

図2 頸動脈エコー所見（左内頸動脈起始部）

A：入院時、面積狭窄率80%、収縮期血流速度212cm/秒の高度狭窄を認めた。  
 B：第13病日、プラークに一部潰瘍を伴う形態変化を認め、収縮期血流速度は136cm/秒に低下していた。

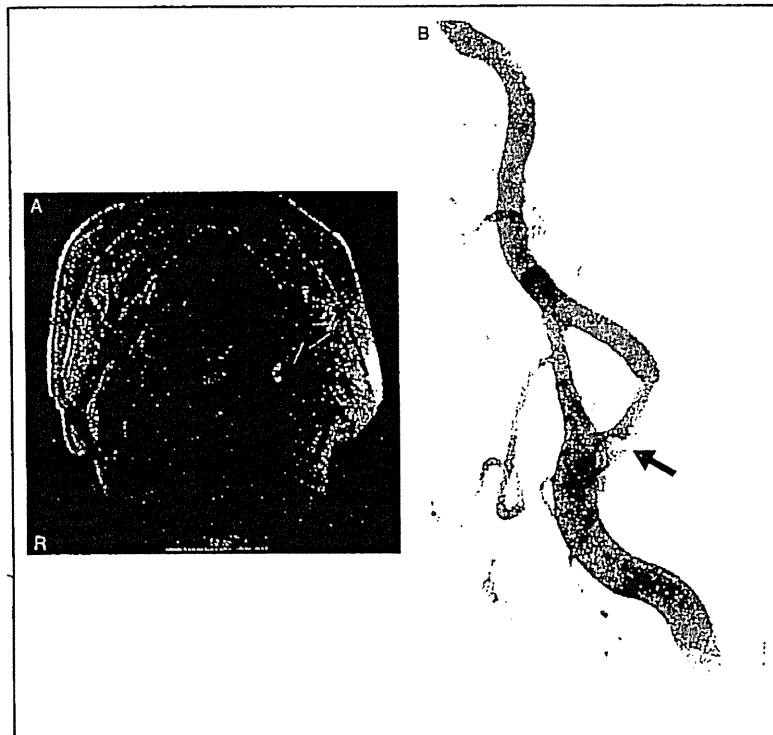
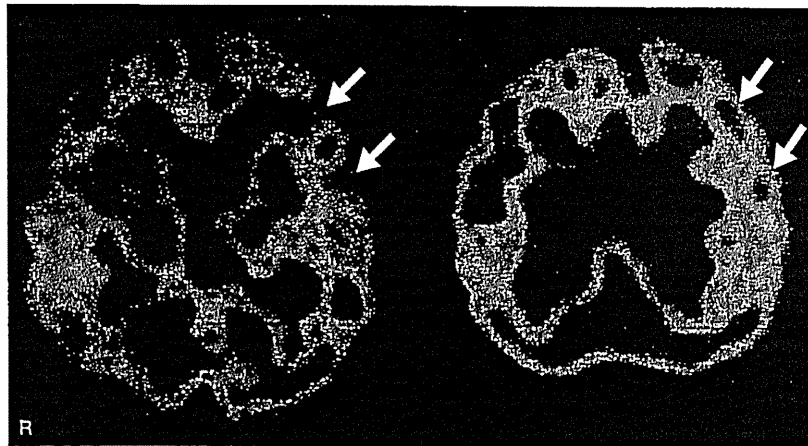


図3 左内頸動脈の画像所見

A：MPRAGE。左内頸動脈起始部プラークはMPRAGEで高信号を呈していた。  
 B：脳血管造影検査（第13病日、再発後）。NASCET法での径狭窄率50%の潰瘍を伴う病変を認めた。



**図4** 脳 SPECT (安静時, 第5病日)  
 左前頭葉、側頭葉と、中大脳動脈—後大脳動脈の境界領域に軽度の血流低下を認めた。



**図5** 頭部 MRI (第11病日)  
 上段：拡散強調画像、下段：FLAIR 画像。  
 左基底核や中大脳動脈の後方領域に脳梗塞の再発を多発性に認めた。

ム血栓性脳梗塞と診断した。入院中に左内頸動脈狭窄が塞栓源と考えられる脳梗塞の再発を認め、内膜剥離術を施行した。

舞踏運動とは睡眠によって消失し、精神的緊張、疲労、興奮などにより増強する、小さくて速く滑らかで不規則な不随意運動である。原因はさまざまである

が<sup>1)</sup>、脳血管障害も原因として重要である。舞踏運動の機序として cortico-striate-pallido-thalamo-cortical loop (大脳基底核ループ) の関与がいわれており<sup>2)</sup>、視床、視床下核、尾状核、被殻などが重要視されているが、明確な責任病巣や発症機序はまだまだ不明な点が多い (図6)。

舞踏運動は急性期脳卒中患者の0.4~1.3%に現れると報告されている<sup>21)</sup>。逆に、特発性舞踏運動の51例中21例(41%)に脳の虚血性変化や出血性変化を認めたとの報告もある<sup>5)</sup>。

Ghika-Schmidら<sup>22)</sup>は、脳卒中発症時もしくはその後に一過性に舞踏運動をきたした11例を検討している。舞踏運動は視床、視床下核、尾状核、被殻など中大脳動脈、後大脳動脈の穿通枝領域の病変と関係していた。舞踏運動が出現するまでに一定の期間を要することが多く、病変における機能的回路の修復過程において生じる可能性があるとして述べている。

Galeaら<sup>6)</sup>は、片側の舞踏運動をきたし対側の内頸動脈のアテローム硬化を認めた3例を報告している。3例とも頭部の画像では基底核と視床には異常を認めなかったが、頸動脈エコーで高度狭窄を認め、内膜剥離術後に症状は消失した。したがって、内頸動脈狭窄由来の塞栓症や血行力学的低灌流が舞踏運動の発症機序として考えられるが、基底核や視床に梗塞所見を認めなかったことなどから、後者がより考えやすいと述べている。また、Morigakiら<sup>7)</sup>が報告した2例も、頭蓋外内頸動脈狭窄に対する内膜剥離術後に舞踏運動の消失とSPECT上の循環予備力障害の改善を認め、循環予備力障害と舞踏運動との関係が示唆される。

Imら<sup>8)</sup>は、もやもや病に伴う舞踏運動の3例を報告している。全例で皮質下白質に小梗塞を認め、SPECTで前頭頂葉皮質と皮質下に血流低下を認めた。バイパス手術を施行され、全例で臨床症状の改善と血行動態の改善を認めた。前頭葉皮質、皮質下の運動経路の障害が対側の不随意運動の原因となっている可能性を指摘している。

今回の症例や既報をまとめると、舞踏運動は基底核病変が原因で現れることが多いが、必ずしも病変がなくても内頸動脈狭窄による低灌流でも出現していた。舞踏運動の症状がその他の神経症状より優位に現れることが多いので、大脳皮質基底核ループに関わる神経が虚血に弱い可能性があり、またループ内の血流の不均衡が関係している可能性もあった。片側の舞踏運動が突然生じた場合には、他の局所神経症候を伴わなくても脳虚血を積極的に疑う必要があった。その機序として内頸動脈狭窄を認める場合も多く、外科的血行再建などの積極的治療によって脳循環を改善させると、

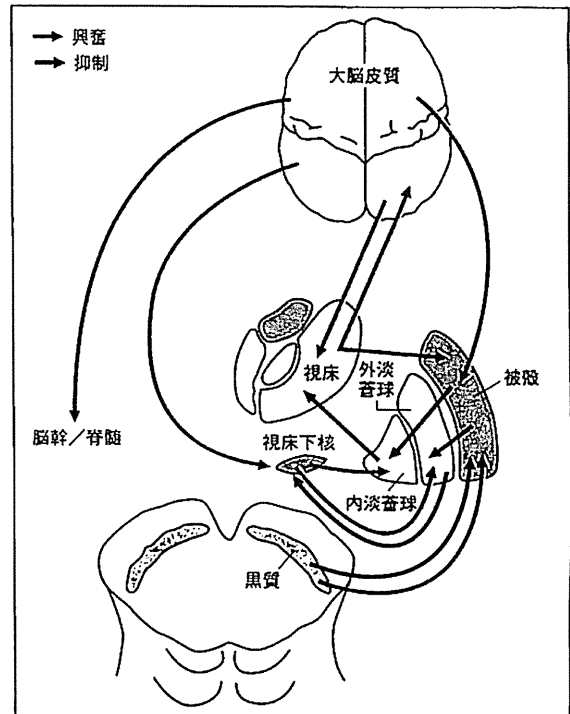


図6 Cortico-striate-pallido-thalamo-cortical loop

症状の改善を認めることが期待された。

#### 謝辞

本論文の一部は、循環器病研究開発費(22-4-1)「新しい脳卒中医療の開拓と均てん化のためのシステム構築に関する研究」の援助による。

#### 文献

- 1) 下知享良, 西澤正豊: 舞踏運動の鑑別診断. Brain Nerve 61: 963-971, 2009
- 2) Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13: 266-271, 1990
- 3) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al: Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: The Lausanne Stroke Registry. J Neurol Sci 146: 109-116, 1997
- 4) Alarcon F, Zijlmans JC, Duenas G, et al: Post-stroke movement disorders: Report of 56 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1568-1574, 2004

- 5) Piccolo I, Defanti CA, Soliveri P, et al: Cause and course in a series of patients with sporadic chorea. *J Neurol* 250: 429-435, 2003
- 6) Galea I, Norwood F, Phillips MJ, et al: Pearls & Oysters: Resolution of hemichorea following endarterectomy for severe carotid stenosis. *Neurology* 71: e80-82, 2008

