

IV t-PA時代の血管内治療

～脳外科、神経内科がチームで行う急性期脳梗塞治療～

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

山上 宏 先生

神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

坂井 信幸 先生

2005年10月より本邦においても発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対して、t-PA（アルテプラゼ）静注による血栓溶解療法が保険適用となり、脳梗塞の急性期治療は大きな変貌を遂げている。しかしながら、t-PA静注療法では常に出血性合併症の問題を考慮する必要があり、実際にt-PAを投与できる症例は発症3時間以内の脳梗塞の中でも約5%程度にとどまっているのが実情である。また、内頸動脈や脳底動脈閉塞例では、再開通率が低く予後改善効果が低いことも明らかになってきている。一方で、t-PAが使用できない発症3時間以降であってもischemic penumbraが存在する場合には、血行再建によって症状改善が得られたという報告も少なくない。

当院では、t-PA静注療法の認可後もその禁忌例や高危険例に対して積極的に血管内治療を行っている。特に、出血性合併症を回避するため、できる限り線溶剤を用いず、direct PTAなどの機械的血行再建を優先しており、t-PA静注施行例と比較しても遜色のない治療成績をあげている。

当院におけるt-PA静注療法と血管内治療の比較

1. 対象と方法

2005年10月から2007年12月までの26ヶ月間に、当院に入院した発症7日以内の急性期脳梗塞794例中、脳主幹動脈閉塞に対してt-PA静注療法を施行した29例(t-PA群)と、血管内治療を施行した61例(IVR群)を対象に、患者背景、出血性合併症、機能予後について比較した。

2. 患者背景

IVR群においてt-PA静注が行えなかった理由を下記に示す(表1)。半数以上が発症3時間以降の来院であり、その他の多くはt-PA静注の禁忌項目あるいは複数の慎重項目に合致した症例であった。両群間で患者背景を比較すると、IVR群ではt-PA群に比して発症から治療開始までの時間が長く、心原性脳塞栓症が少なく、ICAまたはBA閉塞例が多かった(表2)。これは、発症から時間が経過したアテローム血栓性脳梗塞や、神経症状が重篤なICA/BA閉塞例がt-PA静注の除外となったことが影響しているためと考えられる。NIHSSの平均点では両群間で有意差はなかったが、IVR群ではNIHSSが10点以下の軽症例が少ない傾向にあった(t-PA群 51.7% vs IVR群 31.1%, $P=0.07$)。

表1 IVR 施行例における t-PA 除外理由

発症3時間以上	34例 (55.7%)
複数の慎重投与項目	8例 (13.1%)
広範なearly CT sign	5例 (8.2%)
軽症で入院後、症状が増悪	4例 (6.6%)
血圧高値、外科手術後、外傷、同意得られず	各2例 (3.3%)
血小板<10万、動脈解離疑い	各1例 (1.6%)

表2 患者背景

	t-PA 群 (n=29)	IVR 群 (n=61)	P
年齢(才)	68.9±13.2	70.5±12.0	0.59
男性(%)	69.0	55.7	0.26
発症-治療開始(h)	2.2±0.6	14.9±27.2	0.02
治療前 NIHSS	13.5±6.5	15.3±8.2	0.29
心原性塞栓(%)	89.7	63.9	0.01
ICA/BA 閉塞(%)	14.8	39.3	0.03

