原 著

脳底動脈塞栓症に対する超選択的 t-PA 動注による 局所線溶療法

諫山 幸弘, 瓢子 敏夫, 中川原 譲二, 武田 利兵衛
田中 靖通, 高橋 州平, 瀬尾 善宣, 片岡 丈人
中村 順一, 末松 克美

Local Fibrinolysis Using t-PA in Acute Basilar Embolism

Yukihiro ISAYAMA, M.D., Toshio HYOGO, M.D., Jyoji NAKAGAWARA, M.D.,
Rihei TAKEDA, M.D., Yasumichi TANAKA, M.D., Shyuhei TAKAHASHI, M.D.,
Yoshinobu SEO, M.D., Taketo KATAOKA, M.D., Junichi NAKAMURA, M.D.,
and Katsumi SUEMATSU, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

Summary : In the present study, we investigated the clinical efficacy of the local fibrinolytic therapy using microcatheter technique and tissue plasminogen activator (t-PA) in 7 patients with basilar artery embolism. Seven cases were treated in the acute stage, within 6 hours of onset. A microcatheter was introduced into the embolus and/or distal to the embolus to keep high concentration of fibrinolytic agent. The t-PA, 5M units/20 ml, was infused continuously through the microcatheter over 20 minutes, and 5 to 15 M units of t-PA was injected. Complete recanalization of the basilar artery was achieved in 5 of 7 patients from 4 to 7.5 hours after onset. Partial recanalization was achieved in 1 patient and recanalization was not achieved in another patient. Three of 5 patients with complete recanalization recovered fully, but 1 died of cerebellar hemorrhagic infarction and brain stem infarction, and the other died following acute cardiac failure. One patient with partial recanalization became severely disabled and another patient without recanalization died of cerebellar and brain stem infarction. Local fibrinolytic therapy using microcatheter technique and t-PA was effective in patients with basilar artery embolism with a high recanalization rate. The pretreatment neurological state was correlated with the clinical results. Patients with mild to moderate consciousness disturbance or a fluctuating state of consciousness had good recoveries. However, fixed coma state and/or brain stem dysfunction resulted in poor prognoses even if the complete recanalization was achieved within 6 hours.

Key words :

- fibrinolysis
- t-PA
- basilar artery
- embolism
- microcatheter

はじめに

脳底動脈塞栓症は発症が突然で解剖学的にもその神経症状は重篤であり、mortality rate は80%を越えたとされ、生命予後と共に機能予後も極めて不良である。従来保存的治療以外に治療法がなかった本症に対して、最近マイクロカテーテル技術を応用した局所線溶療法または血栓溶解療法が有効であった症例が報告され、積極的な治療法として注目されている。しかしその報告例も数的に少なく、薬剤の種類、局所投与の方法、発症から投与までの時間、再開通率、神経症状の回復の程度など、その適応・方法および効果に対する一定の見解は得られていないのが現状である。

我々は最近臨床応用されつつある血栓溶解剤、t-PA (tissue plasminogen activator) の超選択的局所動注による脳底動脈塞栓症に対する局所線溶療法を7例経験し、これらの項目について検討したので報告する。

対象および方法

1990年3月から1992年11月の間に搬入された脳底動脈閉塞症のうち7例を対象として超選択的 t-PA 動注による局所線溶療法を施行した。心房細動などの基礎心疾患を有し発症形態からも明らかに塞栓症と診断される症例で、発症より6時間以内、CT上脳梗塞巣を認めないことを条件とした。対象とした7例の年齢、性別などはTable 1に示す。全例で家族からの本治療法に対する informed consent を得た。

方法は大腿動脈経路で5ないし6Fのガイドカテーテルを左右いずれかの椎骨動脈に留置し、Tracker-18カテーテルを脳底動脈まで誘導し、その先端を遊離血栓内、ないしその末梢に誘導した。t-PAはtotal 500～1,500万単位を500万単位/20 ml/20 min.の注入速度で持続注入した。

Case 5はpersistent primitive trigeminal artery (PTA)を有する脳底動脈閉塞症で、内頸動脈からPTAを経由して脳底動脈に到達し、線溶療法を施行した。術中heparinizationは7例中4例で併用した。

脳血流検査は術前に3/7例に対して¹³³Xeまたは^{99m}Tc-hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) SPECTが施行され、さらに本治療法の効果を評価する目的で、術翌日に状態が良好であった4例に対して^{99m}Tc HM-PAO SPECTが施行された。

