

原 著 (第12回若手奨励賞受賞論文)

徳島大学病院脳卒中センターでの内頸動脈急性閉塞に対する治療戦略

猪子 未 希^{1,2)}, 桑山 一行³⁾, 西 京子^{1,3)}, 山口 真司³⁾, 里見 淳一郎^{2,3)},
山本 伸昭⁴⁾, 梶 龍児⁴⁾, 永 廣 信治^{2,3)}

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 脳卒中センター

³⁾同 脳神経外科

⁴⁾同 神経内科

(平成26年9月29日受付) (平成26年10月8日受理)

内頸動脈急性閉塞は保存的治療では予後不良だが、近年血管内治療により予後の改善がみられている。内頸動脈急性閉塞に対する当院の治療成績をまとめ、血管内治療の有用性と安全性を検討した。当院で治療を行った44症例を対象とし、非血管内治療群と血管内治療群に分けて予後を比較した。mRSが0-2の予後良好例は血管内治療群のみに存在した。治療前後でNIHSSが8以上改善した著明改善例は、血管内治療群により高率に認められた。著明改善はt-PAの投与例、左側の閉塞例で有意に多く、血管内治療の有無については有意差を認めなかった。安全性については、血管内治療を行った23症例のうち5症例に出血性梗塞による脳内出血を認めたが、それにより神経症状を悪化させた症例はなかった。また、血管内手技に伴う合併症は認めなかった。血管内治療は比較的に行うことができ、適切な症例を選択すれば、劇的に神経症状を改善させる可能性のある有用な治療法となり得る。

背 景

内頸動脈急性閉塞は、保存的治療では非常に予後不良である^{1,2)}。超急性期脳梗塞の血栓溶解を目的とした治療法としての遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) の静脈内投与は、中大脳動脈閉塞には有効だが、内頸動脈閉塞には無効であるという報告もある³⁾。

近年、内頸動脈急性閉塞に対して動脈内にカテーテルを導入して機械的血栓回収や血栓溶解、ステント留置な

どの血管内治療が行われ、予後の改善が報告されるようになってきた⁴⁻⁶⁾。しかし、血管内治療の有用性の評価はいまだ一定しておらず、安全性についても確立されていない。今回、内頸動脈急性閉塞に対する当院脳卒中センターでの治療成績をまとめ、血管内治療の有用性を検討した。

方 法

2011年1月から2014年5月までの間に、当院で内頸動脈急性閉塞と診断された44症例を対象とした。当院ではMRIを最初に行い、拡散強調画像 (DWI) と灌流画像 (ASL)、T2*強調画像、血管画像 (MRA) を撮影している。病歴や血液検査の結果、脳梗塞の範囲を検討し時間内にrt-PA静脈内投与による血行再建の適応となる場合には、rt-PA静注療法を行っている。rt-PA静注療法の非適応例や無効例に対しては、DWIとASLや臨床症状にミスマッチがある場合に、脳血流は低下しているが未だ脳梗塞にはなっていない (ペナンプラ) 領域があると判断し血管内治療による血行再建療法を行っている。今回の研究では、静脈点滴のみまたは静脈点滴に加えてrt-PAを投与したものの血管内治療を行わなかった21症例を非血管内治療群とし、動脈内血栓回収療法、ウロキナーゼ動注、動脈内ステント留置を行った23症例 (血管内治療群) と比較検討した。2群間において、治療前後のmodified Rankin Score (mRS)、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を比較した。また、NIHSS

が8以上改善した症例を著明改善群とし、著明改善群と非著明改善群の2群間で性別、未発症最終確認時刻から来院までの時間、閉塞機序、閉塞部位、再開通の有無、rt-PA投与の有無、病変側(左/右)、糖尿病の有無、高血圧の有無、血管内治療の有無の10項目について検討した。統計学的解析には、IBM SPSSを用いて χ^2 二乗検定、Mann-Whitney U testを行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は、非血管内治療群で75.3±8.9 (mean±SD) 歳、血管内治療群で82.6±10.6 (mean±SD) 歳と、血管内治療群で有意に高齢であった ($p=0.013$)。高血圧の既往は、非血管内治療群で77.8%、血管内治療群で36.4%と非血管内治療群に多く認められた ($p=0.005$)。糖尿病の既往は、非血管内治療群5.6%、血管内治療群13.6%と有意差はなかった。未発症確認最終時刻から来院までの時間は、非血管内治療群で353±408 (mean±SD) 分、血管内治療群で309±312 (mean±SD) 分であった (有意差なし)。入院時 NIHSS は、非血管内治療群で19.6±7.7 (mean±SD) 点、血管内治療群で16.6±6.4 (mean±SD) 点であった (有意差なし)。閉塞部位が頸部のものは、非血管内治療群の75%、血管内治療群の58%に認められた (有意差なし)。閉塞機序が塞栓性であったものは、非血管内治療群で86%、血管内治療群で50%と、非血管内治療群で高率に認め ($p=0.036$), 血管内治療群ではアテロー

