

## 超急性期脳虚血の IVR

広南病院 血管内脳神経外科 江面正幸

### はじめに

脳血管撮影がほぼ唯一の診断方法であった時代からX線CTの時代を経て、現在ではさまざまな非侵襲的手段で、虚血性脳血管障害を診断できるようになってきた。X線CTが開発されたのが1972年であるから、ここから現在までわずかに、四半世紀を要したに過ぎない。脳血管の非侵襲的撮像法もMRA、3DCTAと格段の進歩を遂げており、現在の先進技術を持ってすれば、診断方法としての脳血管撮影はもはや必要ないといってもいい程である。

しかし、診断手段としての存在意義を減じていった脳血管撮影は、有効な治療手段の一翼を担うことで、存在価値を見出している。本号で特集されているIVRすなわち血管内手術或いは血管内治療といわれる分野がそれである。血管内治療は、その発展の経緯から容易に想像がつくとおり、診断のための脳血管撮影に引き続いて行なえることが特徴のひとつである。この点急性期脳梗塞症例は、診断から治療に移行するまでに許される時間的猶予が非常に短いため、血管内治療で対処することが理に適った病態である。本稿では急性期脳虚血における血管内治療について概説する。

### Therapeutic time windowの判断

急性期脳虚血病変の積極的血行再建を難しくしている一つの要因は、Therapeutic time windowの範囲を越えた時点で血行再建が遂行された場合は、神経機能の回復が期待できないどころか、脳浮腫、出血性梗塞を招く原因ともなり、却って症状を悪化させる危険性があるということである。即ち、同じ治療をしてもTherapeutic time windowの範囲内か否かで、正反対の結果となってしまう可能性がある。このためなんらかの方法で、Thera-

peutic time windowの範囲内にある脳なのか否かを判断する必要がある。既に20年以上も前から提唱されていることであるが<sup>1)</sup>(図1)、虚血状態にどれだけ耐えられるかは、虚血の程度とその継続時間によるので、発症からの経過時間はこのうちの1つの因子でしかない。我々も発症6時間以内というのを一応の基準とはしているが、それより重要と考えているのはむしろsingle photon emission computed tomography (SPECT)の所見である。すなわちSPECTによる残存血流が35%~70%の間にある症例を局所線溶療法に適応症例としている<sup>2)</sup>。但し、SPECT所見も虚血の程度しか表していないので、これもTherapeutic time windowの1つの因子でしかなく、時間的な要素を加味する必要がある。この点で、最近実用化された拡散強調MRIは、Therapeutic time windowの範囲であるか否かをほぼ一元的に判断できる点で有用な手段と考えているが<sup>3)</sup>、これについては後述する。

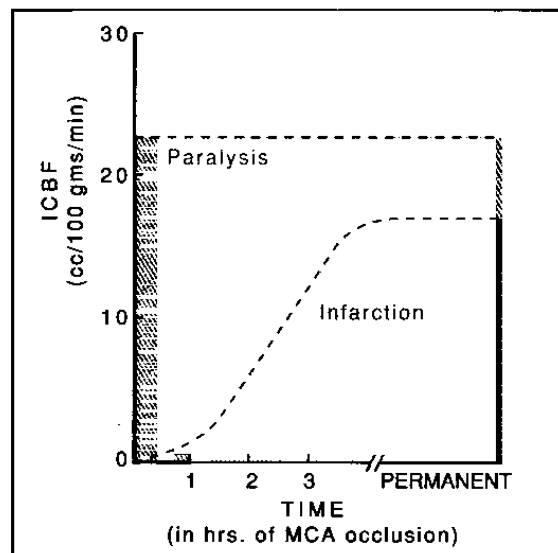


図1 サルを用いた動物実験からの予測時間経過とともに梗塞に陥る部分が增加している(文献1より引用)

