

論文種別：症例報告

タイトル：補助人工心臓装着中の小児患者の脳塞栓症に対して血栓回収療法が奏功した一例

Successful clot retrieval therapy of cerebral embolism in a pediatric patient with ventricular assist device: a case report

著者名：村田貴弘¹，小山淳一¹，木村和広²，花岡吉亀¹，中村卓也¹，千葉晃裕¹，長島久¹，本郷一博¹

Takahiro Murata, Jun-ichi Koyama, Kazuhiro Kimura, Yoshiki Hanaoka, Takuya Nakamura, Akihiro Chiba, Hisashi Nagashima, Kazuhiro Hongo

所属施設名：1. 信州大学医学部脳神経外科，2. 信州大学医学部循環器科

1. Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

2. Department of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine

連絡著者：村田貴弘

連絡先：信州大学医学部脳神経外科 〒390-8621 松本市旭 3-1-1,

TEL0263-37-2690 , FAX0263-37-0480 , email:

tmurata@shinshu-u.ac.jp

key words: acute clot retrieval therapy, mechanical thrombectomy, cerebral embolism, pediatric patient, ventricular assist device

本論文を，日本脳神経血管内治療学会機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり，筆頭著者，共著者によって，国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します．

和文要旨

Objective: 補助人工心臓 (ventricular assist device: VAD) 装着中の小児患者に合併した脳塞栓症に対して血栓回収療法が奏功した 1 例を経験したので報告する。

Case Presentations: 症例は 15 歳男児。拡張型心筋症に伴う重症心不全症に対して心臓移植までのブリッジとして植込型左心 VAD が装着されたが、約 8 ヶ月後に突然の右片麻痺と構音障害を発症した。頭部 CT で左中大脳動脈に hyperdense MCA sign を認め、脳血管撮影で左中大脳動脈 M1 部遠位の閉塞を認めたため、ステント型血栓回収機器による機械的血栓回収術を行った。完全再開通が得られ、症状は急速に改善し消失した。

Conclusion: VAD 装着中に合併した小児脳塞栓症に対しても血栓回収療法は有用であると考えられた。

緒言

補助人工心臓 (ventricular assist device: VAD) は、心臓のポンプ機能を補う一部または完全体内植込型の器具で、末期重症心不全患者に対する補助的治療として、近年急速に普及している(1,2)。特に、本邦においても、急性重症心不全に対する一時使用に加え、心臓移植待機症例における「移植までの橋渡し (bridge to transplantation: BTT)」として使用され、改正臓器移植法の施行とともに VAD が装着された小児の心臓移植待機患者の増加が見込まれる。VAD 装着患者における慢性期合併症として脳塞栓症が多いことが知られているが、急性期血行再建術の報告は少ない(3-6)。

今回我々は、植込型左心 VAD 装着中の小児患者に発症した左中大脳動脈 (middle cerebral artery: MCA) 閉塞に対して血栓回収療法を行い、奏功した一例を経験したので、考察を加え報告する。

症例呈示

症例：15歳，男児，右手利き，身長 183 cm，体重 56 kg

主訴：右片麻痺，構音障害

既往歴：拡張型心筋症に伴う重症心不全症のため，約 8ヶ月前に心臓移植のレシピエントとして登録されるとともに，BTTとして当院心臓血管外科で植込型左心 VAD (HeartMate II, Thoratec, Pleasanton, CA, USA)の植込術が施行された。その後，当院循環器内科の VAD 外来でワルファリン(3.25 mg/日)及びアスピリン(100 mg/日)による抗血栓療法が行われ，プロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin-international normalized ratio: PT-INR) で 2.0-2.5 を目標に投薬調整されていた。

現病歴：午前 1 時頃に自宅で頭痛を自覚した後に右片麻痺と構音障害が出現し，午前 2 時 18 分に当院へ救急搬送された。

入院時所見：意識は Glasgow Coma Scale (GCS)で 14 点，失語症は認めなかったが構音障害と重度の右片麻痺を認め，National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) は 11 点であった。来院時の凝固機能検査にて，PT-INR 値は 2.31 であった。

神経放射線学的所見：頭部 CT で左 MCA 水平 (M1) 部に hyperdense MCA sign を認めたが (Fig.1)，脳実質に明らかな早期虚血性変化は認めず，Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)は