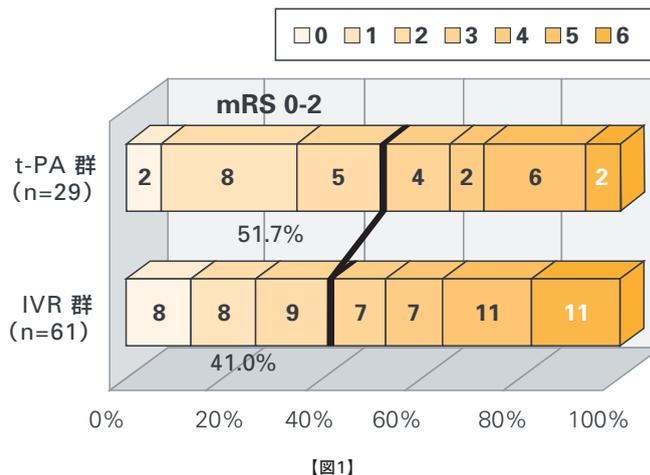
3. 治療成績

IVR群での治療は、Gateway™ PTA balloonを用いたdirect PTAを49例(80%)で施行し、バルーン付きガイディングカテーテルによる血栓吸引を12例、マイクロカテーテルとガイドワイヤーによる機械的破砕を4例で施行した。完全再開通は20例(32.8%)、部分再開通は26例(42.6%)で得られている。

3ヶ月後の機能予後は、modified Rankin Scale (mRS) 0-1の症例がt-PA群34.5% vs IVR群26.2% ($P=0.46$)、mRS 0-2の症例はt-PA群51.7% vs IVR群 41.0% ($P=0.37$)と、有意差はみられなかった(図1)。IVR群では発症から時間が経過した例や重症例が多かったことを考えると、血管内治療の有用性が示唆される。IVRにより完全または部分再開通が得られた46例中

25例(54.3%)で3ヶ月後のmRSが0-2であったのに対し、再開通のなかった15例は全てmRS 3以上であった。IVR群で死亡例は11例(18.0%)あったが、これらのほとんどはICA閉塞やBA閉塞で再開通が得られなかったものである。来院時に意識障害が強く、NIHSSも23点以上であるような重症脳梗塞に対しては、t-PA静注療法でも血管内治療でも予後の改善は難しく、今後の新たな薬剤やデバイスの開発が望まれる。

3ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS)



4. 出血性合併症

症状の悪化を伴う重篤な頭蓋内出血性合併症は、t-PA群で4例(13.8%)、IVR群で2例(3.3%)に認められ、IVR群で少なかった。特にt-PA群では梗塞巣と無関係な部位での脳出血が2例に認められ、いずれも開頭外減圧術が施行された。IVR群では、1例が脳底動脈閉塞による脳幹梗塞から再開通直後に脳幹出血を来して死亡したが、この例ではPTA後にウロキナーゼによる局所線溶療法を併用していた。IVR群において局所線溶を併用したのは2例のみであり、できる限り線溶剤を用いずPTAによる再開通治療を行うことにより、出血性合併症の重篤化を回避できていると考えられる。

5. t-PA静注と血管内治療の選択

IVR群では、非心原性脳塞栓症や入院時MRI拡散強調画像(DWI)において梗塞巣が小さい例で3ヶ月後の予後が良好であった。発症から3時間以上経過した症例でも、脳動脈主幹部閉塞のために症状の動揺を示すようなアテローム血栓性脳梗塞が、血管内治療による血行再建の最も良い適応になると考えられる。また、心原性脳塞栓症においてもDWIですでに皮質梗塞が出現しているような場合は、線溶剤を用いないdirect PTAによる血行再建の方がt-PA静注療法よりも出血性梗塞の危険性を軽減できる可能性がある。

