

超急性期虚血性脳血管障害に対するrt-PA静注療法と脳血管内治療：combined therapyの有用性

國枝武伸^{1,2)} 村尾健一¹⁾ 高島 望²⁾ 笹森寛生¹⁾
三宅浩介¹⁾ 中澤和智¹⁾ 金子 鋭²⁾ 日下博文²⁾

Intravenous recombinant tissue plasminogen activator and neuroendovascular therapies in acute ischemic stroke patients: utility of combined therapy

Takenobu KUNIEDA^{1,2)} Kenichi MURAO¹⁾ Nozomu TAKABATAKE²⁾ Hiroki SASAMORI¹⁾
Kousuke MIYAKE¹⁾ Kazutomo NAKAZAWA¹⁾ Satoshi KANEKO²⁾ Hirofumi KUSAKA²⁾

1) Department of Neuroendovascular Therapy, Stroke Center, Shiroyama Hospital

2) Department of Neurology, Kansai Medical University

●Abstract●

Objective: To assess the efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV-tPA) therapy and combining IV-tPA with neuroendovascular therapy (combined therapy [ComT]) in acute ischemic stroke.

Methods: Among 481 consecutive patients with acute ischemic stroke, we investigated the recanalization rate, clinical outcomes three months after stroke onset, and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) in 33 patients who received IV-tPA therapy (0.6 mg/kg for 60 minutes). We performed ComT in 9 of these 33 patients who satisfied the treatment indications.

Results: The recanalization rate immediately after IV-tPA therapy was 39.3% in 28 of the 33 patients, i.e., excluding the five with small-artery occlusions. In the ComT group, the rate of recanalization was 44.4% (4 of the 9 patients). Good and intermediate clinical outcomes (0-3 points on the modified Rankin Scale at three months) were seen in 17 patients (51.5%), and sICH occurred in only one (3.0%). Rates of recanalization (immediately after IV-tPA therapy/ComT) in the internal carotid artery (ICA), the proximal middle cerebral artery (MCA), the distal MCA, and the basilar artery were 0%/ 50%, 42.9%/ 50%, 77.8%/- and 50%/ 0%, respectively. Among those with ICA and proximal MCA occlusions, a large number of patients had poor outcomes. In fact, the only patients with good outcomes were in the recanalized group.

Conclusion: IV-tPA therapy was not particularly useful in patients with ICA occlusion. However, if used according to strict indications, ComT can be performed safely and might improve the recanalization rate and clinical outcomes of patients with ICA occlusion.

●Key Words●

combined therapy, internal carotid artery occlusion, neuroendovascular therapy, recanalization rate, recombinant tissue plasminogen activator

1) 城山病院 脳卒中センター 脳血管内治療科

2) 関西医科大学 神経内科

<連絡先：國枝武伸 〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 E-mail : kunieda@hirakata.kmu.ac.jp>

(Received March 16, 2010 : Accepted June 5, 2010)

緒言

rt-PA静注療法 (IV-tPA) は、The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Studyにおいて、発症3時間以内の超急性期脳梗塞患者への有効性が示された²⁶⁾。本邦においてもJapan alteplase clinical trial (J-ACT) の結果を受け、2005年10月に保険収載されたが²⁹⁾、認可後4年が経過し、さまざまな報告からIV-tPAの問題点も明らかになってきて

いる^{9,13,14,16)}。特に、脳主幹動脈閉塞 (内頸動脈 (ICA) 閉塞および中大脳動脈 (MCA) 近位部閉塞) に対する再開通率や転帰が不良との報告は多い^{3,9-11,20,21)}。しかし、NINDS rt-PA Stroke StudyおよびJ-ACTでは、閉塞血管や臨床病型別での再開通率あるいは転帰についての検討はなされていない^{26,27)}。近年、海外ではIV-tPAに脳血管内治療 (Neuroendovascular therapy ; NET) を追加することで (Combined therapy ; ComT), 再開通率や転帰が改善するとの報告が多くなされているが^{4,7,8,10,22,24)}、本

邦における報告は少ない^{25,30)}。そこで我々は、閉塞血管別にIV-tPAの治療成績を検証し、さらにComTの有用性と安全性についての検討を行い、超急性期脳梗塞に対する緊急血行再建戦略について考察したので報告する。

対象と方法

1. 対象

2007年12月から2009年1月までの14ヵ月間に当施設へ入院した急性期脳梗塞連続481例のうち、IV-tPAを施行した33症例とした。IV-tPAは「tPA静注療法適正治療指針」¹⁵⁾に基づき、禁忌例を除く、インフォームド・コンセントが得られた適応例および慎重投与例に行った。

2. 検討項目

- 1) 再開通率
- 2) 3ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS)
- 3) 治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血 (sICH) の頻度
- 4) 閉塞血管別の再開通率および転帰