- 7) Morigaki R, Uno M, Suzue A, et al: Hemichorea due to hemodynamic ischemia associated with extracranial carotid artery stenosis. Report of two cases. *J Neurosurg* 105: 142-147, 2006
- 8) Im SH, Oh CW, Kwon OK, et al: Involuntary movement induced by cerebral ischemia: Pathogenesis and surgical outcome. *J Neurosurg* 100: 877-882, 2004

## 急性期脳卒中 無輸血治療希望事例対応マニュアル

「重症脳卒中における生命倫理に関する研究」研究班

### 前文

近年、人生観や価値観は多様化にともない宗教的無輸血治療の希望や延命治療の拒否など治療行為に関するさまざまな希望・意思表示も増加してきた。これらに対応すべくさまざまなガイドラインが作成されているが、基本的には患者本人の治療に関する意思の表示に基づいて対応することが求められる。しかしながら、重症脳卒中急性期においては意識障害のため本人の発病前の意思確認をすることが困難で、ガイドラインに則った対応が困難な状況が少なからず発生する。このような場合に、投入できる人材や判断に許容される時間に限りのある脳卒中救急現場では法的・生命倫理的な判断に苦慮することになる。

これらに対応すべく厚生労働省循環器病研究委託費 20 指 2 および循環器病研究開発費 22-4-1 による「重症脳卒中における生命倫理に関する研究(主任研究者 宮本 享)」では急性期脳卒中臨床現場における不要な混乱を防ぎ臨床医がわかりやすく判断できるような対応策を検討してきた。

本マニュアルはその研究結果の一部をまとめ、宗教的無輸血治療の希望に対して法的・生命倫理的な考察を加え、急性期脳卒中臨床現場での判断の一助となるような対応マニュアルとした。使用にあたって、当該事例に対する対応や判断は各施設の裁量に委ねられるので、必要に応じてこのマニュアルを参考にして頂きたい。

なお、本マニュアルの内容は社団法人日本脳神経外科学会および一般社団法人日本脳卒中学会の理事会で承認されており、他学会誌にも掲載予定であることを付記する。

2011 年 6 月

### I. はじめに

意識障害や神経症状を呈する急性期脳卒中においては治療方針に対する本人の意思を確認することがしばしば困難である。また、救急救命現場においては治療開始までに許される時間的猶予にも医療施設が投入できる人的資源にもおのずから限界がある。本マニュアルはこのような急性期脳卒中救急医療において、宗教的理由による無輸血治療の希望が示された場合に、救急医療を担う医療スタッフが、できる限り患者の希望に沿った医療を提供できるためには、どのように対応するのがよいかを、救急現場の実情に即して示したマニュアルである。

まず、いずれの医療施設においても、宗教的理由により通常の治療を拒否することがあってはならない。

なお、このマニュアルは、エホバの証人(ものみの塔協会)信者による宗教的理由に基づく無輸血治療希望の事例に限った対応方法を示すものであり、その他の理由および場合については対応していない。

### II. 無輸血治療とは

『無輸血治療』とは、輸血をできる限り最小限度に抑え、安易な輸血を避ける治療をいう。無輸血治療は、絶対的無輸血治療と相対的無輸血治療の2つに分類される。宗教的理由に基づく無輸血治療希望とは、絶対的無輸血治療のみを指し、相対的無輸血治療とは厳然と区別される。

#### (1) 絶対的無輸血治療

宗教的理由により、同種血輸血を受け入れず、輸血が必要で生命に関わるような状態においても代替療法をつらぬく立場である。なお、血液分画の使用はそれぞれの宗教上の理解により、認める場合もある。すなわち、絶対的無輸血治療とは、いかなる場合にも輸血は行わない。その結果患者が死亡に至ることが予測される場合であっても、輸血は実施しない。

#### (2) 相対的無輸血治療

できる限り輸血を避ける方針で治療に臨むが、救命手段としては輸血を認める立場であり、救命するため

に必要であれば、輸血を行う。

### III. 医療施設の対応の原則

重症脳卒中の緊急入院をとりあつかう医療施設があらかじめ準備すべきことおよび対応の原則は以下のとおりである。

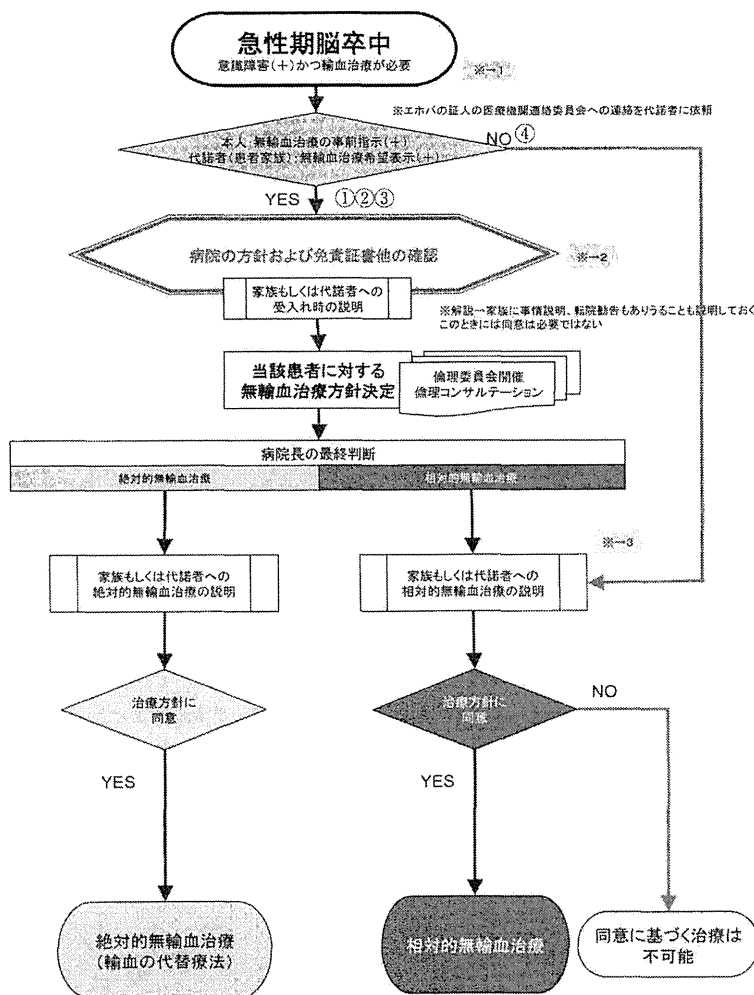
- (1) 救急症例における生命倫理問題に対応できる方針と体制をあらかじめ策定しておくことが望ましい。患者の無輸血治療希望への事前の意思表示【アドバンスディレクティブ<sup>i)</sup>】(以下「事前指示」)への対応指針が作成され、必要な体制が設けられていること、およびそれらが院内に周知されていることが必要である。
- (2) 患者本人又は家族もしくは代諾者に対して、本人の症状と可能な治療法および病院の無輸血治療に対する方針を、入院時および治療開始前に十分に説明すること。治療開始前には治療方針について同意を得ることが必要である。
- (3) 無輸血治療の実施・不実施を含め、治療方針決定にいたる過程の透明性を担保するため、患者本人(家族など代諾者を含む)への説明内容確認は、担当医師単独ではなく、他の医師や看護師等を含む多職種複数名の医療従事者で行う事が望ましい。また、治療方針決定のプロセスは診療録へ詳細に記載し、臨席し得た者複数名が当該診療録に署名する。時間的に可能であれば、倫理委員会または倫理委員会委員長の承認を得ることが望ましく、それが可能でないときには、とった判断および措置は事後に倫理委員会に報告することが望ましい。

### IV. 対応のプロセス(フローチャート)

1. 急性期脳卒中中で意識障害を伴いかつ輸血治療が必要と判断される事例において、エホバの証人信者であることの申し出があった場合、主に下記のケースに分けられる
  - 1.1 本人の事前指示があり、かつ代諾者もそれを認めている場合  
→フローチャート①へ
  - 1.2 本人の事前指示はあるが、代諾者はそれを認めていない場合  
→フローチャート②へ
  - 1.3 本人の事前指示はなく、代諾者が信者で無輸血治療を希望する場合  
→フローチャート③へ
  - 1.4 本人も、代諾者も無輸血治療を希望しない場合  
→輸血の説明と同意を得る フローチャート④へ
2. 病院の方針および免責証書<sup>ii)</sup>、他の確認を行う
  - 2.1 病院の方針の確認
    - 2.1.1 無輸血治療に対する医療施設としての方針をあらかじめ決定し、開示しておくことが望ましい。この方針は、倫理委員会の審議を経て、病院長が定める。
    - 2.1.2 無輸血治療に対する当該医療施設としての対応が既決、明文化されている場合は、その方針に従い、適合しているかどうかを病院長に確認する。
    - 2.1.3 無輸血治療に対する当該病院としての対応が既決していない場合には、当該事例について生命倫理的な検討を加えて治療方針を決定する。治療方針は、最終的に病院長が判断する。  
この場合、従前に同様の事例があれば、それらとの一貫性に配慮する。なお、できる限り倫理委員会や外部の専門家へのコンサルテーション等を介して、当該患者に対する無輸血治療希望に対する方針を決定する。

i) アドバンスディレクティブ advance directive 現在権能を持っている人が、将来自らの判断能力が失われた事態を想定して、その際自分に行われる医療行為への意向について事前に意思表示をすることを言う。

ii) 免責証書 治療における医師の責任を問わないと示した証書。エホバの証人が呈示する書類では『医療に関する継続的委任状』のことをさす。



図表 急性期脳卒中無輸血治療希望事例対応マニュアルフローチャート

2.2 免責証書の有無およびその記載内容を確認

2.2.1 免責証書の本人携帯、もしくは家族等第三者からの呈示がある場合、記載されているべき必要事項を確認する

- ・ 本人自署の原本であること
- ・ 記載日時(現在の意思をも表現していることを示している根拠となりうる日時であること)

