原著

中大脳動脈閉塞に対する急性期血栓溶解療法

大田 元 横上 聖貴 中野 真一
呉屋 朝和* 脇坂 信一郎*

Acute Thrombolytic Therapy for Middle Cerebral Artery Occlusion

by

Hajime Ohta M.D., Kiyotaka Yokogami M.D., Shinichi Nakano M.D.,
Tomokazu Goya M.D.*, and Shinichiro Wakisaka M.D.*

from

Department of Neurosurgery, Junwakai Memorial Hospital, and

*Department of Neurosurgery, Miyazaki Medical College

Superselective intraarterial thrombolysis was performed in 29 of 53 consecutive patients with evolving acute cerebral infarction due to occlusion of the middle cerebral artery (MCA), while the other 24 patients were treated conservatively. Based on angiographic findings, the occlusion sites were classified into 3 types: 1) M1 proximal, occlusion at the MCA trunk proximal to the lenticulostriate arteries (thrombolysis 4/conservative treatment 15 patients); 2) M1 distal, occlusion at the MCA trunk distal to the lenticulostriate arteries (15/2 patients); 3) M2-M4, occlusion after the MCA branches (10/7 patients).

Successful recanalization with clinical improvement was achieved in 18 of 29 patients (62.1%). M1 distal occlusions were more likely to be recanalized successfully (11/15, 73.3%), whereas successful thrombolysis for M1 proximal occlusion was very difficult to achieve (1/4, 25.0%) because of the difficulty in preserving the lenticulostriate arterial territories. The successful recanalization rate in patients with M2-M4 occlusions was slightly lower (6/10, 60.0%) than in those with M1 distal occlusion (11/15, 73.3%) due to technical catheterization problems. The successful recanalization rate was higher in patients with embolic occlusions (12/16, 75.0%) than in those with thrombotic occlusion (6/13, 46.2%). There was little or no difference in the rate of hemorrhagic transformation with clinical exacerbation between thrombolytically (20.7%) and conservatively (16.7%) treated groups.

These results indicate that local thrombolysis for acute MCA occlusion is safe and efficacious, particularly in patients with M1 distal occlusion. The involvement of the lenticulostriate arteries is an important determinant of successful thrombolysis.

(Received April 11, 1996; accepted July 22, 1996)

Key words: acute cerebral infarction, middle cerebral artery (MCA), thrombolytic therapy, urokinase (UK), tissue-plasminogen activator (t-PA)

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 6: 84-89, 1997

はじめに

急性期脳梗塞に対して、従来 urokinase (UK) や tissue plasminogen activator (t-PA) などの thrombolytic

agents を利用した血栓溶解療法が報告されているが、その方法はさまざまである。Fernando ら⁵⁾の報告のように、thrombolytic agents を点滴静注により投与する方法から始まり、カテーテルの改良に伴い頸動脈内投

潤和会記念病院脳神経外科/〒880-21 宮崎市大字小松 1119 [連絡先: 大田 元]

Address reprint requests to: Hajime Ohta, M.D., Department of Neurosurgery, Junwakai Memorial Hospital, 1119 Ohaza Komatsu, Miyazaki-shi, Miyazaki 880-21, Japan

*宮崎医科大学脳神経外科

Table 1 Grading of muscle strength

Grade	Strength
0	no contraction
1	flicker or trace contraction
2	active movement with gravity eliminated
3	active movement against gravity
4	active movement against resistance
5	normal strength

与³⁾¹⁰⁾, さらに中大脳動脈 (MCA) 内の局所投与¹⁶⁾が行われるようになった。しかし出血という重大な合併症が常につきまとい, その出現率も18⁹⁾~40 %¹¹⁾といわれている。今回われわれは, MCA 閉塞による急性期脳梗塞 53 例中 29 例に対し, UK および t-PA の局所動注による急性期血栓溶解療法を行った。MCA 閉塞部位を 3 種類に分けて結果を検討したところ, 興味ある結果が得られたので報告する。

