

原 著

**心原性脳塞栓症に対する超急性期血栓溶解療法
拡散強調画像の導入による治療方針の変化**

丹羽 潤* 今泉 俊雄* 橋本 祐治*
堀田 祥史* 吉谷 敬* 真壁 武司**
守山 亮** 中村麻名美** 黒川 清文**
三上 仁**

Fibrinolytic Therapy for Cardioembolic Infarction
in the Acute Phase
Change of Strategy after introducing of
Diffusion Weighted Image

Jun NIWA, Toshio IMAIZUMI, Yuji HASHIMOTO,
Yoshifumi HORITA, Takashi YOSHITANI,
Takeshi MAKABE, Ryo MORIYAMA,
Manami NAKAMURA, Kiyofumi KUROKAWA,
Masashi MIKAMI

Key words : Cardioembolic infarction Diffusion weighted
image Fibrinolytic therapy Acute phase

はじめに

脳虚血に対する血流再開は脳が可逆性変化を呈する虚血性ペナンプラにおいては¹⁾、発症6時間以内の超急性期に限って有効である。特に心原性脳塞栓症では血栓溶解による血流再開が有力な治療手段となるが、虚血部位がペナンプラであるかすでに脳梗塞に陥っているかを診断することは非常に困難である。現在臨床で用いられているCT scanやMRIのT2WI(T2強調画像),FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)画像で脳梗塞を捉えられるのはせいぜい発症6時間以降であり、治療の適応を決定する手段とはなり得ない。

最近MRIによる短時間で撮影が可能な超高速イメージングすなわちエコープラナーイメージングEPI(echo planar imaging)法が導入され、超急性期の脳梗塞を示す拡散強調画像DWI(diffusion weighted image)の

臨床応用が可能になった²⁾。現在当院においても心原性脳塞栓症は搬入時にDWIを行い、脳梗塞の有無を確認してから治療方針を決定している。

今回DWIの導入により、心原性脳塞栓症の治療方針がどのように変化したかを検討したので報告する。

対象と方法

1) 対象および当科の治療方針

症例は2001年1月1日から2002年12月31日の2年間に当院に搬入された心原性脳塞栓症59症例である。これらのうち搬入時の年齢が75歳以下、意識レベルがJCS 30以下かつ発症6時間以内の虚血性ペナンプラを有する症例を超急性期の血栓溶解療法の対象とした。虚血性ペナンプラは2002年3月31日までは搬入時にMRIを施行することが困難であったため、CT所見だけで判定した。すなわち初期虚血変化(early ischemic sign)がないかあるいは軽度である症例に対してのみ、脳血管撮影で閉塞部位を確認した後に経動

*市立函館病院 脳神経外科

**市立函館病院 放射線科

脈的にウロキナーゼを注入して超選択的血栓溶解療法を行った。2002年4月1日以降は日勤帯に限って搬入時のMRI施行が可能となったため、CTで初期虚血変化を認めない症例は直ちにDWIとFLAIRを施行した。DWIで梗塞巣がないかあるいは軽度である場合に虚血性ペナブラと診断し、血管撮影を行い前述同様に血栓溶解術を行った。

2) MRI装置とDWIの撮影条件

使用装置はシーメンス社製Symphony 1.5Tを用いて、DWIとFLAIRを同時に撮影した。DWIはSE型EPIを用いて、FOV (field of view) 230mm、スライス幅 5mm、128×128マトリックス、b valueを、0、500および1000sec/mm²、TR/TE 200/110msec、加算回数1の条件で経時的に撮影した。MPG (Motion-probing gradient) はx軸(周波数)方向、y軸(位相)方向、z軸(スライス)方向に印加した。

結 果

過去2年に心原性脳塞栓症と診断されて入院した症例は59例である。年齢は29歳から91歳(平均68.4歳)、性別は男性36例、女性23例であった。このうち2001年1月1日から2002年3月31日までの症例(A群)は33例、2002年4月1日から2002年12月31日までの症例(B群)は26例であった。A群のうち血栓溶解療法は4例で行なわれ、全例CT所見だけから診断された。搬入時DWIは4例で行なわれ、1例は後頭葉の小梗塞を認めた。2例は小梗塞巣であったが再開通し、残りの1例は中程度の梗塞で再開通しておりいずれも血栓溶解療法の適応はなかった(表1)。B群で血栓溶解術を施行した症例は3例で、こちらも全例CT所見だけから診断されていた。搬入時DWIは6例で行なわれ、1例は小梗塞で再開通、3例は梗塞巣が中程度、残りの2例も梗塞巣が広範囲のため血栓溶解術を行わなかった(表2)。最終的に血栓溶解療法は7例(11.9%)(A群4/33例:12.1%、B群3/26例:11.5%)で行なわれ、いずれもCT所見だけから方針が決定された。搬入直後にDWIを行い血栓溶解術の適応を決定した症例は10例(16.9%)(A群4/33例:12.1%、B群:6/26例:23.1%)であり、いずれも血栓溶解術の適応がないと診断された。

