

<脳神経外科>

①急性脳動脈閉塞に対する脳血管内治療

②中原章徳

③

④広島医学

⑤2015,68:131-137

## 急性脳動脈閉塞に対する脳血管内治療

中原 章徳

### I. はじめに

急性脳主幹動脈閉塞の原因は、その多くが心原性塞栓症である。急性に、脳主幹動脈が閉塞した場合、突然に激しい神経症状が認められ、早期に再開通が得られない場合には、予後不良となる。急性脳主幹動脈閉塞の治療の第一選択は、アルテプラゼ静注療法であるが、その禁忌症例や再開通が得られなかった場合には、脳血管内治療による再開通療法を行うこととなる。脳血管内治療による再開通療法について、その流れとともに留意点を解説する。

### II. 脳虚血と脳血流量

脳血流量とは、100 g の脳に流れる 1 分間あたりの血流量として示され、単位は ml/100 g/min である。正常値は 40~60 ml/100 g/min である。血管が閉塞することにより、脳へ供給される血流量が 0 になると、4~10 分で脳細胞は死滅し、16~18 ml では 1 時間以内に、20 ml 未満であると、数時間から数日以内に死滅するとされている。また、20 ml 未満であると、神経細胞の活動は停止するため、意識障害や麻痺といった神経症状が認められるようになる。

### III. ペナンプラ領域

急性に脳血管が閉塞した場合、脳梗塞に陥った core の部分の周囲に、神経活動を停止したペナンプラ領域が出現する。同じ血管部位での閉塞でも、core の大きさは側副血行路の是非により、個々の症例により異なる。一度死滅した神経細胞は、救済することはできないが、ペナンプラ領域の神経細胞は救済することが可能である。しかしながら、血管閉

塞後、未治療の場合には、ペナンプラ領域の神経細胞も時間経過とともに脳梗塞へと移行することとなる。脳梗塞に至るには 2 つの形態があると考えられている。一つは、ネクローシスで、これは虚血を契機に細胞質の変化が先行し、最終的に細胞膜が破裂し細胞融解が生じるものである。Core の部分で認められ、虚血数分から数時間で細胞死に至る。もう一つは、アポトーシスで、脳梗塞周囲の炎症反応を契機に核から始まり細胞自体が縮小する。これらの変化は、比較的長期で認められる。

ペナンプラ領域とは、神経活動を停止しているが脳梗塞に至っていない可逆性の虚血領域である。虚血直後の規模を最小限にすることにより、虚血周囲の環境を整え、ネクローシス、アポトーシスによる細胞死を、できる限り防ぐことが治療として重要となる。脳主幹動脈閉塞急性期における治療の最重要点は、できる限り早く血流を再開させることにより、ペナンプラ領域の神経細胞を救済することである。

### IV. 急性期血行再建術 (図 1)

急性脳主幹動脈閉塞が認められた場合、現在、脳血管内治療のアルテプラゼ静注療法 (iv-tPA 療法) に対する優位性は示されていないので、iv-tPA 療法の適応がある場合には、これが第一選択の治療となる。発症 8 時間以内で、iv-tPA 療法で再開通が得られなかった症例や、iv-tPA 療法が禁忌の症例で、再開通療法の適応がある症例に対して脳血管内治療による再開通療法を行うこととなる。脳血管内治療の適応は、主幹動脈閉塞と考えられる神経症状があることはもちろんであるが、CT にて early ischemic sign がなく、MRA にて主幹動脈閉塞が認められ、