症 例

<Case 3> 61歳、女性。

突然の意識障害にて発症し搬入された。搬入時意識レベルGCS 9, JCS 30。右不全片麻痺を認めた。CT上異常所見を認めず、¹³³Xe-SPECTでは大脳半球での血流低下は認められなかった。脳血管造影上は、upper basilar arteryでの閉塞を認め(Fig. 1A)、心房細動があり発症形態から脳底動脈塞栓症と診断し局所線溶療法を施行した。本症例では特徴的に搬入後意識状態はJCS 20から100の間を変動していた。6Fのガイドカテーテルを左椎骨動脈に留置してTracker-18カテーテルを遊離血栓内に誘導しtotal 1,000万単位のt-PAを40分で持続動注し、右上小脳動脈(SCA)および左後大脳動脈(PCA) P₃ portionの閉塞を残して脳底動脈は発症7時間後に再開通した(Fig. 1B)。神経症状は劇的に改善し、左動眼神経麻痺を残したが術後2週間目には自立した日常生活を送れる状態となった。経時的CTでは術直後に左中脳および右視床に造影剤の漏出を認め同部はその後小梗塞巣として残存した(Fig. 2A, B)。

<Case 5> 66歳、男性。

突然の意識障害、四肢麻痺にて発症し搬入された。搬入

Table 1 Clinical summary and results of 7 cases underwent fibrinolytic therapy of basilar embolism

Case (Age, Sex)	Conscious level (JCS)	Angiographical result*	Time from onset	Outcome
1 (44F)	100	○	6 hr	death (cardiac failure)
2 (69F)	30	×	—	death (infarction)
3 (61F)	20~100	○	7 hr	good
4 (68M)	200 (decerebrate)	△	< 6 hr	poor
5 (66M)	30~200	○	4 hr	good
6 (62M)	3~10	○	7.5 hr	good
7 (74M)	200 (decerebrate)	○	5.5 hr	death (infarction)

*○: recanalization, △: partial recanalization, ×: failed JCS: Japan Coma Scale

Fig. 1 A: Left vertebral angiography demonstrated upper basilar artery occlusion on admission. B: Reopening of the basilar artery with left distal PCA occlusion was demonstrated on post-fibrinolysis angiogram.

Fig. 2 Case 3. A: Post-fibrinolysis CT demonstrated contrast enhancement at the left thalamus and midbrain. B: Follow-up CT demonstrated small infarction at the left thalamus and midbrain.

時意識レベル GCS 5, JCS 200, 除皮質硬直を示し, 両側の頭位眼反射および対光反射は消失していた. 右椎骨動脈造影で upper basilar artery は描出されず左 persistent primitive trigeminal artery (PTA) とその中に存在する塞栓を認めた (Fig. 3A). また左内頸動脈造影で PTA の脳底動脈末梢部分の閉塞を認めた (Fig. 3B). これらの所見か

ら左 PTA を経由した塞栓症による脳底動脈閉塞症と診断し, 6F のガイドカテーテルを左内頸動脈に留置して Traker-18 カテーテルを PTA より脳底動脈へ誘導した. その末梢部である SCA 分岐部から遊離血栓内にかけて 40 分間で total 1,000 万単位の t-PA を動注した. 左 PCA (P₃) に閉塞を残し発症 4 時間後に脳底動脈は再開通した

Fig. 3 Case 5. A: Right vertebral angiography demonstrated the left primitive trigeminal artery (PTA) and the embolus (arrow). B: Occlusion of the PTA (arrow) distal was demonstrated on the left carotid angiogram. C, D: Reopening of the PTA and occlusion of the left distal PCA were demonstrated on the post-fibrinolysis angiogram. E, F: Follow-up CT demonstrated no infarction at the cerebellum and brain stem.

(Fig. 3C, D). 更に左 P₃にまで Tracker-18 カテーテルを誘導して t-PA を 500 万単位動注したが、再開通は得られなかった。神経症状は劇的に改善し、1 週間後には左動眼神経麻痺以外の神経脱落症状を認めないまでに回復した。経時的 CT では明らかな脳梗塞巣は出現しなかった (Fig. 3E, F)。術前の ^{99m}Tc HM-PAO SPECT では小脳・脳幹部の広範な血流低下を認め (Fig. 4A)、術翌日の ^{99m}Tc HM-PAO SPECT では虚血部位の血流の改善を認めた (Fig. 4B)。

<Case 7> 74 歳、男性。

突然の意識障害にて搬入され、搬入時意識レベル GCS

Fig. 4 Case 5. A: ^{99m}Tc HM-PAO SPECT on admission demonstrated low perfusion area at the cerebellum and brain stem. B: ^{99m}Tc HM-PAO SPECT on the following day demonstrated the improvement of cerebral blood flow at the cerebellum and brain stem.