10点であった。急性期脳塞栓症を疑い、抗血栓療法中で遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクチベーター (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) 製剤 (alteplase) の静脈内投与療法の適応外であるため、緊急で脳血管撮影を行った。右大腿動脈は心不全治療時の大動脈内バルーンパンピング抜去後に発生した仮性動脈瘤に対して手術加療されていたため、発症から3時間後の午前4時に局所麻酔下で左大腿動脈の穿刺を行った。VADは連続流型であったが、比較的良好な自己拍動を左大腿動脈に触診でき、穿刺は容易であった。脳血管撮影では左MCAのM1部遠位に不完全閉塞を認め (Fig.2)、描出が遅延するものの末梢への順行性血流を認めた。VADに由来する急性期脳塞栓症と診断し、血栓回収療法を行うこととした。

脳血管内治療: 8Fr OPTIMO balloon guide catheter (Tokai Medical Products Inc. Kasugai, Aichi, Japan)を左内頸動脈に留置し、マイクロカテーテル (Trevor Pro18, Stryker, Kalamazoo, MI, USA)を左M2上行枝に誘導し、ステント型血栓回収機器 Trevor ProVue 4 x 20 mm (Stryker)を血栓部に展開した。5分待機後もX線透視上ステントの拡張が不十分である印象があり、バルーン付きガイディングカテーテルによる近位閉塞と60 mlシリンジによる吸引を行いながら回収を行ったが、僅かな血栓の回収に留まった。脳血管撮影においても明らかな改善を認めず、VAD内で長期的に形成された固い血栓による閉塞である可能性が推測された。そこで、マイクロカテーテルをMarksman (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)に変更して左M2上行枝に誘導し、Solitaire FR 6 x 30 mm (Medtronic)を血栓部

に展開した。5分後に同様の手技で Solitaire FR を回収すると、ステント内に回収された血栓を認めた。脳血管撮影（発症から3時間45分、穿刺から45分）で左 MCA の完全再開通と M1 部遠位からの lateral lenticulostriate artery の描出を認め（Fig.2）、末梢の描出遅延も消失した。遠位塞栓のないことを確認し、治療終了した。回収された血栓は黒色で固く、典型的なフィブリン血栓と思われた（Fig.3）。血栓回収療法直後の CT では、新規脳梗塞や出血性変化、造影剤の漏出などの所見は認めなかった。症状は再開通が得られた直後から急速に改善し、1時間後には完全に消失した。術後は、PT-INR 値で 2.5-3.0 を目標としてワルファリンの増量を行った。1週間後に施行した CT でも脳梗塞や出血性脳梗塞などの出現を認めず、modified Rankin Scale 0 で自宅に独歩退院となった。

考察

植込型左心 VAD 装着中の小児患者に生じた脳塞栓症に対し、血栓回収療法を施行し、良好な結果が得られた。近年の著しい技術的進歩により、VAD は長期耐久性の向上及び小型化を遂げ、その治療成績は向上しつつある。現在、一時的な心機能補助を目的とする体外設置型と在宅治療可能な植込型の VAD が使い分けられており、欧米では植込型 VAD が、重症心不全患者に対する BTT 及び長期在宅治療（destination therapy: DT）のための標準的治療として使用され、急速に普及している(1,2)。一方、本邦においては植込型 VAD の適応が現時点では心臓移植待機症例に限られており、BTT として使用されているが、改正臓器移植法の施行とともに脳死後の臓器移植件