対象と方法

1991 年 3 月~1994 年 7 月にかけて当院で経験した MCA 閉塞による急性期脳梗塞 53 例のうち, 搬入時 computed tomography (CT) にて, 責任病巣と思われる部分にまだ low density area (LDA) が出現していない 38 例中 29 例 (男性 15 例, 女性 14 例, 平均年齢 65.1 歳) に対し, 急性期血栓溶解療法を行った。血栓溶解療法を施行した 29 例と血栓溶解療法を施行しなかった 24 例の clinical outcome について retrospective に評価した。

CT 撮影後, 直ちに Seldinger 法にて血管撮影を行い, 閉塞部位を確認し tracker 18 catheter を閉塞部位まで挿入し, まず UK を局所動注 (1 回投与量は 60,000 U) した。初期の症例 7 例は UK のみで治療を行い, 再開通が得られるまで限りなく UK を投与していたが, 投与量過剰による出血を考慮し, 以後 UK 300,000 U を動注しても血栓の溶解が得られない場合, t-PA の局所動注 (1 回投与量は 3,600,000 U) を再開通が得られるまで追加投与した。投与中, 出血や全身状態の悪化が認められた時は, 速やかに治療を中止した。

血管撮影の所見より閉塞部位を以下の 3 種類に分類した。① M1 proximal; lenticulostriate artery よりも近位部の MCA trunk の閉塞, ② M1 distal; lenticulostriate artery よりも遠位部の MCA trunk の閉塞, ③ M2-M4; MCA branch 以降の閉塞, である。また発症機序を thrombosis (T) と embolism (cardioembolism と artery to artery embolism を含む, E) に分類した。

Table 2 Total cases

Site	Thrombolysis (+) mean age : 65.1 years	Thrombolysis (-) mean age : 67.0 years	Total
M1 proximal	4 (2/2)	15 (11/4)	19 (13/6)
M1 distal	15 (6/9)	2 (2/0)	17 (8/9)
M2-M4	10 (5/5)	7 (3/4)	17 (8/9)
Total	29 (13/16)	24 (16/8)	53 (29/24)

(thrombosis/embolism)

発症から再開通が得られるまでの時間を再開通時間とすると (再開通が得られなかった場合は最後の thrombolytic agents を流した時間), 平均再開通時間は 4.36 時間 (1~10 時間) であった。また, thrombolytic agents の平均使用量は UK 219,000 U (60,000 U~600,000 U), t-PA 5,100,000 U (3,600,000 U~10,800,000 U, n=12) であった。血栓溶解療法後は抗血小板剤の内服, 低分子デキストラン点滴静注, 高気圧酸素療法を行った。

症状の回復度評価の方法については, 上肢, 下肢それぞれについて Table 1 に従い麻痺の程度を評価し, 搬入時と退院時で比較して, 2 段階以上の改善を示したものを improved, 1 段階の改善もしくは変化のないものを no changed, 1 段階以上の悪化を示したものを worsen とした。

また血栓溶解療法非施行群 24 例 (男性 17 例, 女性 7 例, 平均年齢 67.0 歳) についても症状の回復度を評価した。なおこれらの例に血栓溶解を施行しなかったのは CT 上すでに淡い LDA が認められた (13 例), 血管撮影時 extravasation が出現した (4 例), 肺炎, 心不全などの合併症で全身状態が poor であった (3 例), カテーテルが閉塞部位まで届かず断念した (3 例), dissection 例 (1 例) などの理由による。これら非施行群に対しては抗血小板剤内服, 低分子デキストラン点滴静注, 高気圧酸素療法を行った。

結 果

全症例の内訳を Table 2 に示す。部位別に M1 proximal 群 19 例, M1 distal 群 17 例, M2-M4 群 17 例, 発症機序別に T 群 29 例, E 群 24 例であった。これをみると M1 distal 群は血栓溶解施行群が 17 例中 15 例と圧倒的に多いのに対し, M1 proximal 群は 19 例中 4 例と非施行群の方が多い。M1 proximal 群は来院時 CT にてすでに LDA が出現している例が多く, また tracker catheter から閉塞部の遠位部を造影すると, 穿通枝領域に extravasation が起こっている例が多いため, M1 proximal 群は施行群が少なくなった。また M1 distal 群, M2-M4 群は T 群と E 群がほぼ同頻度であるのに対