## - 急性期血行再建 -

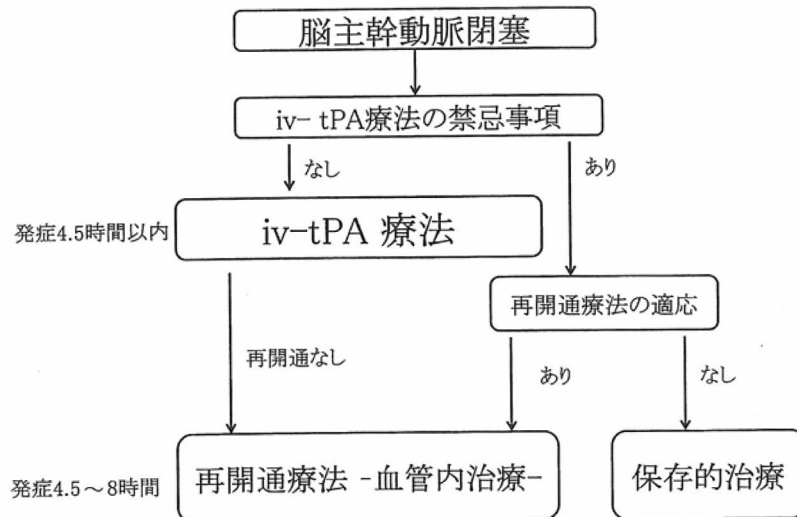


図1 急性期血行再建の治療フロー

MRIにてdiffusion/clinical mismatch, すなわち拡散強調像での陽性部分が狭いにも係らず, 変化が認められていない領域の神経症状が認められていることが適応条件となる。これは, ペナンブラ領域が存在していることを示している。以前は, MRIで残存脳血流を調べるperfusion検査を行った上で, ペナンブラ領域の観察に拡散強調像と血流像のmismatch, いわゆるperfusion/diffusion mismatchを用いていた。現在では, 短時間に検査を終了し, 再開通までの時間を短縮するという観点から, 判断をdiffusion/clinical mismatchに切り替えている。再開通療法を行う場合には, 短時間に必要な検査を行い, その適応を適切に判断する必要がある。虚血から梗塞へは, 秒単位・分単位で進行するために, 判断となった画像診断から再開通療法へ間髪をいれずに移行することが肝要である。再開通が得られない場合には広範囲脳梗塞を, 時間が遅れて再開通療法を行った場合には, 出血性梗塞を来してしまう場合があり, これらの場合には不幸な転帰となることが多い。したがって, 適切な症例に対して可能な限り早期に再開通療法を行うことが重要となる<sup>1)-3)</sup>。

### V. 再開通療法の方法

脳動脈急性閉塞に対する再開通療法には, 大きく分けて血栓溶解療法と, 機械的血栓除去療法がある。血栓溶解療法には, アルテプラザーゼ静注療法と動脈内から血栓溶解剤を投与する超選択的局所線溶療法がある。機械的血栓除去療法はいずれも, 血管の中

から治療する方法であるが, バルーンで血管形成を行い血栓を粉碎する方法や, 血栓を吸引する方法, stent retrieverなどを用いて機械的に血栓を捕捉し回収する方法, また, 保険適応外であるが, 閉塞部にステントを留置する方法がある。再開通療法には, このようにさまざまな方法があるが, すべての方法に熟知した上で, 必要であれば複数の方法を組み合わせて, 再開通を図る必要がある。

### VI. 器材の変遷と特徴 (図2)

1988年に, 本邦でマイクロカテーテルが初めて使用可能になったことにより, 血栓直前にマイクロカテーテルの先端を留置し血栓溶解剤を注入する, 超選択的局所線溶療法が行えるようになった。さらに, 脳主幹動脈狭窄に対するマイクロバルーンが使用可能になると, 急性塞栓に対しても, 再開通目的に, 血管形成術が行われるようになった。2005年に, iv-tPA療法が保険適応になってから, この療法が第一選択となっている。また, 2012年には, 発症からiv-tPA療法までの時間が, 3時間から4時間半に延長された。脳血管内治療による再開通療法が大きく変化したのが, 2010年に血栓を回収するMerci retrieval system (Merci)が適応になってからである。翌年2011年には, 血栓を吸引除去するPenumbra system (Penumbra)が, 2014年7月には, stent retrieverである, Solitaire flow restoration system (Solitaire), Trevo Provue (Trevo)が相次いで認可されている。