2.2.2 免責証書がコピーである場合、本人または代諾者に患者の自署であることと書類の記載時期を確認することとし、確認が取れない場合には、本人の事前指示はないものとして扱う。この場合、本人又は家族もしくは代諾者にその旨説明して理解を得る。

ただし、エホバの証人の医療機関連絡委員会に連絡を取ることを通じて真正な免責証書であることが確認できる場合には、有効な免責証書として取り扱う。

2.2.3 免責証書不携帯の場合、免責証書の記載内容に不備がある場合、または免責証書の存在がその場では確認ができない場合

患者本人の意思は不確実であるので、本人の事前指示がないものとして取り扱う。この場合、本人又は家族もしくは代諾者にその旨説明して理解を得る。ただし、エホバの証人の医療機関連

絡委員会に連絡を取ることを通じて免責証書があること、または内容が明確であることが確認できる場合には、有効な免責証書があるものとして取り扱う。

### 3. 最終的な治療方針は下記の3つに分けられる

#### 3.1 絶対的無輸血治療

いかなる場合にも輸血は行わない。輸血を行わないことにより、患者が死亡に至ることが予測される場合であっても、輸血は実施しない。患者の事前指示を尊重して絶対的無輸血治療を行った結果、当該患者が死亡に至った場合には、24時間以内に異状死として届け出る必要があるかどうかをあらかじめ当該地域の警察署へ照会しておき、必要な場合は事態発生後遅滞なく届け出る。

#### 3.2 家族もしくは代諾者の同意に基づく相対的無輸血治療

原則として輸血を避ける方針で治療に臨むが、患者を救命するために必要な場合には、輸血を行う。相対的無輸血の方針で手術等の治療に臨み、救命のために結果的に輸血を行った場合には、宗教的理由に基づく当該患者の輸血を拒否する権利を侵害する可能性がある。

#### 3.3 絶対的無輸血治療ないし同意に基づく相対的無輸血治療が不可能

この場合に、とり得る対応は下記の3つとなる。

##### 3.3.1 【転院の勧告】

転院を勧告する。エホバの証人の医療機関連絡委員会<sup>iii</sup>へも連絡し協力を要請する。転院先が見つからない場合にはやむを得ず下記の対応を選択する。

##### 3.3.2 【保存的・対症療法的治療】

輸血が必要となるような根治的積極的治療は断念し、保存的治療または対症療法的治療にとどめる。

##### 3.3.3 【その他】

輸血に関する同意がないにも拘わらず、救命の目的で、患者の事前意思に反して輸血を行なった場合、宗教的理由に基づく当該患者の輸血を拒否する権利を侵害する可能性がある。

厚生労働省循環器病研究委託費 20指2

循環器病研究開発費 22-4-1

「重症脳卒中における生命倫理に関する研究(主任研究者 宮本 享)」研究班

主任研究者 宮本 享(京都大学大学院医学研究科 脳神経外科教授)

分担研究者 位田隆一(京都大学大学院法学研究科 教授)

峰松一夫(国立循環器病研究センター病院 副院長)

鈴木倫保(山口大学医学部 脳神経外科教授)

塩川芳昭(杏林大学医学部 脳神経外科教授)

飯原弘二(国立循環器病研究センター 脳神経外科部長)

研究協力者 橋本洋一郎(熊本市民病院 神経内科部長)

中島 弘(大阪府立成人病センター 特別研究員)

事務局 森 久恵(国立循環器病研究センター 脳神経外科医長)

iii) エホバの証人の医療機関連絡委員会  
〒243-0429 神奈川県海老名市新田4-7-1  
電話(046)233-0005 FAX(046)233-0009 E-mail hidoffice@jp.jw.org  
エホバの証人の医療機関情報デスク 24時間サービス(090)3089-2469



## Merci® Retrieval System をもちいた血栓回収術により良好な 転帰がえられた脳底動脈閉塞症の1例

田中 弘二<sup>1)</sup> 古賀 政利<sup>2)\*</sup> 宮下 史生<sup>1)</sup> 梶本 勝文<sup>3)</sup> 松重 俊憲<sup>4)</sup>  
佐藤 徹<sup>4)</sup> 植田 初江<sup>5)</sup> 飯原 弘二<sup>4)</sup> 豊田 一則<sup>1)</sup>

要旨：症例は66歳男性である。左顔面麻痺，左上下肢の完全麻痺，構音障害で発症，来院時NIHSSは16点で，頭部MRIで橋正中と橋下部右側に新鮮梗塞をみとめた。MRAで脳底動脈が描出不良で，発症から116分でrt-PA静注療法をおこなったが臨床症状の改善なく，脳底動脈の再開通所見がえられずMerci® Retrieval Systemをもちいた血管内治療をおこなった。発症から343分，Merci® retriever V2.5mm softをもちいた最初の手技で完全再開通がえられ，直後より臨床症状の改善をみとめNIHSSは4点となった。Merci® Retrieval Systemはrt-PA静注療法に抵抗性の脳底動脈閉塞症に対する有望な治療戦略として期待される。

(臨床神経 2011;51:706-709)

Key words：血管内治療，再開通，rt-PA，脳底動脈，急性期脳梗塞

### はじめに

経皮経管的脳血栓回収用機器Merci® Retrieval Systemは本邦でも2010年4月末に承認され，主幹動脈閉塞をとまなう脳梗塞症例で発症後3時間以降8時間以内，あるいは3時間以内でもrecombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)静注療法適応外，rt-PA静注療法無効例に対する効果が期待されているが，まだ本邦での使用経験の報告は少ない。当院では，脳血管内科，脳神経内科，脳神経外科合同でMerciチームを結成し，夜間休日でも該当症例が来院したばあいは当直医より連絡を受け，治療適応の判断をおこなうとともに患者家族への治療の説明，実際の治療を分担しておこなう体制をとっている。今回，Merci® Retrieval Systemをもちいた血管内治療をおこない，良好な転帰がえられた脳底動脈閉塞症の1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：66歳，男性  
主訴：右上下肢の脱力  
既往歴：高血圧症に対し内服加療中。また前立腺癌に対しLH-RH製剤皮下注（リュープロレリン11.25mg/4週）およ

び黄体ホルモン製剤内服（酢酸クロルマジノン100mg/日）をおこなっていた。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙40本/日，2年前より禁煙，機会飲酒，アレルギー歴なし。

現病歴：2010年12月某日午前10時50分，突然右上下肢の脱力が出現したため救急要請。救急隊到着時には明らかな麻痺はなかった。発症から45分で当院へ救急搬送となった。

入院時所見：身長165cm，体重72.0kg，血圧154/83mmHg，脈拍80/分，整，体温36.8℃，一般理学所見に特記事項はない。神経学的所見では意識清明で，瞳孔は正円同大で対光反射陽性，眼球運動障害はなく，左右の注視方向性眼振をみとめた。初発時と救急外来受診時で麻痺側が入れ替わっており，構音障害，顔をふくむ左上下肢の完全麻痺と知覚低下をみとめ，右上下肢に失調あり，National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアは16点と評価した。

検査所見：血液検査，一般生化学では，総コレステロール241mg/dl，LDL-コレステロール141mg/dlで，brain natriuretic peptideは55.3pg/ml（正常値≤17pg/ml），凝固線溶系ではD-dimer 1.8μg/ml（正常値≤1.0μg/ml）で，prostate-specific antigenは0.4ng/ml（正常値≤4.0ng/ml）と正常範囲内であった。胸部X線検査にて心胸部比53%と心拡大をみとめ，12誘導心電図検査では正常洞調律であった。頭部CTでは明ら

\*Corresponding author. 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕

<sup>1)</sup>国立循環器病研究センター脳血管内科

<sup>2)</sup>同 脳卒中集中治療科

<sup>3)</sup>同 脳神経内科

<sup>4)</sup>同 脳神経外科

<sup>5)</sup>同 臨床病理科

(受付日：2011年3月8日)

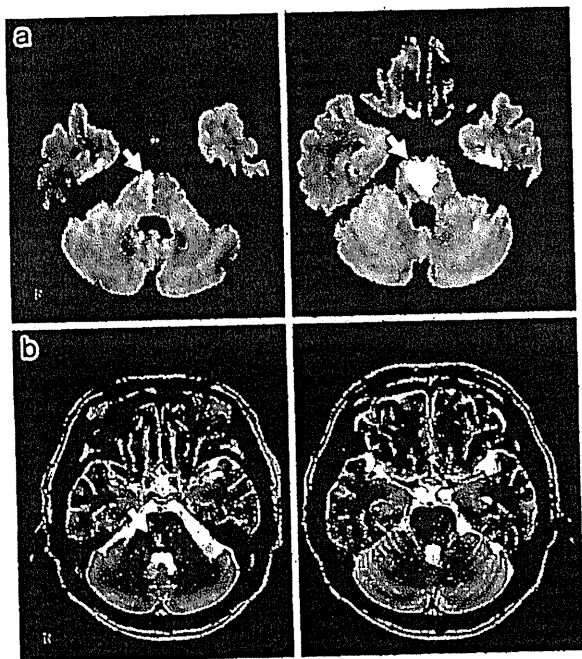


Fig. 1 Brain MRI findings.