## 臨床病型の診断

虚血性脳血管障害は、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞に大別される。このうち、急性期の血行再建の適応となりえるのは前二者である。各々で治療方針が異なってくるためその鑑別は重要であるが、実際にどちらであるのかを確定するのは、困難な症例も多い。心房細動を初めとする種々の不整脈が見られる場合、またはその既往がある場合は塞栓症の診断は比較的容易である。逆に緩徐進行性の経過をとれば血栓症である可能性が高い。また糖尿病や高脂血症は血栓症の危険因子である。脳血管撮影では他血管の動脈硬化性閉塞、狭窄所見が参考になる。中大脳動脈閉塞症の場合、側副血行によりMCA bifurcationが確認できれば血栓症と考えてよい。塞栓症であれば、このbifurcationを起点として血栓が成長するので、ここが確認されることはないからである。逆に以下の所見は塞栓症を支持する所見である。① taperingのない閉塞、② 血管分岐部での閉塞、③ 側副血行が乏しい、④ 他血管に動脈硬化性変化が少ない。

## 適応症例の選択

臨床病型、閉塞部位を問わず、75歳未満の症

例を急性期血管内治療の対象としている。年齢が絶対的なものではないが、年齢による基準を設けておかないと、日中の78歳は適応としたのに、真夜中の76歳は適応外とした、というような自己矛盾を招き兼ねないので、年齢による基準を定めている。75歳という数字の根拠は、リハビリ