表1 搬入時DWI施行例

(2001年1月1日 - 2002年3月31日)

年齢・性	高信号域	MRA	血栓溶解療法
1 57歳男性	小範囲 後頭葉	再開通	施行せず
2 66歳男性	小範囲 多発性	再開通	施行せず
3 70歳男性	小範囲 多発性	再開通	施行せず
4 29歳女性	中程度	再開通	施行せず

表2 搬入時DWI施行例

(2002年4月1日 - 2002年12月31日)

年齢・性	高信号域	MRA	血栓溶解療法
1 69歳男性	中程度		施行せず
2 73歳男性	中程度		施行せず
3 73歳女性	中程度		施行せず
4 77歳女性	広範囲		施行せず
5 76歳男性	広範囲		施行せず
6 68歳男性	小範囲	再開通	施行せず

代表的な症例を提示する。

症例1 66歳、男性(表1)

2001年11月6日午前10時30分、左片麻痺で発症。午前11時6分(発症36分後)CTで初期虚血変化は認めなかった(図1)。午後0時30分(発症2時間後)DWIを施行し、右側頭葉に小梗塞巣を認めた(図1)。MRAで脳主幹動脈に閉塞所見を認めず(図2)、再開通と診断して血栓溶解術の適応なしとした。

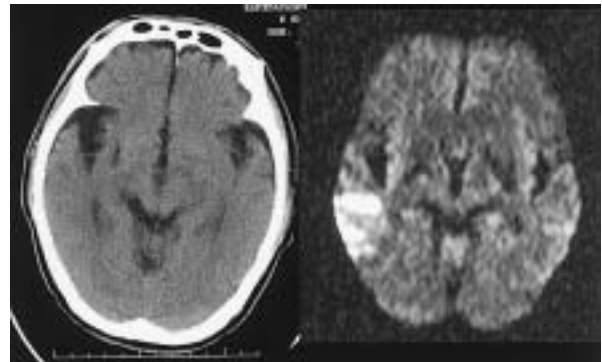


図1 症例1

左：発症36分後のCTで初期虚血変化を認めなかった。右：発症2時間後にDWIを施行し、右側頭葉に小梗塞を認めた。

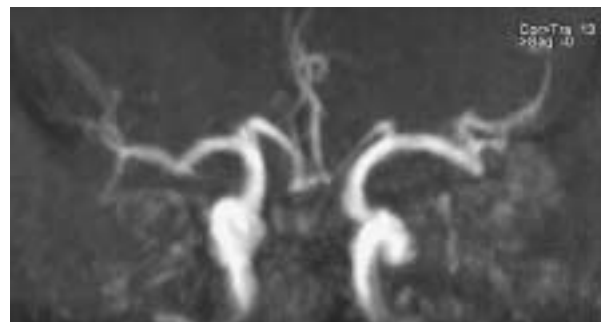


図2 症例1

MRAで脳主幹動脈に閉塞所見を認めず、再開通と診断した。

症例2 76歳, 男性

2001年11月16日午後2時35分, 失語と右片麻痺で発症。午後4時10分(発症1時間35分後)CTで初期虚血変化は認めなかった(図3)。脳血管撮影を施行し, 左中大脳動脈の起始部の閉塞を認めたため(図4), ウロキナーゼ32万単位を経動脈的に注入して血栓溶解療法を行った。午後5時57分(発症3時間22分後)部分的に再開通し(図4), 片麻痺は中程度改善した。