Brain MRI on admission, diffusion weighted image (1.5T TR 3000 msec, TE 83 msec, b value=1,000 sec/mm<sup>2</sup>) showed an acute infarct of the mid and right side of pons (a). Two weeks later, brain MRI T<sub>2</sub> weighted image (1.5T TR 5400 msec, TE 85 msec) showed infarct restricted to the right pons (b).

かな出血をみとめず、頭部MRI拡散強調画像では橋正中と橋下右側に淡い高信号域をみとめ (Fig. 1a)。MRAにて脳底動脈中部以降の描出が不良であった。頸部血管超音波検査にて動脈硬化性変化は軽度であったが、両側椎骨動脈は拡張末期血流が消失する閉塞パターンを呈していた。

経過：臨床経過ならびに検査所見からrt-PA静注療法の適応と判断。発症から116分でrt-PA静注療法 (0.6mg/kg) を施行した。投与開始時NIHSSは16点。しかし施行後も症状の改善なく、さらに間欠的に意識障害の出現をみとめた。rt-PA投与1時間後に頭部MRI検査を再検したところ、拡散強調画像での所見は投与前と比較して変化なく、MRAでも脳底動脈の再開通所見はみとめず、頸部血管超音波検査でも投与前と同様の所見であった。NIHSSは16点のままで、Merci® Retrieval System をもちいた血管内治療をおこなう方針にて、発症から240分、左大腿動脈に4Fr sheathを留置し、まず診断のため血管造影検査を施行した。左椎骨動脈造影にて脳底動脈中部以遠の描出が不良で、thrombolysis in cerebral infarction (TICI) grade 1と判断した (Fig. 2a)。後交通動脈を介しての脳底動脈末梢の描出を確認するため右大腿動脈に4Fr long sheathを留置し、左内頸動脈に4Fr OK-1を留置。内頸動脈造影では脳底動脈が中部付近まで逆行性に造影された。続いて左大腿動脈に8Fr long sheathを留置し、左椎骨動脈に8Fr Merci guiding catheterの留置を試みたが径が狭く

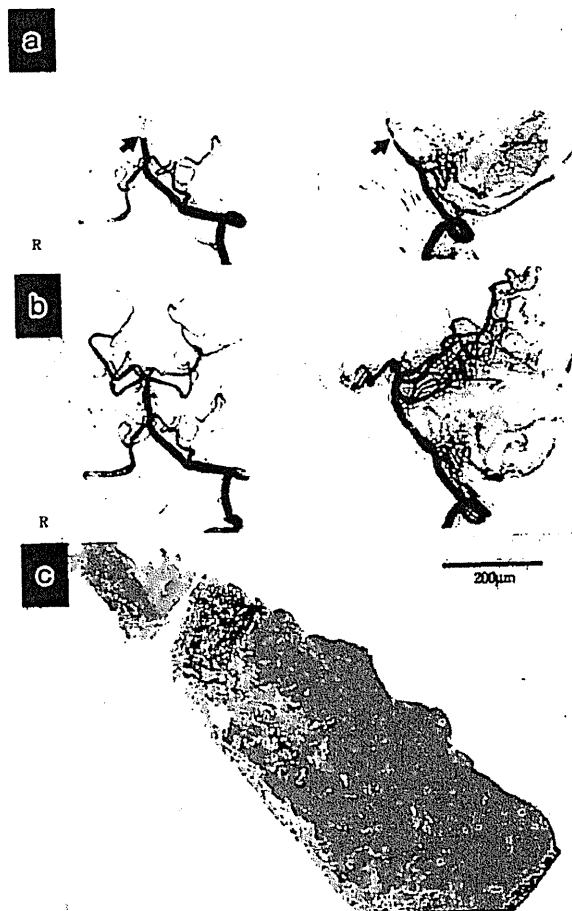


Fig. 2 Digital subtraction angiography (a, b) and pathological findings of the thrombus (c).

Digital subtraction angiography showed occlusion of the basilar artery (BA) at the middle portion (a). After the thrombectomy, BA was completely recanalized (b). The retrieved thrombus was pathologically diagnosed as a mixed thrombus (red color) (c, Masson's trichrome stain. Bar = 200 μm).

困難で、6Fr Chaperonを留置した。確認造影にて脳底動脈に部分再開通 (TICI grade 2A) をみとめたが、脳底動脈中部に限局する残存血栓が明らかに存在していたため、血栓の部位を通してMerci® microcatheterを脳底動脈右P1分岐部に誘導。Merci® retriever V2.5mm softを選択し、脳底動脈内の閉塞部の遠位で血栓に絡むように展開し、発症から323分、最初の手法で完全再開通 (TICI grade 3) がえられた (Fig. 2b)。guiding catheterより吸引下に回収したretrieverには血栓が付着しており、病理組織検査を施行した。血栓は病理学的に一部器質化の始まったフィブリンを主体とした混合血栓で、明らかな粥腫成分はみとめられず、粥腫破綻というよりも心臓に由来する血栓がうたがわれた (Fig. 2c)。

術中は血栓性合併症の予防のため活性化凝固時間を確認しながらヘパリンナトリウムを使用した。治療終了後、脳底動脈

内に残存血栓がうたがわれ、また器械的手技による血管内皮損傷により遠位塞栓の危険性があると考えられたため、術後の頭部CTで出血性合併症がないことを確認後、治療チームの判断でヘパリンナトリウムの持続投与を開始した。再開通直後より臨床症状の著明な改善をみとめ、軽度の構音障害、軽度の失調と左手指の軽度の違和感を残すのみとなり、NIHSSスコアは4点となった。今回の脳梗塞の原因として血栓性の機序も否定できなかったため、rt-PA 静注療法から24時間経過後にアスピリンの内服を追加とした。第10病日の頭部MRIにて明らかな出血をみとめず、また入院時にみとめられた拡散強調画像での橋正中の高信号域は消失しており、梗塞巣は橋左側に限局していた (Fig. 1b)。MRAにて脳底動脈の描出は良好であった。黄体ホルモン製剤の副作用による血栓傾向の可能性を考え、前立腺癌の病態が落ち着いていたことから酢酸クロルマジノンの内服を中止した。また経過中、第19病日に心電図上発作性心房細動の出現をみとめ、今回の脳梗塞の臨床病型を心原性脳塞栓症と診断した。二次予防としてワルファリン内服を選択した。入院中はリハビリテーションをおこない、第27病日にNIHSS 0点、modified Rankin Scale 0で自宅退院となった。

## 考 察

脳梗塞超急性期の治療として、rt-PA 静注療法が本邦でも広くもちいられているが、その適応は現在脳梗塞発症3時間以内であり、全急性期脳梗塞症例のおよそ1.5%にしか適応されていない<sup>1)</sup>。さらに内頸動脈などのいわゆる主幹動脈閉塞例においてはrt-PA 静注療法をおこなっても再開通がえられにくく、その転帰は不良とされている<sup>2-4)</sup>。Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCİ) trialでは、rt-PA 静注療法禁忌あるいは発症3時間以上経過した主幹動脈閉塞症例に対して、さらにMulti MERCİ trialでは、前述の症例に加えてrt-PA 静注療法で主幹動脈の再開通がえられなかった症例に対して、Merci<sup>®</sup> Retrieval Systemにより器械的に主幹動脈を再開通させることでその転帰を改善させうることが示された<sup>5,6)</sup>。

脳底動脈閉塞症は、再開通がえられなかったばあいきわめて予後不良の疾患である<sup>7)</sup>。Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS)では、経静脈的な血栓溶解療法、経動脈的な血管内治療いずれにおいても再開通がえられることが、予後良好と有意に関連していた<sup>8)</sup>。Multi MERCİ trialにおける後方循環系の梗塞は1例のみであったが、Thomasらの報告<sup>9)</sup>によるとrt-PAに抵抗性の脳底動脈閉塞症に対してさらに血管内治療をおこなうことで再開通率を高めその予後が改善されることが示唆されており、本症例においても良好な結果がえられた。ただし本症例は脳底動脈中部に限局した閉塞であり、血栓の遠位でMerci<sup>®</sup> retrieverを展開する際、脳底動脈内で展開することができ、また直線的に血栓を牽引できたことで過度に血管に力がかからず血管損傷の危険性が低かったこと、後交通動脈を介して後大脳動脈や脳底動脈遠

位部への側副血行が存在していたことが転帰良好に関与した可能性がある。また今回MRAで脳底動脈閉塞は診断できたが、閉塞部位の診断は困難であった。今後、症例の蓄積により椎骨脳底動脈領域での急性期血行再建術の明確な適応決定が待たれる。なお、本症例では治療チームの判断で血栓回収術施行直後からヘパリンをもちいたが、本来はrt-PA 静注から24時間以内のヘパリン使用は禁じられている。rt-PA 静注療法と血栓回収術の併用例は今後増加してくることが予想され、それら併用例における早期抗血栓療法の必要性和妥当性を関連学会などで早急に検討することが必要であると考えられた。

謝辞：本研究は第18回バイエル循環器病研究助成（主任研究者：古賀政利）および平成23年度厚生労働科学研究費補助金「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」（主任研究者：豊田一則）による助成を受けておこなった。

## 文 献

- 1) 稲富雄一郎, 春木康男, 小林祥泰. rt-PA 静注療法—性別, 入院時重症度および病型ごとの実施率と転帰. 小林祥泰, 編. 脳卒中データバンク 2009. 東京: 中山書店; 2009. p. 92-93.
- 2) Jansen O, von Kummer R, Forsting M, et al. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:1977-1986.
- 3) Linfante I, Llinas RH, Selim M, et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2002;33:2066-2071.
- 4) Koga M, Toyoda K, Nakashima T, et al. Carotid duplex ultrasonography can predict outcome of intravenous alteplase therapy for hyperacute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:24-29.
- 5) Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCİ trial. *Stroke* 2005;36:1432-1440.
- 6) Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCİ trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
- 7) Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19: 1216-1222.
- 8) Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8: 724-730.
- 9) Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherck C, et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: intrave-

nous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience

in 16 patients. Stroke 2008;39:1496-1500.