4, JCS 200 で除脳硬直姿勢を示し、両側頭位眼反射および対光反射は消失していた。CT 上異常所見は認められず右椎骨動脈写上, upper basilar artery での閉塞を認めた (Fig. 5A)。右椎骨動脈から Tracker-18 カテーテルを basilar bifurcation まで誘導して遊離血栓内およびその末梢から total 1,000 万単位の t-PA を動注した。発症から 5 時間 30 分間後に両側 PCA 末梢部の閉塞を残して脳底動脈は再開通した (Fig. 5B)。術後除脳硬直姿勢は消失し、呼吸状態も良化傾向にあったが、意識状態の改善は得られず、第 6 病日に小脳半球の広範な出血性脳梗塞と脳幹梗塞にて死亡した (Fig. 6)。術前の ^{99m}Tc HM-PAO SPECT では小脳・脳幹部の血流が広範に低下していた。

結 果

Table 1 に各症例の結果を示した。5 例で脳底動脈の完全再開通、1 例で部分再開通が得られた。また、1 例では再開通が得られなかった。完全再開通した 5 例中 3 例は良

Fig. 5 Case 7. A: Right vertebral angiography demonstrated the upper basilar artery occlusion on admission. B: Reopening of the basilar artery and occlusion of the bilateral distal PCA were demonstrated on post-fibrinolysis angiogram.

好な経過をとり日常生活が自立した状態にまで改善した (Case 3, 5 : 既述). Case 6 では左同名半盲が残存した. 5 例中 1 例は広範な脳幹・小脳の出血性梗塞のため第 6 病日に死亡し, 5 例中 1 例は意識状態の改善が得られぬまま第 8 病日に急性心不全で死亡した. 部分再開通で終わった 1 例は脳幹梗塞のため severe disability の状態となった.

完全再開通した 5 例 (Case 1, 3, 5, 6, 7) は発症より 4 ~ 7.5 時間で再開通を得られた.

術前の脳血流 SPECT では施行しえた 3 例すべての症例で脳幹部を含む天幕下領域の脳血流が広範に低下していた. 術後は予後の良好であった 3 例で脳血流の改善が認められ不良であった 1 例 (Case 4) は脳幹部の血流は低下したままであった (Fig. 7A, B).

考 察

CT が導入されてから脳卒中における虚血性脳血管障害の診断が画期的に向上し, さらに虚血性脳病変の病態生理学的研究の知見から積極的な塞栓性閉塞脳動脈に対する線溶療法がなされてきた⁵⁾. その方法としては血線溶解剤の少量静注から大量静注療法を経てより有効な動注療法へ,

Fig. 6 Case 7. CT on the following day demonstrated the cerebellar hemorrhagic infarction.

Fig. 7 Case 4. A: ^{99m}Tc HM-PAO SPECT on admission demonstrated low perfusion area at the cerebellum and brain stem. B: ^{99m}Tc HM-PAO SPECT on the following day demonstrated no improvement of the cerebral blood flow at the brain stem but the improvement at the cerebellum.

さらに最近マイクロカテーテル技術を用いた局所線溶療法により閉塞血管の高い再開通率を得られるようになった. また血栓に対する特異性が高く副作用の少ない血栓溶解剤である tissue plasminogen activator (t-PA) が開発さ

