

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

The Mt. Fuji Workshop on CVD (2000.07) 18巻:45～49.

Brain Attack最前線
血栓溶解と血行再建術
急性期脳梗塞に対する治療としての局所線溶療法の検討
—その有用性と限界—

和田 始, 上山博康, 石川達哉, 数又 研, 吉野雅美, 國本
雅之, 牧野憲一, 後藤 聡

10. 急性期脳梗塞に対する治療としての局所線溶療法 of 検討

—その有用性と限界—

和田 始, 上山 博康, 石川 達哉, 数又 研
吉野 雅美, 國本 雅之, 牧野 憲一, 後藤 聡

旭川赤十字病院 脳神経外科

はじめに

局所線溶療法 (percutaneous transluminal recanalization, PTR) は脳梗塞急性期の治療としてすでに確立されたものになっている。最近では脳血流量の評価^{1,6)}や MRI 所見^{4,7)}をもとにしてその適応が決められているが、施設間の設備や評価法の違いもあり、その適応や適応決定の手段に関してはいまだ議論も多い。

われわれは、脳血流の評価や MRI diffusion image など組織損傷の評価を行わない、従来からの CT scan の所見と発症からの時間のみで適応を決定し、局所線溶療法を行ってきた。その結果を報告し、問題点について検討し、現状の方法で情報として何が不足していたかを検討し報告する。

対象および方法

1996年1月から1999年7月に当施設でPTRを施行した106例(男性76例, 女性30例, 平均年齢66.9±11.5歳)を対象とした。PTRの適応として、明らかな巣症状を呈し、発症後6時間以内でかつCT上症状を説明する病変の出現を認めなかった症例に脳血管撮影を施行し、主幹動脈の閉塞を認めた場合、マイクロカテーテルにて超選択的に閉塞部の局所線溶療法 (urokinase, UK を使用) を行った。術者は当施設では特に専任を決めておらず、4年目から9年目の臨床にあたっている脳神経外科医が行った。これらの症例に関して、閉塞部位、再開通率、技術的因子、時間的因子、出血性変化などの合併症、退院時予後 (Glasgow outcome scale, GOS にて評価) などについて検討を加えた。なお再開通は、その末梢

に至るまで完全に塞栓を溶解できたもの (完全再開通) と定義した。

対照として同時期に PTR の適応がないと判断した、主幹動脈閉塞158例 (平均70.2±12.3歳) について、その退院時予後も検討し比較した。

結 果

1. 再開通に関する因子

PTR を行った106例と PTR の適応とならなかった158例の閉塞部位を **Table 1** に示した。PTR を行った症例の再開通率は、32.1% (106例中34例) であった。術者間では再開通率にばらつきはあるが、明らかな有意差を認めなかった。閉塞部位別にその再開通率をみると (**Table 2**)、中大脳動脈 (MCA)、後頭蓋窩領域でそれぞれ40%弱。その他の部位では、症例も少ないが、

Table 1 対象および閉塞部位

	PTR 適応	PTR 非適応
Number	106	158
Age (yr)	66.9±11.5	70.2±12.3
SEX (M/F)	76/30	81/77
ACA	2	4
MCA	79	56
ICA	12	62
Prosterior circulation	13	36

Table 2 閉塞部位別、再開通率

	n	再開通	再開通率
MCA	79	28	35.4%
M1 proximal	45	18	40.0%
M1 distal	15	1	6.7%
M2	18	9	50.0%
M3	1	0	
ICA	12	2	16.7%
ACA	2	0	
Posterior circulation	13	4	30.8%
Total	106	34	32.1%