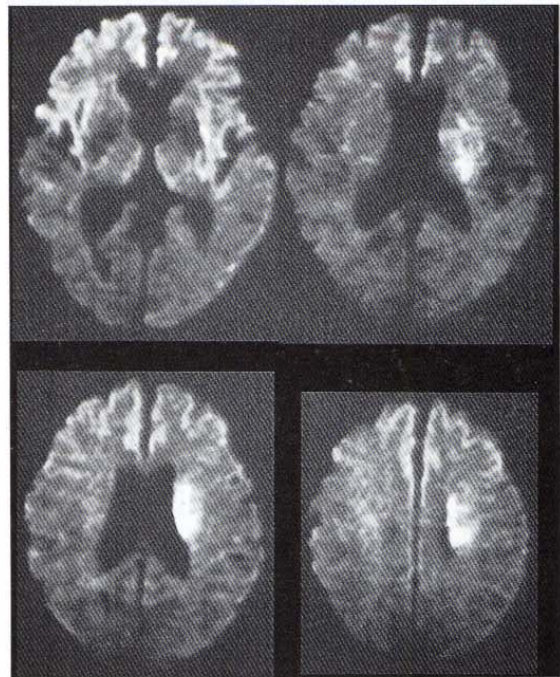


図3 症例1の入院時拡散強調MRI  
左放線冠に高信号域を認めるが、  
皮質領域には異常所見を認めない

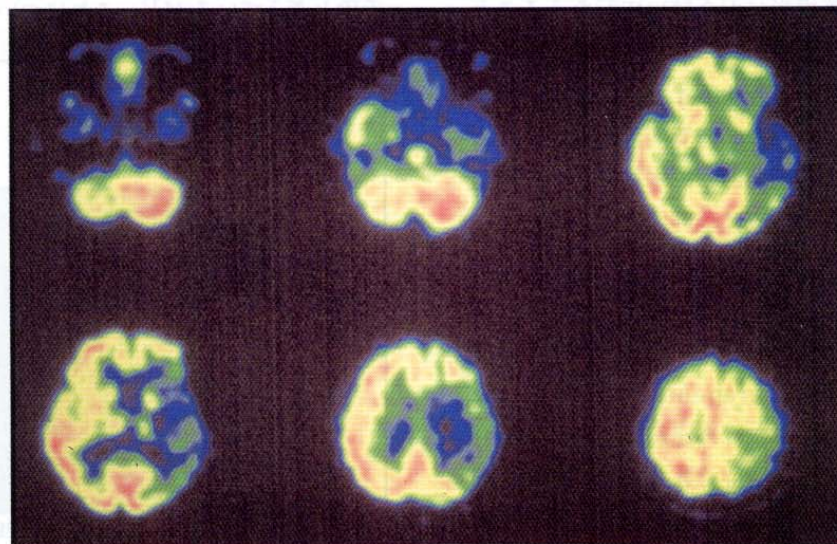


図2 症例1の入院時SPECT

70歳男性、突然の右半身麻痺、失語にて発症2時間で来院した  
入院時心房細動を認め、右上下肢とも完全麻痺で全失語を認めた  
CTにて陽性所見を認めず直ちにHM-PAO SPECTを施行した  
左中大脳動脈領域に血流低下領域を認め、血流低下域の残存血流は対側の約60%であった

テーションによる機能回復が75歳を境に有意に低下するという経験則にある。

一般に急性期血管内治療のよい適応になると考えられるのは、病態が単純でSPECTで評価しやすい内頸動脈系の塞栓症である。上述したように我々は、内頸動脈系ではSPECTで中等度の血流障害が確認されたものを適応としているが、このような基準を設けると、内頸動脈系塞栓症は残存血流が基準を下回っていることが殆どで、現実的には中大脳動脈塞栓症が治療対象となる<sup>4)</sup> (図2~7)。

一方椎骨脳底動脈系塞栓症ではSPECTの空間解像能の制約から脳幹の脳血流を評価することが困難で内頸動脈系のようにSPECT所見を治療選択に反映できない。このため椎骨脳底動脈系

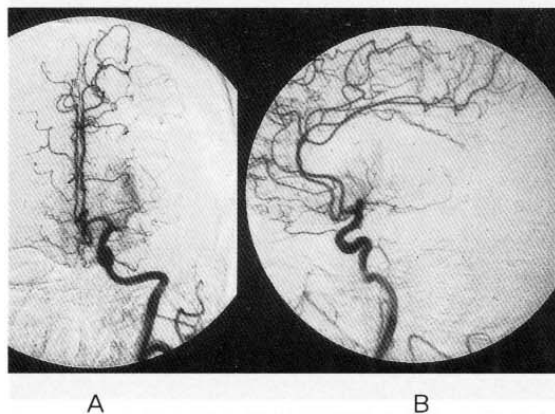


図4 症例1の治療前左内頸動脈撮影  
動脈相正面像(A)、動脈相側面像(B)  
左中大脳動脈はM1近位部にて血流が途絶している

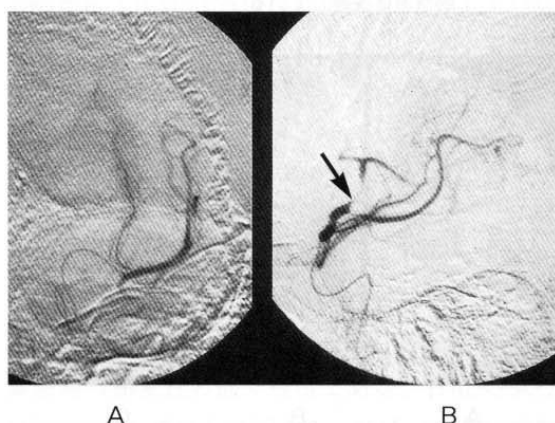


図5 症例1の治療中の超選択的左中大脳動脈撮影  
正面像(A)、側面像(B)  
カテーテル先端は血栓内にある  
カテーテル先端部付近に陰影欠損を認める(→)  
ここからtPAを440万単位注入した

では症状と血管撮影所見から適応を判断することになる。局所線溶療法を検討する対象となるものの多くは脳底動脈閉塞症であるが、脳底動脈閉塞による脳幹の全体的な血流低下による症状なのか、脳底動脈の穿通枝による症状なのかを鑑別する必要がある。一般に中等度以上の意識障害例では脳幹の全体的な血流低下が示唆されるため局所