し、M1 proximal 群は有意にT群が多かったことも、血栓溶解施行群が少なかった原因と考えられる。

血栓溶解施行群 29 例を部位別、発症機序別にみけると部位別には M1 proximal 群 4 例、M1 distal 群 15 例、M2-M4 群 10 例と M1 distal 以降の症例が 86.2% を占めた。発症機序別では T 群 13 例、E 群 16 例とほぼ同数であった。全 29 例中血栓溶解成功群(再開通が得られ症状が改善した例)は 18 例(62.1%)であった。内訳は M1 proximal 群 1 例 (E 群 1 例)、M1 distal 群 11 例 (T 群 4 例、E 群 7 例)、M2-M4 群 6 例 (T 群 2 例、E 群 4 例)で、特に M1 distal 群は 15 例中 11 例 (73.3%) と高い改善率を認めた。発症機序別では T 群 13 例中 6 例 (46.2%)、E 群 16 例中 12 例 (75.0%) と E 群の方が回復例が多かった。なお症状は改善していないが、血管撮影上は再開通が得られた症例は、M1 distal 群で 2 例(いずれも E 群)認められており、再開通率は全体で 20 例 (70.0%)、部位別に M1 distal 群 13 例 (86.7%)、発症機序別に E 群 14 例 (87.5%) となる。また再開塞例は T 群で 2 例あり、M1 distal 群 1 例、M2-M4 群 1 例であった。

成功した 18 例を部位別、時間別に示したのが Fig. 1 である。golden time といわれている発症 6 時間以内が 14 例 (77.8%) を占めており、M1 distal 群、M2-M4 群が大部分であった。一方、M1 proximal 群は 3 時間以内の 1 例のみしかなく、穿通枝の温存の難しさを示している。発症後 6 時間以上経過していたにもかかわらず症状が改善した 4 例は、T 群 3 例、E 群 1 例で、いずれも穿通枝は温存されており、血管撮影上側副血行路が十分発達している例であった。

一方、血栓溶解を行ったが、症状の改善が得られなかった不成功群は M1 proximal 群 3 例 (T 群 2 例、E 群 1 例)、M1 distal 群 4 例 (T 群 2 例、E 群 2 例)、M2-M4 群 4 例 (T 群 3 例、E 群 1 例)であり、このうち出血を合併した例は 6 例であった。その内訳は M1 proximal 群 1 例、M1 distal 群 3 例、M2-M4 群 2 例であり、出血はすべての閉塞部位に認めた。このうち M1 distal 群 2 例は、再開通が得られたものの reperfusion injury が出現し、症状が改善しなかったため不成功群とした。出血 6 例の UK、t-PA の平均使用量はそれぞれ 160,000 U、7,200,000 U (ただし t-PA 使用例は 2 例のみ)、平均再開通時間は 3.0 時間であり、血栓溶解成功群の平均使用量とさほど変わらなかった。

outcome を血栓溶解療法施行群と非施行群で比較すると、血栓溶解施行群は improved 18 例 (62.1%)、worsen 6 例 (20.7%)、no changed 5 例 (17.2%) で

Fig. 1 Time from acute cerebral infarction to reperfusion in patients with good clinical outcomes

In most successful cases, thrombolysis were performed within 6 hours of acute cerebral infarction. In some cases with good collateral circulation, successful recanalization was performed even more than 6 hours after onset.