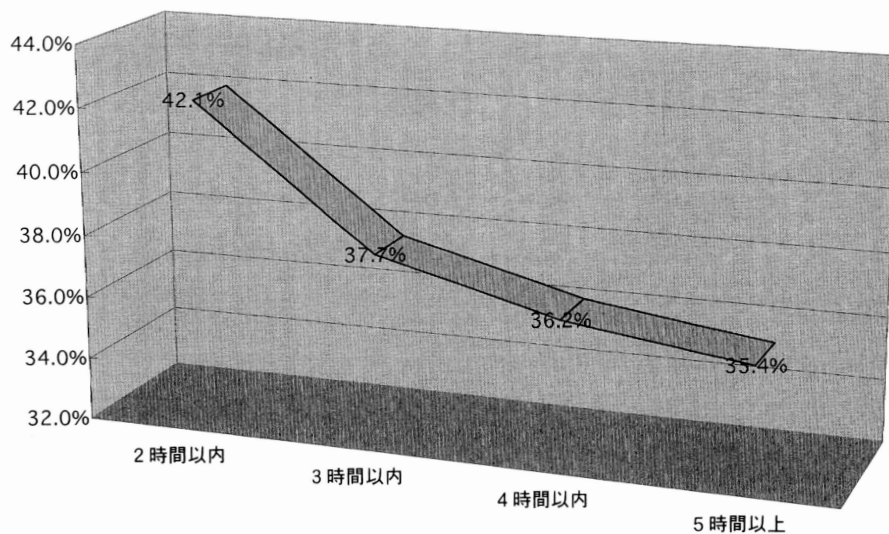


Fig. 1 発症後 PTR 開始までの時間と再開通率

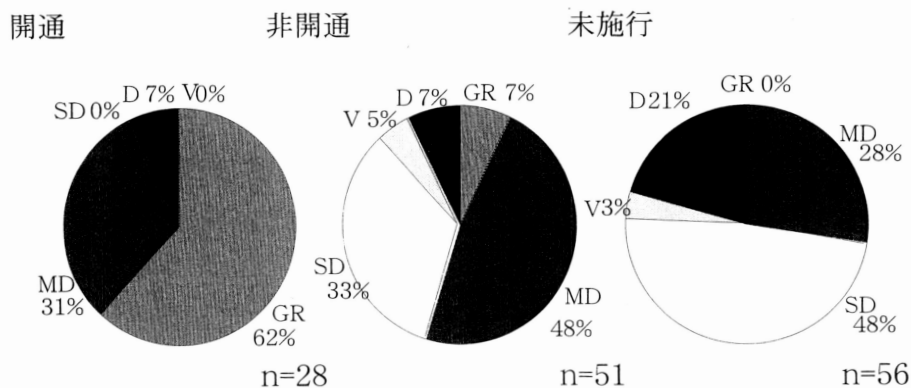


Fig. 2 PTRの結果と予後 (GOS) -MCA 症例-

再開通率も低かった。MCA 領域でのみ比較してみると、再開通率は M1 proximal では比較的再開通が得られているが、一方 M1 distal での再開通率は低かった。また、その末梢の M2 閉塞例では、再開通率が高かった。UK の使用量と再開通率には差がなかった。

年齢に関しては、再開通群が 63.0 ± 2.4 歳、非再開通群 68.3 ± 1.3 歳と比べ有意に若かった ($p < 0.05$)。心疾患の合併では、心房細動 Af を合併した症例の再開通率は $23/57$ (40.4%) で、心疾患をもたない症例 $8/37$ (21.6%) に比し、再開通の割合が高い傾向にあった ($p = 0.074$)。

発症からの時間経過と再開通に関して検討すると (発症時間が不明のものは除く)、発症から搬入までの時間は、再開通群は 88.7 ± 78.7 分、非

再開通群は 103.4 ± 90.0 分で時間的ばらつきが大きく、有意差はないものの再開通群の方が時間が短い傾向にあった。

発症から PTR 開始までの時間と再開通率の関係を 1 時間ごとに検討してみると、2 時間以内の群では 42.1% と最も高く、その後時間を追って再開通率は低下した (Fig. 1)。

2. PTR の結果と予後

MCA 閉塞患者のみで、予後を GOS を用いて検討した。GOS の GR および MD をあわせて予後良好群、それ以外を予後不良群とした。再開通群が非再開通群より有意に予後良好なものが多かった ($p < 0.005$)。さらに同時期に搬入された MCA 閉塞の PTR 未施行群より、PTR 施行群の予後が良好であった ($p < 0.01$) (Fig. 2)。

