

9. 急性脳動脈閉塞

◆推 奨

1. 適応

発症時刻が明確な虚血性脳卒中中で、発症後6時間以内に治療が可能な中大脳動脈閉塞患者に対しては、実施可能な環境においてはUKを用いた局所線溶療法が推奨される(#1-1)。(グレードB)

ただし発症時刻が明確な虚血性脳卒中中で発症後3時間以内に薬剤投与が可能な患者に対しては、rt-PA静注療法が第一選択となっていることに留意する(#1-2)。(グレードA)

その他の部位、その他の治療手技に関する有効性を評価する科学的根拠は十分ではない(#1-3)。(グレードC)

2. 術前評価

再開通療法の術前には、治療適応の評価を迅速に行う(#2)。(グレードB)

3. 手技(術中管理を含む)

適切な生体モニターと抗凝固療法の実施下に、経皮的にガイディングシステムを挿入し、適切な器材と薬剤を使用し再開通をはかる(#3)。(グレードB)

4. 術後管理と経過観察

適切な持続的生体および神経学的モニターを行う。抗血栓療法と適切な画像診断による経過観察が望ましい(#4)。(グレードC)

5. 合併症

生じうる合併症を理解し、その予防と適切な対処法を準備する(#5)。(グレードC)

◆解 説

<#1-1>

静注よりも動注による血栓溶解療法の方が、理論上、少ない薬量で有効な結果が得られると長らく考えられてきたが、比較対照試験がないまま、散発的に臨床応用されてきた。

PROACT試験¹⁾でr-proUK局所動注で再開通率が向上することが確認されたのを受けて実施されたPROACT II試験(I b)²⁾では、発症6時間以内の近位部MCA閉塞に対して、コントロール群(ヘパリン静注のみ)とヘパリン静注にr-proUKの局所動注を加えたr-proUK群を比較した。r-proUK群121例中40%、コントロール群59例中25%が90日後のmRS: 0-2 (p=0.04)、MCAの再開通率はr-proUK群66%、コントロール群18% (p<

0.001) と r-proUK 群において良好な結果を示し、死亡率は r-proUK 群 25%、コントロール群 27% と差がなかった。神経症状悪化を伴う 24 時間以内の頭蓋内出血は r-proUK 群 10%、コントロール群 2% (p=0.06) であった。限られた条件とは言え、局所動注療法に関する Class I evidence が得られたが、米国心臓学会 (AHA) 脳卒中評議会は、動注法による血栓溶解療法について、r-proUK 以外の薬剤の局所動注にそのまま適用できないこと、治療環境の確保が困難なことなどの面から、局所動注療法を推奨しなかった³⁾。なお、r-proUK は本邦でも認可されていない。

本邦においては、先行する実験的局所線溶療法の治療成績をもとに、中大脳動脈塞栓症に対するウロキナーゼを用いた局所線溶療法の有効性を科学的に証明するための臨床研究として、2001 年から MELT-Japan がスタートした。2002 年 1 月から症例登録が開始され、動注療法群・保存的治療群それぞれ 57 例を登録した時点で、2005 年 10 月に rt-PA 静注療法が本邦で認可されたため、安全委員会からの勧告により研究は中止された。目標とされた 100 例ごとの比較にはならなかったが、登録された症例での検討がなされ、primary endpoint の 90 日後の mRS : 0-2 の割合での有意差は出なかった (=0.34)。しかしながら、secondary endpoint の 90 日後の mRS : 0-1 の割合での有意差が認められた (p=0.045) (I b)⁴⁾。Stroke 誌の editorial として、r-proUK 以外の線溶剤を用いた初めての RCT の結果であること、PROACT, PROACT II と合わせたメタアナリシスで局所動注療法の有効性を蓄積するエビエンスとして貢献するというコメントが掲載された⁵⁾。

<#1-2>

NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) study

発症 3 時間以内の脳虚血発作患者に対して rt-PA 静注療法を施行したところ 3 ヶ月後の機能予後の評価で、mRS 0-1 がプラセボ群で 26%、rt-PA 群で 39% (P<0.05) であり、その有効性が証明された (I b)⁶⁾。