あった。worsen 6 例はいずれも前述の出血合併例である。一方、非施行群は improved 0 例、worsen 4 例 (16.7%)、no changed 20 例 (83.3%) であった。今回の検討は randomized study ではないため、これら非施行群はコントロール群ではなく、患者の選び方にある程度バイアスがかかっており、improved 0 例となった。非施行群の自然再開通率の検討は行っていないが、自然再開通による出血例が 4 例 (16.7%)、すべて M1 proximal 群)あり、血栓溶解施行群の出血悪化例 6 例 (20.7%) とほとんど変わらないことに注目したい。

症 例

【症例 1】

患者：64 歳、男性

突然の右片麻痺、失語で発症した。来院時の CT では特に LDA を認めず、直ちに血管撮影を施行したところ、左 M1 proximal 部分に完全閉塞を認めた (Fig. 2A)。また、左内頸動脈起始部に狭窄があり、狭窄直後に造影剤の pooling が認められたため artery to artery embolism と診断した。発症から 1 時間しか経過しておらず、直ちに UK 300,000 U を局所動注したところ、発症 3 時間で完全再開通が得られ (Fig. 2B)、また症状もすべて改善したが、CT 上穿通枝領域の脳梗塞は防止できなかった (Fig. 2C)。穿通枝領域を温存させることの困難さを痛感した例であった。

Fig. 2 Case 1

- A : Left carotid angiogram showing complete occlusion of the MCA at the M1 proximal portion
 B : Postthrombolysis angiogram showing complete recanalization of the MCA
 C : CT scan showing left striatocapsular infarction. Striatocapsular region could not escape the ischemic insult.

Fig. 3 Case 2

- A : Left carotid angiogram showing complete occlusion of the MCA at the M1 proximal portion
 B : Extravasation in the lenticulostriate artery territory
 C : Postangiogram enhanced CT scan showing extravasation in the lenticulostriate artery territory

【症例 2】

患 者：70 歳，女性

突然の意識障害で発症し，50 分後に当科搬入となった。意識は改善していたが，左への共同偏視，右片麻痺，失語を認めた。CT では明らかな異常は認めず，直ちに血管撮影を施行したところ，左 MCA が M1 proximal 部分で閉塞していた (Fig. 3A)，tracker 18 catheter からの局所造影で extravasation を認めたため (Fig. 3B)，血栓溶解療法を行わなかった。血管造影直後の CT では lenticulostriate artery 領域に造影剤の漏出を認めた (Fig. 3C)。このような症例に血栓溶解療法を行うのは非

常に危険だと思われる。

考 察

急性期脳梗塞に対する治療として，従来からさまざまな方法が試みられている。Fernando ら⁵⁾は 1985 年に heparin で，Abe ら¹⁾²⁾は 1981 年に UK で，Okada ら¹²⁾は 1992 年に t-PA で，それぞれ静脈内投与による systemic thrombolysis を報告している。また del Zoppo ら³⁾は 1988 年に UK の内頸動脈内投与を報告してきたが，多量の thrombolytic agents を使用するため，出血

性合併症が高率に起こり、いずれも満足できる成績ではなかった。一方、Rolando ら¹⁴⁾や Fredric ら⁸⁾は、手術により直接 embolus を取り除く embolectomy を報告しているが、いずれも侵襲が大きく、また再開通率は低かった。しかし、カテーテル技術の発達により超選択的動脈内投与が可能となり、より遠位部に、より少量の thrombolytic agents 投与が可能となり、出血のリスクを極力減らして血栓溶解を行えるようになった。1988年、Mori ら¹⁰⁾は22例の MCA occlusion に対して UK の頸動脈内動注による thrombolysis を行い、10例の再開通を得たと報告している。また、Theron ら¹⁷⁾は12例の内頸動脈領域の脳梗塞患者を次の3つのグループに分類し、閉塞部位により血栓溶解療法の成績が異なると述べている。group 1; Willis 動脈輪および lenticulostriate artery の開存している頭蓋内・外内頸動脈の閉塞, group 2; lenticulostriate artery の開存している皮質動脈の閉塞, group 3; lenticulostriate artery の閉塞を伴った頭蓋内動脈の閉塞。

今回われわれは、lenticulostriate artery が障害されているかどうかで、MCA 閉塞例に対する血栓溶解療法の結果を検討したところ、lenticulostriate artery が障害される M1 proximal 群は時間に関係なく非常に成績が悪く、一方で M1 distal 群は成績がよかった。また、M1 proximal 群は大部分が thrombosis 群であり、血栓溶解の成績が満足できない原因となった。つまり、穿通枝が障害される M1 proximal 群は thrombosis 群が多く、血栓溶解を行ってもあまり効果がないが、一方で穿通枝の温存されている M1 distal 群、M2-M4 群は特に embolism 群が血栓溶解のよい適応と考えられる。

