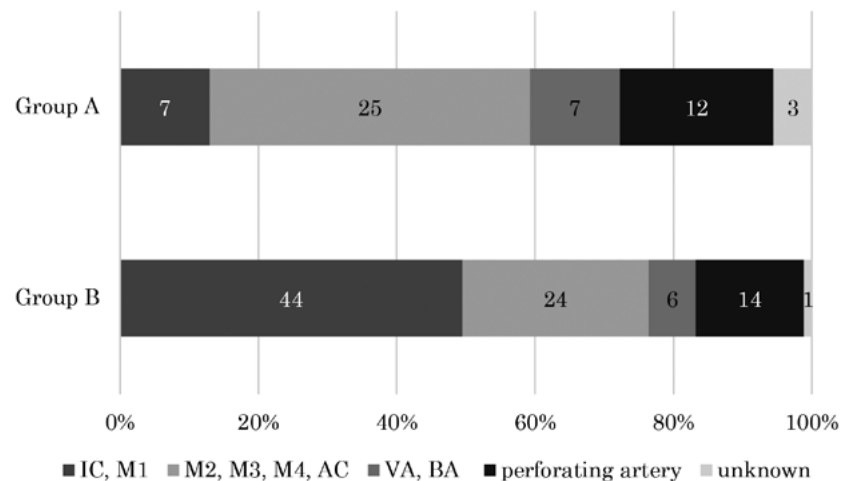


Fig. 1 Infarct-related artery of Group A and Group B

Group A, patients with NIHSS score  $\leq 4$  before thrombolysis or patients with rapidly improving symptoms with a  $\geq 4$ -point NIHSS score improvement from the time of onset to the time of thrombolysis decision; Group B, all other patients.

IC, internal carotid artery; M1, M1 portion of middle cerebral artery; M2, M2 portion of middle cerebral artery; M3, M3 portion of middle cerebral artery; M4, M4 portion of middle cerebral artery; AC, anterior cerebral artery; VA, vertebral artery; BA, basilar artery.

与までの時間に統計学的有意差はなかったが、ASPECT + W は Group A で有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。経過中出血性合併症の発生を認めた症例は Group A では 1 例もなく、Group B では 8 例 (9.0%) であった。NIHSS の改善程度 (rt-PA 投与前 NIHSS - 投与 24 時間後 NIHSS の値) に両群間で有意差はなかった。また、rt-PA 投与後に NIHSS が悪化した症例は Group A では 8 例 (14.8%) で、Group B では 24 例 (27.0%) であった。退院時 mRS 2 以下 (予後良好群) の割合は、Group A で 49 例 (90.7%) であり、Group B に比して有意に高かった ( $p < 0.001$ )。さらに Group A、Group B における脳梗塞の責任血管についてまとめたものを Fig. 1 に示す。Group B では内頸動脈、中大脳動脈 (M1) が責任血管である割合が 50% と高かったが、Group A においても 7 例 (13.0%) で内頸動脈、中大脳動脈 (M1) が責任血管であった。

軽症例 (Group A-1) は 37 例、急速改善例 (Group A-2) は 17 例であった。これらの統計学的比較を Table 2 に示す。NIHSS の改善程度の平均値はそれぞれ +0.68, +4.35 であり、Group A-2 のほうが、有意に改善した ( $p = 0.011$ )。また、rt-PA 投与後に NIHSS が悪化した症例の割合は Group A-1 で高かった (18.9% vs 5.9%,  $p = 0.205$ )。

軽症例 (Group A-1) と急速改善を示した軽症例 (Group A-3) の統計学的比較を Table 3 に示す。有意差は出な

かったが、急速改善を示した軽症例では NIHSS の改善程度が単なる軽症例よりも高く (+0.68 vs +1.88,  $p = 0.11$ )、rt-PA 投与後に NIHSS が悪化した症例は 1 例もなかった (18.9% vs 0%)。