れ実用化されつつある⁸⁾。

内頸動脈系の閉塞症に対する urokinase (UK) の経頸動脈的動注についての報告としては Mori ら⁶⁾が 22 例の middle cerebral artery (MCA) 閉塞に対して検討しているが、発症後平均 4.5 時間の患者を対象とし 22 例中 10 例 (45%) において治療直後に再開通を認め、うち 8 例で経過は良好であったと報告している。さらに、マイクロカテーテル技術を用いた UK あるいは streptokinase (SK) の超選択的局所動注法ではより高い再開通を得られるようになり del Zoppo ら¹⁾は発症後平均 7.6 時間の内頸動脈系の閉塞の患者 20 例に対して超選択的局所動注し 15 例 (75%) で完全再開通に成功し、その 15 例中 10 例では症状の改善が認められたと報告している。このマイクロカテーテル技術による超選択的局所動注療法は急性の椎骨・脳底動脈閉塞症に対しても応用され、Hacke ら³⁾は 43 例の発症後 24 時間以内の症例に対し UK あるいは SK を局所動注し 19 例 (44%) で再開通に成功し、そのうち 10 例では予後良好であり、その一方、再開通の得られなかった 24 例はすべて死亡したと報告している。これは予後不良である本症に対する治療法としての有効性を示すものである。また、これらの報告例には動脈硬化性血栓症も含まれており急性期血栓症に限れば再開通率はさらに高いと考えられる。我々はこの方法に加え、血栓に対する特異性が高い血栓溶解剤である t-PA を用いており、現状では最も高い再開通率が得られる方法と考えている。

t-PA については最近、頭蓋内主幹動脈閉塞症に対するその静注療法の有効性について検討され Terashi ら¹²⁾、Mori ら⁷⁾、The rt-PA/Acute Stroke Study Group¹³⁾ や von Kummer ら¹⁴⁾などの報告があり、いずれの報告も出血性梗塞の出現頻度は未治療群におけるその範囲内 (0~43%) である²⁾。現在のところ静注法による閉塞動脈の再開通率は 35~53% と報告されているが、治療直後の再開通率はさらに低く UK あるいは SK の超選択的局所線路溶解療法に優るものではない。しかしながら、動注療法の t-PA の有効性についての報告として Henze ら⁴⁾の脳底動脈閉塞症に対して経椎骨動脈的に t-PA を動注して良好な結果を得た症例報告、杉生ら¹⁰⁾の 1 例の脳底動脈閉塞症を含む頭蓋内動脈閉塞症 5 例中 3 例で有効であったという報告などがあり、さらに高橋ら¹¹⁾は、超選択的局所動注療法により良好な結果を得ている。我々は、t-PA の超選択的局所動注療法にて、7 例中 5 例で脳底動脈の再開通を得た。ゆえに、脳塞栓症に対する線路療法では t-PA の超選択的局所動注療法がより高い再開通が得られ、これは椎骨・脳底動脈系の閉塞性病変、特に塞栓症に対しては有効かつ効果的な治療法と考えられた。

今回対象とした脳底動脈塞栓症では、いずれの症例にお

いても心臓に塞栓源となり得る疾患をもち閉塞部位は basilar top であったため、マイクロカテーテルの導入が比較的容易であった。また、発症後 6 時間以内で、かつ CT 上、脳梗塞巣が認められない症例であり虚血部位の機能的回復が期待できると考え対象とした。Zeumer ら¹⁵⁾の報告した UK による局所線路療法にて再開通し得た 7 例の椎骨・脳底動脈閉塞症のうち、脳底動脈塞栓症は 4 例であり良好な成績が得られた 3 例は発症より治療開始までそれぞれ 4、5、6 時間のもので、彼らの方法から推測するに再開通し得たのはそれぞれ 5、6.5、7.5 時間後と考えられ、さらに locked in 症候群となった 1 例は 17 時間後に再開通した症例である。したがって、発症からの時間的限界は脳虚血の程度に依存していると考えられる。我々の症例のうち Case 3 および 6 は発症後それぞれ再開通までに 7 時間、7.5 時間経過していたが良好な結果を得ており、症例によっては時間的適応を拡大できる可能性がある。すなわち、意識状態の比較的良い症例や症状が変動する症例では側副血行路が発達し脳虚血の程度が比較的軽いことが予想され、虚血部位の時間的耐久性は比較的良いと考えられる。したがって、このような症例は治療開始が発症後 6 時間以上経過した場合においても再開通が得られれば良好な結果を期待できる可能性があると考えられる。その一方 Case 7 は発症 5.5 時間後に再開通し得たにもかかわらず広範な小脳・脳幹の出血性梗塞で死亡している。この症例は搬入時より除脳梗直姿勢を示しており意識状態の変動もない重症例で、側副血行路が乏しく重篤な虚血状態にあったと考えられる。以上より、意識障害の程度など神経学的重症度が脳幹の虚血の程度を反映し予後を左右する大切な指標となると考えられた。