出血、いわゆる hemorrhagic transformation であるが、急性期脳梗塞に対して保存的治療を行った Okada ら¹¹⁾は40.6%、Hornig ら⁷⁾は43%と報告している。しかし彼らの報告は、症状にあまり影響を及ぼさないとと思われる petechial hemorrhage 例を含んでおり、症状を悪化させるような small からの massive hematoma だけにすると24.6%とほぼ同率である。一方、UK の頸動脈内動注を行った Mori ら¹⁰⁾は18.2%、streptokinase (ST) の局所動注を行った del Zoppo ら³⁾は20.0%と報告しており、われわれの血栓溶解施行群20.7%、非施行群16.7%とあまり変わらない。

ところで、われわれの例では、血栓溶解非施行群のうち hemorrhagic transformation を起こしたものは、すべて M1 proximal 群であった。穿通枝には collateral

network がなく、残存血流が少ないため、虚血にかなり弱く、そこに thrombolytic agents を流すと出血を助長するのだと思われる。出血を防ぐには thrombolytic agents の量を少なくすることも大事だが、穿通枝の血管内皮細胞が障害される前にできるだけ早期に再開通させることが一番であると考えられる。前述の Theron ら¹⁷⁾も lenticulostriate artery の障害される group 3 例で、特に発症から4～5時間経過した例は出血のリスクがかなり高く、血栓溶解療法は危険であるといっている。そういう意味からも、血栓溶解療法は M1 distal 以降の症例がよい適応だと思われる。

われわれが用いた thrombolytic agents の平均投与量であるが、UK 219,000 U、t-PA 5,100,000 U と特に t-PA で使用量が多くなった。局所投与を行った Zeumer ら¹⁹⁾は最大 20 mg (11,600,000 U) の rt-PA、全身投与を行った Okada ら¹²⁾は20～30 MU、16施設での結果をまとめた del Zoppo ら⁴⁾は0.12～0.75 MIU/kg の量を使用している。del Zoppo ら⁴⁾は thrombolytic agents の使用量と出血率、再開通率はあまり関係ないといっているが、やはり使用量を減らす努力は必要であると思われる。幸いわれわれの症例で t-PA が原因と思われる出血例はなかったが、今後は投与量を減らすように注意したい。

また、血栓溶解療法を行うにあたり、年齢的ファクターも考慮する必要があると思われるが、われわれの症例では血栓溶解療法施行群と非施行群で、平均年齢はそれぞれ65.1歳、67.0歳とあまり変化がなかった。

thrombolysis の適応を考えるのには側副血行路や脳血流評価が欠かせないと思われる。Saito ら¹⁵⁾は MCA occlusion の側副血行路の広がり性を評価するため、血管造影で internal carotid artery (IC) が造影されてから M2 が造影されるまでの IC-M2 time を測定し、5秒以内なら側副血行路が発達しているため予後がよいと報告している。また Ito ら⁸⁾は cerebral blood flow (CBF) が約 25 ml/100 g/min 以上残っていれば機能的予後が良好であると報告している。Ueda ら¹⁸⁾は残存脳血流を測定し、健側と比較して35%以上残っていれば出血を起こさず血栓溶解を行えると報告している。われわれは CT 上で LDA が出現していない例、あるいは血管撮影で extravasation が出現していない例に血栓溶解を行っており、厳密な脳血流評価は行っていない。今後は残存脳血流評価を行い、検討したいと思う。