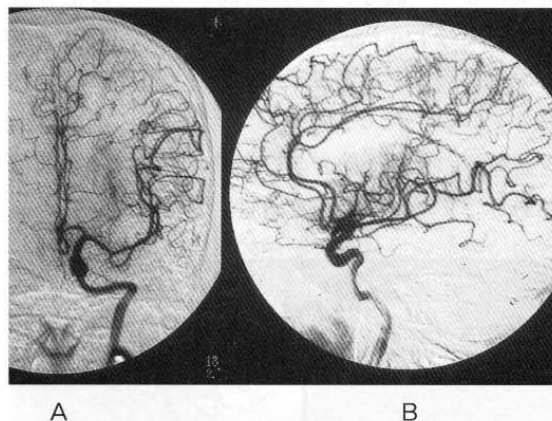


図6 症例1の治療直後の左内頸動脈撮影  
動脈相正面像(A)、動脈相側面像(B)  
発症5.5時間にてM2 upper trunkの  
一部を除いたほぼ完全な再開通が得られた  
この患者は治療直後より右麻痺がやや改善  
3日目には失語症も改善傾向となり、2週間後歩  
行器歩行にてリハビリテーション病院に転院した

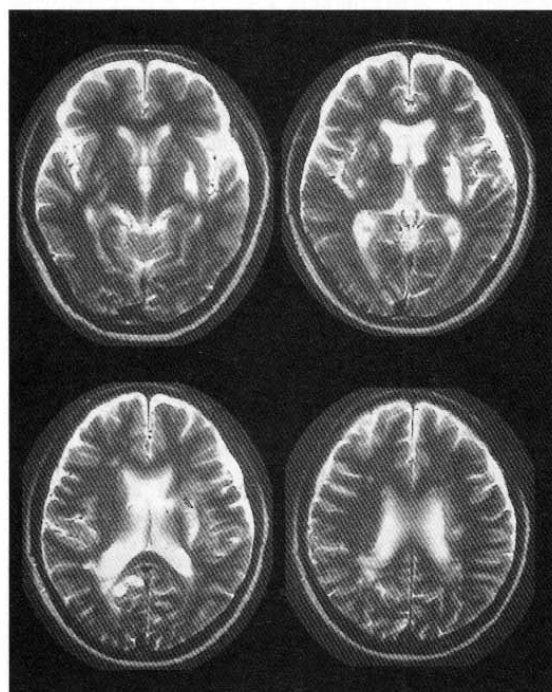
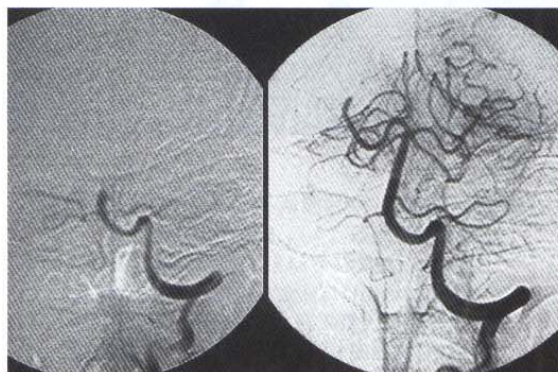


図7 症例1の治療後9日目のT2強調MRI  
図2で低集積を示した部分のうち、図3で  
高信号を呈した部分が梗塞巣に移行している

線溶療法の適応となる。ただし、昏睡などの高度意識障害例では局所線溶療法を行っても生命予後機能予後ともに悪いことが多く、適応外となる。一方、意識障害が軽度な場合は穿通枝梗塞も念頭におき、後交通動脈からの側副血行などをよく検討し、慎重に適応症例を選択すべきである。結局中等度の意識障害を示す症例が、局所線溶療法の対象となる（図8、9）。時間については椎骨脳底動脈系のTherapeutic windowは内頸動脈系よりも長いとする意見が多く、12時間が目安となる。