3. 検討方法

全例初療時に、頭部Computed tomography (CT)、頭部Magnetic resonance imaging (MRI)、頭頸部MR angiography (MRA)を行い、閉塞血管を確認した。さらに、IV-tPA投与開始から1時間後にDiffusion weighted imaging (DWI)、頭部MRAを施行し、再開通の評価を行った。また、後述の実施基準を満たした症例にComTを施行した。3ヵ月後の転帰は、介助なしで歩行可能 (mRS 0-3)を良好群とし、sICHは、発症36時間以内に頭部CTで確認された頭蓋内出血の中で、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)が1点以上増悪したものと定義した。

1) ComT実施基準

IV-tPA終了直後、下記の4条件をすべて満たすこと。

①NIHSSが10点以上。②症状の急速な改善 (NIHSS 4点以上)が得られていない。③MRAで再開通が確認できない。④DWI高信号域がMCA領域の1/3以上存在しない。

ComTについては院内倫理委員会の承認*を得ており、患者、家族からはIV-tPA直後のDWI/MRAが終了した時点で同意を得た。(*課題名：rt-PA静注療法後の脳血管内治療併用による有用性と安全性の検討。承認日：2007/11/20。主な承認内容：IV-tPA後に実施基準を満たした症例にNETを追加する。ComT例に限り、必要時IV-tPA後24時間以内でも抗血栓療法を行う。)

2) 再開通の評価

a) MRA

完全再開通 (CR)：閉塞していた血管が全て描出されるようになる。

部分再開通 (PR)：閉塞していた血管が支配する領域の一部が描出されるようになる。

再開通なし (NR)：閉塞していた血管が閉塞したままで変化がない。

b) NET

The modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) flow gradeに従い²⁷⁾、

0：完全閉塞、閉塞部より先への順行性の血流を認めない。

1：造影剤は閉塞部を越えるが、造影遅延を伴い、末梢は限定的にしか造影されない。

2A：閉塞していた血管が支配する領域の半分以下しか造影されない。

2B：閉塞していた血管が支配する領域の半分より広い範囲が造影される。

3：完全再開通、末梢まで正常に造影される。

MRAではPRとCRを、NETでは2Bと3を「再開通あり」と判定した。

再開通率の統計処理には、Fisher's exact probability testを用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した。

4. 血管内治療手技

手技は局所麻酔下に行い、全例経大腿動脈アプローチを用いた。IV-tPA直後のDWI/MRA終了後、ComTの適応と判断した場合に血管造影室にてシースを留置した。シース留置後へパリン5000単位を1回のみ投与し、追加投与は行わなかった。ICA閉塞では、起始部に閉塞を認めない場合は、9Fr PATLIVE (Clinical Supply, Gifu)をICAに留置し、proximal flow control (PFC)下に、まず10mLの注射器で吸引を行った。十分な再開通が得られない場合は、Gateway (Boston Scientific, Natick, MA, USA)を用いて機械的破碎を行った。閉塞部が末梢に移動した場合は、引き続き機械的破碎を継続し、閉塞部に変化がない場合は、破碎と吸引を繰り返した。それでも再開通が得られない場合は、Soutenir (Solution, Yokohama)を用いて血栓回収を行った^{5,6)}。ICA起始部に閉塞を認める場合は、9Fr PATLIVEを総頸動脈に、PercuSurge GuardWire (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を外頸動脈にそれぞれ留置し、flow-reversal

Table 1 Summary of the cases that underwent intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy

Case	Age (y)	Sex	Lesion	Stroke subtype	NIHSS before IV-tPA	NIHSS immediately after IV-tPA	Onset-rtPA bolus time (h)	Recanalization immediately after IV-tPA	Recanalization after ComT	mRS at 3months	sICH
1	52	M	Rt-ICA origin	AT	10	14	1:32	NR	PR	0	-
2	63	F	Rt-ICA top	CE	15	15	2:19	NR	PR	3*	-
3	79	F	Lt-ICA top	CE	24	24	2:10	NR	CR	6	-
4	85	F	Rt-ICA top	CE	22	22	2:17	NR	NR	5	-
5	84	F	Rt-ICA top	CE	26	26	2:40	NR	NR	6	-
6	67	M	Lt-ICA top	CE	20	20	2:02	NR	NR	6	-
7	53	F	Rt-ICA extracranial	O	19	15	2:14	NR		4	-
8	88	M	Rt-ICA top	CE	15	15	1:40	NR		5	-
9	81	F	Lt-ICA top	CE	31	31	1:55	NR		6	-
10	74	F	Lt-MCA (M1proximal)	CE	15	4	2:10	CR		1	-
11	63	F	Rt-MCA (M1proximal)	CE	11	1	1:25	PR		0	-
12	85	F	Lt-MCA (M1proximal)	CE	16	19	2:59	PR		4	-
13	89	F	Lt-MCA (M1proximal)	CE	20	20	1:40	NR	PR	3	-
14	73	F	Rt-MCA (M1proximal)	CE	24	24	2:59	NR	NR	4	-
15	71	M	Rt-MCA (M1proximal)	CE	10	10	2:04	NR		4	-
16	64	M	Rt-MCA (M1proximal)	CE	16	15	2:05	NR		4	-
17	57	M	BA	AT	5	5	2:15	PR		0	-
18	70	M	BA	O	31	31	2:50	NR	NR	4	-
19	87	F	Rt-MCA (M1distal)	CE	16	17	2:46	CR		4	-
20	58	F	Lt-MCA (M1distal)	CE	21	4	1:50	CR		6	+
21	75	F	Rt-MCA (M2 ~)	CE	10	1	1:40	CR		0	-
22	37	F	Lt-MCA (M2 ~)	CE	18	9	1:45	CR		1	-
23	77	M	Lt-MCA (M2 ~)	CE	12	4	1:28	CR		2	-
24	66	M	Lt-MCA (M2 ~)	CE	7	7	1:52	CR		2	-
25	77	F	Lt-MCA (M2 ~)	CE	23	29	2:05	CR		5**	-
26	76	F	Lt-MCA (M2 ~)	CE	8	8	2:55	NR		1	-
27	84	F	Rt-MCA (M2 ~)	CE	12	12	2:24	NR		4	-
28	63	M	Rt-PCA (P1)	AT	6	6	1:35	NR		3	-
29	85	F	P (Lt-LSA)	L	5	4	1:40	-		0	-
30	47	M	P (Lt-PMA)	L	6	6	2:55	-		0	-
31	61	M	P (Rt-LSA)	L	6	0	2:32	-		0	-
32	67	F	P (Lt-LSA)	L	7	6	1:46	-		3	-
33	79	M	P (Rt-LSA)	L	5	3	2:04	-		3	-

AT : atherothrombotic, BA : basilar artery, CE : cardioembolic, ComT : combined therapy, CR : complete recanalization, F : female, ICA : internal carotid artery, IV-tPA : intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy, L : lacunar, LSA : lenticulostriate artery, Lt : left, M : male, MCA : middle cerebral artery, NR : no recanalization, O : other, P : penetrating branch, PCA : posterior cerebral artery, PMA : paramedian artery, PR : partial recanalization, Rt : right, sICH : symptomatic intracranial hemorrhage, * : mRS3 before stroke onset, ** : mRS5 before stroke onset

Boldface : cases of ComT

techniqueを用いて¹⁷⁾, 閉塞部位をSterling (Boston Scientific, Natick, MA, USA) で拡張した。MCAないし脳底動脈(BA)閉塞の場合は, 6Fr ENVOY (Cordis, Miami, FL, USA) をICAないし椎骨動脈に留置し, Gatewayを用いて機械的の破砕を行った²⁸⁾。ウロキナーゼやrt-PAの動注は行わなかった。

手技の終了は以下のいずれかを満たした時点とした。
①血管撮影上, 完全再開通を得る, ②症状の急速な改善を認める, ③発症から6時間以上経過する。再開通の評価は手技終了時の最終血管撮影で行い, シースは発症から24時間以上経過した時点で用手圧迫により抜去した。

結 果

急性期脳梗塞連続481例中33例 (6.9%) にIV-tPAを

施行し (Table 1), そのうち9例 (1.9%) でComTを実施した (Table 2)。男性13例, 女性20例, 年齢は37歳から89歳 (中央値73歳) であった。NIHSSはIV-tPA直前5-31点 (中央値15点), 終了直後は0-31点 (中央値12点) であった。

1. 再開通率

MRAにおいて再開通の判断ができない穿通枝梗塞の5例を除いた28例を対象とした。IV-tPA終了直後では28例中11例 (39.3%) に再開通を認めた。IV-tPA終了直後に再開通がなかった17例のうち, 実施基準を満たした9例にComTを行い, 4例 (44.4%) に再開通を認めた。

2. 3ヵ月後のmRS

mRS 0-1は10例 (30.3%), 2-3は7例 (21.2%), 4-5は11例 (33.3%), 6は5例 (15.2%) であった。

Table 2 Methods of neuroendovascular therapy and angiographic results in the combined therapy group

Case	Age (y)	Sex	Lesion	Stroke subtype	mTICI	Operative procedure	Onset-arterial puncture time (h)	Onset-recanalization time (h)
1	52	M	Rt-ICA origin	AT	2B	Parodi	3:12	5:35
2	63	F	Rt-ICA top	CE	2B	Asp, PTA	3:50	5:48
3	79	F	Lt-ICA top	CE	3	Asp	3:38	4:10
4	85	F	Rt-ICA top	CE	1	Asp, PTA	4:35	-
5	84	F	Rt-ICA top	CE	1	Asp, PTA, MS	4:13	-
6	67	M	Lt-ICA top	CE	0	Asp, PTA, MS	3:48	-
13	89	F	Lt-MCA (M1proximal)	CE	2B	PTA	3:05	3:52
14	73	F	Rt-MCA (M1proximal)	CE	0	PTA	4:40	-
18	70	M	BA	O	0	PTA	4:20	-