内頸動脈系の局所線路療法の適応を考える場合、脳血流 SPECT による虚血の重症度評価、すなわち残存血流量による側副血行路の評価が大切な指標の一つとなっているが天幕下病変では装置の空間分解能の限界もあり虚血の程度の評価は必ずしも容易ではない。今回我々は術前に 3 例、術後に 4 例の^{99m}Tc HM-PAO SPECT を施行し得たが、術前では脳幹・小脳にある程度脳血流が残存した症例で、術後の脳血流の改善が認められた。したがって、術前後の SPECT は治療の適応と予後を判定する上で有用であることが示唆された。

脳底動脈塞栓症は極めて予後不良であるが、発症後数時間以内の超選択的局所線路療法は、限られた症例であるが救命のみならず神経症状の回復、機能予後の向上をも期待できる治療法であり、その有効性が示された。我々の症例では初期の 2 例で十分な再開通を得られなかったが、t-PA を使用し熟練した技術を持てれば多くの症例で再開通ができると考えられる。Rosa ら⁹⁾によると脳底動脈

閉塞症は超選択的局所線溶療法により mortality rate は 14% にまで下げることができたと報告している。以上から脳底動脈塞栓症に対する t-PA による局所線溶療法は早期診断，早期治療にて治療群の約半数の症例で十分満足できる治療効果が期待できると結論された。今後，症例を重ねて t-PA の有効な投与量・投与方法を確立し，本治療の適応基準を確立したいと考える。

結 語

今回我々が行った治療成績から以上のことが結論された。

- (1) 脳底動脈塞栓症に対する t-PA による超選択的局所線溶療法は高率に再開通を期待できる治療法である。
- (2) その予後を左右する因子として最も相関を示したのは術前の神経症状であった。すなわち，除脳硬直をきたしているような重症例では早期に再開通しえても予後不良と考えられた。一方，側副血行路が比較的保たれ，中等度の意識障害例や意識レベルの変動が認められる症例では再開通までに時間を要しても良好な予後が期待できると思われた。

文 献

- 1) Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, *et al*: Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke. A Pilot Study. *Stroke* **19**: 307-313, 1988
- 2) Del Zoppo GJ: Thrombolytic therapy in cerebrovascular disease. *Stroke* **19**: 1174-1179, 1988
- 3) Hacke W, Zuemer H, Ferbert A, *et al*: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* **19**: 1216-1222, 1988
- 4) Henze TH, Boeer A, Tebbe U, *et al*: Lysis of basilar artery occlusion with tissue plasminogen activator. *Lancet* **2**: 1391, 1987 (letter)
- 5) Levine SR, Brott TG: Thrombolytic therapy in cerebrovascular disorders. *Prog Cardiovasc Dis* **34**: 235-262, 1992
- 6) Mori E, Tabuti M, Yoshida T, *et al*: Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* **19**: 802-812, 1988
- 7) Mori E, Yoneda Y, Ohsawa S, *et al*: Double-blind, placebo controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute carotid stroke. *Neurology* **41**: 347, 1991 (suppl 1)
- 8) 中川原譲二，武田利兵衛，中村順一：急性期脳血栓および脳塞栓症における Thrombolytic therapy と Hemodynamics. *Ther Res* **13**: 51-66, 1992
- 9) Rosa A, Gautier JC: Les Thromboliques dans les infarctus cerebraux. *Rev Neurol Paris* **147**: 99-110, 1991
- 10) 杉生憲志，衣笠和孜，萬代眞哉，ほか：急性期脳梗塞に対する t-PA 動注療法。脳神経外科速報 **2**: 221-226, 1992
- 11) 高橋 明，吉本高志：脳塞栓急性期例に対する t-PA 局所動注療法。The Mt. Fuji Workshop on CVD **8**: 107-114, 1990
- 12) Terashi A, Kobayashi Y, Katayama Y, *et al*: Clinical effects and basic studies of thrombolytic therapy on cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* **16**: 236-241, 1990
- 13) The rt-PA/Acute Stroke Study Group: An open safety/efficacy trial of rt-PA in acute thromboembolic stroke: Final report. *Stroke* **22**: 153, 1991
- 14) Von Kummer R, Hacke W: Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* **23**: 646-652, 1992
- 15) Zeumer H, Freitag HJ, Grzyska U, *et al*: Local intraarterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion: Technical developments and recent results. *Neuroradiology* **31**: 336-340, 1989