## 症例提示

63 歳男性。突然のめまいで発症した左 anterior inferior cerebellar artery (AICA) 領域の心原性脳梗塞である。来院時 NIHSS 0 点の軽症例であり、発症後 1 時間で撮影した MRI では左 AICA 領域に拡散強調像で高信号領域を認め、AICA の描出も不良であった (Fig. 2a, b)。禁忌項目がなかったので、rt-PA 療法を行った。その後も症状悪化なく経過した。翌日の MRI では梗塞の拡大はなく、左 AICA の描出は改善していた (Fig. 2c, d)。入院 14 日目に mRS 1 で自宅退院となった。

## 考察

2019 年 3 月の rt-PA 療法適正治療指針においては、「発症時刻が不明な時でも、頭部 MRI 拡散強調画像の虚血性変化が FLAIR 画像で明瞭でない場合には発症 4.5 時間以内の可能性が高い。このような症例に静注血栓溶解

Table 2 Comparison between mild stroke (Group A-1) and rapidly improving stroke (Group A-2)

	Group A-1	Group A-2	p value
N	37	17	
Age, mean $\pm$ SD, y	71.9 $\pm$ 8.7	72.2 $\pm$ 9.7	0.905
Male, n (%)	27 (73.0)	12 (70.6)	0.55
Antithrombotic drug use, n (%)	8 (21.6)	7 (41.2)	0.123
Hypertension, n (%)	20 (54.1)	10 (58.8)	0.743
Diabetes, n (%)	7 (18.9)	2 (11.8)	0.41
Dyslipidemia, n (%)	7 (18.9)	5 (29.4)	0.3
mRS score $\leq$ 2 before onset, n (%)	37 (100)	16 (94.1)	0.315
ASPECTS+W, mean $\pm$ SD	10 $\pm$ 0.9	9.7 $\pm$ 1.0	0.11
Time from onset to rt-PA, mean $\pm$ SD, min	181 $\pm$ 49	154 $\pm$ 36	0.052
NIHSS score before rt-PA, mean $\pm$ SD	2.6 $\pm$ 1.2	6.8 $\pm$ 5.3	0.005
Change of NIHSS score *, mean $\pm$ SD	0.68 $\pm$ 2.0	4.35 $\pm$ 5.2	0.011
mRS score $\leq$ 2 at discharge, n (%)	35 (94.6)	14 (82.4)	0.173
Change of NIHSS score <0, n (%)	7 (18.9)	1 (5.9)	0.205

Group A-1, patients with stable NIHSS score  $\leq$ 4 before thrombolysis; Group A-2, patients with rapidly improving symptoms with a  $\geq$ 4-point NIHSS score improvement from the time of onset to the time of thrombolysis decision; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; rt-PA, recombinant tissue plasminogen activator; ASPECTS+W, Alberta Stroke Programme Early CT Score applied to diffusion weighted imaging; mRS, modified Rankin Scale.

\* NIHSS score before rt-PA-NIHSS score 24 hours after.

Table 3 Comparison between stable mild stroke (Group A-1) and stroke rapidly improving to mild severity (Group A-3)

	Group A-1	Group A-3	p value
N	37	8	
NIHSS before rt-PA, mean $\pm$ SD	2.62	2.25	0.94
Change of NIHSS score *, mean $\pm$ SD	0.68	1.88	0.11
mRS score $\leq$ 2 at discharge, n (%)	35 (92.1)	8 (100)	0.673
Change of NIHSS score <0, n (%)	7 (18.9)	0	0.227

Group A-1, patients with stable NIHSS score  $\leq$ 4 before thrombolysis; Group A-3, patients with rapidly improving symptoms with a  $\geq$ 4-point NIHSS score improvement who improved to a score  $\leq$ 4 before thrombolysis; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

\* NIHSS score before rt-PA-NIHSS score 24 hours after.

