脳梗塞に対する rt-PA 投与後に挫傷性脳出血を来した 1 症例

井中 康史¹⁾ 小野健一郎¹⁾ 小林 弘明¹⁾ 高原 喬¹⁾ 大川 英徳¹⁾ 城谷 寿樹¹⁾

要旨：87 歳，女性．歩行中に突然の意識障害と右不全麻痺を発症して転倒した．目撃者によって救急要請され，当院に救急搬送された．GCS E4V1M5 であり，失語と右不全麻痺を認めていた．頭部 CT で頭蓋内に明らかな出血はなかったが，右頭頂部に皮下血腫を認めていた．MRI では，DWI にて左側頭後頭葉に淡い拡散制限を認め，MRA では左中大脳動脈の閉塞が疑われた．急性期脳梗塞の診断で rt-PA を投与した．投与後，痙攣発作が出現し，意識レベルが低下したため頭部 CT を撮影すると，両側大脳半球，後頭蓋窩に散在性に出血を認めた．脳梗塞発症時の意識障害や麻痺症状により転倒し，頭部や顔面に外傷を来した症例にしばしば遭遇する．早期の頭部外傷は画像上判別が困難となることがあり，rt-PA 投与によって頭蓋内出血が引き起こされる可能性がある．外傷を疑わせる所見を認めた場合，rt-PA の適応を慎重に検討する必要がある．

Key words: rt-PA, tissue plasminogen activator, cerebral infarction, cortical contusion, head injury

緒 言

急性期脳梗塞において遺伝子組換え組織型プラスミノゲン・アクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) は確立された治療法である．合併症として頭蓋内出血が重要であり，rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版 2012 年 10 月 (2016 年 9 月一部改定) においても 3 カ月以内の重篤な頭部外傷においては禁忌となっている．

しかし脳卒中において突然の麻痺の発症によって転倒を起こすことは稀ならず経験される．今回我々は，脳卒中発症時に転倒し頭部外傷を生じたと考えられるが，画像上明らかな頭蓋内所見を認めなかったため，脳梗塞急性期の治療に準じ rt-PA 静注療法を施行し，投与後に著明な脳出血を来した症例を経験したので文献的考察を踏まえて報告する．

症 例

患者：87 歳，女性，生来右利き

主訴：失語，右不全麻痺

既往歴：パーキンソン病 (姿勢反射障害 (-)，Hoehn &

Yahr stage II) 生活は自立しており，普段の生活の中で転倒を認めなかった．

嗜好：喫煙なし，飲酒なし

現病歴：ADL はほぼ自立していた．歩行中に突然の意識障害を認め右側に傾きながら転倒した．転倒後，失語と右片麻痺を認めていたため目撃者によって救急要請され，脳卒中疑いで当院に救急搬送となった．発症から当院到着までは 30 分であった．

入院時現症：身長 152 cm，体重 47 kg，血圧 141/33 mmHg，脈拍 63/min，体温 36.7，SpO₂ 97% (room air)，肺雑音は聴取しなかったが心拍は不整であった．

神経所見は Glasgow Coma Scale (GCS) E4V1M5 であり，発語はなく，理解不良で口頭指示も入らなかった．右半身の不全麻痺も認め挙上は行いが保持はできない状態であった．NIH Stroke Scale (NIHSS) は 11 点であった．

血液検査では WBC 5550/μL，CRP < 0.30，血小板 18.8 × 10⁴/μL，PT-INR 0.97%，APTT 26.5 秒であり，凝固を含め明らかな異常値を認めなかった．

心電図上，心房細動を認めていたが，過去に指摘されてはならず抗凝固療法は行われていなかった．

頭部 CT を撮影 (発症から 38 分) すると，明らかな出血は認めず (Fig. 1A～C)，また左中大脳動脈の M2 に淡い高吸収域 (Fig. 1A, arrow head) を認めた．明らかな脳梗塞を示唆する低吸収域は認めなかった．また，右頭頂部には CT 上，軽度の皮下出血 (Fig. 1C, arrow head) を

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会三宿病院脳神経外科
(2017 年 6 月 15 日受付，2018 年 3 月 26 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10567

Fig. 1 来院直後

- A : 頭部単純 CT. 右中大脳動脈に hyper dense MC sign (arrow head) を認める.
 B : 頭部単純 CT. 明らかな出血, 梗塞はなし.
 C : 頭部単純 CT (coronal). 頭頂部の皮下出血を認める.
 D : DWI では左側頭葉後頭葉に拡散制限を認めるが明らかな異常に伴う変化は認めない.
 E : FLAIR で梗塞病変の高吸収域は出現していない. 外傷性くも膜下出血も認めない.
 F : MRA では左 M2 の閉塞を認めた.