米国のFDAでは, 2005年にMerci, 2007年に

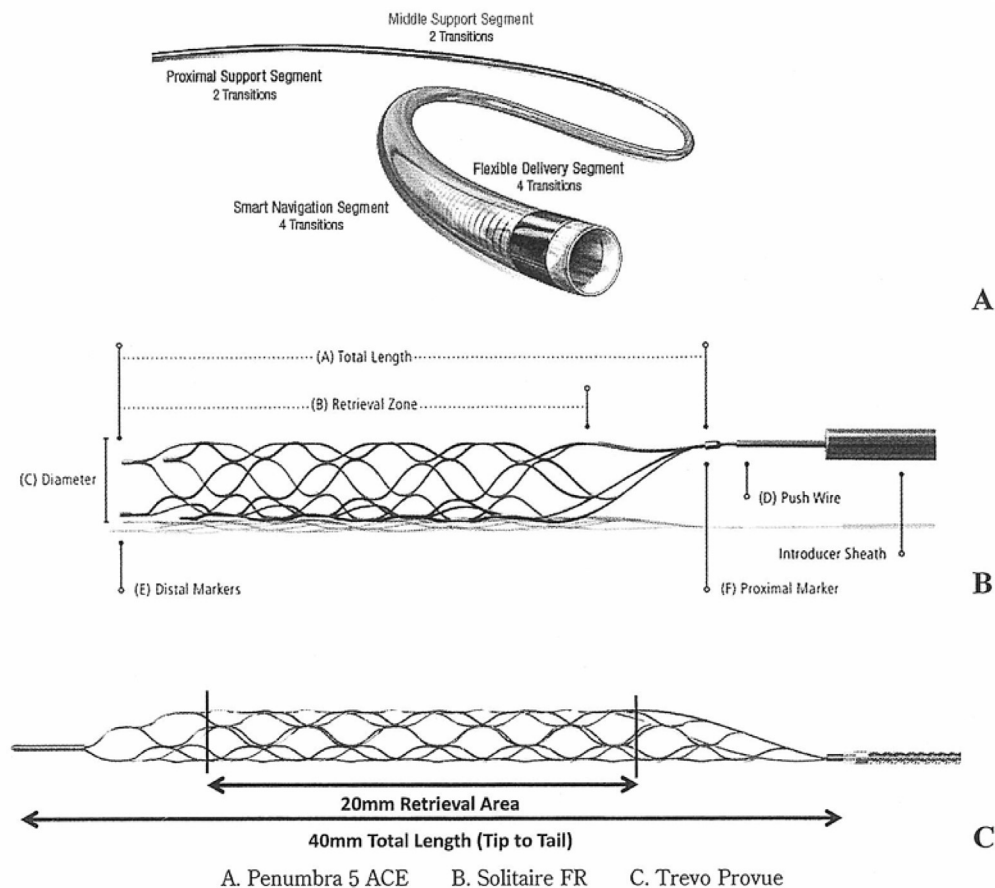


図 2

Penumbra, 2012 年に Solitaire, Trevo がすでに認可されている。わが国でも器材の承認が早まっているが<sup>3</sup>, 器材の出現から 1~2 年承認が遅れているのが現状である。再開通療法で現在, 主に第一選択として用いられている器材は, 第二世代といわれている Solitaire, Trevo を始めとする stent retriever と, Penumbra の進化型である Penumbra 5 ACE である。

## VII. 再開通療法の実際

現在, 第一選択となっている器材を中心に, その特徴と使用方法について説明する。

### 1. Penumbra system (図 3)

Penumbra system は, 閉塞の原因である血栓を吸引除去する器材として, 2011 年に承認を受けた。この血栓吸引カテーテルは血管径に合わせて, 数種類の大きさが用意されている。高圧をかけて血栓を吸引するカテーテルとして開発され, 高圧でも内腔が変形しない特殊構造となっている。血栓の近位部より迅速かつ低侵襲に血栓除去を行えるメリットを有し, 再開通率を向上させるために, カテーテル内に挿入したセパレーターにより, 血栓をかき出しなが