療法を行うことを、考慮しても良い<sup>2)</sup>とされ、近年 rt-PA 療法はその適応がますます広がりつつある。しかし慎重投与項目に該当する症例に関して、rt-PA 使用に関する明確な判断基準はない。なかでも、以前より慎重投与項目であった軽症例あるいは急速改善例に対する使用では見解が一致していない。

軽症例あるいは急速改善例に rt-PA を使用しなかった場合、転帰が不良となるとする報告が散見される。Smith らは、rt-PA 療法を選択しなかった軽症例もしくは急速

改善例 29,200 例のうち、28.3%が自宅退院不可であったとし、その予後は良好とはいえないと報告している<sup>3)</sup>。Nedeltchev らも、軽症 (NIHSS $\leq$ 3) あるいは急速改善を理由に rt-PA 療法を施行しなかった 162 例のうち、23.5%が予後不良 (mRS 2-5) であったと報告している<sup>4)</sup>。さらに Romano らは rt-PA 療法を行わなかった 42,394 例の軽症例もしくは急速改善例の 27%が自宅退院不可、27.2%が独歩不可で、死亡率は 0.8%と報告している<sup>5)</sup>。

一方、NIHSS が 5 点以下の軽症脳梗塞に rt-PA 療法

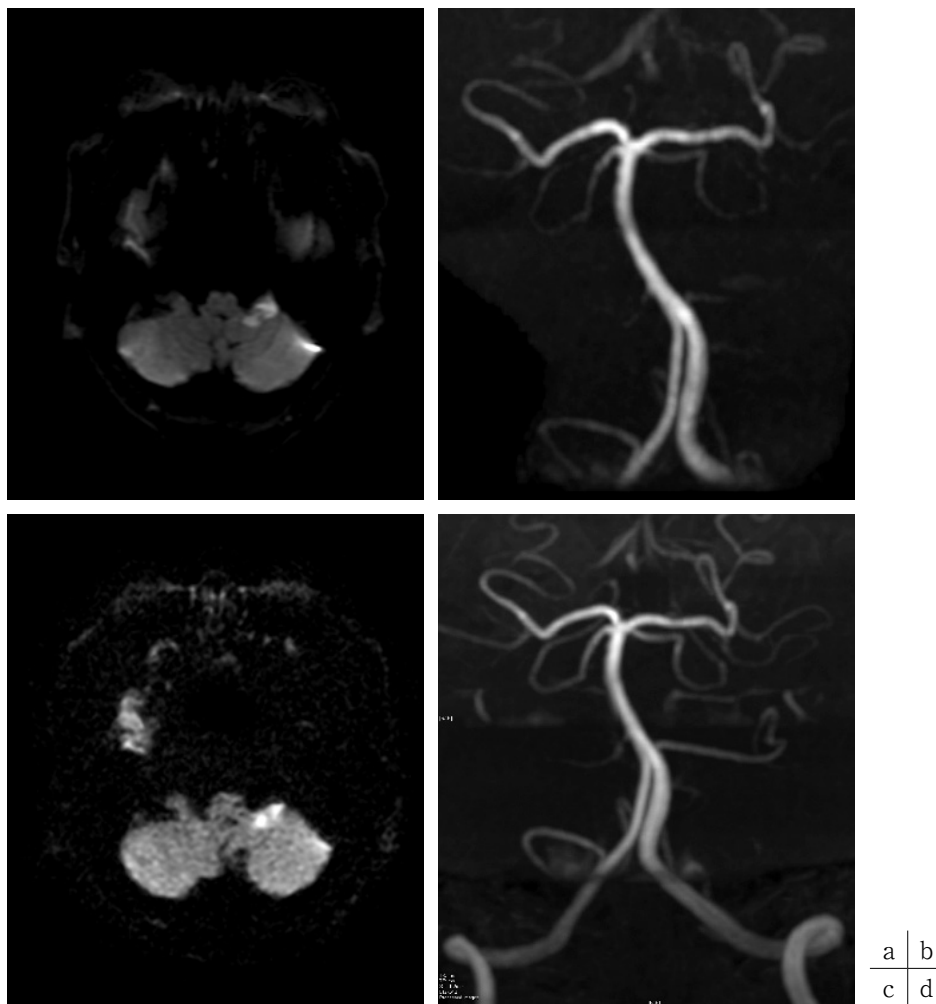


Fig. 2

A 63-year-old man who presented with sudden dizziness was diagnosed with cardiogenic cerebral infarction in the left anterior inferior cerebellar artery (AICA) territory.

a: Diffusion weighted imaging (DWI) before intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA).

b: Magnetic resonance angiography (MRA) before rt-PA.

c: DWI 24 hours after rt-PA.

d: MRA 24 hours after rt-PA shows recanalization of the left AICA.