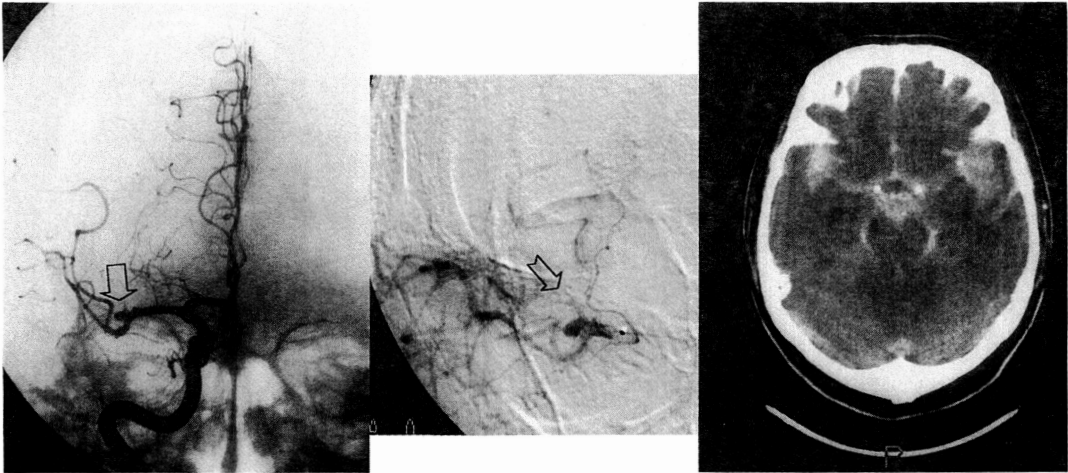


Fig. 3 出血例1

左：PTR前，右内頸動脈造影，前後像，右中大脳動脈M1遠位部の閉塞を認める。矢印：未破裂動脈瘤。
中：右M1遠位部より造影。閉塞していたM2が一部造影される。矢印：一部再開通したM2。右：PTR後CT。くも膜下出血を認める。

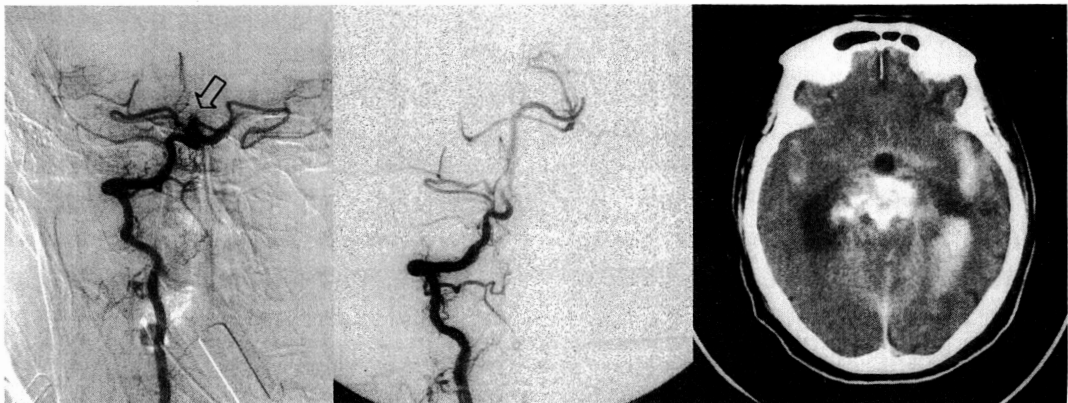


Fig. 4 出血例3

左：PTR前，右椎骨動脈造影，前後像。矢印：閉塞部位。中：PTR後，右椎骨動脈造影，前後像。基底動脈の部分再開通を認める。右：PTR後CT。くも膜下出血，脳内出血を認める。

その他の閉塞部位を含めた全体の症例で検討すると，再開通群では32/34(91.4%)が予後良好であり，非再開通群では33/72(45.8%)と開通群の方が予後が良好であった($p < 0.01$)。年齢に関しては，予後のよい群が年齢は若かった。また再開通群において，再開通までの時間と予後は相関しなかった。

3. 出血性変化および合併症

出血性変化について，MCA閉塞の症例に関し，MCA領域で検討した。PTR施行群では術後一過性に高吸収閾の出現を認めた。これは主に基底核部の穿通枝領域の造影剤の漏出によるもので，12/79(15.2%)であった。PTR施行群の出

血性変化は11/65(16.9%)，非施行群は11/56(19.6%)で，出血性脳梗塞の出現頻度に差を認めなかった。発症後搬入までの時間，UKの量，年齢により出血性合併症の出現頻度に差を認めなかった。