### Abstract

#### Successful thrombectomy for basilar artery occlusion with Merci® Retrieval System: A case report

Koji Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Masatoshi Koga, M.D.<sup>2)</sup>, Fumio Miyashita, M.D.<sup>1)</sup>,  
Katsufumi Kajimoto, M.D.<sup>3)</sup>, Toshinori Matsushige, M.D.<sup>4)</sup>, Tetsu Sato, M.D.<sup>4)</sup>,  
Hatsue Ishibashi-Ueda, M.D.<sup>5)</sup>, Koji Iihara, M.D.<sup>4)</sup> and Kazunori Toyoda, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>2)</sup>Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>3)</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>4)</sup>Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>5)</sup>Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center

A 66-year old hypertensive man having a prostate cancer was admitted to our hospital with sudden onset right hemiparesis. On admission, he showed left hemiplegia, hypesthesia, right limb ataxia, and dysarthria. The NIHSS score was 16. Diffusion weighted magnetic resonance imaging showed an acute infarct in the middle pons and magnetic resonance angiography (MRA) revealed basilar artery (BA) occlusion. Carotid Doppler ultrasonography showed distal occlusion pattern of the bilateral vertebral artery. He was treated with intravenous rt-PA at 116 minutes after symptom onset. One hour later, his symptom was not improved and BA was still occluded on follow-up MRA. Therefore, we performed mechanical thrombectomy with Merci® Retrieval System. At 323 minutes after onset, BA was successfully recanalized and NIHSS score decreased to 4 without hemorrhagic complication. Medication of oral warfarin was started on day 19 because paroxysmal atrial fibrillation was detected by electrocardiogram. The retrieved thrombus was pathologically diagnosed as a organizing mixed thrombus probable cardiac origin. On day 27, he was discharged home without any neurological deficit. Additional thrombectomy with Merci® Retrieval System is a promising treatment strategy for BA occlusion which is resistant to intravenous rt-PA thrombolysis.

(Clin Neurol 2011;51:706-709)

**Key words:** Endovascular therapy, recanalization, rt-PA, basilar artery, acute ischemic stroke

---

## 2. 血管病理

## 頸動脈狭窄, CEAの標本から

羽尾裕之<sup>\*1</sup>飯原弘<sup>\*2</sup>塚本吉胤<sup>\*1</sup>廣田誠<sup>\*1</sup>植田初江<sup>\*3</sup>

## はじめに

総頸動脈から内頸動脈への分岐部における粥状動脈硬化病変による末梢への動脈原性血栓塞栓症は、脳梗塞や一過性脳虚血発作 transient ischemic attack (TIA) などの脳血管障害の原因として注目されている。これは近年、初回の TIA から早期に発症する脳梗塞が多いことが示され、TIA が脳梗塞の前駆症状として再認識されたことによる。本邦でも生活習慣の変遷によって、内頸動脈の狭窄病変を伴った脳卒中の患者数は増加している。TIA 後の脳梗塞の早期発症は頸動脈の狭窄度には依存しておらず、このことは頸動脈の狭窄度よりも粥状動脈硬化病変の性状がこれらの病態に重要であることを示唆している。頸動脈は超音波検査で簡便に血管壁の変化の観察が可能であり、最近では multislice spiral computed tomography (MSCT), magnetic resonance image (MRI), positron-emission tomography (PET) などの非観血的な画像診断法によって動脈硬化病変の性状が評価されるようになった。また頸動脈の粥状動脈硬化の進行は将来の虚血性心疾患発症の予測因子であることも報告されている。

これらの頸動脈狭窄病変に対する内科的治療としては、抗血小板薬などに加えて、危険因子の管理やスタチン投与などが主体である。外科的治療として頸動脈内膜剝離術 carotid endarterectomy (CEA) は大規模臨床試験によりその適応が確立されつつある。North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) と Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) の2つの大規模臨床試験によって、頸動脈狭窄症に対する CEA は、症候性の高度

から中等度の狭窄病変や無症候性の高度狭窄病変で脳卒中の危険度を低下させることが証明された<sup>1,2)</sup>。

このような臨床的な背景を受けて、頸動脈ステント留置術 carotid stenting (CAS) とともに最近では頸動脈の狭窄病変に対して CEA が行われるようになり、我々病理医も頸動脈プラークの内膜剝離標本をみる機会が増えている。本稿では、内膜剝離術で採取された手術検体の病理診断の際のポイントを含めて頸動脈の粥状動脈硬化による病理組織学的特徴を中心に述べる。

## I. 頸動脈の解剖および正常頸動脈の組織像

総頸動脈は胸鎖乳突筋と肩甲舌骨筋によって境界され、舌骨の後方に位置する頸動脈三角に位置している。大動脈より分岐した総頸動脈は、分枝を出すことなく甲状軟骨上縁付近まで上行し、疎な線維結合組織による頸動脈鞘内で頸動脈洞を形成し内頸動脈と外頸動脈とに分岐する。大動脈の第一分枝である総頸動脈は、中膜に弾性線維が豊富な弾性血管の特徴を残しており、外膜には線維性結合組織が豊富である。総頸動脈から内頸動脈・外頸動脈の起始部は、紡錘形に拡張し頸動脈洞を形成しており、頸動脈洞の壁は総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈と比較して中膜が著明に菲薄化している。外頸動脈および内頸動脈へ分岐後は中膜の弾性線維が減少し、平滑筋細胞の豊富な筋性血管へと移行する。内頸動脈分岐部は他の部位と比較して、びまん性の線維性内膜肥厚が目立つ傾向にある。内膜肥厚が粥状動脈硬化の素地となることを考えると、内頸動脈分岐部において粥状動脈硬化病変が進展しやすいことを示唆している。動脈硬化のリスクファクターに加えて、分岐による shear stress が同部位での動脈硬化の進行に影響していると考えられる。

\*1 兵庫医科大学病院病理部

\*2 国立循環器病研究センター脳神経外科

\*3 同 臨床検査部臨床病理科

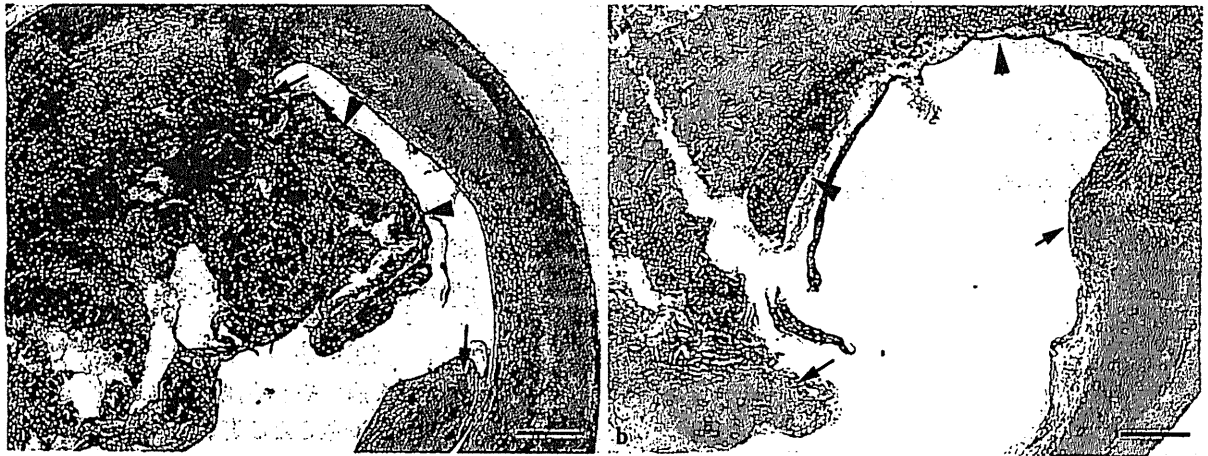


図1 プラークの破裂と潰瘍形成 a: プラークの破裂とそれに伴った血栓形成が認められた症例 (Masson trichrome 染色). 線維性被膜は矢印の部位で断裂し necrotic core が血流に曝露され血管内腔には矢頭のように血栓形成が認められる. b: プラークの破裂後に潰瘍形成が認められた症例 (Masson trichrome 染色). 線維性被膜は矢印の部位で断裂し, 内腔から粥腫に向かい掘れ込んだ潰瘍形成が認められる. 矢頭部で血流に necrotic core が接し, 表在部には新鮮血栓の付着が認められる. これらの血栓や粥腫内容物が塞栓子となりうる. CEA によってプラークが細断片化されず一塊として採取されると, これらの症例のように頸動脈狭窄病変の粥状動脈硬化病変を詳細に観察することが可能である. bar=500 $\mu$ m.