Asp : aspiration, MS : microsnares, mTICI : The modified Thrombolysis in Cerebral Infarction flow grade, PTA : percutaneous transluminal angioplasty

このうちCase 2 とCase25は、発症前のmRSがそれぞれ3と5であった。

3. 36時間以内のsICHの頻度

IV-tPA単独で再開通があった1例（3%）に認めただけで、ComTを行った9例にsICHはなかった。

4. 閉塞血管別の再開通率および転帰

1) ICA閉塞群（9例）

NIHSSはIV-tPA直前10-31点（中央値20点）、3ヵ月後のmRSは0-6（中央値5）であった。IV-tPA終了直後に再開通を認めた症例はなかったが、ComTを施行した6例中3例（50%）で再開通を認めた。3ヵ月後のmRSの内訳は、mRS 0-3が2例、mRS 4-6は7例であった。転帰が良好な2例はいずれもComTで再開通を認めた症例であり、IV-tPA単独およびComTで再開通がなかった6例は全例転帰不良であった（Fig. 1A）。

2) MCA (M1 proximal) 閉塞群（7例）

NIHSSはIV-tPA直前10-24点（中央値16点）、3ヵ月後のmRSは0-4（中央値4）であった。IV-tPA終了直後に3例（42.9%）の再開通があり、ComTを行った2例中1例（50%）で再開通を認めた。3ヵ月後のmRSの内訳は、mRS 0-3が3例、mRS 4-6は4例であり、転帰良好の3例はIV-tPA単独もしくはComTで再開通を認めた症例であった（Fig. 1B）。

3) MCA (M1 distal以遠) 閉塞群（9例）

NIHSSはIV-tPA直前7-23点（中央値12点）、3ヵ月後のmRSは0-6（中央値2）であった。IV-tPA終了直後に7例（77.8%）の再開通を認め、ComT適応例はな

かった。3ヵ月後のmRSの内訳は、mRS 0-3が5例、mRS 4-6は4例であり、sICHを生じた1例はmRS 6であった。

4) BA閉塞群（2例）

NIHSSはIV-tPA直前5-31点（中央値18点）、3ヵ月後のmRSは0-4（中央値2）であった。IV-tPA終了直後に1例で再開通を認め、3ヵ月後の転帰は良好（mRS 0）であった。しかしComTを行った1例では再開通を認めず、転帰は不良（mRS 4）であった。

5) 穿通枝梗塞群（5例）

NIHSSはIV-tPA直前5-7点（中央値6点）。3ヵ月後のmRSは0-3（中央値0）であり、全例転帰良好であった。

IV-tPA終了直後の再開通率を閉塞血管別に比較すると（Fig. 2）、ICA閉塞は0%（0/9例）、MCA (M1 distal以遠) 閉塞は77.8%（7/9例）であり、有意差を認めた（ $P < 0.01$ ）。

症例呈示 - Case 2 -

63歳の女性。発症前のADLはmRS 3（脳梗塞後遺症）であった。食事中に突然左上下肢が動かさにくくなり、発症49分で救急外来に搬入された。JCS 2、左半側空間無視と左上下肢不全麻痺を認め（NIHSS 15点）、DWI/MRAにて右ICA閉塞による脳梗塞と診断し（Fig. 3A,B）、発症2時間19分でIV-tPAを開始した。しかし再開通を認めず（Fig. 3C）、適応基準に準じて発症3時間50分にComTを開始した（Fig. 3D）。9Fr PATLIVE

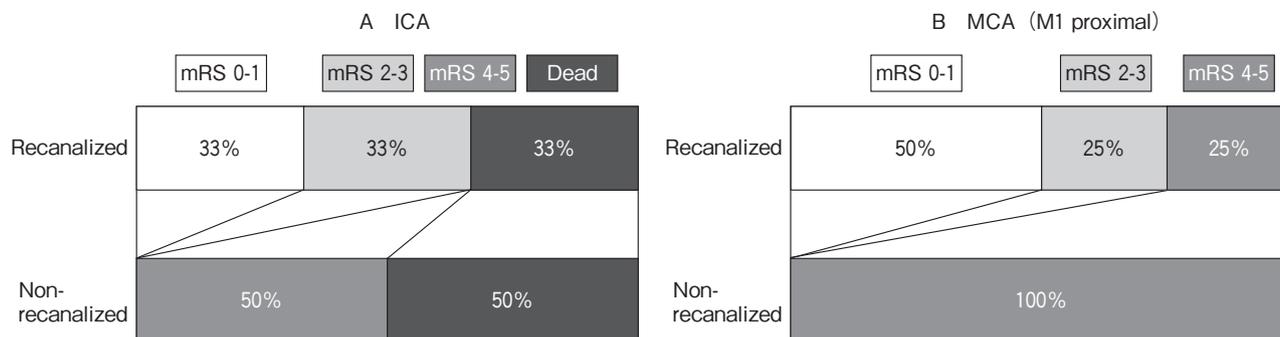


Fig. 1 Clinical outcomes according to recanalization status in acute occlusion of the internal carotid artery (ICA) (A) and the proximal middle cerebral artery (MCA) (B). The modified Rankin Scale (mRS) indicates a good neurologic outcome (mRS=0-1), intermediate neurologic outcome (mRS=2-3), poor neurologic outcome (mRS=4-5), or death (mRS=6). A significantly higher percentage of patients in the recanalized group had good and intermediate neurological outcomes at three months.