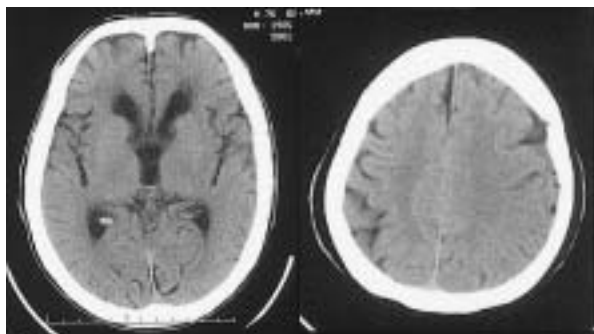


図3 症例2

発症1時間35分後のCTで初期虚血変化を認めなかった。

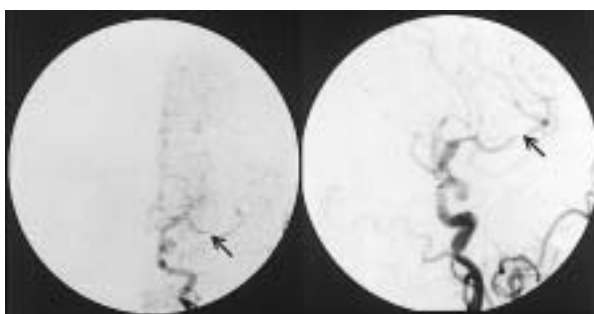


図4 症例2

左: 脳血管撮影で左中大脳動脈の起始部に閉塞を認めた(矢印)。

右: ウロキナーゼ32万単位を経動脈的に注入して血栓溶解療法を行った。発症3時間22分後に狭窄は見られたが(矢印), 閉塞血管は再開通している。

症例3 73歳, 男性(表2)

2002年7月12日午前11時30分, 右片麻痺と空間失認で発症。午後0時20分(発症50分後)CTで初期虚血変化を認めなかったが(図5), 午後0時38分(発症1時間8分後)に行ったDWIで左中大脳動脈領域に中程度の梗塞巣を認めた(図5)。MRAで右中大脳動脈 inferior trunk の閉塞(図6)と診断し, 血栓溶解術の適応はなしとした。

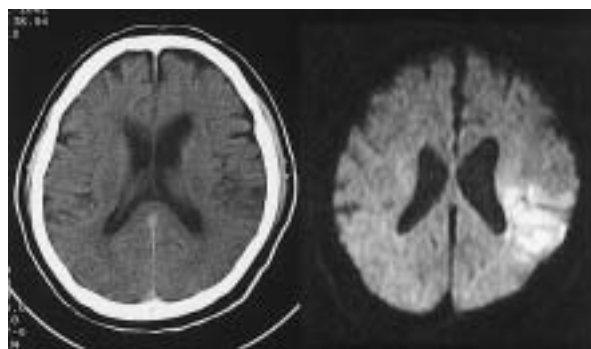


図5 症例3

左: 発症50分後のCTで初期虚血変化を認めなかった。
右: 発症1時間8分後のDWIで左中大脳動脈領域に中程度の梗塞巣を認めた。



図6 症例3

MRAで右中大脳動脈の inferior trunk の閉塞を認めた(矢印)。

症例4 77歳, 女性(表2)

2002年7月24日午前6時45分, 意識障害と左片麻痺で発症。午前8時16分(発症1時間31分後)CTで初期虚血変化を認めなかったが(図7), 午前8時37分(発症1時間52分)に行ったDWIで右中大脳動脈領域に広範囲の梗塞巣を認めた(図7)。MRAでは右内頸動脈はわずが