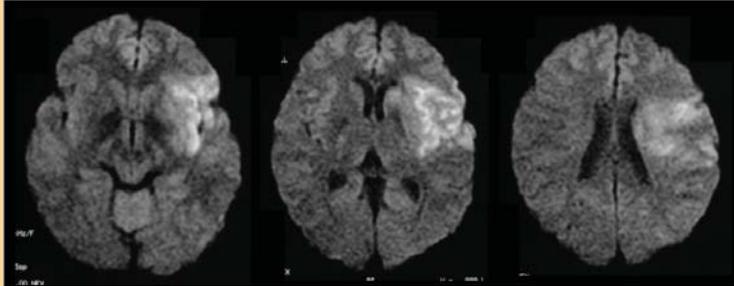
KEY NOTE

t-PA静注療法の禁忌例や高危険例においても、血管内治療によって再開通が得られれば機能予後が改善する可能性がある。

できる限り線溶剤を用いずdirect PTAによる再開通治療を行うことにより、出血性合併症の重篤化を回避できると考えられる。



【図2】



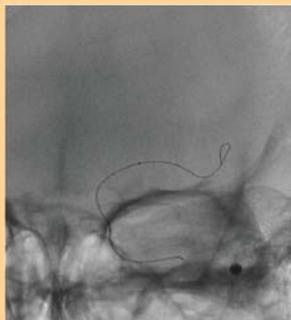
【図3】



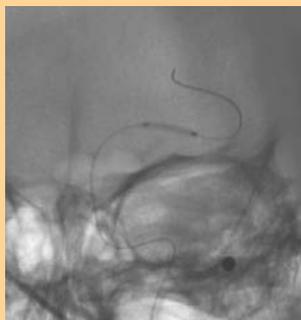
【図4】



【図5】



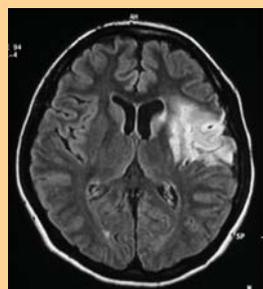
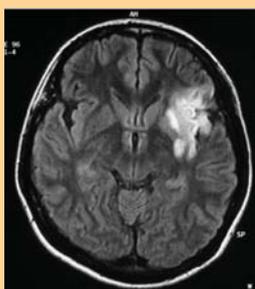
【図6】



【図7】



【図8】



【図9】

代表症例

症例: 左中大脳動脈閉塞、塞栓源不明の脳塞栓症例 32歳女性
既往歴: 特記事項無し、妊娠6週。

現病歴: 午前3時20分に突然右手足が動かなくなり転倒、会話もできなくなったため発症1時間後に当院救急外来を受診。

入院時現症: 血圧118/60mmHg、脈拍78/分整。意識レベルJCS-30、右完全片麻痺、全失語。NIHSS 27。

経過: 発症1時間で来院されており、症状から脳塞栓症が疑われたため頭部CTを施行しようとしたが、妊娠中であるため家人の同意を得るのに時間を要した。説明の上、発症2時間後に頭部CTを施行したところ、すでに左中大脳動脈領域にearly CT signを認め(図2、矢印)、ASPECTSは6点であった。続けて頭部MRIおよびMRAを施行。DWIでもすでに広範囲な高信号域が認められ(図3)、MRAで左中大脳動脈が水平部で閉塞していた(図4、矢印)。CTでの広汎な早期虚血性変化と、NIHSSが23点以上であったため、t-PA静注は禁忌と判断した。リスクと胎児への影響を十分説明した上で、血管内治療の承諾を得て、発症3時間40分後より血管撮影開始。局所線溶を用いないdirect PTAを試みた。

脳血管内治療:

1. ガイディングカテーテル留置

局所麻酔下に6Fロングシースを右大腿動脈に留置し、6F + 4Fのcoaxial systemを用いて6Fガイディングカテーテルを左内頸動脈に誘導した。ここで造影を行い、左中大脳動脈水平部での閉塞を確認。同側前大脳動脈からの側副血行は十分ではなかった(図5)。

2. 血管形成術

マイクロカテーテルをガイドワイヤーを用いて閉塞部を通過させ、マイクロカテーテルから造影すると末梢のrun-offは良好であった(図6)。

マイクロカテーテルを残して、ガイドワイヤーをよりサポート力の強い300cmタイプのガイドワイヤーに交換。マイクロカテーテルを抜去して、Gateway™ PTA balloon (径2.0mm×12mm)を閉塞部に誘導した。バルーン径は血管に対してオーバーサイズになると解離や血管破裂の危険性が高くなるため、MCAの場合は2mm径からはじめるようにしている。マイクロカテーテルやバルーンカテーテルの交換の際には、ガイドワイヤーが抜けないように十分に注意して操作しなければならない。