文 献

- 1) Abe T, Kazama M, Naito I, Ueda M, Tanaka T, Higuchi H, Saso S, Kariyone S, Yoshimura M : Clinical evaluation for efficacy of tissue culture urokinase (TCUK) on cerebral thrombosis by means of multicenter double-blind study. *Blood Vessels* **12** : 321-341, 1981.
- 2) Abe T, Kazama M, Naito I : Clinical effect of urokinase (60,000 U/d) on cerebral infarction : Comparative study by means of multicenter double-blind test. *Blood Vessels* **12** : 342-358, 1981.
- 3) del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S : Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke : A pilot study. *Stroke* **19** : 307-313, 1988.
- 4) del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, Greenlee R, Brass L, Mohr JP, Feldmann E, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM : Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* **32** : 78-86, 1992.
- 5) Fernando GD, James IA, Bharat M, Manuel D, Raul AR, Jeffrey P, Suresh P : Acute cerebral revascularization. *J Neurosurg* **63** : 200-209, 1985.
- 6) Fredric BM, David GP, Thoralf MS, Yanagihara T : Emergency embolectomy for acute occlusion of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* **62** : 639-647, 1985.
- 7) Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL : Hemorrhagic cerebral infarction : A prospective study. *Stroke* **17** : 179-185, 1986.
- 8) Ito Z, Suzuki A, Hen R, Uemura K : Prognostic factors in spontaneous recanalization of middle cerebral artery occlusion. in Ito Z, Kutsuzawa T, Yasui N (eds) : *Cerebral ischemia : An update. Proceedings of the Third Akita International Joint Conference on Cerebrovascular Disease*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1983, pp. 159-166.
- 9) Kori SH : Interventional neurology : A subspecialty whose time has come. *Neurology* **43** : 2395-2399, 1993.
- 10) Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A : Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* **19** : 802-812, 1988.
- 11) Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, Fujishima M, Omae T : Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* **20** : 598-603, 1989.
- 12) Okada Y, Sadoshima S, Nakane H, Utsunomiya H, Fujishima M : Early computed tomographic findings for thrombolytic therapy in patients with acute brain embolism. *Stroke* **23** : 20-23, 1992.
- 13) Robert DF, John GF : Cerebral intraarterial fibrinolysis at the crossroads : Is a phase III trial advisable at this time? *AJNR* **15** : 1201-1216, 1994.
- 14) Rolando G, Lucia B, Giancarlo G : Acute operation in cases of middle cerebral artery occlusion. *Neurosurgery* **12** : 636-639, 1983.
- 15) Saito I, Segawa H, Shiokawa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K : Middle cerebral artery occlusion : Correlation of computed tomography and angiography with clinical outcome. *Stroke* **18** : 863-868, 1987.
- 16) 菅原敬文, 植田敏浩, 最上 博, 棚田修二, 浜本 研 : 閉塞性脳血管障害急性期における超選択的カテーテル挿入による urokinase 動注療法. *日本医放会誌* **52** : 1083-1091, 1992.
- 17) Theron J, Courtheoux P, Casasco A, Alachkar F, Notari F, Ganem F, Maiza D : Local intraarterial fibrinolysis in the carotid territory. *AJNR* **10** : 753-765, 1989.
- 18) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T : Evaluation of risks of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* **25** : 298-303, 1994.
- 19) Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Aming C : Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke : Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* **35** : 159-162, 1994.

要 旨

中大脳動脈閉塞に対する急性期血栓溶解療法

大田 元 横上 聖貴 中野 真一 呉屋 朝和
脇坂信一郎

53 例の中大脳動脈 (MCA) 閉塞による急性期脳梗塞患者のうち 29 例に, UK または t-PA を用いた選択的動注による急性期血栓溶解療法を行った. 全体で 62.1% (18/29 例) の再開通に伴う臨床症状の改善が得られ, 部位別には M1 proximal 群 25.0% (1/4), M1 distal 群 73.3% (11/15), M2-M4 群 60.0% (6/10) と, 穿通枝が温存されている例が高い改善率を示した. また, 発症機序別には embolism 群 75.0% (12/16) の方が thrombosis 群 46.2% (6/13) より高い改善率を示した. hemorrhagic transformation は血栓溶解施行群 20.7%, 非施行群 16.7%とあまり差がなかった. 以上から MCA 領域の血栓溶解療法は穿通枝の温存されている M1 distal 群がよい適応と思われる.

脳外誌 6 : 84-89, 1997