認めていたが, 明らかな外表上の損傷は認めず, 頭蓋内に出血, 骨折, 新規の脳挫傷を示唆する所見を認めなかった. 右前頭葉底部には低吸収域を認めたが, 明らかな出血はなく, 閾値からはむしろ陳旧性病変であることが示唆された. その病変を説明し得る明らかな既往は聴取できなかった. CT はコンベンショナルスキャン, 管電圧 120 KVp, 5 mm 厚で撮影された. 続けて MRI を撮影 (発症から 53 分) した. Diffusion weighted image (DWI) (撮像条件 TR: 6026, TE: 100, b 値: 1000) にて左側頭後頭葉に淡い拡散制限を認めた (Fig. 1D). ASPECTS+W (Alberta Stroke Program Early CT Score) は 9/11 点. 同部位は fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (Fig. 1E) では hyper intensity を呈しておらず, また出血を疑わせるような hyper intensity も認めなかった. Magnetic resonance angiography (MRA) (Fig. 1F) では左中大脳動脈は M2 以降では唯一 precentral artery (Fig. 1F, arrow head) のみ描出され, それ以外は途絶していた.

脳梗塞急性期として, 年齢のみ慎重投与項目であったが発症から 80 分, 病院到着から 50 分で rt-PA を投与した.

投与開始から 1 時間後に突然痙攣発作が出現し, GCS E1V1M4 と意識レベルの低下を認めた. 頭部 CT (Fig. 2A~C) を撮影すると, 両側前頭葉に著明な, 大脳半球

全体, 小脳に散在性に出血を認め, また, 外傷性くも膜下出血も認めた. 来院時に認めた頭皮下出血も著明に増大していた. 右前頭葉底部の低吸収域は画像上変化なく, 出血も認めていなかった. トラネキサム酸の追加と降圧を中心とした保存的加療を行った. 翌日の MRI では DWI (Fig. 2D) で側頭後頭葉に著明な拡散制限を認め, MRA 上 (Fig. 2E) 再開通は得られていなかった. rt-PA 投与後の T2*WI (撮像条件 TR: 932.5, TE: 25) では CT 上の出血と同部位に hypo intensity を認め, また右視床と右後頭葉皮質下に microbleeds も認めた. 頭蓋内出血の増大は認めなかったが, GCS E1V1M4 のまま経過している.

考 察

急性期脳梗塞に対する初期治療として, rt-PA の静脈内投与は確立された治療である¹⁻³⁾. しかし, 最大の合併症として頭蓋内出血の存在が知られており, Hacke らのプラセボと rt-PA を比較した報告³⁾では, 症候性頭蓋内出血の頻度はプラセボ群 0.4%, rt-PA 群 2.4% と有意に出血率は増加した. また, Yamaguchi ら¹⁾は, 発症から 3 時間以内に rt-PA が投与された 103 例の検討で, 投与後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の頻度は 6 例 (5.8%) であり, その中の 2 例 (33.3%) が死亡したと報告

Fig. 2 rt-PA 投与後

A～C：頭部 CT. 両側大脳半球、小脳に著明な出血を認める.

D：rt-PA 投与翌日の DWI 画像.

E：rt-PA 投与翌日の MRA で再開通を認めない.

している. 同じく発症から 3 時間以内に rt-PA を投与した Toyoda らの 600 例の報告⁴⁾では, 症候性頭蓋内出血の頻度は 23 例 (3.8%) で, その中の 7 例 (30.4%) が死亡したとしており, 出血を起こした際の死亡率も高いことが知られている.