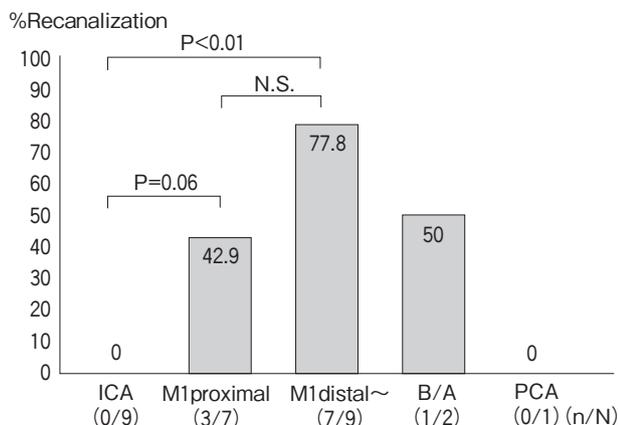


Fig. 2 Bar graphs indicate recanalization rates of the internal carotid (ICA), middle cerebral (MCA), basilar (BA) and posterior cerebral arteries (PCA) immediately after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy. Recanalization rates differed significantly between internal carotid artery and distal middle cerebral artery occlusion.

n : number of recanalized cases, N : total number of cases, N.S. : not significant

を右ICAに留置し、PFC下に血栓吸引を行いICA topの再開通を得た (Fig. 3E). さらに閉塞しているMCA (superior trunk) をGateway 1.5mm/9mmを用いて機械的に破碎し、部分再開通を得た (Fig. 3F). 発症から6時間が経過したため、mTICI 2Bで手技を終了した. 術翌日のMRAにおいて閉塞血管は認めなかったが、DWIでは島葉と基底核に高信号域が確認された (Fig. 3G). 術翌日にNIHSSは6点まで改善し、第54病日にmRS 3で自宅退院となった. 今回の脳梗塞による後遺症は認めなかった.

考 察

今回の検討においてIV-tPA終了直後の再開通率は閉塞血管によって大きく異なった (Fig. 2). ICA閉塞に再開通例はなく、IV-tPAのみでは再開通率が低いとされる従来からの報告^{3,9,10,11,20,21}) に合致した結果であった. 木村らは、本検討と同様にMRAで再開通率を検討しており、IV-tPA終了後から1時間以内のICA閉塞の再開通率は31.8% (CR 4.5%, PR 27.3%) であり、IV-tPAに代わる新たな戦略が必要と述べている⁹). 一方、ComT群においては50%に再開通を認め、3ヵ月後のmRSではComT群の再開通例にのみ転帰良好例が存在した (Fig. 1A). ICA閉塞の転帰が不良であることは以前から知られている¹²). 中島らは、IV-tPAを施行した78例で閉塞血管別の治療効果を検討しており、19例のICA閉塞において、mRS 0-1は2例 (11%) に認めたが、およそ80%の症例は転帰不良 (mRS 4-6) であったと報告している¹³). 最近になり、Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi)・Multi MERCiの2つのtrialからICA閉塞80例の解析がなされた. 再開通率は63% (50/80例) であり、IV-tPA後にMerci Retriever deviceを使用した11例では8例 (73%) に再開通を認めた. 3ヵ月後のmRS 0-2は、再開通群39%、非再開通群3%であり、再開通群に転帰良好例が多いことが示された⁴). 本邦においてはICA閉塞に対するComTのまとまった報告はないが、IV-tPAのみでは良好な再開通率や転帰が得られにくい現状において、ComTは再開通率および転帰を改善させる可能性がある. ICA閉塞においては、ComTを積極的に施行する意