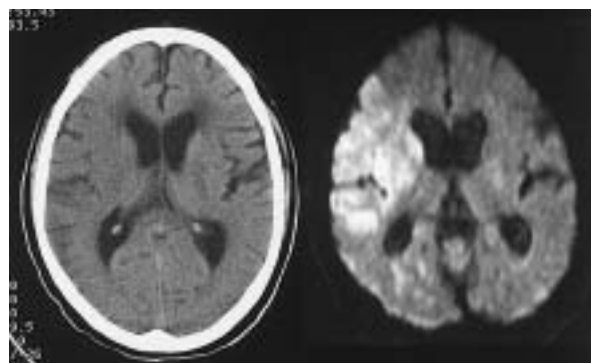


図7 症例4

左: 発症1時間31分後のCTで初期虚血変化を認めなかった。

右: 発症1時間52分のDWIで右中大脳動脈領域に広範囲の梗塞巣を認めた。

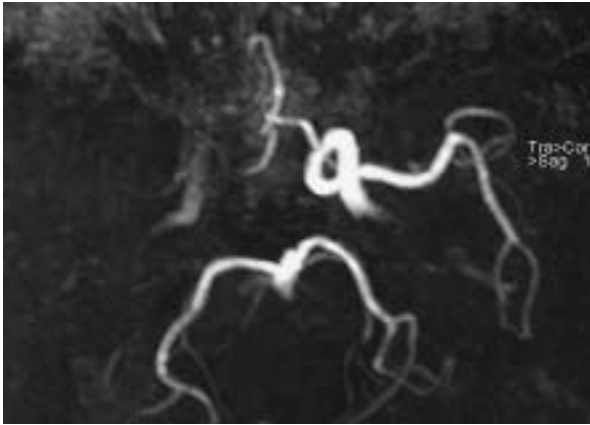


図8 症例4

MRA では右内頸動脈はわずかに描出されたが、右中大脳動脈は閉塞していた。

に描出されたが、右中大脳動脈は閉塞していた(図8)。右頸動脈狭窄及び右中大脳動脈閉塞と診断し、血栓溶解術の適応なしとした。

考 察

1) 心原性脳塞栓症の成因と急性期治療

心原性脳塞栓症は左房内に形成された血栓が脳主幹動脈を閉塞するために起こる重篤な脳梗塞である。原因となる心疾患は非弁膜性心房細動 NVAf (non-valvular atrial fibrillation) である。10%の症例では自然再開通し、発症24時間以内に症状が劇的に改善すること (specutacular shrinking deficit) があるが、多くは重篤な後遺症を残し不幸な転機をとる。

心原性脳塞栓症の急性期治療は再発予防と梗塞巣の治療の2つに分けられる。前者は抗凝固薬のヘパリンを持続注入することが一般的であり、後者はグリセオールやマンニトールによる脳浮腫改善と早期の血流再開による。血流再開は脳細胞が機能的に障害されているが、可逆性変化を有する虚血性ペナンプラと診断された場合に血栓溶解薬を用いた血栓溶解療法を行っている。しかし病巣が梗塞に陥っている場合にこの治療を行うと梗塞後出血を引き起こし、より重篤な状態になるため、治療開始前に脳が梗塞に陥っているか否かを的確に診断することが最も重要となる。

2) 超急性期における虚血性ペナンプラの診断

これまで超急性期における虚血性ペナンプラの診断はCTで初期虚血変化(early ischemic sign)の有無を診断すること、つまり脳溝の消失、脳回の腫脹、灰白質と白質のコントラストの均一化がないことを確認することであった。臨床的にCTでは発症24時間後に梗塞巣を捉えることは容易であるが、早期に初期虚血変化を捉えることは非常に困難である。また T2 WI

や FLAIR 画像による所見はCTより早い時間に梗塞巣を捉えることは可能であるが、せいぜい発症6時間以降である。最近MRIによる超高速イメージングすなわち短時間で撮影が可能なEPI法が導入され、脳虚血部位を示すDWIの臨床応用が可能になった。その結果、発症超急性期における脳梗塞と虚血性ペナンプラの鑑別が可能となった。稲垣らは超急性期における脳梗塞検出の感度はCT 6.4%、T2WI 8.5%、FLAIR 12.8%であるがDWIでは90%と高いと報告している³⁾。渡辺らも同様の結果が得られたと報告している⁴⁾。

しかしDWIによる脳梗塞巣の評価だけでは虚血性ペナンプラを評価したことにはならない。何らかの手段でその部分の脳血流が低下していることを証明しなければならない。これまでは脳血流はSPECT(single photon emission computed tomography)でしか評価できなかったが、最近ではDWI同様にEPI法により外因性トレーサーとしてガドリニウム造影剤を急速注入し、灌流画像 Perfusion Imaging (PI)による脳循環の評価が行われるようになった⁵⁾。造影剤が通過する時の時間-濃度曲線から、脳血液量(CBV)、脳血流量(CBF)、平均通過時間(MTT)を画像表示し、脳血流の低下を評価することができる。この方法により未だ梗塞には陥ってはいないが、脳血流が低下している虚血性ペナンプラを脳機能障害と灌流障害の解離(Diffusion-perfusion mismatch)として評価することができるようになった^{6,7)}。

3) 血栓溶解療法

超急性期に血栓溶解薬を用いて、経動脈的あるいは経静脈的に血管内の血栓を溶解して血流を再開させる血栓溶解療法は最も合理的な治療と考えられる。経静脈的方法については、米国NINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)の遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクチベータ rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) Stroke Studyでは脳虚血発症3時間以内にrt-PAを経静脈的に投与すると3ヵ月後の治療群の予後は偽薬群に比較して良好であった(39% vs 26%; p=0.02)と報告されている⁸⁾。本邦でも同様の多施設共同研究JTSG (Japanese Thrombolytic Study Group) がなされ、発症6時間以内の内頸動脈系塞栓症に対するrt-PAの点滴静注は予後を改善すると報告されている⁹⁾。しかし日本では、脳梗塞に対するt-PAによる血栓溶解療法は未承認である。一方経動脈的治療としては、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞に対する超選択的カテーテルを用いたプロウロキナーゼ(pro-UK)局所動脈内投与の臨床試験PROACT- (Prolyse in