日本での rt-PA 認可に際し、Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) : 前向き多施設共同単一用量オープン試験が行われた。アルテプラゼは 0.6 mg/kg と NINDS study の 3 分の 2 の量が用いられた。3 ヶ月後の mRS 0-1 は 37% と、NINDS rt-PA 群と遜色のない結果が得られ、36 時間以内の症候性頭蓋内出血は 9.7% と、NINDS study のアルテプラゼ群 (17.0%) プラセボ群 (21.0%) と比較し、良好な結果であった⁷⁾。

以上 2 つの大規模試験の結果を受けて、本邦でも rt-PA 静注療法が 2005 年に認可されたため、発症後 3 時間以内に薬剤投与が可能な虚血性脳卒中患者に対しては、rt-PA 静注療法が第一選択とされている。

<#1-3>

その他の部位 (内頸動脈^{8,9)}、椎骨・脳底動脈¹⁰⁾ の閉塞、その他の条件 (バルーン^{11,12,13)}、ステント¹⁴⁾、その他の器材を用いた血栓の機械的破碎や再開通^{15,16)}、静注療法との併用^{17,18,19)}) に関しては、多くの報告があるが、症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっている。

<#2>

1. 中大脳動脈に対する局所線溶療法に関するエビデンスを示した MELT-Japan の適格基準を記載する。

MELT-Japan の適格基準

A. 選択基準

- (1) 血管撮影で急性中大脳動脈（あるいはその分枝，M1あるいはM2）閉塞が確認された患者。
- (2) 発症時刻が特定可能で発症後6時間以内に局所線溶療法を開始できる患者。
- (3) 入院直後のCTでまったく変化を認めないか，病側に軽微な初期虚血変化（島皮質，前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下やシルビウス裂の消失，レンズ核の不鮮明化）のみを認めるもの。
- (4) CT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者。
- (5) 年齢20歳以上，75歳以下。
- (6) 性別は問わない。

B. 除外基準

症候上

- (1) 虚血性脳血管障害による神経症状が極めて軽いか（National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) で4点以下）または，治療開始までに急速に症状が改善した患者。
- (2) 昏睡状態（Japan Coma Scale 100以上）にある患者。
- (3) NIHSSが23点以上の患者。
- (4) 発症時に痙攣を認めた患者。
- (5) 発症前よりmodified Rankin Scale (mRS) の3以上に相当する障害があった患者。
- (6) 非血栓性の原因による虚血性脳血管障害（脂肪塞栓，感染性心内膜炎，頸部外傷など）に起因していることが強く疑われる患者。
- (7) 診断手技あるいは他の目的の血管内治療の合併によるもの。

出血性素因，出血の危険

- (8) 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下の患者。48時間以内にヘパリンが投与されAPTTが延長（施設基準値の上限を超えるか，もしくは投与前値の1.5倍以上）している患者。ワーファリンが投与されている場合INRが1.7以上あるいは不明の患者。
- (9) 発症後すでに併用禁止薬（血栓溶解薬，オザグレール，アルガトロバン）が投与されている患者。
- (10) 30日以内に大手術，分娩，重篤な頭部外の外傷を受けた患者。消化管または尿路出血の既往がある患者。圧迫止血困難な動脈穿刺または腰椎穿刺の既往がある患者。
- (11) 3ヵ月以内に脳卒中（TIAは含まない）あるいは重篤な頭部外傷の既往がある患者。頭蓋内出血の既往がある患者。頭蓋内腫瘍のある患者。
- (12) 収縮期血圧が180mmHg以上、または拡張期血圧が100mmHg以上の患者。また、これ以下に血圧を保つために積極的な治療を要する患者。

合併症その他の問題

- (13) 造影剤に対して過敏症のある患者。
- (14) 重篤な肝・腎疾患をもつ患者。
- (15) 悪性腫瘍を合併した患者。
- (16) 授乳中かあるいは妊娠または妊娠の疑いがある患者，月経期間中の患者。
- (17) 血糖が50mg/dl以下または400mg/dl以上の患者。
- (18) 急性心筋梗塞の所見がある症例または心筋梗塞後の心膜炎の所見がある患者。
- (19) 3ヵ月間のフォローアップができないと判断された患者。