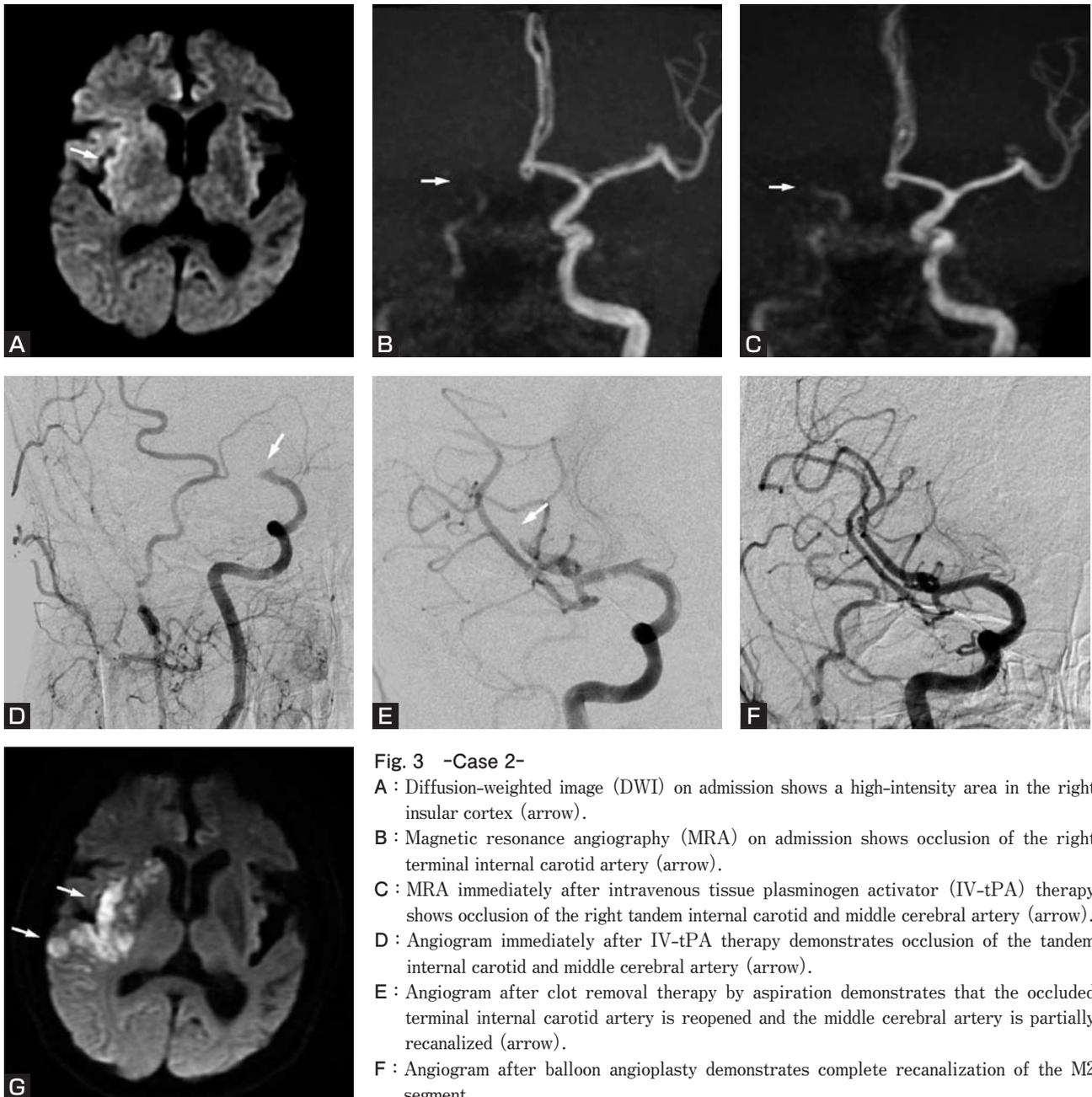


Fig. 3 -Case 2-

- A : Diffusion-weighted image (DWI) on admission shows a high-intensity area in the right insular cortex (arrow).
- B : Magnetic resonance angiography (MRA) on admission shows occlusion of the right terminal internal carotid artery (arrow).
- C : MRA immediately after intravenous tissue plasminogen activator (IV-tPA) therapy shows occlusion of the right tandem internal carotid and middle cerebral artery (arrow).
- D : Angiogram immediately after IV-tPA therapy demonstrates occlusion of the tandem internal carotid and middle cerebral artery (arrow).
- E : Angiogram after clot removal therapy by aspiration demonstrates that the occluded terminal internal carotid artery is reopened and the middle cerebral artery is partially recanalized (arrow).
- F : Angiogram after balloon angioplasty demonstrates complete recanalization of the M2 segment.
- G : DWI on day2 shows high-intensity lesions in the right insular cortex, basal ganglion and temporal lobe (arrows).