今回の症例は, 歩行中に突然脳梗塞を発症し, 意識障害, 右不全麻痺のためにその場で転倒し頭部打撲を来した症例であった. 発症から 30 分と早期に搬送された急性期脳梗塞であり, rt-PA 治療を開始したが, 投与後広範囲に症候性頭蓋内出血を来した. 比較的強い外傷機転が働いていたが, 受傷からの画像撮影時間も早く, 画像上捉えきれなかった可能性がある.

rt-PA 投与後の頭蓋内出血に関する治療としては, 血小板製剤, クリオ製剤, 遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤, fresh frozen plasma 等の報告⁵⁾がある. またトラネキサム酸が rt-PA 後の頭蓋内出血に効果がある可能性があるとの報告⁶⁾もある. 我々は降圧とトラネキサム酸を使用し血腫の増大を認めなかった.

本症例のように脳梗塞発症時の外傷に伴って, rt-PA 投与後に重篤な頭蓋内出血を来した報告は我々が渉猟する限り認めなかった. 我々の施設における 2005 年からの連続 488 例の急性期脳梗塞に対する rt-PA 投与例でも, 同様の経過で外傷が顕在化し症候性頭蓋内出血を来した症例は本症例 1 例のみであった. 挫傷性出血以外の報告は少数ながら散見され, Meguro ら⁷⁾は脳梗塞発症時

の意識消失によって転倒した左中大脳動脈閉塞の患者に tislektinase を用いた血栓溶解療法を行い, 投与後に急性硬膜下血腫を来した症例を報告している. Shirokane ら⁸⁾は脳梗塞発症時に意識消失と左麻痺を来し転倒した右中大脳動脈領域の脳梗塞患者に対し, rt-PA 投与後に著明な血胸を来した症例を報告している. また, 本症例では, rt-PA 投与後の T2* 強調画像にて散在性に microbleeds を認めている. microbleeds と cerebral amyloid angiopathy の関係は指摘されており⁹⁾, またそれらによって rt-PA 後の脳出血の危険性が増えるとの報告¹⁰⁾もある. 本症例でも microbleeds を認めており, 出血に影響した可能性がある.

本症例のように, 脳梗塞の発症に伴い, 転倒等によって外傷を伴うことはしばしば経験されることである. 脳挫傷は受傷後早期の CT 画像では病巣が不明瞭なことがあり, また脳表の病巣は beamhardening artifact で描出されにくい場合がある. 特に, 後頭蓋窩や側頭葉先端部の微小出血や脳挫傷, 軸索損傷は診断に苦慮することがある¹¹⁾. Kara らの報告¹²⁾では, 外傷後 6 時間以内に入院となった GCS が 10 以下の 3000 例の症例の中で, 124 例 (4.1%) で頭部 CT 上明らかな異常所見を認めなかったとしている. その 124 例に対し第 2～7 病日に T1WI, T2WI をそれぞれ 3 方向で撮影することで 113 人 (91%) の患者に病変が同定できたとしている. しかし急性期脳梗塞の時間的制約を考えれば MRI における 3 方向の撮影は実臨床において困難と考える.

脳梗塞急性期の診療の中では詳細な画像の検討が困難であったり、また Door to Needle time を短縮する目的で MRI 画像のシーケンスを限定していることが多いため、頭部外傷の診断は一層困難である。加えて、本症例のように重度の失語や意識障害を伴った場合は重症度の評価も不十分となるため診断はより困難となることが考えられる。「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法 適正治療指針 第二版 2012 年 10 月 (2016 年 9 月一部改訂)」では「3 カ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術」は禁忌事項となっている。一般的に重症頭部外傷は GCS $\leq$ 8 と定義されることが多い^{13, 14)}が、適正指針において重篤な頭部脊髄外傷の定義に関して具体的には明示されていない。これは NINDS²⁾や AHA/ASA のガイドライン¹⁵⁾においても同様である。本症例は GCS 10 点であったこと、また、優位半球の中大脳動脈領域の脳梗塞と考えられ、意識障害、失語、右麻痺といった来院時の症状は十分に説明し得るものであった。