血栓症でも急性期の血行再建の対象となる場合がある。まず一つは頭蓋内脳主幹動脈の血栓症で



A B

図8 症例2の脳血管撮影

67歳男性、右麻痺にて発症 発症6時間にて来院  
入院時心房細動を認め、右上下肢とも不全麻痺  
CT、SPECTを施行したのち、直ちに局所線溶療法に移行した

- A：治療前の左椎骨動脈撮影正面像  
脳底動脈は近位部にて血流が途絶している  
脳底動脈先端部より tPA を480万単位注入した  
B：治療後の左椎骨動脈撮影正面像  
発症11時間にて完全再開通が得られた

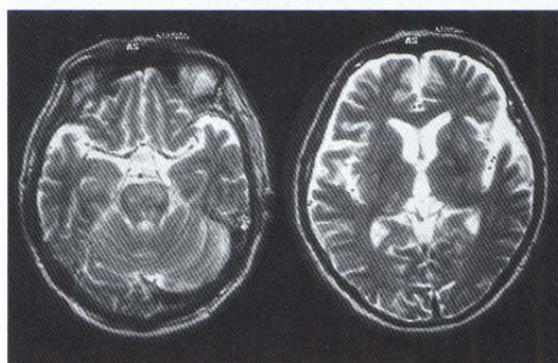


図9 症例2の治療14日目のT2強調MRI

橋と視床に小梗塞巣を認める  
治療直後より右麻痺は改善傾向で、3週間後複視を残したが独歩にて自宅退院した

ある。ただしこの場合は塞栓症に較べて側副血行が良好な場合が多いので、皮質領域の血流は保たれていて、症状は穿通枝領域の虚血によっているという場合が多い。このような中で症例は少ないが皮質領域の虚血により症状を出している場合があり、このような症例をSPECTにより検出して経皮的血管拡張術（PTA）を行うことになる。

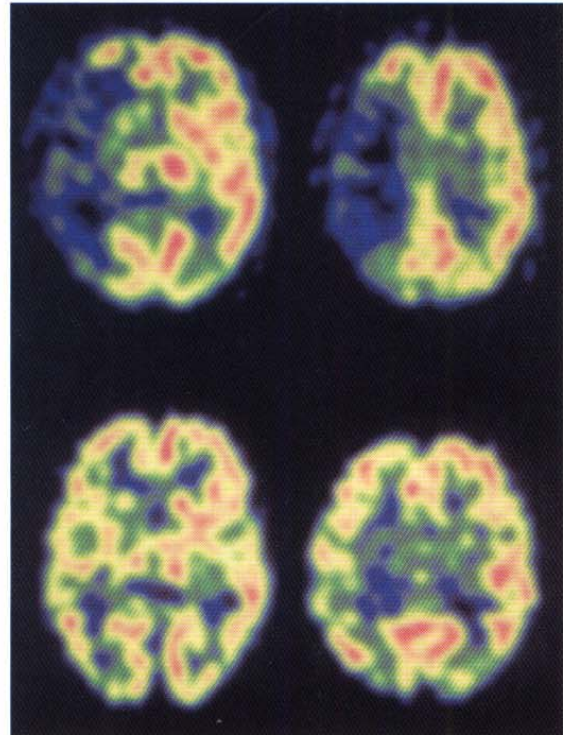
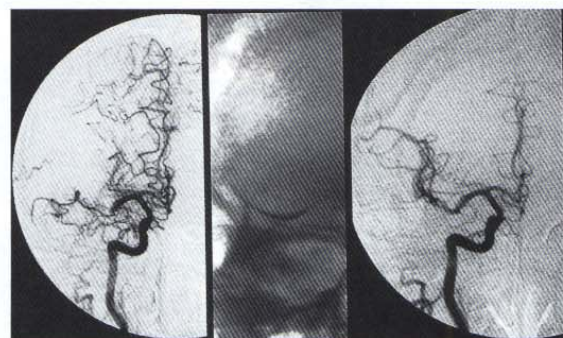


