

IV-tPA療法無効例・非適応例に対する PTAの有用性

岐阜大学大学院医学研究科
神経統御学講座脳神経外科分野

吉村 紳一 先生

急性期脳梗塞に対する組織プラスミノーゲンアクチベーター静注療法 (IV-tPA) の認可により、脳梗塞の超急性期治療に大きな注目が集まっている。発症から3時間以内が適応であるが、認可後3年で約15,000例が治療された。現在も救急体制や病院の受け入れ体制の改善が行われており、本治療法は更に普及するものと予想される。しかしその一方で、本治療法を行っても神経症状が改善しない無効例や非適応例の対応にも注目が集まっている。

当施設ではIV-tPA療法導入時より、tPA投与中に脳血管撮影を施行しており、ボーラス投与後1時間の時点における血管非再開通例に対して血管形成術による再開通療法 (rescue PTA) を試みている。またtPA禁忌例や3時間以上経過した症例についてはウロキナーゼ動注とPTAによる治療 (IA-UK / PTA) を行っている。今回は、これらの初期成績と今後の展望について報告する。

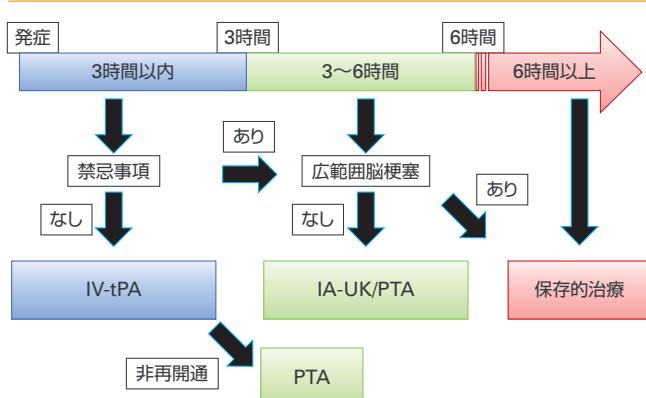
急性期脳梗塞治療 ~当院のプロトコールと臨床成績~

1. 当科における急性期脳梗塞治療プロトコール

- 当科では以下のような治療方針で急性期脳梗塞治療にあたっている。
- 1) 発症後3時間以内はIV-tPA
 - 2) 発症後3~6時間はIA-UK(ウロキナーゼ動注)と経皮的脳血管形成術(PTA)
 - 3) 6時間以降は保存的治療
(図1参照)

治療直前の画像診断で広範囲脳梗塞を認めた場合、発症時刻が不明な場合は保存的治療を選択した。またIV-tPAにおいては治療開始直前から脳血管撮影を行い、ボーラス投与後1時間の時点で対象血管が再開通していない症例に対してはrescue PTAを追加しており(当大学倫理審査委員会承認済み)、その初期成績を報告した(Yoshimura S, et al. JNET 2: 207-211, 2008)¹。今回は、2008年10月までの約2年間の成績と今後の展望について報告する。

図1 当科における急性期脳梗塞治療の現状



2. 対象

- 2005年10月から2008年10月に当院に搬入された前方循環の急性期主幹動脈閉塞症59例。平均年齢は69±12歳であった。
- 1) IV-tPA:27例で、平均NIHSSは17.2点であった。発症から治療開始までの平均時間は2時間8分、閉塞部位は内頸動脈(ICA):7例、中大脳動脈M1:13例、M2:6例、前大脳動脈A1:1例であった。
 - 2) IA-UK/PTA:12例に施行し、平均NIHSSは12.5点であった。閉塞部位はICA:4例、M1:5例、M2:3例であった。
 - 3) 保存的療法:20例に施行し、平均NIHSSは14.7点であった。

3. 結果

3-1. 血管再開通率

以上のプロトコールで治療を行ったところ、それぞれの治療終了時における血管再開通率(TICI≥2)は以下の通りであった。

	再開通	再開通率
IV-tPA群	6/27例	22%
rescue PTA群	6/12例	50%
IA-UK/PTA群	10/12例	83%

IV-tPA群においてはICAでは1/7例(14%)、M1:2/13例(15%)、M2:3/6例(50%)と遠位血管において再開通率が高い傾向が認められた。

3-2. 転帰

- 1) IV-tPA(図2):27例6例で対象血管の再開通を認めた。rescue PTAを施行した12例中6例において有意な再開通を認め、うち4例で予後良好(mRS 0,1)であった。一方、rescue PTAを行わなかった9例は全例予後不良であった。最終的に27例中12例に再開通が得られ、うち10例(37%)が予後良好であった。
- 2) IA-UK/PTA:12例中再開通は10例に得られ、うち7例(53%)で予後良好であった。
- 3) 保存的療法群:20例中3例(15%)のみが予後良好であった。