PTR中に致死性的出血をきたした症例は以下の3例であった。

Case 1 58歳男性 (Fig. 3)：左片麻痺で発症。右M2，前枝の閉塞。未破裂動脈瘤壁をstumpと誤認し，マイクロカテーテル，ガイドワイヤーを挿入。UK 48万単位を動注したところ，広範なくも膜下出血となり死亡した。

Case 2 73歳女性 (Fig. 4)：意識障害で搬

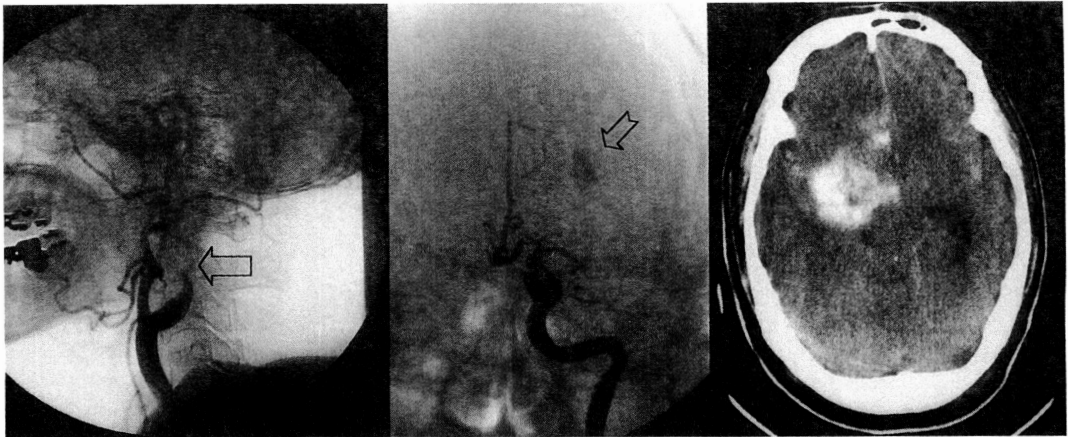


Fig. 5 出血例 2

左：左内頸動脈造影，側面像。左頸部内頸動脈閉塞を認める。中：PTR 中，左内頸動脈造影，前後像，造影剤の血管外漏出を認める。右：PTR 後 CT。くも膜下出血，脳内出血を認める。矢印：造影剤の血管外漏出。

入。脳底動脈閉塞を認め、ただちに UK の投与開始。96 万単位を用い、ほぼ再開通を得たところで、血管外への造影剤の漏出を認め、最終的に死亡した。マイクロカテーテルが穿通枝へ迷入・損傷し、出血の原因となったことが疑われた。

Case 3 45 歳男性 (Fig. 5)：意識障害，右麻痺で発症。左頸部内頸動脈の閉塞を認めた。PTR を施行し M1 近位部まで再開通を得たが，この時点で LSA より造影剤の漏出を認め，massive な脳内血腫を呈し死亡した。

これらを含め，死亡例は 9 例 (8.5%) であった。上に述べた出血性変化によるものが 3 例，脳梗塞によるものが 3 例，高齢者の症例で肺炎，心筋梗塞による全身合併症で 3 例を失った (Table 3)。

Table 3 死亡症例とその原因

name	性	年齢	閉塞部位	原因
K. I.	M	58	M2	未破裂動脈瘤破裂
M. I.	M	69	M1 proximal	心筋梗塞
K. E.	F	73	BA	出血性脳梗塞
H. T.	M	72	VA	肺炎
M. S.	M	75	右 VA	脳幹梗塞
H. K.	M	73	M1 proximal	脳梗塞
M. T.	M	45	Cervical IC	出血性脳梗塞
M. M.	M	78	M1 proximal	肺炎
T. M.	F	82	M1 proximal	脳梗塞
平均±SD		69.4±11.3		

BA: basilar artery, VA: vertebral artery, IC: internal carotid artery

考 察

UK や tissue plasminogen activator (t-PA) を用いた局所線溶療法のリ再開通率は 60~90% と報告され^{2,3,5,8,9)}，今回のわれわれの結果は，低い結果となった。これは，われわれの今回の再開通とした基準が，完全再開通であり，その判断基準の違いが影響していると思われる。しかし，専任の担当者がいないこと，PTCA を行っていないこと，t-PA を使用していないことなど，今後検討すべき課題もあったと考えられる。