Table 1. 患者背景

	非血管内治療群 n=21	血管内治療群 n=26	p 値
年齢 (歳)	75.3±8.9	82.6±10.6	0.013
性別 (男性/全体)	38%	61%	0.136
高血圧	77.8%	36.4%	0.005
糖尿病	5.6%	13.6%	0.347
来院までの時間 (分)	353±408	309±312	0.946
入院時 NIHSS (点)	19.6±7.7	16.6±6.4	0.12
病変側 (右/右+左)	47.4%	39.1%	0.383
閉塞部位 (頸部/頸部+頭蓋内)	75%	58%	0.563
閉塞機序 (E/E+A)*	86%	50%	0.036

*→E: 塞栓性, A: アテローム性

ム血栓性機序も半数に認めた。

非血管内治療群と血管内治療群の2群間で、退院時 mRS および治療前後の NIHSS 変化を比較した。退院時 mRS については、mRS 0-2 を予後良好例とすると、非血管内治療群では予後良好例がみられなかったのに対し、血管内治療群では17.4%に予後良好例を認めた (Figure 1)。治療前後の NIHSS 変化についても、非血管内治療群では増悪傾向を、血管内治療群では逆に改善傾向を認めた (Figure 2)。

NIHSS が8以上改善した症例を著明改善例と定義し、著明改善例における入院時と退院時の NIHSS を比較した。著明改善例は、非血管内治療群と比べて血管内治療群で高率に認められた。血管内治療群における著明改善例には、NIHSS が22点から0点へと劇的に改善した症例も

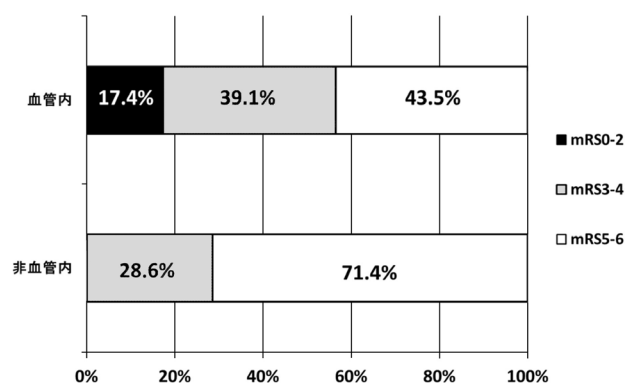


Figure 1. 2群間における退院時 mRS の比較
mRS 0-2 の予後良好例は血管内治療群のみに認められた ($p=0.045$)

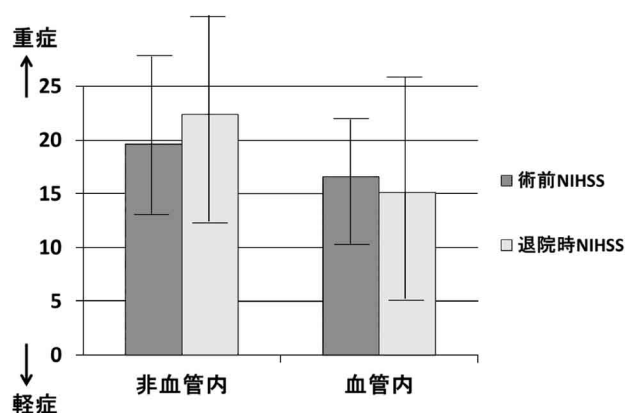


Figure 2. 2群間における治療前後の NIHSS の比較
非血管内治療群では増悪傾向であったが、血管内治療群では改善傾向を認めた

存在した (Figure 3)。著明改善は、rt-PA の投与例、左側の閉塞例で有意に多かった。血管内治療の有無については有意差を認めなかった (Table 2)。