## II. 頸動脈の粥状動脈硬化病変の特徴

脳血管障害患者の死因には虚血性心疾患が多くを占めている. このことは全身の血管に動脈硬化性の変化が起こっている事実を示している. 頭蓋外の頸動脈の動脈硬化病変は大動脈の動脈硬化の進行よりやや遅れ, 椎骨動脈や頭蓋内の脳動脈の動脈硬化より高度病変を示すことが多い. 頭蓋内の脳血管の動脈硬化は, 頭蓋外の頸動脈や冠状動脈と比べて5~10年は遅れて進行することが剖検例の検討から知られている.

### 1. プラークの破裂と潰瘍形成

過去に一過性脳虚血発作や脳卒中を認めた症候性の患者から採取された頸動脈プラークでは, 病理学的に粥腫の破裂または潰瘍形成が高率に存在することが報告されている<sup>3)</sup>. 粥腫の不安定化から破綻, それに引き続き起こる血栓形成が症候性プラークの特徴として重要である. 粥腫の破裂によって形成された血栓が末梢での塞栓子となり, 一過性脳虚血発作や脳卒中などの神経症状を引き起こされていることは想像に難くない. 頸動脈狭窄病変における粥腫破裂 (図1a) および粥腫の潰瘍形成 (図1b) の組織像を示す. 図1aの粥腫の破裂症例では線維性被膜が断裂し, プラーク内の血栓原性の necrotic core が血流に曝露され, 血栓が破裂部位に一致して形成されている. このような新鮮血栓は特に表在部では脆く剝離しやすいため, これらの

血栓成分や粥腫内成分が末梢へ塞栓を引き起こす. 図1bでは線維性被膜の断裂後に粥腫部分が潰瘍状に掘り下げられ, 表層に層状の血栓の付着を伴っている. 経頭蓋ドプラ法による微小血栓の同定と頸動脈プラークの形態との比較を行った検討<sup>4)</sup>では, 頸動脈プラークの潰瘍および血栓形成は頭蓋内血管における微小血栓の頻度と相関しており, 頸動脈プラークの破綻が脳卒中の重要な病因であることを証明した.

頸動脈プラークの病理学的特徴として, 冠状動脈など他の筋性動脈で見られるプラークと比較して粥腫の潰瘍形成が多く認められることが挙げられる. 我々の75例の CEA 標本の検討では20例 (26.7%) で潰瘍形成が認められた. これは頸動脈の血管径や血流の流速が影響していると思われる. 冠状動脈ではプラークの破裂が無症候性に起こっても血栓の器質化や修復によって治癒機転が働くが, 頸動脈は血液の流速が冠状動脈より速いため潰瘍となって残存する症例が存在すると思われる.

### 2. プラーク内出血

プラーク内に出血が生じることは以前からよく知られていた. 最近, 赤血球の細胞膜由来の free cholesterol がプラーク内に脂質として沈着する可能性が示唆され<sup>5)</sup>, プラークの進展および不安定化の重要な機序の一つとしてプラーク内出血が注目されている. このプラーク内出血は症候性・無症候性患者にかかわらず高率に認められ, 冠状動脈などの他の部位の血管と

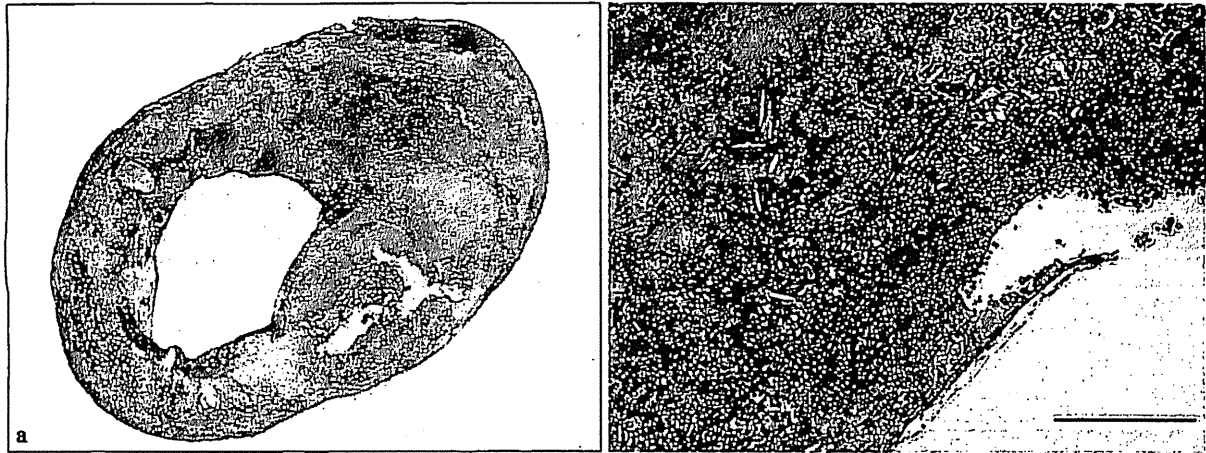


図2 プラーク内出血 a: 粥腫内に出血が目立つ soft plaque を呈した症例の頸動脈狭窄病変のルーペ像 (Masson trichrome 染色)。粥腫内の広い範囲に出血が認められ、線維性被膜は高度に菲薄化している。b: 内膜は出血とともに壊死産物やコレステリン結晶、泡沫細胞などが含まれる。血管内腔を被覆する線維性被膜は高度に菲薄化している (Masson trichrome 染色)。bar=200  $\mu$ m。

比較しても頸動脈の動脈硬化病変で目立つ。冠状動脈による検討では粥腫内出血の程度とプラークの necrotic core のサイズおよびマクロファージの浸潤の程度は相関し、さらに necrotic core を認める高度病変では出血と鉄の沈着は組織学的にコレステリン結晶の周囲に認められた。粥腫内出血が目立つ頸動脈プラークの Masson trichrome 染色のルーペ像を示す (図 2a)。本例では粥腫内には広い範囲で赤血球が分布していることがわかる。線維性被膜は高度に菲薄化し、プラーク内の泡沫細胞などと混じて多量の赤血球の充満像が認められる (図 2b)。このようなプラーク内の出血の由来については議論が多い点であるが、粥腫内の新生血管の破綻が原因の一つと考えられている。しかし、後述するように頸動脈プラークでは過去のプラーク破綻とその後の修復機転を示唆する所見を含む healed rupture 像が高率に認められることから、プラークの破綻付近では血流からの赤血球のプラーク内への流入による場合もある。

### 3. 線維性被膜の菲薄化

症候性の患者の頸動脈狭窄病変では necrotic core を被覆する線維性被膜は菲薄化が認められた。我々の検討では虚血性心疾患や末梢動脈の閉塞性動脈硬化症などの合併や、内膜剝離術を行う時点で進行性の神経症候を認める症例群など高リスクの患者群では線維性被膜の菲薄化が著明であった<sup>6)</sup>。これに対して necrotic core のサイズは合併症や神経症状の有無で有意

な差は認められなかった。このことは動脈硬化性の合併症の多い症例や神経症状が不安定な症例では不安定プラークが多いことを示唆している。頸動脈に対する血行再建術に際しては術中・術後の合併症を予防するためにも、術前のプラーク診断を慎重に行うべきである。

### III. 頸動脈内膜剝離術 (CEA) 検体の病理組織学的検討のポイント

CEA 標本は検体の外観を観察記録後 (図 3a)、硝子石灰化の強い症例では脱灰操作を行った後に血流方向に対して垂直に 3~5 mm 間隔で水平断としている (図 3b)。狭窄病変のプラーク性状として狭窄の程度とともにコレステリン結晶や壊死産物、necrotic core を含む soft plaque であるのか、内膜に硝子化や石灰化が主体の hard plaque であるのかを記載している。またプラークにおける炎症細胞浸潤の程度もプラークの安定性に対して重要であるため、切片内における炎症細胞浸潤の程度も観察する。プラークの破裂や潰瘍形成、血栓形成が認められれば、それらの所見は最近の神経症状を説明しうる重要な病理学的所見である。血栓についてはフィブリンや血小板による新鮮血栓であるのか、フィブリン血栓の器質化が起りつつある血栓であるのか、さらに器質化が進み血栓表層に内皮細胞が被覆する器質化血栓であるのかは血栓形成の時間

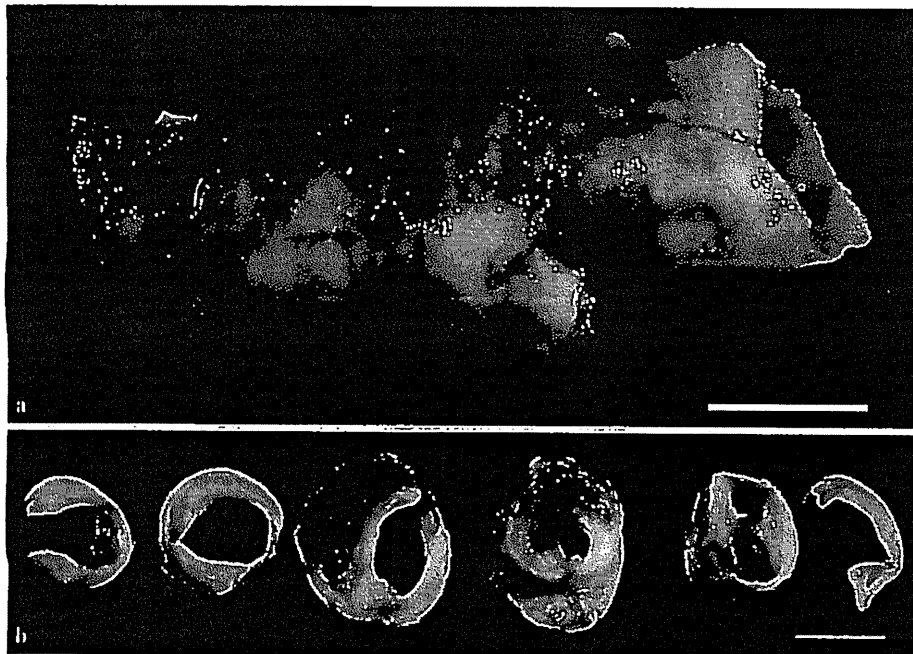


図3 頸動脈内膜剝離術 (CEA) 標本の肉眼所見

a: CEAで採取された頸動脈狭窄病変検体の固定前のマクロ像。術者が熟練するとプラークは本例のように狭窄部を含み一塊として剝離摘出される。

b: 提出された検体は通常は3~5 mm 間隔で水平断として切片を作製している。

bar=5 mm.

