

超急性期脳主幹動脈閉塞に対するrt-PA静注と局所血栓溶解併用療法の有用性と安全性

森田健一¹⁾ 反町隆俊¹⁾ 神保康志¹⁾ 伊藤 靖¹⁾
西野和彦²⁾ 佐々木修²⁾ 小池哲雄²⁾ 藤井幸彦¹⁾

Combined treatment of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial thrombolysis for ultra-acute ischemic stroke

Ken-ichi MORITA¹⁾ Takatoshi SORIMACHI¹⁾ Yasushi JINBO¹⁾ Yasushi ITO¹⁾
Kazuhiko NISHINO²⁾ Osamu SASAKI²⁾ Tetsuo KOIKE²⁾ Yukihiko FUJII¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, University of Niigata

2) Department of Neurosurgery, Niigata City General Hospital

●Abstract●

Objective: The purpose of this study was to clarify efficacy and safety of a combined therapy of intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) followed by an intra-arterial thrombolysis for acute embolic occlusion of cerebral major arteries.

Methods: From January 2008 to March 2010, 27 patients with acute major artery embolic occlusion underwent IV rt-PA, and nine patients, in whom recanalization of the affected arteries was not achieved using IV rt-PA, underwent the combined therapy of IV rt-PA and intra-arterial thrombolysis.

Results: Of the 27 patients treated with IV rt-PA, four patients (15%) showed favorable clinical outcomes 3 months after the treatment. On the other hand, in five of the nine patients treated with the combined therapy (55%), both successful recanalization immediately after the treatment and favorable outcomes at 3 months were obtained. No permanent deficits caused by the combined therapy were observed in the present series.

Conclusion: The combined therapy of IV rt-PA followed by intra-arterial thrombolysis is effective and safe for patients in whom recanalization of the occluded arteries is not achieved immediately after IV rt-PA therapy.

●Key Words●

combined treatment, intra-arterial thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator, ultra-acute ischemic stroke

1) 新潟大学脳研究所 脳神経外科

2) 新潟市民病院 脳神経外科

<連絡先: 森田健一 〒951-8585 新潟県新潟市中央区旭町1-757 E-mail: kmt@bri.niigata-u.ac.jp>

(Received August 11, 2010 : Accepted August 29, 2010)

緒言

現在、本邦では発症3時間以内の脳梗塞患者にはrt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) 静注療法を第一選択とすることが推奨されている。rt-PA静注療法の経験症例が増えるに従い、従来の局所血栓溶解療法により再開通し良好な転帰を得られたと思われる、脳塞栓による脳主幹動脈閉塞症の患者に対し、rt-PA静注療法を行っても有効例が少ないことがわかってきた。そこで、我々は2009年4月からrt-PA静注療法が無効であった塞栓性の主幹動脈閉塞症の患者に対し、局所血栓溶解療法の併用を臨床研究として計画し行うこととした。

本研究の目的は、塞栓症による脳主幹動脈閉塞症例の予後を改善するためrt-PA静注療法と局所血栓溶解療法の併用を行い、その有効性と安全性を明らかにすることである。そのために併用療法を受けた患者の転帰と、それ以前に我々が行ってきた主幹動脈閉塞症に対するrt-PA静注単独療法の患者の転帰とを比較した。さらに併用療法により発生した合併症を検討した。

対象と方法

1. 対象

2008年1月から2010年3月までに発症3時間以内に搬入された脳梗塞患者を対象とした。Inclusion criteriaは、

年齢80歳以下、発症時刻が明確、麻痺側をみない眼球運動障害があり重症の片麻痺の場合、または重症の四肢麻痺のある例、magnetic resonance angiography (MRA) で塞栓症によると思われる脳主幹動脈閉塞を確認した例とした。脳主幹動脈閉塞は内頸動脈、中大脳動脈のM1、M2 proximal、脳底動脈の閉塞とした。Exclusion criteriaは、症状改善の著しい例、頭蓋内出血の既往、3ヵ月以内の脳梗塞や頭部脊髄外傷や手術、3週間以内の消化管・尿路出血、2週間以内の大手術や重篤な外傷、rt-PAの過敏症のある患者、発症前に日常生活が自立していない症例とした。臨床所見としてけいれん、出血の合併（頭蓋内と他臓器）、頭蓋内腫瘍、脳動脈瘤、脳動静脈奇形が明らかな症例、降圧後も収縮期血圧185mmHg以上の症例も除外した。血液所見の除外項目は血糖50mg/dl以下または400mg/dl以上、血小板数約100,000/mm³以下、PT-INR 1.7以上、APTT正常の1.5倍以上とした。画像検査は全例でcomputed tomography (CT)、magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging (MRI/DWI) とMRAを行った。CT所見で広範な早期虚血性変化（中大脳動脈領域の1/3以上のearly CT signs）、MRI/DWI所見で中大脳動脈領域の1/3以上の高信号のある例は除外した。治療のprotocolは院内倫理委員会の承認を得た（院内倫理委員会、課題名：超急性期脳主幹動脈閉塞症に対するrt-PA静注と血管内治療併用による臨床研究の実施計画、平成21年3月21日承認、承認番号20-10）。また、治療前に患者の家族からinformed consentを得た。