図2 主幹動脈閉塞例におけるIV-tPA施行例の転帰

IV-tPA施行例	27例	
	再開通	非再開通
IV-tPA終了時	6例(22%)	21例(78%)
	rescue PTA施行	非施行
	12例	9例
	再開通	非再開通
rescue PTA終了時	6例	6例
	再開通	非再開通
治療終了時	12例(44%)	15例(56%)
	mRS 0-1	mRS >2
転帰(3ヶ月後)	10例(37%)	17例(63%)

KEY NOTE

- ①主幹動脈閉塞例においてはIV-tPA療法単独での再開通率は低く、特にICAやM1においてその傾向が顕著であった。
- ②IV-tPA治療後非再開通例においてrescue PTAを施行したところ、半数例で有意な再開通が得られた。
- ③発症3-6時間に施行したIA-UK/PTAにおいては高い再開通が得られていた。

代表症例：tPA静注後、Gateway™balloonによるPTAが奏功した1例

図3：MRA

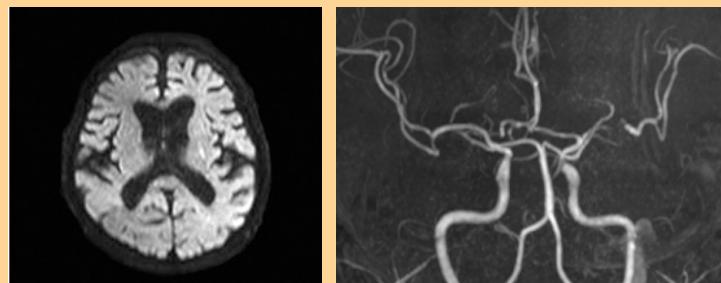


図4：血管撮影像（PTA前）

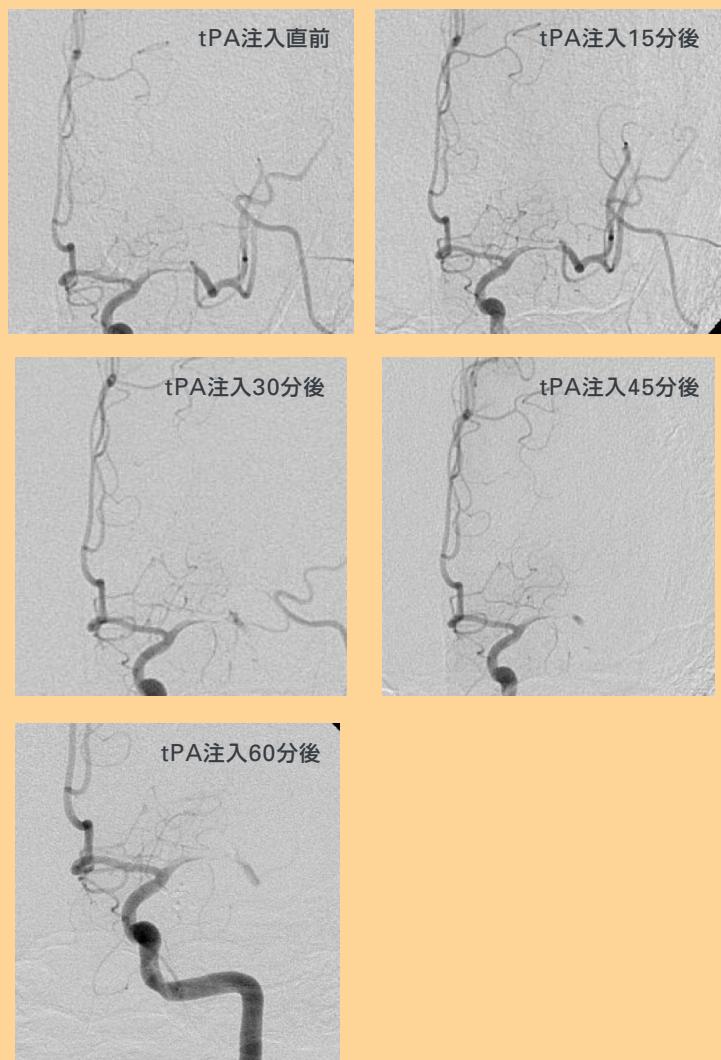
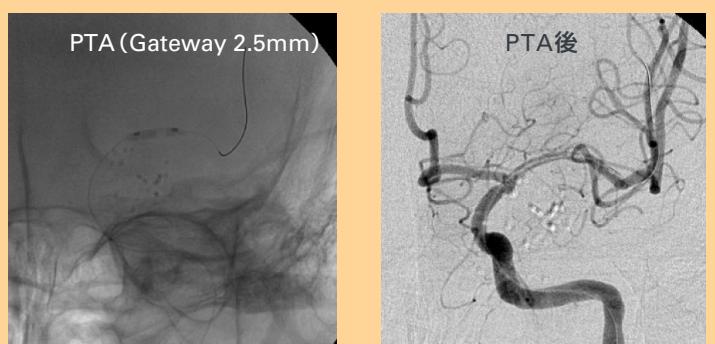