(20) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が対象として不適切と判断した患者。

C. CT除外基準

- (1) あらゆる頭蓋内出血。
- (2) 頭蓋内腫瘍。
- (3) 脳動脈瘤，脳動静脈奇形他，脳静脈血栓症の疑われる患者。

D. 血管撮影除外基準

- (1) MCA以外に閉塞を認める患者。
- (2) もやもや病，動脈解離の患者。
- (3) 動脈閉塞が確認できない患者。
- (4) 閉塞部位より中枢側に高度の動脈狭窄を認め，マイクロカテーテルが通過困難と考えられる患者。
- (5) 脳動脈瘤が認められた患者。

2. CT所見と虚血性脳卒中の予後との相関を示したASPECTS研究では，発症3時間以内の脳梗塞急性期に対しt-PA静注療法を施行した連続203例の治療直前のCTをretrospectiveに検討している。これによると，CT上のMCA領域を10の関心領域（皮質7カ所，白質3カ所）に細分化し，それぞれの領域でCTに虚血性変化があれば0点，なければ1点とする（最高10点・最低0点）ASPECTスコアと3ヵ月後のmRSとの相関をみたところ，スコア8点以上の群では有意にmRSが良好であったのに対して，7点以下の群ではmRS2点以上となったものはごくわずかで有意に成績が不良であった²⁰⁾。ASPECTスコアは簡便な方法でありながら，局所再開通療法の術前評価に有用であることが示唆されている²¹⁾。

<#3>

中大脳動脈に対する局所線溶療法に関するエビデンスを示したMELT-Japanで実施された標準的治療手技を掲載する。この中には臨床研究に特有の条件が含まれていることに留意する。

薬剤・用法・用量・手技

局所線溶療法手技については，線溶療法を基盤としつつ，簡単な血管内手技を加えることとする。

- 1) 灌流領域全体の状況が判断できる診断のための血管撮影を施行する。大腿動脈経由，6Frシースを原則として用いる。
- 2) 導入用カテーテルを導入する前に全身へパリン化を行う。投与量は5,000単位単回投与とし追加しない。
- 3) シースに適合するマイクロカテーテルを用い，先端を閉塞部位より遠位に置く。発症から6時間かつCT撮像から2時間を経過していないことを条件に次に進む（すでに規定の時間を超えている場合には局所線溶療法を行わない）。
- 4) ウロキナーゼ60万単位を生理的食塩水50mlに溶解したものを，シリンジポンプを用いて12万単位/10mlを5分間で注入する。注入終了時に導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破砕は行ってもよい。栓子の変化に従って，マイクロカテーテル先端の位置は島皮質の上まで移動させてよい。何らかの理由で上記のような選択的注入が行えない場合は，可及的に閉塞部位に近い場所から注入する。

- 5) ウロキナーゼの注入は、投与量の上限（60万単位）に達するか、注入開始1時間まで続ける。ただし、それまでの間でも以下の（A）の状況を確認できれば中止する。（B）のいずれかに該当する場合は直ちに注入を停止する。
- （A-1）症状が著しく改善した時（NIHSSが4以上改善し、かつ4以下となったとき）。具体的には、5⇒1, 6⇒1, 6⇒2, 7⇒3, 8以上⇒4などが確認できた時は中止できる。
- （A-2）完全再開通が得られた時。
- （B-1）合併症その他、患者側の理由で治療の続行が不適切な時。
- （B-2）症状の悪化があり頭蓋内出血を疑わせる時。
- 6) 手技の終了時点では、マイクロカテーテルを抜去し、導入用カテーテルから治療後の血管撮影を行う。手技終了後プロタミンによる中和は行わない。シースは少なくとも12時間は留置したままとする。

<#4>

中大脳動脈に対する局所線溶療法に関するエビデンスを示したMELT-Japanで実施された患者管理規定を掲載する。この中には臨床研究に特有の条件が含まれていることに留意する。