ら, 吸引するシステムである。初期型の Penumbra system では, 血栓の近位側から遠位側に向かってカテーテルを移動させながら, 血栓を吸引していた。2011 年に本邦で使用可能になってから, 随時, 改良が加えられ, Max series を経て, ACE まで進化し, 2014 年 10 月から ACE が使用可能となっている。この ACE はより内腔が拡大されるとともに, より高い圧に耐えられる構造に改良され, 操作性と血栓回収能力が大幅に向上した。カテーテルの改良により吸引テクニックも進化し, 現在では引っ掻き棒であるセパレーターを用いずに, 血栓近位に留置したカテーテルから direct に血栓を吸引する A Direct Aspiration FirstPass (ADAPT) テクニックが主流となっている。ADAPT テクニックを ACE にて用いると, 大部分の症例で約 90 秒の吸引で血栓除去が可能となる<sup>4)</sup>。

### 2. Solitaire flow restoration system (Solitaire) (図 4)

2014 年 7 月から使用可能となった stent retriever は 2 種類ある。まずは, Solitaire について説明する。このステントはシート状構造を成し, 直径 4 mm で長



図 3

椎骨動脈撮影正面像。脳底動脈は、中部で閉塞している (A)。Penumbra 5 ACE (\*) を閉塞部に誘導し、90 秒間の吸引を行った後の血管撮影において、閉塞血管の全開通が得られた (B)。回収された血栓を示す (\*\*)。大腿動脈穿刺から再開通までの時間は、13 分間であった。

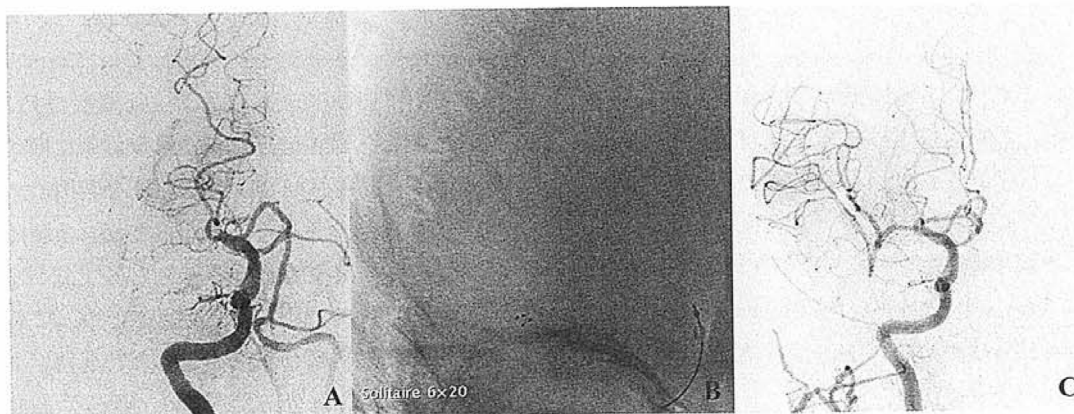


図 4

内頸動脈撮影正面像。内頸動脈は、遠位部で閉塞している (A)。内頸動脈から中大脳動脈水平部に存在する血栓内に、Solitaire を展開している (B)。Solitaire にて血栓は回収され、閉塞血管の全開通が得られた (C)。MRI 終了から再開通まで 29 分間で、大腿動脈穿刺から再開通まで 19 分間であった。

さ 15 mm, 20 mm と直径 6 mm, 長さ 20 mm, 30 mm の 4 種類が用意されており、血管径に合わせて使用器材を選択する。まず、血栓部位の遠位部にマイクロカテーテルを誘導する。マイクロカテーテルと親カテーテルから同時に造影することにより、血栓部位は造影剤の欠損部位として認識される。この血栓部位に、ステントが完全に覆うように、ステントをマイクロカテーテルから誘導し展開した後に、

血栓をステントに絡ませてから回収する方法である。回収時には、血栓の遊離を防止する目的で、閉塞近位側に留置したバルーンにて血流を停止させた上で、血栓を回収することとなる<sup>5)</sup>。