図5：rescue PTA



症例：

81歳 女性

突然の右片麻痺と失語症にて発症。当院搬入時のNIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)は22点であり、頭部CTでは初期脳虚血変化を認めなかった。またMRI拡散強調画像では基底核にごくわずかの高信号を認めるのみであったが、MRAにて左中大脳動脈(middle cerebral artery: MCA)の狭窄を認め、発症後175分にtPA (tissue plasminogen activator)を静注した(図3)。

経過：

点滴静注直前の左総頸動脈撮影では、左MCAの高度狭窄と、その末梢の循環遅延を認めた。tPAボーラス投与15分後までは変化なかったが、30分後に完全閉塞に移行した。45分後、60分後にも再開通を認めなかつたため(図4)、文書による同意取得後、angioplastyを施行することとした。

手技：

右大腿動脈に留置した4 Frアンギオシースを6 Fr SHUTTLE® sheath(Cook)に入れ替え、6 Frガイディングカテーテル(100cm)と4 Frインナーカテーテル(120cm)をtriaxialとして左内頸動脈に誘導した。SHUTTLE®sheathとガイディングカテーテルをcoaxialで留置した状態でロードマッピングを施行し、Renegade™18 microcatheterをMCAの閉塞を越えてM2に誘導した。超選択的撮影を行うと、M2以遠には閉塞は認めなかつた。次にTransend™0.014 (300cm)を挿入してRenegade™をGateway™(2.5mm径、9mm長)に入れ替え、閉塞部を中心に3カ所で2気圧／30秒間の拡張を行つた(図5)。この拡張により、新たな血栓溶解を追加することなく、閉塞部は完全に再開通した。

術後経過：

治療翌日にはNIHSS 0点に改善し、以後再発を認めなかつた。経食道エコー検査により心原性脳塞栓症と診断し、抗凝固療法を開始後、独歩退院した。

治療のポイント：

- 1)動脈硬化の強い症例に対応するため、ウルトラロングシースとガイディングカテーテルのダブルサポートを用いて、かつTransend™300cmを用いた入れ替え法による誘導を行うと、Gateway™を閉塞部に誘導できことが多い。
- 2)血管解離などを回避するため、まず低圧でGateway™の拡張度合いを観察し、拡張圧を上げるかどうかを決定している。本例では2気圧でGateway™が十分に拡張したため、それ以上の拡張を行わなかつた。
- 3)tPAの点滴投与終了後、時間が経過すると血栓が形成されやすくなるため、ヘパリンの投与などが必要となることがある。
- 4)tPA静注療法無効例に対する経皮的脳血管形成術については当施設の倫理審査委員会にて承認を受けている。

今後の急性期脳梗塞治療の展望

考察

本シリーズにおいては主幹動脈閉塞例におけるIV-tPAのみによる再開通率は22%と低率であり、rescue PTAを施行しなかった非再開通例は全例予後不良であった（図2）。rescue PTAにおいては大きな治療合併症はなく、IV-tPA療法非再開通例のうち50%で再開通が得られており、初期成績は良好であった。また、同時期に施行した発症後3-6時間におけるIA-UK/PTAにおいては極めて高い再開通率（83%）が得られており、予後もより良好であった。

以上から、主幹動脈閉塞例においてはIV-tPAの再開通率は、静注開始後1時間の時点では低く、非再開通例では予後が不良であること、さらには3~6時間の血管内治療の成績が良好なことが示唆された。