バルーンを6気圧まで加圧し、そのまま30秒間維持してPTAを施行した(図7)。中大脳動脈水平部は完全に再開通し、前方への分枝のみ閉塞が残っていた(図8)。中大脳動脈前方領域にはDWIで既に梗塞巣が確認されており、これ以上の治療はかえって出血の危険性が増加すると判断して治療を終了した。脳塞栓症の場合、血栓の硬さによってはPTAを繰り返しても再開通がなかなか得られないケースも少なくないが、early venous fillingなどの所見に注意し、無理な操作によって出血を来さないことに留意しなければならない。

治療後の経過:

治療直後より意識レベルと右片麻痺の改善を認め、翌日からは失語症も徐々に改善。頭部CTでも出血性変化は認めなかった。1ヶ月後のMRI(図9)では入院時のDWI所見とほぼ同等の脳梗塞が完成していたが、右片麻痺は完全に回復し軽度の失語症を残すのみでNIHSS 1で退院。3ヶ月後にはmRS 1と社会復帰が得られている。

KEY NOTE

PTAの際には、バルーン径が血管に対してオーバーサイズになると解離や血管破裂の危険性が高まるため、MCAの場合は2mm径から始めている。

マイクロカテーテルやバルーンカテーテルの交換の際には、ガイドワイヤーが抜けてしまわないように十分注意して操作しなければならない。

神戸市立医療センター中央市民病院における急性期脳梗塞治療

当院では脳外科と神経内科が一体となった脳卒中センターを特色とし、脳血管障害に対する救急医療を積極的に行っている。2007年には、発症7日以内の急性期脳卒中607例の入院があり、内訳は脳梗塞335例、脳出血164例、クモ膜下出血67例、TIA 35例であった。当院の脳卒中センターは、脳外科スタッフ6名、神経内科スタッフ3名に加えて両科の後期研修医および専門研修医で構成し、脳卒中専門医7名と脳神経血管内治療専門医7名を擁している。脳外科および脳卒中担当医が毎日1名ずつ当直し、頭部MRI、脳血管造影、脳神経超音波などの検査も24時間対応可能であり、超急性期に迅速な画像診断を駆使して治療を行っている。

当院における急性期脳梗塞患者に対する治療方針決定の流れを図10に示す。原則的にはCTで頭蓋内出血を除外したのちに全例でMRIを撮影する。しかしながら、その時間的余裕がない場合には、early CT signが明らかでなく、かつt-PA禁忌項目および慎重項目がなければ直ちにt-PA静注療法を施行する。MRIは通常DWI, FLAIR, T2*を撮像し、MRAで主幹動脈閉塞・狭窄が認められる場合は、時間的余裕があればperfusion MRIを追加する。発症3時間以内で、DWIでの高信号域が広汎でなく、t-PA禁忌項目が無い慎重項目が重複しなければt-PA静注療法を施行する。これらの条件を満たさず、MRAで主幹動脈閉塞・狭窄が確認され、DWI-PWI mismatchが存在する場合は、発症時間に関わらず血管内治療を行う前提で脳血管造影検査を行うこととしている。

当院では、内頸動脈系の脳梗塞に対しては頭部CTによるearly CT signの定量的判定に、ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) (1)を用い、ASPECTS \geq 7点をt-PA静注の適応と考えている。また、MRI DWIによるt-PA適応決定については未だエビデンスは得られていないが、DWIでのASPECTS (ASPECTS-DWI) \geq 7点を目安としている。