2. rt-PA静注療法

アルテプラザーゼ0.6mg/kg（最大60mg）（協和発酵工業株式会社、東京）を希釈液（アルテプラザーゼ600万国際単位につき日局注射用水10ml）で溶解し、10%をボラスに静脈内投与し、残りを1時間で静注した。

3. rt-PA静注と局所血栓溶解併用療法

2009年4月からrt-PA静注と局所血栓溶解療法の併用を開始した。大腿動脈に6Fr sheathを前壁穿刺法にて挿入、挿入部止血を確認後、rt-PA（アルテプラザーゼ0.6mg/kg、最大60mg）の10%をボラスに静脈内に投与し、残りを1時間で静注するように開始した。同時に手技中の血栓形成予防目的に全例にヘパリン2,000単位を静注し、血管造影で頭蓋内の内頸動脈あるいは中大脳動脈M1、M2近位部、脳底動脈の塞栓によると思われる閉塞を確認した。併用療法群全例、脳血栓症ではなく脳塞栓症と判断した。治療開始から1時間でrt-PA単独

療法と同等量を体内に投与するために、rt-PA静注開始後30分で再開通が得られなかった場合はrt-PA静注療法を中止し血管内治療を開始した。マイクロカテーテルを血栓の遠位端に進めて造影し閉塞の遠位端を確認した。rt-PA 4mgを生理食塩水10mlに溶解し、手動的に30分間で3～5回の局所動脈内投与を行った。開通しないときは、M2近位部まではガイドワイヤーとマイクロカテーテルで機械的血栓破碎術を追加した。さらに再開通が得られなかった場合はバルーンカテーテル（Gateway, Boston Scientific, Natick, MA, USA）2mm×9mmを使用し再開通を試みた。M3以降の閉塞になった時（脳底動脈の時はP2）、造影剤のextravasationを認めた時、発症から6時間以上経過した時は手技を中止とした。

4. 評価方法

入院時、第一病日の神経学的所見をNational Institute of Health stroke scale (NIHSS) を用いて評価した。また、3ヵ月後の状態をmodified Rankin Scale (mRS) で評価した。rt-PA静注単独療法における血管閉塞をMRAで評価した。併用療法では術直前と術直後の閉塞血管を血管造影で評価し、術後の再開通についてはThrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow gradeで表した。TIMI flow gradeは以下のとおりである。

TIMI 0 : no recanalization

TIMI 1 : patial recanalization <50% in the affected territory

TIMI 2 : patial recanalization 50% over in the affected territory

TIMI 3 : complete recanalization

術直後のCTで手技に伴う出血性の合併症の評価を行った。

5. 統計学的解析

rt-PA静注単独療法群とrt-PA静注と局所血栓溶解併用療法群の比較には、Studentのt検定とFisherの正確確率検定で統計学的解析を行った。数値はmean±SDを用いて表した。

結果

2008年1月から2010年3月までに入院した対象患者は36人であった。2008年1月から2009年3月までの連続27例はrt-PA静注単独療法を施行した。2009年4月から2010年3月までの連続9例は全例がrt-PA静注単独では再開通せず、rt-PA静注と局所血栓溶解療法の併用療法を行った。

Table 1 Outcome of patients treated with intravenous rt-PA treatment

Occlusion site	Number of cases	Age mean \pm SD	NIHSS at admission mean \pm SD	NIHSS at Day 1 mean \pm SD	mRS at 3 months mean \pm SD
ICA	9	69 \pm 8.7	20.6 \pm 8.7	21.6 \pm 9.6	5.1 \pm 1.2
MCA	12	76.8 \pm 11.3	16.3 \pm 5.0	13.4 \pm 9.8	3.7 \pm 2.3
BA	6	65.4 \pm 14.4	24.4 \pm 12.3	24.1 \pm 12.8	5.0 \pm 1.2