患者管理規定と他の治療

局所線溶療法で治療された患者は原則として、

- (1) SCU, ICUあるいはそれに準ずる施設への入院。
- (2) 出血の危険が増大する可能性があるため、すべての抗血栓療法（アスピリン、チクロピジン、ヘパリン、ワーファリン等）は登録後から24時間以内は行わない（それ以前でも療法中のヘパリンまたはフラッシュヘパリンは可）。これらの開始に際しては、24時間後のCT所見を見直し、頭蓋内出血のないことを確認する。ヘパリン投与中に際しては、APTTと血小板数は毎日モニタリングしAPTTは投与前値の2倍を超えないようコントロールする。ヘパリンのbolus投与は行わない。2週間の間は抗血栓療法を行った場合すべてを記録する。出血の危険の増大の可能性があるため、ウロキナーゼ（静注）、オザグレレルナトリウム、アルガトロパンの使用は両群とも慎重な配慮が求められる。
- (3) 頸動脈内膜剥離術、バイパス術、血栓除去術は原則的に禁止する。
- (4) 24時間後まで血圧のモニタリングは15分～2時間毎に行う。5～10分間隔で2回以上測定し、収縮期血圧が180mmHg以上、または拡張期血圧が100mmHg以上の場合、塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウムなどの静脈内投与による降圧を行う。降圧薬を静注している間は15分毎に血圧を測定し低血圧の防止に努める。
- (5) 24時間後まで意識レベルや神経症状のチェックは、15分～2時間毎に行う。
- (6) 来院時、導尿カテーテル挿入が必要と判断された症例については投与前に挿入する。療法終了後30分以内の導尿カテーテルは避ける。療法前に導尿カテーテルをあらかじめ入れている場合はそのままとする。
- (7) 症状が突然悪化した場合、
 - a. 局所線溶療法中であって頭蓋内出血が疑われた時はただちに中止する。
 - b. 神経症状の調査を行い、NIHSSを記録する。

c. 可能な限り早くCT検査を行う。

<#5>

中大脳動脈に対する局所再開通療法では、さまざまな合併症が報告されている。

- 1) 出血：MELT Japanではガイドワイヤー穿孔1例を含み、5例（9%）の出血性合併症が報告されている。PROACT IIにおける神経症候悪化を伴う24時間以内の頭蓋内出血は11例（10%）であった。
- 2) 脳浮腫：MELT Japanでは空気塞栓1例を含み、3例（5%）の合併症が報告されている。

◆ JR-NET の集積 DATA 解析結果

JR-NETには総数10,886例中634症例の血管内治療による急性期再開通療法の登録がなされた。2005年10月から我が国でもrt-PA静注を用いる血栓溶解療法が認可されたが、認可前10ヵ月（2005.1-10）で299例、認可後14ヵ月（2005.11-2006.12）で335例と、若干の登録数の減少傾向は認められたが、極端な数的変化は認められていない。rt-PA静注療法の適応範囲である3時間以内の登録例は、認可前：114/299(38.1%)、認可後：107/335(31.9%)の結果であった。

脳梗塞の術前診断の手段は、CTのみが90例（18.6%）、MRIのみが166例（34.3%）で、他の診断法との組み合わせで何らかの形でMRIが施行されたのは374例（77.4%）で、約7割の症例ではMRIが術前診断に用いられていた。脳血流測定が行われていたのは47例（9.7%）であった。

主な閉塞部位は、頸部内頸動脈29例、頭蓋内内頸動脈45例、中大脳動脈252例（M1近位部113例、M1末梢部94例、M2：58例）、脳底動脈80例であった。その他の部位は、前大脳動脈等の他の動脈や混合閉塞でいずれも少数の登録であったが、閉塞部位の登録の無いものが152例あった。

閉塞血管の登録のあった記録を基に解析すると、従来からその治療成績が不良とされた内頸動脈閉塞では、頸部・頭蓋内ともに、mRS：5-6、死亡ないしは重篤な神経症状を呈する症例が、17/29（58.6%）・21/45（46.7%）と予後不良例が半数近くに及んでいた。

PROACTやMELT Japanで対象となった中大脳動脈閉塞は全体の約40%に相当した。中大脳動脈閉塞全体の治療成績としては、mRS：0-2；97（38.4%）、mRS：5-6；68（26.9%）と、従来の報告やMELT Japanの治療成績と比較してやや劣る印象があるが、JR-NETでは治療1ヵ月後の評価を登録しており、それが影響している可能性があると思われる。中大脳動脈閉塞の再開通療法では、近位部閉塞と遠位部閉塞で、レンズ核線条体動脈領域の脳梗塞の有無による予後の違いがあるとされていたが、JR-NETでは近位部閉塞（M1 proximal）mRS：0-2；45/113（39.8%）、遠位部閉塞（M1 distal）mRS：0-2；40/94（42.6%）と有意差が認められなかった。