義があると考えられた。

MCA閉塞においてはICA閉塞とは異なる結果が得られた。MCA閉塞全体ではIV-tPA終了直後に62.5% (10/16例) の再開通が認められており、IV-tPAのみでも比較的良好な再開通率であった。しかし部位別に分類すると、M1 proximal閉塞では再開通率が42.9% (3/7例) と必ずしも高いとは言えなかった。ComTは2例中1例で再開通を認めており、3ヵ月後のmRSを検試してみると、

ICA閉塞と同様に、転帰良好例はIV-tPA単独およびComTで再開通を認めた症例にのみ存在していた (Fig. 1B)。BA閉塞に関しては、2症例のみの検討ではあるが、ComT例は再開通を認めず、転帰も不良であった。ただ、今回の検討では症例数が少なく、M1 proximalおよびBA閉塞において、ComTが再開通率を改善させるのかを議論することは難しい。しかし、本邦や海外においてM1 proximalやBA閉塞に対するComTの報告は散見される。

吉村らは、IV-tPAを施行した12例において、IV-tPA終了直後に再開通がなかった7例に対してNET（機械的破砕のみ）を追加することで、M1閉塞6例中4例（66.7%）が再開通し、出血性合併症はなく、再開通群にのみ転帰良好例が存在したと報告している³⁰。また、PfefferkornらのBA閉塞16例における検討では、IV-tPA単独（0.9mg/kg）で9例に再開通（56.2%）を認め、再開通がみられなかった7例に対してNET（血栓回収、rt-PA動注、機械的破砕、ステント留置）を追加することで、6例に再開通（85.7%）を認めた。最終的に再開通率は93.8%（15/16例）となり、3ヵ月後のmRS 0-2は7例、sICHは1例であったと報告している¹⁹。これらの報告などを検討すると、M1 proximalやBA閉塞では、ComTの再開通率は比較的良好であり、再開通を認めない場合、ICA閉塞と同様に不良な転帰を辿ることが多い^{1,3,23,30}。今後も症例を積み重ねて検討していく必要があるが、ComTはM1 proximalやBA閉塞においても積極的に考慮する意義があると思われた。

一方、M1 distal以遠の閉塞では、IV-tPA単独でも80%近い再開通率を認め、ComTを行った症例はなく、3ヵ月後のmRSにおいても転帰良好例が多く存在していた。木村らの検討においても、M2閉塞の再開通率は58.3%（CR 25.0%、PR 33.3%）であり⁹、また、中島らの検討では、M2閉塞の75%の症例がmRS 0-1であったと報告されている¹³。少なくともM2以遠の閉塞においては、IV-tPAが有用と思われ、現時点では積極的なComTの適応はないと考えられた。

今回の検討における問題として、IV-tPA単独群とComT群における二群間比較が実施されていない点が挙げられる。本来、ComT実施基準を満たした症例を二群に割り付けなければ、ComTが有用であるかを結論づけることはできない。しかし単一施設では症例数に限りがあり、統計学的な検討を行うことは難しく、本研究での限界を示している。また、再開通の判定時間についての問題も挙げられる。ComT群では発症6時間以内の再開通を検討しているが、IV-tPA単独群ではIV-tPA終了直後の再開通を検討しており、発症から6時間後の再開通についての検討がなされていない。転帰不良であったIV-tPA単独群のICAやM1 proximal閉塞例の中に、発症6時間後までに再開通していた症例が存在する可能性は否定できない。IV-tPAの再開通時期については、ChristouらがTranscranial Dopplerを用いて検討しており、再開通例の75%はIV-tPA開始後1時間以内に再開通を認め

たと報告している²。本研究において、ComTの判断時期をIV-tPA直後としたのは、IV-tPAで再開通を認める症例の過半はIV-tPA終了直後までに再開通している可能性が高いこと、また、判断時期をIV-tPA終了直後以降とした場合、発症から6時間以内には効果的なNETを追加できないこと、などを総合的に考慮した結果である。

全体の転帰としては、3ヵ月後のmRS 0-3の割合が51.5%（mRS 0-1は30.3%）であり、患者選択基準が異なるものの、IV-tPAの国内外の治験と比較して良好な結果とは言えなかった^{26,27}。閉塞血管別に検討すると、ICAやM1 proximal閉塞に転帰不良例が多く、M1 distal閉塞や穿通枝梗塞には転帰良好例が多いことから、ICAおよびM1 proximal閉塞の割合が高いことが要因の一つと推測された。また、我々が行ったComTのプロトコルも一因と思われる。我々のComTは、IV-tPA終了直後にDWI/MRAを撮影してからNETを追加するため、再開通を認めたとしても、その時点ですでに梗塞が完成している可能性がある。Case 3ではComTにより完全再開通したものの、すでにICA領域が広範囲梗塞に陥っており、脳浮腫の影響で転帰は不良（mRS 6）となった。早期再開通を目指すには、IV-tPAの開始と同時にNETを併用するsimultaneous combined therapyの検討が必要であろう。

一方、合併症に関してはIV-tPA単独群の1例にsICHを生じたのみであり、ComTを行うことでsICHや手技に伴う合併症が増加することはなかった。The Interventional Management of Stroke (IMS) Studyでは、IV-tPA（0.6mg/kg）後にNET（rt-PA動注）を追加した結果、sICHは6.3%に生じたもののIV-tPAと同程度の安全性であったと報告している⁸。症例は少ないものの、今回の検討でsICHが1例もなかった要因として、血栓溶解剤を使用しなかったことが影響した可能性がある。また、われわれと同様の実施基準でComTを行った報告はないが、NET直前にDWI/MRAを撮影することで、実施基準を厳格にしたことも一つの要因と思われた。