症例提示

患者：72歳，男性
 現病歴：軽度の呂律難で発症後，右片麻痺，失語が出現し近医に搬送された。MRA で左内頸動脈閉塞を認めた。発症3時間後にrt-PA 静注が開始され，投与を続けながら当院へ救急搬送された。
 既往歴：糖尿病
 現症：意識レベルはGlasgow Coma ScaleでE4V1M5，右顔面神経麻痺・右片麻痺（上肢1/5MMT，下肢2/5MMT）・全失語を認め，NIHSSは22点であった。

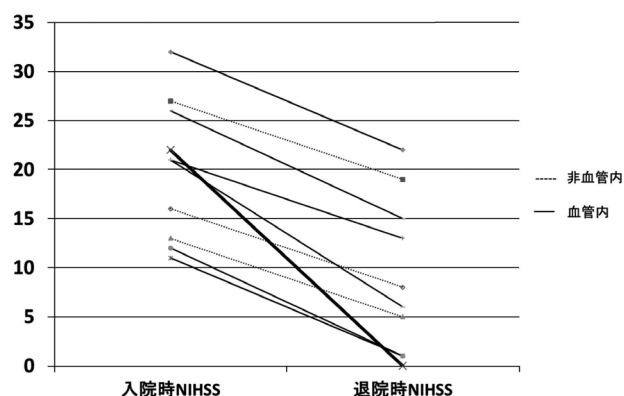


Figure 3. 著明改善例のNIHSS推移
 NIHSS 著明改善例は，血管内治療群に多く存在した
 ※非血管内治療群：3/21例（14.3%），血管内治療群：7/23例（30.4%）

検査所見：心電図で心房細動を認めた。
 画像所見：MRIでは，拡散強調画像（DWI）で左側頭葉内側，左前頭葉に散在性の高信号域を認めたが，灌流強調画像（PWI）では左大脳半球の広範囲の血流低下を認めており，DWI-PWI ミスマッチが存在することが示唆された。また，T2*で左内頸動脈終末部に血栓像と思われる低信号域を認めた。MRAでは，左内頸動脈は起始部から描出不良であった (Figure 4)。

DWI-PWI ミスマッチが存在することから，早期の血流再開によって細胞死を免れうるペナンプラ領域があると判断し，血栓回収用デバイス PENUMBRA (Figure 5) を用いて血管内治療を行った。治療前，左内頸動脈は頸部で閉塞していたが，血栓回収後は中大脳動脈に再開通を認めた (Figure 6)。

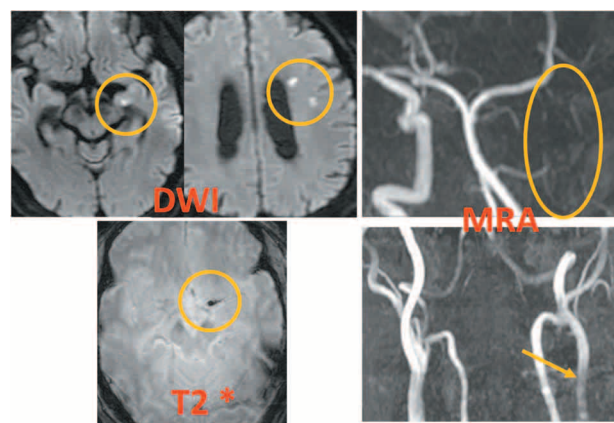


Figure 4. 来院時MRI所見
 DWIで散在性に高信号域があり，T2*で左内頸動脈終末部に血栓像を認めた
 MRAで左内頸動脈は起始部から描出不良であった

Table 2. NIHSSの著明改善に関連する因子

	著明改善群 n=10	非著明改善群 n=34	p 値
性別	男性7人（70%）	男性15人（44%）	0.15
発症3時間以内	7人（70%）	16人（47%）	0.202
閉塞機序	アテローム性4人（40%）	アテローム性9人（26%）	0.41
閉塞部位	頸部8人／9人（89%）	頸部21人／32人（66%）	0.175
再開通	6人（60%）	14人（41%）	0.293
t-PA	5人（50%）	5人（15%）	0.019
病変側	左4人（40%）	左4人（12%）	0.042
糖尿病	3人（30%）	1人（3%）	0.012
高血圧	6人（60%）	18人（53%）	0.834
血管内治療	7人（70%）	16人（47%）	0.202