脳底動脈閉塞はその症状の重篤なことから急性期再開通療法の良い適応とされてきたが、本登録では80例の記録がなされた。死亡例が11/80（13.8%）、予後良好例mRS：0-2；28/80（35.0%）と、保存的治療の予後不良なことを考慮すると良好な治療結果であった。また、椎骨脳底動脈領域は発症24時間以内ならば、適応があるとされてきたが、本登録では61/80（76.3%）が6時間以内に治療開始されており、6時間以降に治療を開始

された症例との比較では、6時間以内mRS：0-2；24/80（30.0%）、死亡5例（8.2%）に対し、6時間以降はmRS：0-2；4/19（21.1%）、死亡6例（31.6%）であった。

治療結果と予後の関係が記載されたものの検討では、完全再開通が得られた162例中予後良好例mRS：0-2；90/162（55.5%）に対し、再開通が得られず不変であった群では、予後良好例mRS：0-2；10/92（0.8%）と有意な差（ $p<0.0001$ ）が認められた。この結果は中大脳動脈閉塞全体の治療成績でも同様に、完全再開通が得られた83例中予後良好例mRS：0-2；61/83（73.5%）に対し、再開通が得られず不変であった群では、予後良好例mRS：0-2；7/49（14.3%）と有意な差（ $p<0.0001$ ）が認められた。この結果は、従来言われてきた「完全再開通を得ることが、良好な治療成績を得る条件である」ことを示している。

治療の合併症は57例（9.0%）で認められ、そのうち40例（6.3%）は出血性の合併症であった。

●文 献

- 1) Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al: the PROACT Investigators: PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 29:4-11, 1998.
- 2) 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* 282:2003-2011, 1999.
- 3) Adams HP, Chair J, Adams RJ, et al: Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* 34:1056-1083, 2003.
- 4) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al: for The MELT Japan Study Group: 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* 38:2633-2639, 2007.
- 5) Saver JL: Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Ischemic Stroke: The Message of Melt. *Stroke* 38:2627-2628, 2007.
- 6) 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.
- 7) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 37:1810-1815, 2006.
- 8) Sugg RM, Malkoff MD, Noser EA, et al: Endovascular recanalization of internal carotid artery occlusion in acute ischemic stroke. *AJNR* 26:2591-2594, 2005.
- 9) Eckert B, Kucinski T, Neumaier-Probst E, et al: Local intra-arterial fibrinolysis in acute hemispheric stroke: effect of occlusion type and fibrinolytic agent on recanalization success and neurological outcome. *Cerebrovasc Dis* 15:258-263, 2003.
- 10) Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, et al: Results of a multicentre, randomized controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 20:12-17, 2005.
- 11) Suh DC, Sung KB, Cho YS, et al: Transluminal angioplasty for middle cerebral artery stenosis in patients with acute ischemic stroke. *AJNR* 20:553-558, 1999.
- 12) Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al: Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial

- thrombolysis. *Stroke* 33:2872-2876, 2002.
- 13) Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, et al: Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* 51:1319-1327, 2002.
 - 14) Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, et al: Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery* 58:458-463, 2006.
 - 15) Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al: for the MERCI and Multi MERCI Writing Committee: Thrombectomy of Intracranial Internal Carotid Occlusion Pooled Results of the MERCI and Multi MERCI Part I Trials. *Stroke* 38:1274-1280, 2007.
 - 16) Smith WS, Sung G, Starkman S, et al: for the MERCI Trial Investigators: Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke Results of the MERCI Trial. *Stroke* 36:1432-1438, 2005.
 - 17) 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* 30:2598-2605, 1999.
 - 18) Lee KY, Kim DI, Kim SH, et al: Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR* 25:1470-1475, 2004.
 - 19) The IMS II trial Investigators: The International Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 38:2127-2135 2007.
 - 20) 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* 355:1670-1674, 2000.
 - 21) Hill MD, Rowley HA, Adler F, et al: PROACT-II Investigators: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 34:1925-1931, 2003.

(担当：瓢子敏夫，杉生憲志)