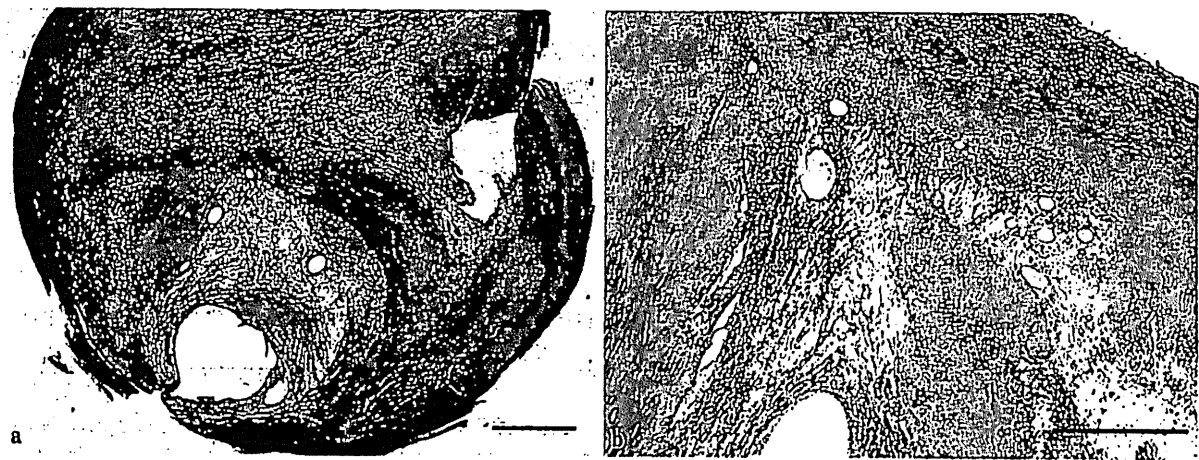


図4 頸動脈内膜剝離術 (CEA) 標本 a: 線維性被膜の多重化を伴った高度狭窄を呈する頸動脈狭窄病変 (Masson trichrome 染色)。プラークの深部に成熟した細胞外基質が層状に認められ、その内腔側には幼若な細胞外基質による内膜が認められる。内腔直下には新たな線維性被膜が形成されている。b: 幼若な細胞外基質と毛細血管の増生がみられる healed rupture を思わせる組織像 (Masson trichrome 染色)。bar=a: 1 mm, b: 500  $\mu$ m.

的経過が示唆される所見として記載するようにしている。さらに明瞭なプラーク破裂や潰瘍形成を認めないが、過去のプラーク破綻とその後の修復機転が働いたプラークを思わせる healed rupture の所見が認められる場合がある。healed rupture の病理学的所見としては、線維性被膜の多重化や (図4a)、血管内腔側に幼若な細胞外器質の増生と毛細血管の増生 (図4b) が挙げられる。これらの変化はかつての線維性被膜の断裂と修復機転が考えられる。我々の検討では約70%

の症例において、このような過去のプラーク破綻を思わせる所見が認められた<sup>6)</sup>。

外科的な内膜剝離が血管壁のどの部位で行われているかは、注意深く観察すべきで、術者にフィードバックすべき情報である。通常は中膜を残して内弾性板で剝離されることが多いが (図5a)、プラークの深層の内膜は萎縮し菲薄化していることが多い。このため、剝離面が深くなると中膜を含む場合もあり (図5b)、さらに外弾性板を含むこともある。このような中膜全



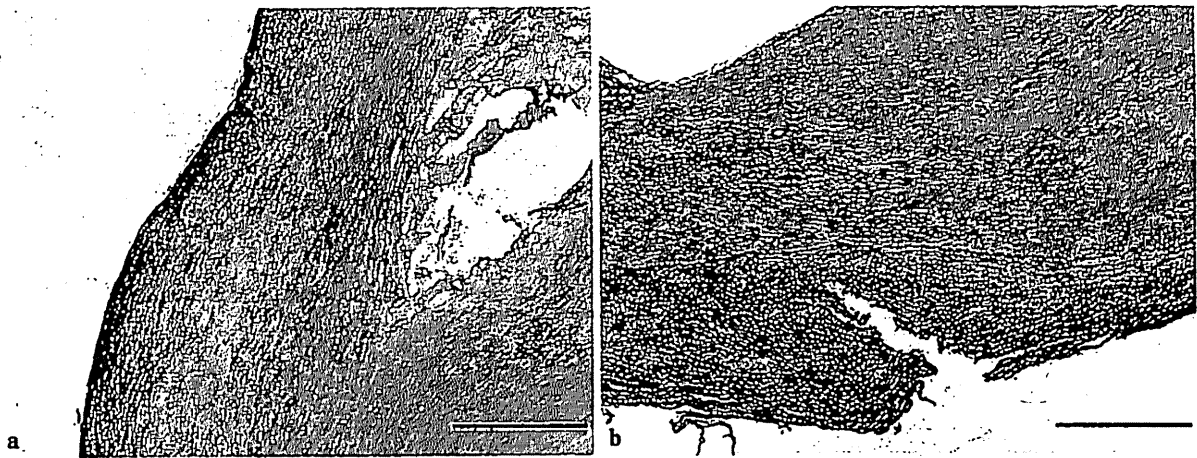


図5 頸動脈内膜剝離術 (CEA) 標本 a: 内弾性板で剝離されたプラーク (elastica van Gieson 染色), 内膜組織の剝離面には内弾性板が認められ, 剝離面が内膜と中膜の境界であることがわかる。b: 内膜とともに中膜が剝離された症例 (elastica van Gieson 染色), 内弾性板とともに弾性線維に富む中膜組織が含まれている。広い範囲で中膜が採取されると外膜組織のみが残存するため, 瘤形成などの合併症の可能性があるため画像診断で慎重なフォローアップが必要となる。bar=500 $\mu$ m.

層や外膜の線維脂肪組織などが含まれる場合は, 術後に瘤形成をきたす場合があるため, 画像診断などで慎重な経過観察が望まれる。剝離面の評価をする際には elastica van Gieson (EvG) 染色を行うと, 内弾性板や中膜の弾性線維が明瞭となり判断しやすい。

#### まとめ

CEA で採取された頸動脈狭窄病変について, 病理学的な特徴や病理診断に際するポイントなどについて述べた。最近では多くの施設で頸動脈の狭窄病変に対して CEA が盛んに行われるようになり, 内膜剝離術によって採取された動脈硬化病変が病理検体として提出されることが多くなった。これらの病変は動脈硬化性の狭窄を呈するが, 病理診断はプラークの性状や破裂・潰瘍形成の有無, 血栓の年齢, 過去の破裂を示唆する healed rupture の有無などについて評価することで, 臨床的な神経症状の病態と頸動脈狭窄病変の関連について検討が可能となる。また病変部の剝離面の評価を術者へフィードバックすることも大切である。

#### 文 献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998, 339 : 1415-1425
- 2) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Assoc* 1995, 273 : 1421-1428
- 3) Golledge, J., Greenhalgh, R.M., Davies, A.H. : The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000, 31 : 774-781
- 4) Sitzer, M., Muller, W., Siebler, M. et al. : Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995, 26 : 1231-1233
- 5) Kolodgie, F.D., Gold, H.K., Burke, A.P. et al. : Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003, 349 : 2316-2325
- 6) Hao, H., Iihara, K., Ishibashi-Ueda, H. et al. : Correlation of thin fibrous cap possessing adipophilin-positive macrophages and intraplaque hemorrhage with high clinical risk for carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2010, oct1, epub

## rt-PA 適正治療指針

Guideline for Proper Thrombolytic Therapy Using rt-PA

中村記念病院脳神経外科, 脳卒中センター 診療本部長

中川原 讓二 *Jyoji NAKAGAWARA*

## KEY WORDS

rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法  
 適正治療指針  
 time-window  
 虚血性ペナンプラ  
 血管内治療法

## SUMMARY

急性期脳梗塞に対する0.6mg/kgアルテプラゼ静注療法は、確立された治療法である。今後の課題としては、アルテプラゼ静注療法で血流再開の得られなかった症例に対する各種の血管内治療法の併用の安全性と有効性の確認が必要である。また、アルテプラゼ静注療法が常に施行できる脳卒中センターを地域ごとに整備するとともに、地域医療圏を単位とする脳卒中救急医療連携を構築し、適応症例に対して適切に対処することが急務である。