Acute Cerebral Thromboembolism⁹⁾がなされ、治療群は偽薬群に比較して、閉塞血管の再開通率と予後が有意に高いとの結果が報告されている¹⁰⁾。これに関して、現在日本で UK 局所動脈内血栓溶解療法の臨床試験 MELT-Japan (MCA-Embolic Local Fibrinolytic Intervention Trial Japan) が行なわれており、その結果が待たれている。

4) 当院における超急性期の診断と治療

過去2年に当科に入院した心原性脳塞栓症は59例で、そのうち7例(11.9%)は年齢・意識レベル・発症時間および搬入時のCT所見から血栓溶解療法の適応を決定し、血栓溶解術を施行した。これらの症例はいずれもDWIを行っていない。血栓溶解療法の施行頻度については従来の報告から考えると妥当である。一方DWIを施行した10例(16.9%)は再開通の有無と梗塞巣の範囲から血栓溶解療法の適応を考慮したが、いずれも適応がないと診断した。DWIで梗塞巣が中程度から広範囲と診断した6例では同時に施行したCTの初期虚血所見はいずれも軽度であり、DWIを施行していなければ、血栓溶解術に及んだと思われた。より鋭敏な検査であるDWIを行うと梗塞巣が明らかとなり、血行再開を行うことを控えるようになると考えられた。

稲垣らはDWIを施行した99例を検討し、梗塞巣の広がりから4群に分類し、高信号が見られないType 1では11例中5例で、穿通枝領域のみに高信号が検出されたType 2では41例中13例で、一部皮質に高信号が検出されたType 3では28例中26例で、また広範囲に高信号が検出されたType 4では19例全例で主幹動脈の閉塞を認めたと報告している³⁾。つまり主幹動脈が閉塞していてもType 1やType 2のように梗塞巣が小さな症例が存在することは事実であり、再灌流療法のいい適応であると結論している。しかしType 3はほとんどが脳主幹動脈閉塞症であり、たとえ梗塞巣が中程度でも神経脱落症状のすべてがその高信号域から説明される症例では血栓溶解療法の積極的適応はないとしている。一方Type 4はすでに高度な血流低下をきたしているため、適応はないとしている。当院の症例を稲垣らに従って分類すると、Type 2が4例、Type 3は4例、Type 4は2例であった。Type 2はMRAでいずれも閉塞血管が再開通していた。また1例の再開通を除くType 3と4の5例はいずれも梗塞後出血を考慮し、血栓溶解療法の適応はないと診断した。DWIの導入により、心原性脳塞栓症の超急性期の梗塞巣が鋭敏にdetectされ、積極的には血栓溶解療法を選択しない方向に動いていると示唆された。

ま と め

- 1) DWIを導入することによって、超急性期の虚血性ペナンプラと脳梗塞の鑑別が確実に行なわれるようになった。
- 2) DWIで診断した症例はCT所見だけからの診断と異なり、超急性期治療として血栓溶解療法を積極的に選択していなかった。

文 献

- 1) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
- 2) Singer MB, Chong J, Lu O: Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998; 29: 133-136.
- 3) 稲垣 徹, 斎藤孝次, 奥山 徹ほか: 閉塞性脳血管障害のMRI拡散強調画像(DWI): 発症6時間以内の初回DWI所見について. *脳神経外科* 2000; 28: 329-336.
- 4) 渡辺尚志, 杉本耕一, 佐藤直昭ほか: 虚血性脳血管障害における拡散強調磁気共鳴画像の有用性. *脳と神* 2000; 52: 157-161.
- 5) Rosen BR, Belliveau JW, Vevea LM, et al: Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14: 249-265.
- 6) Baird AE, Warach S: Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998; 18: 583-609.
- 7) Parson MW, Barber PA, Chalk J, et al: Diffusion-and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51: 28-37.
- 8) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- 9) Yamaguchi T et al. *Cerebrovasc Dis* 3: 269-272, 1993.
- 10) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral Thromboembolism.* *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.