図10 症例3のSPECT

- 上段：入院時HM-PAO SPECT  
右中大脳動脈領域に血流低下領域を認める  
下段：治療10日目のIMP SPECT  
脳血流は改善している



A B C

図11 症例3の右内頸動脈撮影正面像

- A：右中大脳動脈はM1遠位部にて血流が途絶している  
B：拡張時径2.5mmのsingle lumen balloon catheterを狭窄部に誘導、5気圧にて拡張した  
C：来院2.5時間にて中大脳動脈の完全再開通が得られた

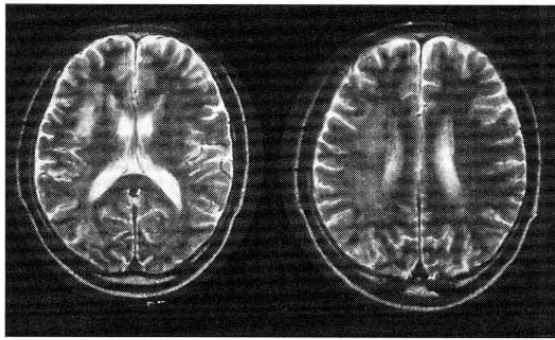


図12 症例3の治療11日目のT2強調MRI  
右大脳基底核から放線冠に淡い梗塞巣を認める

Therapeutic windowは非常に長く、10時間を超えても適応のある場合がある(図10~12)。また、頸部内頸動脈の血栓性閉塞症も急性期血行再建の対象となりえる。この場合は、Therapeutic time windowは長くない。また、治療としては、PTAが高率に再閉塞を起こすことを考慮してステントを置くことが望ましい。

### 局所線溶療法の実際

ここでは、局所線溶療法の対象となることの多い中大脳動脈塞栓症を例にして解説する。急性期虚血性脳血管障害の検査、治療の手順を図13に示す。最初に行うのはCTで、これにより出血性疾患を除外する。虚血性疾患と判断できればマニトールを主体とする脳保護物質の投与を開始しTherapeutic time windowの延長を計る。これと平行してhexamethylpropylene amine owime (HM-PAO)によるSPECTを行い脳血流を評価する。通常SPECTに要する時間は20分程度であり、この間に脳血管撮影の準備を進める。因みに当施設では、SPECT、MRI、DSAとも24時間体制でいつでも施行できるような体制を整えている。

HM-PAOはコールドキットになっているので緊急時の使用に適している。高血流領域でのunder estimateの可能性などの問題があるが緊急時の簡便性の面で有用である。HM-PAOは $^{99m}\text{Tc}$ を標識して $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAOに調製するのに20分程度の時間がかかるので他病院からの紹介であれば電話連絡を受けた時点で調製の準備を始める必要がある。ただし一度 $^{99m}\text{Tc}$ を

標識してしまうと30分以内に体内に入れねばならないので調製のtimingは難しい。この点最近実用化されたethyl cysteinat dimer (ECD)は $^{99m}\text{Tc}$ を標識してから24時間程度は使用可能なので使いやすい。しかし調製はHM-PAOよりも時間がかかるので、実際には両者を使い分けている。脳血流の評価については両者ともテクネシウム製剤なので違いはないと考えるが、比較検討は現在のところしていない。

脳血管撮影にて中大脳動脈塞栓症の診断が確定し、上述のようにSPECTにて35~70%の残存血流と判断された場合、局所線溶療法に移行する。

脳血管撮影にて中大脳動脈塞栓症の診断が確定し、上述のようにSPECTで急性期血行再建の適応ありと判断された場合、局所線溶療法に移行する。

通常の脳血管撮影に引き続き、全身ヘパリン化のもと6Fの誘導用カテーテルを内頸動脈に留置する。これを通してマイクロカテーテルを塞栓子の中から遠位まで誘導し、tissue plasminogen activator (tPA)を480万単位を上限として再開通が得られるまで使用する。来院から再開通が得られるまでに要する時間は通常2時間程度