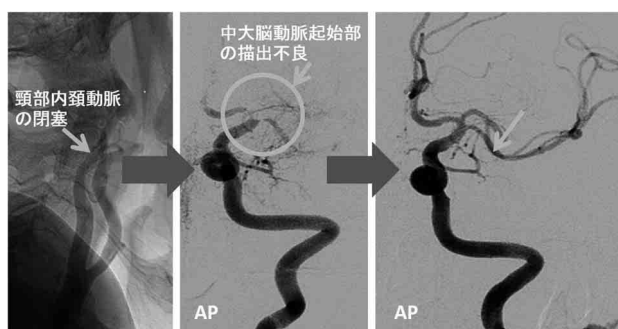


Figure 5. 血栓回収デバイス (PENUMBRA) による治療前後の頸動脈造影所見
治療前、左内頸動脈は頸部で閉塞していたが、治療後は左中大脳動脈まで再開通が得られた

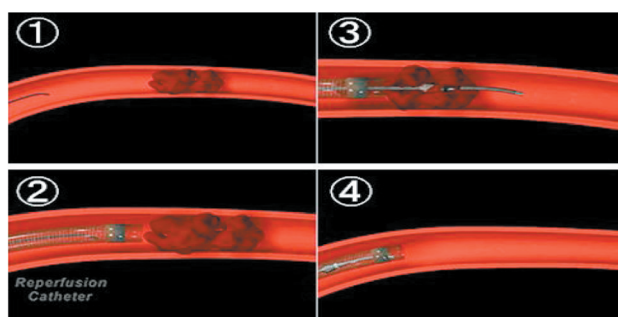


Figure 6. PENUMBRA の模式図 (メディスコヒラタ HP より)
経動脈的に血栓直近までカテーテルを進め、ポンプを用いて血栓を吸引するデバイスである

経過：血管内治療直後から神経症状の改善がみられた。翌日には症状はすべて消失し、NIHSS 0 点となった。術後10日目に独歩で自宅退院された。

考 察

今回の検討では、内頸動脈急性閉塞例のうち、一部は血管内治療により神経症状および予後の改善を認めること、神経症状の改善に寄与する因子は、rt-PA の投与症例、左内頸動脈の閉塞であることの2点が示された。

内頸動脈急性閉塞例の一部で血管内治療により神経症状および予後の改善を認めるという点については、Figure 3. で示したように、非血管内治療群より血管内治療群に著明な改善を示す例が多いためと思われる。また、mRS が0-2である予後良好群は血管内治療群にしか存在しないことから、rt-PA 静注療法の適応がない例や rt-PA 静注療法無効例においても、MRI で血行再建術の適応があると判断された症例には血管内治療が有

効な可能性が示唆された。

神経症状の改善に寄与する因子としては、rt-PA が投与されていること、閉塞部位が左内頸動脈であることであり、血管内治療の有無について有意差は認められなかった。rt-PA の投与が神経症状改善に関係していた理由として、rt-PA 投与の適応となる症例は発症からの時間が短く、脳梗塞の範囲も限られているため、症例選択の時点でバイアスがかかっているものと思われる。また閉塞部位が左内頸動脈であること理由は、治療前の左脳虚血では失語症が起こりやすく、治療による症状改善が明瞭に認められやすいためかもしれない。神経症状改善に寄与する因子として、血管内治療の有意差が認められなかった理由としては、両群の症例数が少ないことや非血管内治療群にも rt-PA 静脈内投与による血行再開が含まれていることに加え、血管内治療群では以前から実用化されている血栓回収デバイス (Merci) と新しい血栓回収デバイス (PENUMBRA) の両者を使用しており、血管内治療戦略および成績にばらつきが生じたことも可能性として挙げられた。今後は、デバイスごとの治療成績の比較も望まれる。

経動脈的に行う血管内治療は、経静脈的血栓溶解療法と比べて脳内血腫などの合併症の割合は高いが、死亡率には有意差はないという報告がある⁸⁾。当院では血管内治療を行った23症例のうち5症例に出血性梗塞による脳内出血を認めたが、脳内出血により神経症状を悪化させた症例はなかった。また、血管内手技に伴う合併症は認めなかった。