数が増加傾向にあり(7)、今後は在宅または社会生活を送る植込型 VAD 装着患者の増加が見込まれている。しかし現在欧米で広く使用されている植込型連続流型 VAD の成人における 1 年及び 2 年生存率はそれぞれ 80%、70%であり、死因としては脳卒中、多臓器不全、感染症が多いと報告されている(2)。特に脳卒中は、VAD 装着患者の 20%程度に合併し(8)、虚血性脳血管障害は全身循環内に人工物を設置する VAD の宿命であるとともに、抗血栓療法に伴う脳出血も来し得る。VAD に伴う脳卒中においては、虚血性脳血管障害が脳出血の 2-6 倍の発生頻度と推測されており(8)、VAD 装着患者の血栓塞栓性合併症の予防には、ワルファリンによる抗凝固療法とアスピリンによる抗血小板療法の併用が一般的に行われている。抗凝固療法の至適 PT-INR 値は各デバイスによって若干異なるが、本症例に使用されていたデバイスにおいては PT-INR 値 1.5-2.0 が目標とされていた(1)。しかしながら、凝固線溶系及び抗凝固薬に対する反応が小児では成人と異なるため、小児 VAD 装着症例における適切な抗凝固療法については未だに定まった見解は得られていない。本症例においては、体格は成人男性と変わりがないものの、小児例であるために 2.0-2.5 と高めの PT-INR 値を目標にワルファリンの調節が行われていたが、目標数値内にも関わらず脳塞栓症を発症している。近年報告された VAD 装着中の小児患者における脳卒中は 29%と高率であり(9)、個々の症例に対応した適切な抗凝固療法が求められるとされている。

小児の虚血性脳血管障害は 10 万人あたり 1.2-13.0 人であるが(10)、その原因は様々であり、閉塞血管や凝固線溶系の状況も年齢

等の条件によって異なるため、小児脳梗塞において確立された治療指針は現時点では作られていない。超急性期の脳虚血に対する rt-PA 静脈内投与による血栓溶解療法が成人では強く推奨されているが、小児における有効性は不明であり、International Pediatric Stroke Study では成人ほど良好な有効性を示さない結果であった(11)。ステント型血栓回収機器などを使用した超急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収術も、幾つかの臨床研究の結果から 18 歳以上の成人に対して推奨されているが(12)、小児においては幾つかの症例報告があるに過ぎない(13,14)。VAD に起因する脳塞栓症においては、本症例と同様に抗凝固療法による PT-INR 値の延長のために rt-PA 静脈内投与療法の適応外となる可能性が高く、機械的血栓回収術は重要な治療選択肢である。しかし抗凝固療法に伴い再開通後の出血性梗塞による神経症状悪化の危険性が高く予想され、その適用に関しては慎重な検討が必要である。

VAD 装着中の脳塞栓症に対する血管内治療の報告例は文献上 4 例あり、そのうち小児例は 3 例で 2 歳女児に対する rt-PA を用いた局所線溶療法と、8 歳及び 9 歳男児に対する Solitaire FR (Medtronic) を用いた機械的血栓回収術であり、3 例とも良好な結果であったと報告されている(3-6)。これら 3 例とも入院中の発症であり、迅速な診断と治療が良好な予後に繋がった可能性がある。また、VAD 装着患者における血管内治療の注意点としては、拍動のない連続流型の VAD では大腿動脈が触知できない可能性がありエコーガイド下での穿刺が有用であること(5)、VAD の outflow が上行大動脈にあるのでカテーテル操作には配慮が必要であること、などが指摘されて

いる。また、Madaelilら(14)は、小児の急性期脳梗塞に対して機械的血栓回収術が施行された22例を文献的な検討を行い、高い再開通率と良好な転帰を報告しており、小児における機械的血栓回収術の有効性を報告している。脳血管内治療における小児特有の問題として、全身麻酔の必要性、造影剤や放射線使用上の制約、体格などによる血管穿刺の困難とデバイスや手技選択の制約、などが上げられる。幸い、本症例は15歳で成人男性と同等の体格であったため、局所麻酔下でのステント型血栓回収機器による機械的血栓回収術を、バルーン付きガイディングカテーテルを使用した近位閉塞と血液吸引を用いて行う事が可能であった。前述の報告例にある8歳男児では、6Frのガイディングカテーテルを用いた近位閉塞を行わない血液吸引のみによる血栓回収が全身麻酔下で行われている(3)。最年少の報告例と思われる2歳男児では、4Frガイディングカテーテルと3mm及び4mm径のTrevor XP ProVue Retriever stent (Stryker)を用いた血栓回収術が全身麻酔下で行われており(15)、血液吸引についての記載は見られないが、十分な血液吸引はその体格より困難と推察する。患児の体格等を考慮して適切なデバイスを選択し、状況に応じた血液吸引を行う事で、ステント型血栓回収機器を用いた機械的血栓回収術を行う事は小児例においても可能と思われる。一方、薬剤やデバイスの使用においては、小児における安全性が確立していないものも少なくない。特に、対象疾患が比較的高齢者において多く発生する機械的血栓回収用の機器は成人での使用を前提に開発されており、小児に対する使用の安全性は確立されていない。本症例においても、使用したSolitaire FR (Medtronic)の添付文書