## はじめに

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 製剤であるアルテプラゼを用いた脳梗塞急性期に対する血栓溶解療法の有効性と安全性は、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NINDS) が実施した rt-PA stroke study (NINDS 試験) により検証され、1995年に発症3時間以内の急性虚血性脳卒中に対するアルテプラゼ静注療法の機能予後改善効果が報告され<sup>1)</sup>、ただちに薬事承認された。この結果に基づき、アルテプラゼ静注療法は世界約40カ国において急性虚血性脳卒中治療として承認・推奨されることとなった。しかし、わが国では2002年に一般臨床での使用承

認のために国内第Ⅲ相臨床試験: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) の実施が求められた。幸いにも J-ACT では、NINDS 試験と同等の有効性と安全性が得られたことにより<sup>2)</sup>、2005年10月にアルテプラゼ静注療法は健康保険が適応される診療として承認された。本治療法の開始にあたっては、日本脳卒中学会が適正治療指針を作成し<sup>3)</sup>、学会が主催する適正使用講習会が全国で実施され<sup>4)</sup>、現在まで10,000人以上の医師が講習を終了している。

しかしながら J-ACT では、国際的に承認されている投与量0.9mg/kgよりも少ない0.6mg/kgを用いて臨床試験が実施されたため、薬事承認条件として、0.6mg/kgの血栓溶解効果の検証と一般臨床での0.6mg/kgの安全性と有効性の検証とが求められた。0.6mg/kgの血栓溶解効果については、中大脳動脈閉塞症の有効

再開通率を一次エンドポイントとする市販後臨床試験 (J-ACT II) が行われた。その結果、0.6mg/kgでも0.9mg/kgと同等の有効再開通率が得られることが証明され、その妥当性が確認された<sup>5)</sup>。一方、一般臨床での0.6mg/kgの安全性と有効性の検証については、市販後調査研究 (The Japan post-Marketing Alteplase Registry Study : J-MARS) が実施され、市販後2年間の全症例を対象とした調査が行われた<sup>6)</sup>。この結果、発症3時間以内の脳梗塞に対するアルテプラゼ0.6mg/kg静注療法は、日本人を対象とした一般臨床において安全かつ有効であることが確認された。

本稿では、日本脳卒中学会が作成したrt-PA適正治療指針に、その後の新たなエビデンスの観点を加え解説する。

### アルテプラゼ静注療法に関するエビデンス

アルテプラゼ静注療法に関するこれまでのエビデンスについては、以下のようにまとめることができる。

- ①発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するアルテプラゼ静注療法により、3ヵ月後の転帰良好例 (ほとんど症状を残さず自立) が10%程度有意に増加する。
- ②アルテプラゼ静注療法により症候性頭蓋内出血の頻度は3~10倍に増加する。
- ③症候性頭蓋内出血および死亡はアルテプラゼ静注療法のプロトコル違反と関連する。
- ④日本人ではアルテプラゼ投与

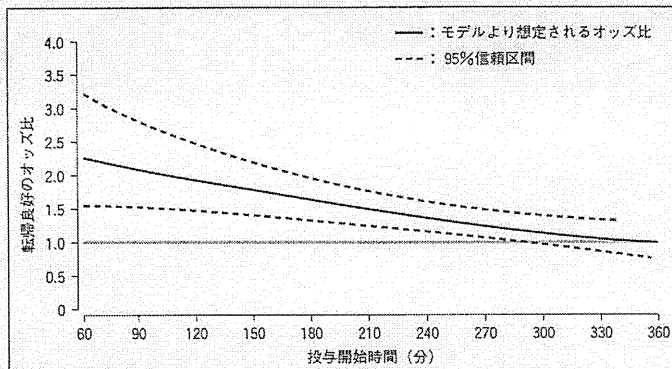


図1 転帰良好 (modified Rankin Scale : 0~1) に対する投与開始時間のオッズ比と95%信頼区間の推定値モデル

アルテプラゼ静注療法の大規模臨床研究である ATLANTIS、ECASS、NINDS rt-PA stroke trials のプールデータを用いた推定値モデルでは、投与が早ければ早いほどその有効性が高いことが示されている (偽薬に対する有効性がオッズ比にて表されている)。

(文献7より引用改変)

量0.6mg/kgにより、欧米人における0.9mg/kgに相当する有効性と安全性が得られる。

アルテプラゼ静注療法の time-window は発症から3時間以内とされ、投与が早ければ早いほどその有効性が高まり (図1)、この time-window を逸脱してはならないとされたが<sup>7)</sup>、欧米では2008年に報告された ECASS3研究<sup>8)</sup>に基づき、time-window は発症から4.5時間まで拡大している。しかし、わが国では現在のところ、アルテプラゼ静注療法の適応は発症から3時間以内と規定され、この time-window を逸脱してはならない。また最近、発症から8時間以内の急性脳梗塞において、アルテプラゼ静注療法の適応外、またはアルテプラゼ静注療法で血流再開の得られなかった症例に対して、Merci retriever<sup>9)</sup>を用いた血栓摘除治療がわが国でも承認されたが、このような血管内治療法の有効

性や安全性についてはまだ科学的に十分確認されていないため、アルテプラゼ静注療法の適応については、これを優先することが求められる。

### アルテプラゼ静注療法に必要な基礎知識

急性期脳梗塞に対するアルテプラゼ静注療法を開始するにあたっては、各施設における診療体制の整備と治療適応基準の遵守などが必要となる。

#### 1. 脳卒中診療体制の整備

以下の施設基準 (日本脳卒中学会による) を満足する施設で治療を実施することが望ましい。

- ①画像診断 (CT, MRI) が24時間可能である。
- ②十分な人員と設備 [stroke care unit (SCU) またはそれに準ずるも

の]を有する。

③脳外科的処置が迅速に行える体制が整備されている。

④急性期脳梗塞の診療実績が十分(年間50例程度以上)である、もしくは治療実施担当者が日本脳卒中学会承認の講習会を受講している。

## 2. 脳卒中評価スケール

NIH stroke scale (NIHSS) を用いて客観的な評価を行う。

## 3. 画像診断

CTもしくはMRIを実施し、脳梗塞の早期所見を見い出すとともに、頭蓋内出血を必ず除外することが重要である。ただし、画像診断による投与開始時間の遅れは、極力避けなければならない。

①単純CTスキャンにおいて中大脳動脈領域の1/3以上のEarly CT signs(早期虚血徴候)の存在する場合には、治療後の症候性頭蓋内出血と関連することが示唆されている。Early CT signsの存在は、アルテプラゼ静注療法の絶対的禁忌とはならないが、その範囲を確定し、治療適応例と適応除外例を明確に診断することが重要である。

②MRIでは、拡散強調画像(DWI)が急性期虚血病変の描出力に優れ、灌流強調画像(PWI)とのミスマッチがみられる領域が虚血性ペナンプラ(血流再開により機能回復が得られる領域)の判定に利用される。T2\*画像(グラディエント・エコー法)は微小出血(microbleeds)の検出に優れ、治療後の脳出血のリスク評価に役立つ。アルテプラゼ静注療法におけるこれら診断法の役割は現在のところ未確定ではあるが、DWI

における高信号域は治療適応例と適応除外例の選択に際して単純CTスキャンと同等に用いられている。

③MRA, CTAなどによる脳血管病変の評価は、アルテプラゼ静注療法においては必須検査ではなく、その役割は未確定であるが、病型分類上は必要な情報となる(最近では、CTやMRIを用いたMultimodal imagingが進展し、早期虚血徴候の判定、虚血性ペナンプラの同定、閉塞血管の評価などを迅速に行うことが可能となってきている)。

## アルテプラゼ 静注療法の実際

本治療のアルゴリズムは、発症3時間以内に治療を開始することが可能と判定された患者が来院した時点から開始される。一般には、来院から治療開始までに1時間前後の時間を要するため、迅速な対応が求められる(図2)。以下の各段階における注意点については、省略する。

- ①第1段階(来院まで)
- ②第2段階(臨床検査)
- ③第3段階(画像診断)
- ④治療適応の判定
- ⑤慎重投与例への対応
- ⑥インフォームド・コンセント
- ⑦投与開始
- ⑧アルテプラゼ静注療法後の管理
- ⑨アルテプラゼ静注療法後の症候性頭蓋内出血に対する処置

## その他：局所線溶療法 (血栓溶解薬の局所動注) の位置づけ

- ①アルテプラゼ静注療法の適応

となる患者に対し、その実施を妨げるような診断検査や他の治療法は避けなければならない。

②発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症に対する局所線溶療法(IA Thrombolysis)の有効性が示唆されているが<sup>10)</sup>、アルテプラゼ静注療法の適応症例に対する局所線溶療法は臨床試験としてのみ実施し、一般診療としては、発症3~6時間のアルテプラゼ静注療法の適応外、またはアルテプラゼ静注療法で血流再開の得られなかった中大脳動脈閉塞症に対して考慮する。

## おわりに

本稿では、アルテプラゼ静注による血栓溶解療法に関するエビデンス、治療に必要な基礎的知識などについて、日本脳卒中学会作成の適正治療指針に基づき解説した。脳梗塞急性期治療のターゲットが脳組織の可逆性の保たれた虚血性ペナンプラであるとするならば、現時点で虚血性ペナンプラの存在を確実に評価できるMRIやCTなどを用いたMultimodal imagingは血栓溶解療法の適応決定において極めて重要な役割を果たすことに疑いの余地はない。しかしながら、治療のtime-windowが極めて限られているアルテプラゼ静注による血栓溶解療法を成功させるためには、少なくとも単純CTスキャンを用いて最短時間で血栓溶解療法の適応を判定し、適応と判定された場合には可及的早期に治療に移行することが重要である。また、MRIを追加する場合には、検査に要する時間が治療の開始時間を遅ら