BA : basilar artery, ICA : internal carotid artery, MCA : middle cerebral artery,
mRS : modified Rankin Scale, NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

Table 2 Characteristics of patients treated with combined therapy

Case No.	Age/Sex	Occlusion site	NIHSS at admission	TIMI	NIHSS at Day 1	mRS at 3 months
1	69 M	ICA	21	2	11	1
2	76 F	MCA (M1)	24	1	25	6
3	75 M	MCA (M1)	13	3	4	2
4	71 M	MCA (M1)	21	2	18	3
5	53 M	MCA (M1)	17	1	9	3
6	58 M	MCA (M1)	18	3	2	1
7	73 M	MCA (M2)	20	1	12	1
8	78 M	MCA (M2)	10	2	4	1
9	77 F	BA	27	3	16	4

BA : basilar artery, ICA : internal carotid artery, MCA : middle cerebral artery, mRS : modified Rankin Scale,
NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale, TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction grade

rt-PA静注単独療法を行った27例をTable 1に示す。内頸動脈閉塞例は9例で、中大脳動脈 (M1, M2 proximal) 閉塞例は12例、脳底動脈閉塞例は6例であった。術前と比べ第一病日のNIHSSが4以上改善した症例は7例で、内訳は中大脳動脈閉塞6例、脳底動脈閉塞1例であった。3ヵ月後転帰良好 (mRS 0-2) となった症例は、術翌日にNIHSSが4以上改善した中大脳動脈閉塞6例のうち4例 (全体の14.8%) だけであった。

rt-PA静注と局所血栓溶解併用療法を行った症例の一覧をTable 2に示す。内頸動脈閉塞1例、中大脳動脈 (M1, M2 proximal) 閉塞7例、脳底動脈閉塞1例であった。平均年齢は70歳、入院時平均NIHSSは19.0 \pm 5.2であった。術直後の平均TIMI gradeは2 \pm 0.9、第一病日のNIHSSは11.2 \pm 7.5、3ヵ月後のmRSは2.4 \pm 1.7であった。3ヵ月後に転帰良好 (mRS 0-2) となった症例は5例 (55%) で、内訳は内頸動脈閉塞1例と中大脳動脈閉塞4例であった。9例全例にて用手的局所rt-PA動脈内投与では再開通は得られず、機械的血栓破砕術を追加した。さらに十分な再開通の得られなかった内頸動脈閉塞1例と中大脳動脈閉塞1例の2例はバルーンカテーテ

ルを使用して再開通が得られた。手技による合併症は9例中2例 (22%) にみられ、rt-PA静注後の大腿動脈穿刺による穿刺部皮下出血、マイクロカテーテルのperforationによるsylvian hematomaであった。これらの合併症による永続的な症状の悪化はみられなかった。

Table 3はrt-PA静注単独療法群と併用療法群の比較である。両群間で、年齢、男女、入院時NIHSSに有意差はなかった。治療後第一病日のNIHSSは併用療法群が静注療法群に比べ有意に低値であった (P<0.05)。また、3ヵ月後のmRSも併用療法群が静注単独群に比べて有意に良好であった (P<0.05)。

考 察

脳塞栓症による脳主幹動脈閉塞に対して、本邦での使用量である0.6mg/kgでのrt-PA静注療法と、rt-PA静注と局所血栓溶解併用療法を比較、検討した報告は今までにない。今回の検討では、主幹動脈閉塞症に対するrt-PA静注と局所血栓溶解の併用療法はrt-PA静注単独療法に比べ有意に転帰が良好であった。しかし、併用療法群の9例中では予後不良因子と考えられる内頸動脈と脳

Table 3 Comparison of clinical variants between a intravenous rt-PA group and a combined therapy group

	IV rt-PA	Convined	P value
Male/Female	18/9	7/2	0.69
Age mean \pm SD	59 \pm 11.3	70 \pm 8.8	0.56
Time from onset to therapy (min.) mean \pm SD	130.9 \pm 29.7	121.9 \pm 41.6	0.55
NIHSS at admission mean \pm SD	20.8 \pm 8.6*	19.0 \pm 5.2	0.47
NIHSS at Day 1 mean \pm SD	19.0 \pm 11.5	11.2 \pm 7.5	<u>0.029</u>
mRS at 3 months mean \pm SD	4.37 \pm 1.90	2.4 \pm 1.7	<u>0.013</u>
Symptomatic ICH*	3 (11%)	0 (0%)	0.56
Asymptomatic ICH	0 (0%)	1 (11%)	0.25
Mortality (3 months)	7 (26%)	1 (11%)	0.65