には 22 歳未満の患者に対する有効性と安全性は確認されていないと記載されており，その使用にあたっては脳神経外科，救急科，及び循環器科で協議し，患者家族に十分な説明と同意を得た上で実施した．その後，小児の急性期脳梗塞におけるステント型血栓回収機器の使用については，病院倫理委員会における検討が必要であると判断し，事後ではあるが改めて承認を受けた．

急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静脈内投与療法や機械的血栓回収術においては，発症より治療開始までの時間が予後に関連する重要な因子であり，その時間の短縮が強く推奨されている(12)．一方，小児脳梗塞に対する rt-PA 静注療法が成人と比べて良好な有効性を示さなかった原因として，診断・治療開始までの時間の遅れが指摘されている(11)．また，小児例における機械的血栓回収術に関する Madaelil らの報告によると，再開通までの時間が前方循環で平均 5.35 時間，後方循環で平均 13.5 時間を要している(14)．本症例において，発症から 3 時間 45 分と短時間で再開通が得られた一因は，日頃より救急科や循環器科と密な連絡を構築し，在宅生活中の植込型 VAD 装着患者の脳塞栓症に対して，救急科と循環器科による診察から脳血管内治療チームまでの連携が迅速にされたためと考えられた．小児脳梗塞に対する血管内治療においては，小児科や神経科等を含めた多診療科による検討を行う事が推奨されており(13)，機械的血栓回収術を含めた脳血管内治療の有効性が期待される事より，迅速な診断から治療へと導く病院内の体制作りが重要である．特に，近年は体外設置型ではあるが乳幼児にも装着可能な VAD も使用可能となっており，今後は更に増加する可能性が高い小児の VAD 装着

患者を心臓移植までつなげるために，脳塞栓症の発症を想定した小児 VAD 装着患者の管理体制の構築が重要である．

結語

植込型左心 VAD 装着中の小児患者に生じた脳塞栓症に対するセント型血栓回収機器による機械的血栓回収術により，良好な結果が得られた．小児 VAD 装着患者の脳塞栓症に対しては，脳血管内治療による急性期血行再建術が有効である可能性があり，迅速な診断と治療が必要と思われた．

利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員に利益相反はない．

文献

1. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(4 Suppl):S1-39.
2. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1495-504.
3. Alnaami I, Buchholz H, Ashforth R, et al. Successful use of Solitaire FR for stroke in a pediatric ventricular assist device patient. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:e65-67.

4. Byrnes JW, Williams B, Prodhan P, et al. Successful intra-arterial thrombolytic therapy for a right middle cerebral artery stroke in a 2-year-old supported by a ventricular assist device. *Transpl Int.* 2012;25(3):e31-33.
5. Kobayashi S, Miyamoto M, Shinada S, et al. Successful acute endovascular therapy of cerebral embolism for a patient with ventricular assist device: a case report. *No Shinkei Geka.* 2014;42:1057-1062. in Japanese.
6. Rhee E, Hurst R, Pukenas B, et al. Mechanical embolectomy for ischemic stroke in a pediatric ventricular assist device patient. *Pediatr Transplant.* 2014;18:E88- 92.
7. The Japan Society for Transplantation. Annual report of organ procurement in Japan: report from the Registration Committee of the Japan Society for Transplantation(2015). *Isyoku.* 2015;50:132-137.<
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jst/50/2-3/50_132/_pdf>, in Japanese.
8. Backes D, van den Bergh WM, van Duijn AL, et al. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:612-620.
9. Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, et al. Prospectivetrial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2012;367:532-541.
10. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, et al. Report of the National

Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke.

Pediatrics. 2002;109:116-123.

11. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol. 2009;8:530-536.

12. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46:3020-3035.