を行った場合の予後として、Lan らが systematic review で報告している。それによると 4,333 例の解析にて、rt-PA 療法を施行した場合、施行しなかった場合と比べて頭蓋内出血の割合が高かったものの (3.8% vs 0.6% ;  $p=0.001$ ), 死亡率に有意差はなかったと報告している。さらに発症後 90 日における予後良好な症例の割合は、rt-PA 施行群において有意に高かったとしており (68.3% vs 63.0% ;  $p=0.003$ ), 脳梗塞軽症例に対する rt-PA 療法の有効性について強調している<sup>6)</sup>。また、Balucani らは 624 例の急速改善例に対する rt-PA 療法の有効性について検討している。それによると 2~24% で転帰が改

善 ( $p<0.5$ ), 2~15% で死亡率が減少 ( $p<0.5$ ), 2~13% で脳出血が減少し ( $p<0.5$ ), 急速改善例でも rt-PA 療法を施行しなかった場合、予後不良の転帰となる割合は実質的に多いと報告している<sup>7)</sup>。

本研究では rt-PA 療法を行わなかった場合の検討は行っていない。代表症例として示したように、良好な結果だったとしても、軽症例や急速改善例では rt-PA の投与を行わなくても、同様の結果が得られたのではないかと考えることは自然である。しかし、前述のように過去の研究で軽症脳梗塞もしくは急速改善例に rt-PA 療法を行わなかった場合、23~28% で転帰が不良となると報



告されており<sup>3,5)</sup>, それに比較して本研究の予後不良例は10%と低く, rt-PA療法の有効性が示唆された。また, Fig. 1に示したようにGroup Aでも, 主幹動脈が責任血管であった割合が高く, 軽症例, 急速改善例であったとしても積極的にrt-PA療法を検討すべき症例は少なからずあると思われた。

Nezuらはrt-PA投与前のASPECTS+Wが, 3カ月後の機能予後と関連があり, 投与前ASPECTS $\geq$ 7で3カ月後mRS 0~2の割合が有意に多かった(オッズ比1.85; 95%信頼区間1.07~3.24)と報告している<sup>8)</sup>。今回われわれの研究ではGroup Aにおける投与前ASPECT+Wの平均値が $9.9 \pm 0.9$ と高値であった。Nezuらの報告では, rt-PA投与前ASPECT+Wの平均値の記載はないが, 彼らの報告に比べわれわれの研究結果で予後良好群が明らかに多い原因の一つにASPECT+Wがより高値であった可能性が考えられた。