当院では rt-PA の適応となりうる症例に対しては DWI, FLAIR, MRA のみ撮影を行っている。しかし本症例のように頭部外傷を疑わせる症例に関しては、微小な点状出血を確認するために T2* 強調画像を追加したり、3 方向は困難であっても 2 方向での撮影を検討する、もしくは頭部 CT を 3 方向で検討することが軽微な頭部外傷の診断の一助となるかもしれない。また、たとえ頭蓋内に明らかな出血や挫傷を認めなくとも、皮下血腫や頭部打撲のエピソードに関しては rt-PA の投与を慎重に検討しなければならない。

結 語

脳梗塞発症時に転倒し、直後の画像所見では頭蓋内に明らかな外傷に伴う異常を認めなかったため、急性期の脳梗塞に準じ rt-PA 投与を行ったところ頭蓋内出血を来した 1 例を報告した。

脳梗塞発症時の意識障害や麻痺症状による転倒によって、軽度頭部外傷を来すことはしばしば遭遇する。早期の頭部外傷は画像上判別が困難となることがあり、rt-PA 投与によって頭蓋内出血が引き起こされる可能性がある。外傷を疑わせる所見を認めた場合、画像検査を追加するなどして精査に努め、rt-PA の適応を慎重に検討する必要がある。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 37: 1810–1815, 2006
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581–1587, 1995
- 3) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317–1329, 2008
- 4) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al: Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 40: 3591–3595, 2009
- 5) Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41: 2108–2129, 2010
- 6) French KF, White J, Hoesch RE: Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care* 17: 107–111, 2012
- 7) Meguro T, Higashi H, Nishimoto K: Acute subdural hematoma after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45: 627–630, 2005
- 8) Shirokane K, Umeoka K, Mishina M, et al: Hemothorax after the intravenous administration of tissue plasminogen activator in a patient with acute ischemic stroke and rib fractures. *J Nippon Med Sch* 81: 43–47, 2014
- 9) van Rooden S, van der Grond J, van den Boom R, et al: Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke* 40: 3022–3027, 2009
- 10) Felling RJ, Faigle R, Ho CY, Llinas RH, et al: Cerebral Amyloid Angiopathy: A Hidden Risk for IV Thrombolysis? *J Neurol Transl Neurosci* 2: pii 1034, 2014
- 11) Snow RB, Zimmerman RD, Gandy SE, et al: Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the evaluation of head injury. *Neurosurgery* 18: 45–52, 1986
- 12) Kara A, Celik SE, Dalbayrak S, et al: Magnetic resonance imaging finding in severe head injury patients with normal computerized tomography. *Turk Neurosurg* 18: 1–9, 2008
- 13) Vos PE, Battistin L, Birbamer G, et al: European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 9: 207–219, 2002
- 14) 前田 剛, 吉野篤緒, 片山容一: 重症頭部外傷ガイドライン 2013 アップデート. *脳外誌* 22: 831–836, 2013
- 15) Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44: 870–947, 2013

Abstract**Intracranial hemorrhage after intravenous administration of tissue plasminogen activator
in a patient with acute ischemic stroke: case report**

Yasufumi Inaka, M.D.,¹⁾ Kenichiro Ono, M.D., Ph.D.,¹⁾ Hiroaki Kobayashi, M.D., Ph.D.,¹⁾
Takashi Takahara, M.D., Ph.D.,¹⁾ Hidenori Okawa, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Toshiki Shirotani, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Mishuku Hospital

An 87-year-old woman suffered sudden onset of right hemiparesis and disturbance of consciousness resulting in a fall. She was admitted to our hospital 30 min after the onset. She presented with disturbance of consciousness (Glasgow Coma Scale score E4V1M5), aphasia, and right hemiparesis. Diffusion-weighted imaging showed an acute ischemic infarct in the territory of the left middle cerebral artery, but detected no signs of hemorrhage or cortical contusion. Intravenous administration of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) was performed. Subsequently, her consciousness level deteriorated rapidly to coma. Computed tomography showed scattered intracerebral hemorrhages in the bilateral hemispheres and posterior fossa. Patient may present with both cerebral infarction and head trauma. Cortical contusion in acute phase can be difficult to detect on neuroimaging. Consequently, emergency physicians should carefully consider the possibility of cerebral contusion before the administration of rt-PA.

Key words: rt-PA, tissue plasminogen activator, cerebral infarction, cortical contusion, head injury

(Jpn J Stroke 41: 106–110, 2019)