13. Ellis MJ, Amlie-Lefond C, Orbach DB. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: review and recommendations. Neurology. 2012;79(13 Suppl 1):S158-164.

14. Madaelil TP, Kansagra AP, Cross DT, et al. Mechanical thrombectomy in pediatric acute ischemic stroke: Clinical outcomes and literature review. Interv Neuroradiol. 2016 Mar 4. [Epub ahead of print]

15. Stidd DA, Lopes DK. Successful mechanical thrombectomy in a 2-year-old male through a 4-French guide catheter. Neurointervention. 2014;9:94-100.

Figure Legend

Figure 1: A head CT scan demonstrating hyperdense sign in the left middle cerebral artery (white arrow).

Figure 2: A: Initial frontal projection of left internal cerebral artery (ICA) angiogram showing incomplete occlusion of left middle cerebral artery (MCA) with delayed flow in the distal branches of MCA. B: Final left ICA angiogram confirming complete recanalization of left MCA including lateral lenticulostriate arteries (black arrowheads).

Figure 3: Three black clots retrieved from left MCA.

Fig. 1



Fig. 2

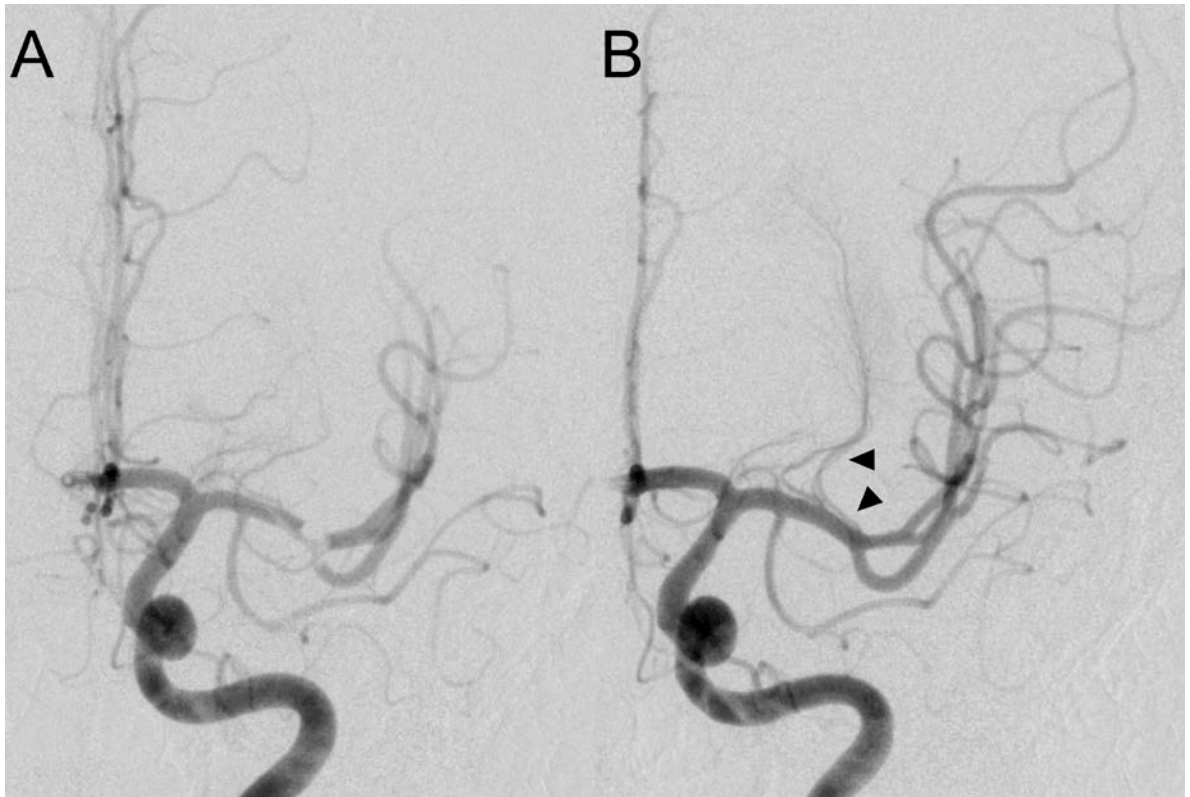


Fig. 3