脳梗塞急性期治療の今後の展望

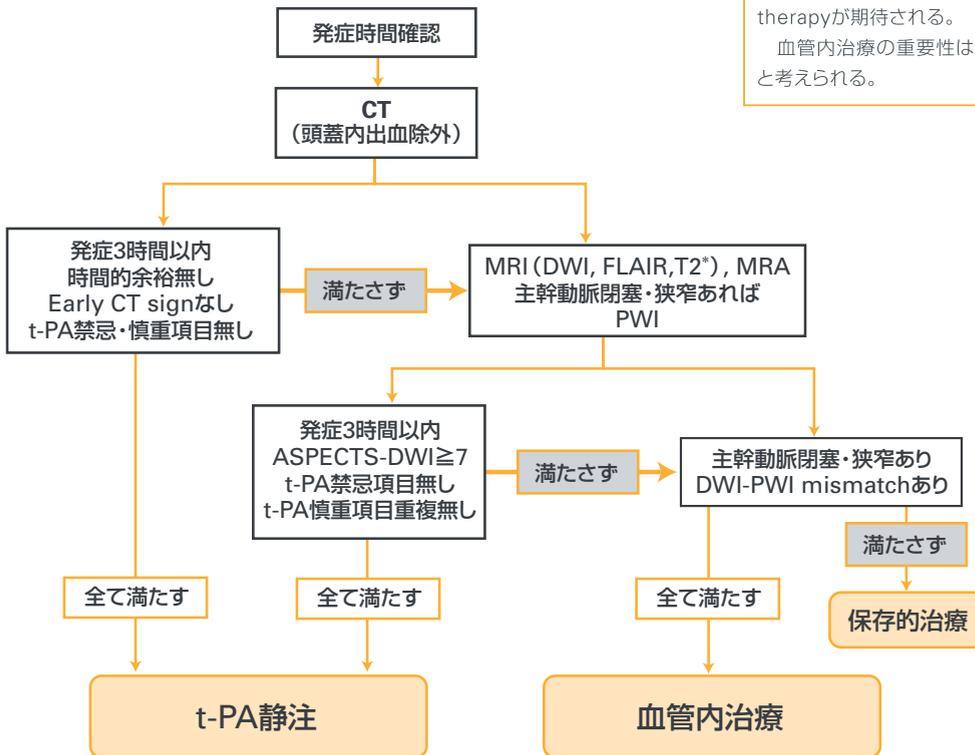
発症6時間以内の中大脳動脈主幹部閉塞例に対しては、PROACT II (2)やMELT Japan(3)の結果から、局所血栓溶解療法が有効であることが示されている。また、t-PA静注施行例で再開通が得られない症例に対して、t-PA局所動注の追加や血栓回収器を用いたcombination therapyが期待され、米国ではInterventional Management of Stroke (IMS III)などの臨床試験が進行中である。また、direct PTAやrescue PTAといったバルーンカテーテルによる血管内治療もt-PAとの比較試験が必要となるであろう。

いずれにせよ、t-PA静注療法のみでは再開通率にも限界があり、血管内治療の重要性はdeviceの進歩により今後さらに高まるものと考えられる。

KEY NOTE

脳動脈主幹部閉塞においては、t-PA静注療法のみでは再開通率に限界があり、局所血栓溶解療法の追加や他のデバイスを用いたcombination therapyが期待される。
血管内治療の重要性は、deviceの進歩により今後も高まっていくものと考えられる。

【図10】



文献

- 1) Barber PA, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Lancet*. 2000; 355(9216): 1670-1674
- 2) Furlan A, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1999; 30: 991-998
- 3) Ogawa A, 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* 2007; 38: 2633-2639.

ToRiKuMiウェブサイトのご案内 www.bostonscientific.jp/torikumi

Boston Scientific

Delivering what's next.™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル
www.bostonscientific.jp

0808-82105-W / PSST20080818-0419

販売名: BSC 脳血管拡張用バルーンカテーテル (OTW)
医療機器承認番号: 21300BZY00535000

製品の詳細に関しては添付文書/取扱説明書でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。
© 2008 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
Gateway™ はBoston Scientific Corporationのトレードマークです。