今回の検討において、IV-tPAはICAやM1 proximal閉塞に対して高い再開通率を得られにくいことが示唆された。ComTはこれら脳主幹動脈閉塞の再開通率を改善する可能性がある。一方、ComTが転帰に及ぼす影響については、ICA閉塞では改善させる可能性を示したが、全体としては症例が少なく十分な検証ができなかった。しかしComT施行例に合併症はなく、われわれのComT実

施基準や手技の妥当性は示唆された。本邦でも今後 Merci リトリバーシステムや Penumbra システム¹⁸⁾ などが導入予定であり、ComT の適応や新たな治療戦略などを引き続き検討していく必要がある。

文 献

- 1) Brandt T, von Kummer R, Müller-Küppers M, et al: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 27:875-881, 1996.
- 2) Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, et al: Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 31:1812-1816, 2000.
- 3) Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al: Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke. *Neuroradiology* 46:883-887, 2004.
- 4) Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al: Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 38:1274-1280, 2007.
- 5) Imai K, Mori T, Izumoto H, et al: Clot removal therapy by aspiration and extraction for acute embolic carotid occlusion. *AJNR* 27:1521-1527, 2006.
- 6) Imai K, Mori T, Izumoto H, et al: Successful thrombectomy in acute terminal internal carotid occlusion using a basket type microsnare in conjunction with temporary proximal occlusion: a case report. *AJNR* 26:1395-1398, 2005.
- 7) IMS II Trial Investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 38:2127-2135, 2007.
- 8) IMS Study Investigators: Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35:904-911, 2004.
- 9) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al: Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol* 62:287-292, 2009.
- 10) Lee KY, Han SW, Kim SH, et al: Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 38:192-193, 2007.
- 11) 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* 33:2066-2071, 2002.
- 12) McDowell FH, Potes J, Groch S: The natural history of internal carotid and vertebral-basilar artery occlusion. *Neurology* 11:153-157, 1961.
- 13) Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al: Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 4:425-431, 2009.
- 14) 中島隆宏, 豊田一則, 古賀政利, 他: 超急性期虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注療法: 効果と限界. *脳卒中* 30:768-771, 2008.
- 15) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会, rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針. *脳卒中* 27:327-354, 2005.
- 16) 岡田靖, 緒方利安, 湧川佳幸, 他: rt-PA (alteplase) 静注療法の現状と問題点. *脳卒中* 30:903-907, 2008.
- 17) Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, et al: Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg* 41:416-422, 2005.
- 18) 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.
- 19) Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherk C, et al: Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience in 16 patients. *Stroke* 39:1496-1500, 2008.
- 20) Saqqur M, Tsvigoulis G, Molina CA, et al: Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* 21:1304-1312, 2008.
- 21) Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al: Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 38:948-954, 2007.
- 22) Smith WS, Sung G, Saver J, et al: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39:1205-1212, 2008.
- 23) Smith WS: Intra-arterial thrombolytic therapy for acute basilar occlusion: pro. *Stroke* 38:701-703, 2007.
- 24) Smith WS, for the Multi MERCI investigators: Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR* 27:1177-1182, 2006.
- 25) Sugiura S, Iwaisako K, Toyota S, et al: Simultaneous treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator and endovascular therapy for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. *AJNR* 29:1061-1066, 2008.
- 26) 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.
- 27) Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al: Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. AJNR 29:582-587, 2008.
- 28) Ueda T, Sakaki S, Nochide I, et al: Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. Stroke 29:2568-2574, 1998.
- 29) 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.
- 30) Yoshimura S, Enomoto Y, Yamada K, 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.

JNET 4:69-77, 2010

要 旨

【目的】 超急性期脳梗塞におけるrt-PA静注療法 (IV-tPA) の治療成績および脳血管内治療併用 (Combined therapy ; ComT) の有用性と安全性を検証した。**【方法】** 脳梗塞連続481例中IV-tPAを施行した33例を対象とし、適応を満たした9例にComTを行った。再開通率 (RR), 3ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS), および症候性頭蓋内出血 (sICH) の頻度を検討した。**【結果】** RRはIV-tPA終了直後で39% (11/28例), ComTは44% (4/9例) であった。3ヵ月後のmRS 0-3は17例 (52%) に認め、sICHは1例 (3%) 存在した。内頸動脈 (ICA), 中大脳動脈 (MCA) 近位部, 遠位部, 脳底動脈におけるRR (IV-tPA直後/ComT) は、それぞれ0%/50%, 43%/50%, 78%/ー, 50%/0%であった。ICA, MCA近位部では転帰不良例が多く、良好例は再開通群にのみ存在した。**【結論】** ICA閉塞におけるIV-tPAの有用性は低かった。一方、ComTは厳格な適応のもとであれば安全に施行され、ICA閉塞のRRと転帰を改善させる可能性がある。