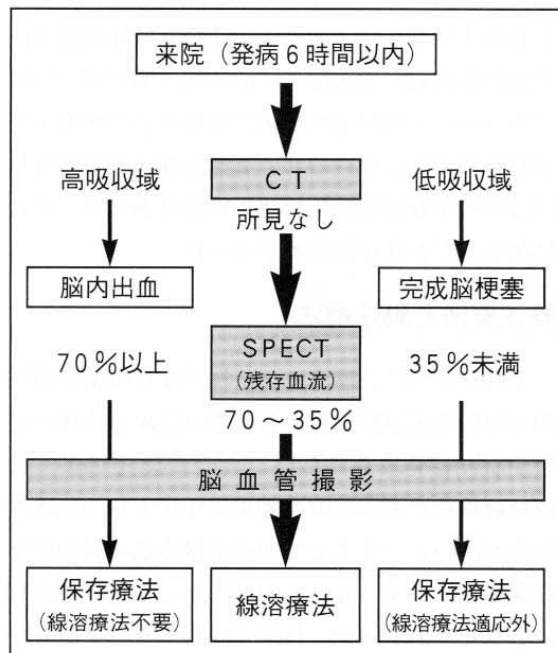


図13 急性期虚血性脳血管障害の検査、治療の手順

である。

実際の手技にあたっては、塞栓子の近位からの注入では注入した薬剤が血流のある分枝に流れてしまうので、塞栓子の中か遠位までマイクロカテーテルを誘導することが肝要である(図5)。通常この操作はさほど困難ではなく比較的容易に塞栓子を通過できる。但し血管撮影では確認できない部分でのカテーテル操作になるので、非可視部分の解剖学的構造を予め想定し、かつ慎重な操作を行う必要がある。塞栓子は通常血管分岐部に留まるので、局所線溶療法においてはより症状に関連する領域への分枝を判断して、そちらの再開通を優先させるべきである。

### 治療成績

1987年1月から1999年12月の13年間に、当院では77例の中大脳動脈塞栓症に対して、tPAによる局所線溶療法を施行した。男性54例、女性23例で平均年齢は63.5歳。何らかの再開通は73例(95%)に認め、完全再開通27例(35.1%)、半開通[灌流領域の半分以上が再開通]38例(49.4%)であった。発症から入院、脳血管撮影開始、再開通までの所要時間はそれぞれ平均で2.4時間、3.5時間、5.5時間であった。治療の24時間後にNIHSSの改善を見たものは51例(63.6%)、治療30日目のModified Rankin Scale 3以上は44例(57.1%)であった。半数以上の症例で基底核部の梗塞巣の出現をみているが、これの有無と症状改善の有無には明らかな相関関係は認められなかった。手技に関連した合併症は認めなかった。

### 静注療法と動注療法

1990年代に、静注による様々な血栓溶解療法の大規模臨床試験が行われ、1995年以降その結果が次々と発表された<sup>5) 6) 7) 8) 9)</sup>。その多くは血栓溶解剤がある程度の効果は示すものの危険性の方が高いということで血栓溶解療法の有効性を証明するには至らなかった。しかし1995年に報告されたNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study<sup>9)</sup>のtissue-type plasminogen

activator (tPA) 静注療法は、それまでの大規模臨床試験と異なりtPAの有効性を示した点でかなりのimpactであり、米国でのbrain attack キャンペーンのきっかけにもなった。このstudyの結果は発症3時間以内の虚血性脳血管障害全てにtPAの静脈内大量投与を行なったところ、容認できる範囲の合併症で、保存的療法よりも予後良好例が多かったというものである。NINDS studyはtPAの有効性を示した点で評価されるべきstudyではあるが、一方で問題点がないわけでもない。まずNINDS studyは臨床病型を確認していないので、心原性脳塞栓症、脳血栓症、ラクナ梗塞の全てが含まれている。一般的にはこの3者は1/3ずつとされているが、tPAが著効を示すのは脳塞栓症のみのはずなので、2/3の症例には不必要な投与をしている可能性がある。また、NINDS studyでは、発症3時間以上の症例は一律に切り捨てられてしまう。これはなるべくシンプルなプロトコルで誰でも実践できる治療を念頭においたstudyの性格上やむをえないことなのであろうが、米国ではこのstudyの結果をうけてtPAの静注療法がスタンダードになったかの感がある。しかし著者らは、「CTしか診断器械を持たない施設で、臨床病型の区別も省き、発症からの経過時間のみを適応基準とした場合、tPAの静脈内大量投与の有効性が証明されるのは3時間という基準になる」というのがこのstudyの正しい解釈と考える。これに対して我々の行っている局所線溶療法は、SPECT、dMRIなどを駆使して治療に確実に反応する症例を選別し、厳選された症例に対してより効果が確実な方法を行おうという考えで、静脈内大量投与と正反対の立場にあるものと思われる。おそらく我が国の多くの施設では、両者の中間的な環境にあるのが殆どだと思うので、両者の立場をよく理解し、各々の施設に合った治療戦略を立てるべきである。