ほかには脳血流測定による reserved flow の評価，diffusion image による脳組織損傷の評価を行わないことが，血栓の進展範囲の評価などを行えず，適応症例を絞り込めないことにより，再開通率を低くしている可能性もある。

発症 3 時間以内の再開通が，閉塞部位，側副血行の有無にかかわらず，良好な転帰を得られるとする報告がある。しかし，今回のわれわれの結果では，3 時間以内の再開通例が 34 例中 2 例しかなく，再開通までの時間は予後と相関しないという結果になった。しかし，有意差は認めなかったものの，再開通群，予後良好群とも搬入までの平均時間は短く，さらに治療開始までの時間で再開通率の経過をみると，時間ごとに再開通率は低下した。このことより時間は急性期脳梗塞の治療において，重要な因子の 1 つであると結論づけてよ

いであろう。

今回のわれわれの対象とした PTR 施行症例では、出血性合併症は非施行群に比べ決して多くなかった。しかし、VA-BA 閉塞例で穿通枝損傷をきたし致命的合併症となった例や、未破裂動脈瘤をマイクロガイドワイヤーが穿孔させてしまった例など、基本的な手技的過ちによるものであり、厳に反省し、今後の教訓としなければならない症例を経験した。また、内頸動脈閉塞に関しては、Willis 動脈輪による側副血行のない例には、虚血の範囲、および程度が非常に強く、再開通による出血性合併症をきたす危険性が高いこと、再開通した場合でも、穿通枝領域の重篤な障害をきたし良好な予後が期待できないことなどから、現在は PTR の適応とはしていない。いずれにしても PTR 施行群の再開通群にて予後が有意に優れていることは、急性期主幹動脈閉塞にてこの治療が standard になっているという結果を支持するものであろう。しかしこれらの結果が t-PA などの静脈内投与に比べより優れているかどうかは今後の mass study の結論を待たなければならず、より安全により優れた予後をめざして適応症例を絞り込んでいく必要があることは論を待たない。

それでは、われわれの今回まとめた症例で、情報として不足していたものは何だったのであろうか。脳血流評価は出血性合併症を防ぎ、適応のない症例をふるい落とすのに重要な情報ではあるが^{1,6)}、検査に要する時間的な問題もあり、また、脳血流評価を行わないことによる重篤な出血性合併症の発生率も高くないことより、現時点で術前の不可欠な検査とは考えていない。しかし、発症時期の不明な症例も多く、適応のない症例をふるい落とすためには非常に短時間で実施可能な diffusion MRI については、tissue damage の評価として^{4,7)}、今後必要な検査で取り入れていくべき検査であると考えらる。

結 語

CT scan と時間因子のみを適応基準とした急性期局所線溶療法の結果を報告した。再開通率は 32.1% で、年齢と発症から PTR 開始までの時間

に関係していた。PTR により再開通が得られた症例では GR, MD をあわせた予後良好群の割合は、93.1% と非再開通群の 54.8% に比べ有意に良好であった。重篤な出血性合併症は 3/106 (2.8%) と少なかった。

脳血流評価や diffusion MRI による組織損傷の評価により、適応基準を絞り込むことにより、再開通率・予後が改善するかどうか、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Baird AE, Donnan GA, Austin MC, et al: Reperfusion after thrombotic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography. *Stroke* 25: 79-85, 1994.
- 2) del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al: Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: a pilot study. *Stroke* 19: 307-313, 1988.
- 3) 桑山直也, 遠藤俊郎, ほか: 超急性期における局所線溶療法一転帰と再開通時間の検討一. *脳卒中の外科* 27: 85-90, 1999.
- 4) Rordorf G, Koroshetz W, Copen W, et al: Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI. *Stroke* 29: 939-943, 1998.
- 5) Sasaki O, Shigekazu T, Koike T, et al: Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: intravenous, intracarotid, and intra-arterial local approaches. *Neurosurgery* 36: 246-253, 1995.
- 6) Sasaki O, Takeuchi S, Koizumi T, et al: Complete recanalization via fibrinolytic therapy can reduce the number of ischemic territories that progress to infarction. *AJNR* 17: 1661-1668, 1996.
- 7) Sorensen AG, Bunanno FS, Gonzalez RG, et al: Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 25: 298-303, 1994.
- 8) 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* 25: 298-303, 1994.
- 9) Zeumer H, Freitag H-J, Zanella F, et al: Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 35: 159-162, 1993.