Underlines indicate statistical significance

*ICH : intracerebral hemorrhage, mRS : modified Rankin Scale,

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale, TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction grade

底動脈の閉塞症例がわずか2例(22%)しかないことが、NIHSSおよびmRSの良い結果につながっていると思われる。

脳主幹動脈(内頸動脈, 中大脳動脈近位部, 脳底動脈など)の塞栓性閉塞による脳梗塞は死亡率も高く, 救命できても重篤な障害が残ることが多い。一方, 脳主幹動脈閉塞超急性期に血行再建にて動脈再開通が得られると症状の改善が期待できる。2010年7月現在, 本邦で用いられている血行再建はrt-PAを用いた静注療法と, 血管内治療での機械的破砕を含んだ局所血栓溶解療法(局所線溶療法)がある。

1. 脳主幹動脈閉塞に対するrt-PA静注療法

rt-PA静注療法は脳主幹動脈以外の閉塞では有効なことも多いが, 主幹動脈閉塞症例では急性期に開通することが少なく, 再開通しない場合患者の予後改善が期待できないことがわかってきた^{1,2,6)}。今回の我々の主幹動脈閉塞に対するrt-PA静注療法では3ヵ月後に転帰良好(mRS 0-2)となった症例は4例(14.8%)で, すべて中大脳動脈閉塞であり, 症候性の頭蓋内出血は3例(11.0%)にみられ, 死亡は7例(26%)であった。

Agarwalらは中大脳動脈閉塞に対してのrt-PA静注療法での転帰良好群(mRS 0-1)は13%(15例中2例)と報告しており¹⁾, Mattleらは3ヵ月後の転帰良好群(mRS 0-2)23%と報告している⁷⁾。また, Derexらはrt-PA静注療法での主幹動脈閉塞症に対する再開通率を

MRAで評価し, 内頸動脈閉塞では33%(12例中4例), 中大脳動脈近位部閉塞では63%(19例中12例), 2ヵ月後の転帰良好群(mRS 0-2)は内頸動脈閉塞では17%(12例中2例), 中大脳動脈近位部閉塞では53%(19例中10例)と報告している²⁾。急性期主幹動脈閉塞に対するrt-PA静注療法での予後良好例は, 従来の報告からは15~50%程度と考えられる。しかし, 従来の報告には脳血栓症と脳塞栓症が含まれており, 今回の研究の結果から, 脳塞栓の場合は10~20%程度と考えられる。

2. 主幹動脈閉塞に対する局所血栓溶解療法の成績

発症6時間以内の脳主幹動脈閉塞症に対して, 血管内治療による局所血栓溶解療法を行い再開通すると転帰が良好になることが報告されている^{7,8,10,11,13,14)}。MELT Japan studyでは中大脳動脈閉塞に対してウロキナーゼを使用して局所血栓溶解療法を行った57例の患者で3ヵ月後の転帰良好群(mRS 0-1)は42.1%であり, 保存的加療を行ったcontrol群の22.8%と比べ有意差があったと報告している⁸⁾。また, Mattleらは中大脳動脈閉塞患者で, 動注血栓溶解群は3ヵ月後の転帰良好群mRS 0-2は53%(55例中29例), 静注療法群は23%(57例中13例)であり, 動注血栓溶解群で有意に転帰が良かったと報告している⁷⁾。一方, 内頸動脈閉塞に対しては動注局所療法群が有効であるという報告もあるが¹³⁾, 無効であるという報告も多い^{10,11)}。

3. 主幹動脈閉塞に対するrt-PA静注と局所血栓溶解併用療法

現在、本邦では発症3時間以内の脳梗塞に対してはrt-PA静注療法が推奨されている。しかし、脳主幹動脈閉塞に対してはrt-PA静注療法の限界が指摘されておりrt-PA静注療法と血管内治療との併用療法が試みられるようになってきている^{3,4,5,9,12,15}。今回の我々の研究では50%以上の再開通が67%に認められ、3ヵ月後の予後良好群(mRS 0-2)は55%であった。また、合併症として無症候性頭蓋内出血が11%にみられたが、これによる永続的障害はなかった。