我々が、静脈内投与に較べて局所動脈内投与の方が良いと考える理由は以下の2点である。

まず第一の理由はtPAの使用量を節約できることである。静脈内投与では残存血流に依存した受動的薬物供給、血液による希釈、血中の拮抗物

質による失活などの要因により投与薬剤の効率が悪い。tPAの静脈内投与では1 mg/kg程度が標準的な投与量であるがこれは動脈内投与における我々の平均的な使用量の約10倍にあたる。tPAでも用量が増加すれば全身的な出血傾向が出現し、事実静脈内大量投与の出血性合併症は動脈内投与のそれよりも高率かつ重篤である。

第二の理由は再開通率が高いことである。血管撮影に基づいた全身投与の臨床試験の結果では中大脳動脈閉塞症における再開通率は50～70%である。一方動脈内投与における大規模臨床試験は行なわれていないが種々の報告では90%程度の再開通率であり我々のシリーズでも96%の再開通率に達している。

一方動脈内投与は全身投与よりも侵襲的治療であることも事実であり、常に手技に伴う合併症を念頭におく必要がある。

## 最近の知見

近年虚血巣をいち早く検出する方法として拡散強調MRIが普及してきた。そこで我々は、局所線溶療法の前直前に拡散強調MRIを施行し、局所線溶療法によって再開通を得られた9例について、治療後のMRIを検討した。拡散強調MRI施行後平均2.4時間で再開通が得られたにも関わらず、拡散強調MRIで高信号を呈していたところはほぼ全て脳梗塞に陥っていた<sup>2)</sup>。このことから、拡散強調MRIで高信号を呈する部分は、少なくとも臨床レベルでは不可逆的損傷を来していると考えてよいものと思われる。

## まとめ

急性期心原性脳塞栓症に対する超選択的局所線溶療法について解説した。本治療は侵襲的な治療であり、適応を誤れば症状の悪化を招く危険性もあるが、的確な適応基準を設けることで、非常に有効かつ安全な運用ができることを強調したい。

また急性期脳血栓症においては、緊急の血行再建の適応になることは多いことではないが、その可能性を念頭におきSPECTをはじめとした補助検査が重要である。

## 参考文献

- 1) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54: 773～782, 1981
- 2) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T: Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurgical Review* 19: 231～236, 1996
- 3) Ezura M, Takahashi A, Shimizu H, et al.: Diffusionweighted magnetic resonance imaging as an indicator for fibrinolytic therapy in patients with acute ischemic events. *Neuroradiol* 42, 2000, in press
- 4) 江面正幸、西村真実、川岸潤、他: 中大脳動脈塞栓症に対する急性期局所線溶療法、*The Mt Fuji Workshop on CVD* 18: 2000, in press
- 5) Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al.: Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 276: 961～966, 1996
- 6) Hacke W, Kaste M, Fieschei C, et al.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274: 1017～1025, 1995
- 7) Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase,

- aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 346 : 1509 ~ 1514, 1995
- 8) The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group : Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 335 : 145 ~ 150, 1996
- 9) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1581 ~ 1587, 1995