今後の展望

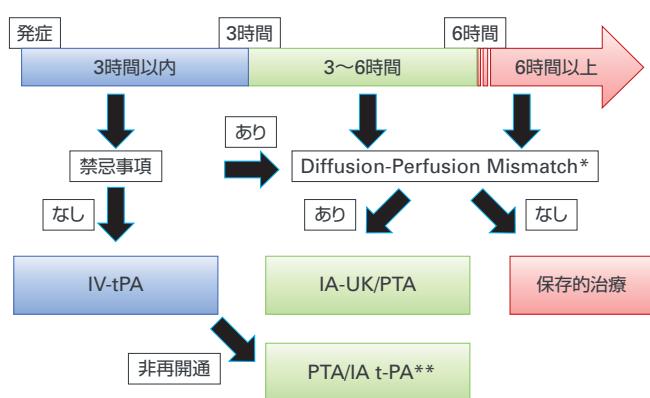
当科においてはこれまでの経験を考慮し、血管内治療の対象をさらに拡大する予定である（図6）。主な変更点は、

①発症3時間以内はこれまでどおり全例IV-tPAを行い、血管非再開通例に対してrescue PTAを施行するが、このrescue PTAでも再開通しない症例に対してIA-tPAを施行する予定である（本プロトコールは当施設の倫理審査委員会に提出中である）。

②発症から6時間以上または発症時刻不明の症例において、梗塞範囲が限局的で、血管の再開通により症状の改善が見込まれる場合、特にDiffusion-Perfusion MismatchまたはClinical-Diffusion Mismatchが認められる場合には積極的にIA-UK/PTAを考慮する。

これまでも同様の方向性の報告はあるが²⁻⁴、こういった治療法が、保存的治療と比較して予後を改善できるかどうかは未だ不明である。このため、一定期間で治療成績を振り返り、修正を加えて行く予定である。

図6 当科における急性期脳梗塞治療の今後



* : Diffusion-Perfusion Mismatchが判定できない場合には、Clinical-Diffusion Mismatchにより適応を決定する

**: IA-tPAについては倫理審査委員会申請中である

最後に

IV-tPAは質の高いエビデンスを持つ治療であり、特別な技術を要さず、血管内治療より短時間で治療を開始できる。しかし主幹動脈閉塞例においてはその効果は限られており、神経学的重症度が高く、より再開通を要する近位血管ほど再開通率が低いことが明らかとなってきた。近年、欧米においては血管内治療による機械的栓子摘出が盛んに行われており、良好な成績が報告されはじめている^{5,6}。本邦においても徐々にこれらのデバイスが承認される可能性が高く、急性期脳梗塞治療もそれに伴って変遷して行くことが予想される。

しかし、今後さまざまなデバイスが使用可能となっても、介入治療には合併症が起こりうる。したがってまずIV-tPAのみによる治療成績を詳細に解析し、IV-tPAの有効率が低く、血管内治療が行いやすい部位を知る必要がある。現在、我々は各閉塞血管部位の再開通率と非再開通例の予後、さらに現在行われている血管内治療の現状と治療成績についての前向き登録研究 RESCUE (Recanalization by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism) studyを計画中である。本研究は前向き、多施設、非ランダム化登録研究であり、その結果から、血管内治療介入を必要とする閉塞部位とタイミング等が明らかになることが期待される。

参考文献

1. Yoshimura S, et al. Initial experience of balloon catheter disruption of the thrombus in an unrecanalized intracranial artery after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *JNET* **2**:207-211, 2008
2. Interventional Management of Stroke II Investigators. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. **29**:582-527, 2008
3. Khatri P, et al; IMS-I Investigators. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke*. **36**:2400-2403, 2005
4. Ebinger M, et al; EPITHET Investigators. Clinical-diffusion mismatch and benefit from thrombolysis 3 to 6 hours after acute stroke. *Stroke*. **40**:2572-2574, 2009
5. Smith WS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. **39**:1205-1212, 2008
6. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. **40**:2761-2768, 2009

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

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

販売名: サイメドトランセンド ステアブル ガイドワイヤーTM
医療機器承認番号: 20600BZY00934000

販売名: レネゲード インフュージョン カテーテル
医療機器承認番号: 21200BZY00079000

製品の詳細に関しては添付文書／取扱説明書をご確認いただき、弊社営業担当へご確認ください。

© 2009 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

GatewayTM, RenegadeTM, TransendTMはBoston Scientific Corporationのトレードマークです。

SHUTTLE[®]はCook Medical社の登録商標です。

**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

0909-82106-W / PSST20090904-0491