併用療法についての研究では併用療法が有効であったという報告が多い^{4,5,9,12,15}。Shaltoniらは急性期主幹動脈閉塞69例(中大脳動脈閉塞50例,内頸動脈閉塞18例,脳底動脈閉塞1例)に対して再開通率72.5%,転帰良好群は55%,合併症として症候性頭蓋内出血は5.8%,死亡率4.3%と報告している¹²。また、杉浦らは中大脳動脈閉塞に対してrt-PA静注療法と血管内治療との併用療法を行い再開通率88%(16例中14例),3ヵ月後の転帰良好群(mRS 0-1)が63%(16例中10例)と報告¹⁵。Kimらは中大脳動脈近位部閉塞に対して3ヵ月後の転帰良好群が40%(10例中4例)ある一方、症候性頭蓋内出血で死亡した症例が20%(10例中2例)あったと報告している⁴。我々の今回の結果を含めて文献上の報告を検討すると、急性期主幹動脈閉塞症に対するrt-PA静注療法と血管内治療との併用療法の再開通率は70~80%程度であり、3ヵ月後の予後良好群は40~60%程度と考えられた。また、頭蓋内出血は5.8~20%にみられているが死亡率を上げることはないと思われた。

結 論

rt-PA静注療法が無効であった塞栓性の主幹動脈閉塞患者に対し、局所血栓溶解療法の併用療法を行った。今回の検討では、併用療法はrt-PA静注単独療法より安全かつ神経学的予後を改善できる可能性が示された。また併用療法による重篤な障害を残すような合併症はなかった。併用療法は、rt-PA静注療法単独では無効であった脳主幹動脈閉塞症例の予後を改善できる可能性が高いと考えられる。今後は、本邦でも血栓摘出のためのdeviceが使用可能になる見込みである。このような新しいdeviceを用いた併用療法も考慮に入れて症例を重ね、さらなる検討を行う予定である。

文 献

- 1) Agarwal P, Kumar S, Hariharan S, et al: Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 17:182-190, 2004.
- 2) Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al: Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke. *Neuroradiology* 46:883-887, 2004.
- 3) IMS Study Investigators: Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35:904-911, 2004.
- 4) Kim DJ, Kim DI, Kim SH, et al: Rescue localized intra-arterial thrombolysis for hyperacute MCA ischemic stroke patients after early non-responsive intravenous tissue plasminogen activator therapy. *Neuroradiology* 47:616-621, 2005.
- 5) 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.
- 6) Lee KY, Han SW, Kim SH, et al: Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre-and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 38:192-193, 2007.
- 7) Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, et al: Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 39:379-383, 2008.
- 8) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al: 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.
- 9) Perren F, Loulidi J, Graves R, et al: Combined IV-intra-arterial thrombolysis: a color-coded duplex pilot study. *Neurology* 25:324-326, 2006.
- 10) Sasaki O, Takeuchi S, Koike T, et al: Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: intravenous, intracarotid, and intra-arterial local approaches. *Neurosurgery* 36:246-252, 1995.
- 11) 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.
- 12) Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, et al: Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 38:80-84, 2007.
- 13) Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, et al: Recanalization

- by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory. AJNR 25:1391-1402, 2004.
- 14) Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, et al: Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization. J Neurosurg 102:870-878, 2005.
- 15) Sugiura S, Iwaisako K, Toyota S, et al: Simultaneous treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator and endovascular therapy for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. AJNR 29:1061-1066, 2008.

JNET 4:78-83, 2010

要 旨

【目的】 脳主幹動脈閉塞症例の予後を改善するため、rt-PA静注療法と血管内治療併用による血行再建術の有効性と安全性を明らかにする。**【方法】** 2008年1月から2010年3月までの間に、脳主幹動脈の急性閉塞に対してrt-PA静注単独で治療した患者27例とrt-PA静注と局所血栓溶解併用療法を行った患者9例の検討を行った。**【結果】** rt-PA静注単独群では3ヵ月後の転帰良好modified Rankin Scale (mRS) 0-2となったのは中大脳動脈閉塞の27例中4例(15%)であった。併用療法群ではmRS 0-2は9例中5例(55%)であった。併用療法群は静注単独群に比べ術翌日のNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)、3ヵ月後のmRSとも有意に低値であった ($P<0.05$)。また手技による合併症は9例中2例(22%)であったが永続的な障害はみられなかった。**【結論】** rt-PA静注と局所血栓溶解併用療法は主幹動脈閉塞症に対し有効であり、比較的安全に行える治療であると考えられた。