この研究の欠点として、非血管内治療群には既に積極的治療の適応がない重症例が含まれており、群分けの時点でバイアスがかかっている点が挙げられる。今後は、治療前の NIHSS が同程度の症例に対し、血管内治療群と非血管内治療群に分けた予後の検討が必要と考えられる。

結 語

内頸動脈急性閉塞症例は一般的に予後不良である。血管内治療は比較的安全に行うことができ、適切な症例を選択すれば、劇的に神経症状を改善させる可能性のある有用な治療法となり得る。

文 献

- 1) FREDRIC, B., MEYER, M. D., DAVID, G., PIEPGRAS,

- M. D., BURTON, A., SANDOK, M. D., THORALF, M., SUNDT, J. R., M. D., *et al.*: Emergency Carotid Endarterectomy for Patients with Acute Carotid Occlusion and Profound Neurological Deficits. *Ann. Surg.*, **203** : 82-89, 1986
- 2) Wade S. Smith¹, Michael H. Lev², Joey D. English¹, Erica C. Camargo³, *et al.*: Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke*, **40** : 3834-3840, 2009
- 3) Deidre A. De Silva, Caspar Brekenfeld, Martin Ebinger, Søren Christensen, *et al.*: The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*, **41** : 295-299, 2010
- 4) Costalat, V., Machi, P., Lobotesis, K., Maldonado, I., *et al.*: Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke*, **42** : 1929-1935, 2011
- 5) Hauck, E. F., Natarajan, S. K., Ohta, H., Ogilvy, C. S., *et al.*: Emergent endovascular recanalization for cervical internal carotid artery occlusion in patients presenting with acute stroke. *Neurosurgery*, **69** : 899-907, 2011
- 6) Malik, A. M., Vora, N. A., Lin, R., Zaidi, S. F., *et al.*: Endovascular treatment of tandem extracranial/intracranial anterior circulation occlusions: preliminary single-center experience. *Stroke*, **42** : 1653-1657, 2011
- 7) Axim Mokin, Tareq Kass-Hout, Omar Kass-Hout, Travis M. Dumont, *et al.*: Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion. *Stroke*, **43** : 2362-2368, 2012

Treatment strategy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion in the stroke care unit of Tokushima University Hospital

Miki Inoko^{1,2)}, Kazuyuki Kuwayama³⁾, Kyoko Nishi^{1,3)}, Tadashi Yamaguchi³⁾, Jyunichiro Satomi^{2,3)}, Nobuaki Yamamoto⁴⁾, Ryuji Kaji⁴⁾, and Shinji Nagahiro^{2,3)}

¹⁾*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Stroke Care Unit, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Neurology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Objective : Strokes related to acute internal carotid artery (ICA) occlusion are associated with extremely poor prognosis. Recently, some studies have reported that the prognosis has been getting better by treating with intra-arterial endovascular therapy. We sought to evaluate clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke attributable to ICA occlusion treated with intra-arterial endovascular therapy or otherwise.

Methods : We reviewed 44 patients who underwent treatment with intra-arterial endovascular therapy or otherwise in our stroke care unit (SCU) from January, 2011 to May, 2014. We compared the prognosis of patients in the 2 treatment groups (endovascular group, n=23 vs non-endovascular group, n=21).

Results : The rate of good prognosis (modified Rankin Score of ≤ 2) was significantly higher in the endovascular group than non-endovascular group (17.4% vs 0%, $p=0.045$). The rate of patients who had extreme improvements of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 8 was higher in the endovascular group than non-endovascular group (30.4% vs 14.3%). Concerning the improvement of NIHSS ≥ 8 , recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) or the left side ICA occlusion were associated significantly ($p=0.019$, $p=0.042$, respectively). Although the hypothesis that endovascular therapy could contribute to extreme improvements of NIHSS wasn't proved ($p=0.202$), there was one case that NIHSS was dramatically improved from 22 to 0 by endovascular therapy.

Conclusions : Intra-arterial endovascular therapy of ICA occlusion might result in improved clinical outcomes for indicated cases.

Key words : ICA occlusion, intra-arterial endovascular therapy, recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)