また, rt-PA療法の代表的な合併症として, 頭蓋内出血があげられる。本研究において, Group Aでは出血性合併症を認めなかったが, Group Bの8例(9.0%)で出血性合併症を認めた。Modregoはrt-PA投与後に症候性頭蓋内出血を起こすリスクファクターとして, MRIでのmicrobleedsや白質病変の存在, 抗血小板薬やスタチンの使用をあげている<sup>9)</sup>。われわれの研究でも有意差は出なかったが, 出血性合併症が多かったGroup Bにおいて, MRIでT2\* microbleedsを有する割合がGroup Aに比べて高い傾向にあった(22 vs 37%,  $p=0.067$ )。また, LanらはNIHSS 5点以下の軽症例にrt-PAを投与した症例の3.8%で頭蓋内出血を認めたと報告しており, 禁忌項目の該当がなくても個々の画像所見や患者の状態に合わせて適応を慎重に検討する姿勢が重要と思われる<sup>6)</sup>。

われわれの研究では, 急速改善例におけるNIHSSの改善程度が軽症例と比較し有意に大きかったが, 退院時mRS $\leq$ 2の割合は軽症例のほうが上回っていた。これは, 急速改善例の中に重症例が含まれていたためと思われた。そこで, さらに, 急速改善を示した軽症例に限定して比較してみると, 有意差はつかなかったもののNIHSSの改善程度も退院時mRSも単なる軽症例より良好な結果であった。Romanoらは, 軽症例, 急速改善例, 急速改善を示す軽症例に対し, rt-PAを使用しなかった場合の退院時mRS $\leq$ 3となった割合がそれぞれ73.3%, 69.4%,

77.1%であったと報告している<sup>5)</sup>。患者背景が異なり単純な比較はできないが, 本研究の結果はこれを上回っていた。急速改善を示した軽症例であったとしても, ほかに投与をためらう理由がなければ, 積極的にrt-PA療法を考慮してもよく, 良好な転帰が期待できるだろう。

なお研究限界として, 本研究が後方視的なものであり, そのためrt-PA非投与症例との比較ができていないことがあげられる。また, 予後に関して退院時mRSで評価しており長期的な予後を追跡できていないこと, Group A-3のnが少ないことがあげられる。今後大規模な前向き比較試験が行われることを期待する。

## 結 論

NIHSS 4点以下あるいは症状の急速改善を示す症例に対するrt-PA投与は, 出血性合併症の発生率は低く, 退院時転帰も良好であった。その要因の一つがASPECT+Wの高値と考えられる。軽症例や急速改善例では, 出血性合併症の危険性について慎重な姿勢は必要ではあるが, 積極的にrt-PAの投与を検討することが重要である。また, 急速改善を示した軽症例であったとしても, rt-PA療法は退院時転帰を改善させることが期待される。

## 謝 辞

本論文を執筆するにあたりご助言を頂いた, 埼玉医科大学脳神経外科の藤巻高光先生, 小林正人先生に深く感謝致します。

なお本研究に関して, 開示すべき利益相反事項はない。

## 文 献

- 1) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編: 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補2019対応]. 第3版, 協和企画, 東京, 2019
- 2) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会静注血栓溶解療法指針改訂部会: 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法適正治療指針 第三版. p4, 2019.  
<https://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA03.pdf>
- 3) Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al: Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen

- activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 42: 3110-3115, 2011
- 4) Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al: Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 38: 2531-2535, 2007
  - 5) Romano JG, Smith EE, Liang L, et al: Distinct Short-Term Outcomes in Patients With Mild Versus Rapidly Improving Stroke Not Treated With Thrombolytics. *Stroke* 47: 1278-1285, 2016
  - 6) Lan L, Rong X, Li X, et al: Reperfusion therapy for minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 9: e01398, 2019
  - 7) Balucani C, Levine SR, Khoury JC, et al: Acute Ischemic Stroke with Very Early Clinical Improvement: A National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Trials Exploratory Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25: 894-901, 2016
  - 8) Nezu T, Koga M, Kimura K, et al: Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 75: 555-561, 2010
  - 9) Modrego PJ: The Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Thrombolysis for Acute Stroke: Current Concepts and Perspectives. *Ann Indian Acad Neurol* 22: 336-340, 2019

原稿受付日：2020年9月4日

原稿受理日：2021年2月12日