### 3. Trevo Provue (Trevo) (図 5)

もう一つの stent retriever は、Trevo である。この器材は、直径が 4 mm, 長さが 20 mm, 4×20 mm の一種類であるが、全体が X 線不透過で、柔らかい

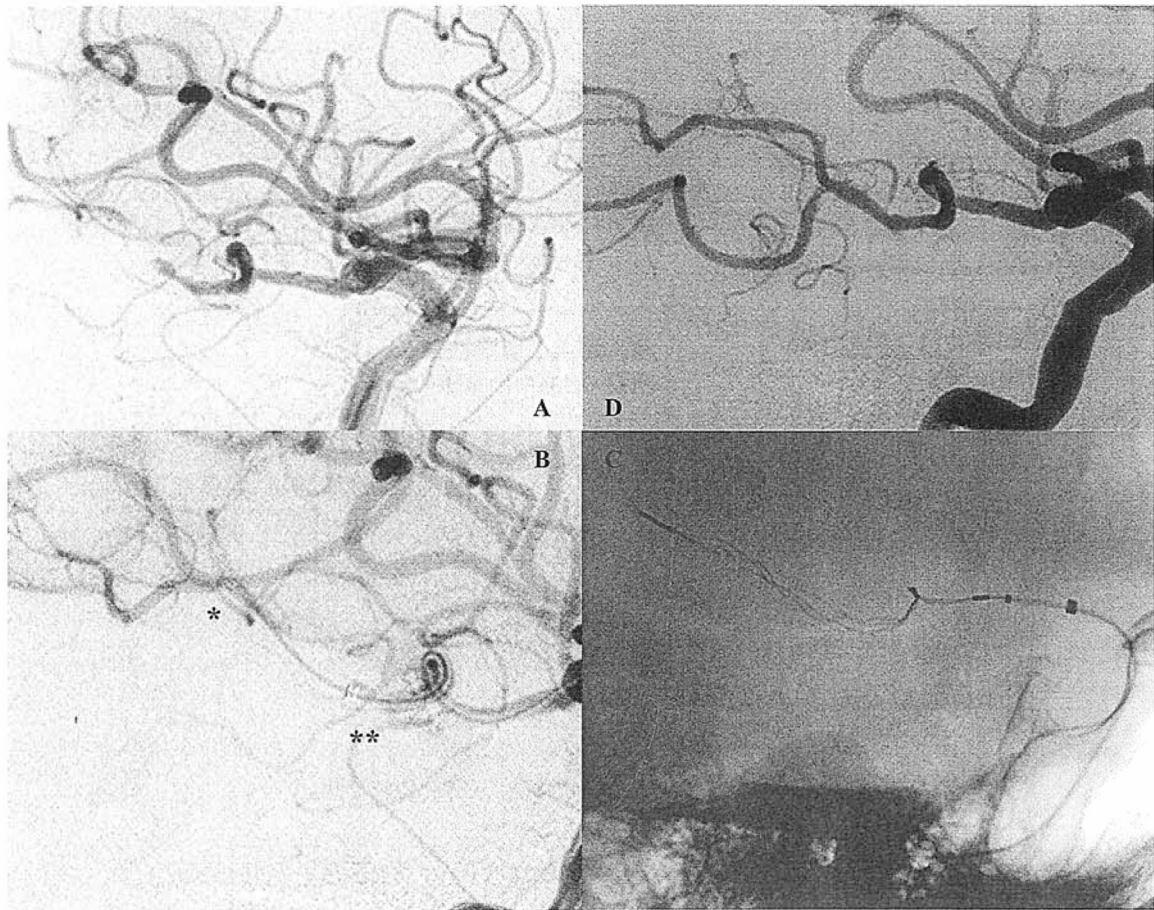


図 5

椎骨動脈撮影正面像。発達した後交通枝に連なる後大脳動脈は、その近位部で閉塞している (A)。マイクロカテーテル (\*) と親カテーテル (\*\*) と同時に血管撮影を行うと、血栓部位が、造影剤欠損部位として示される (B)。Trevo Provue を血栓部位に展開している (C)。閉塞血管の全開通が得られている (D)。

構造になっているので、治療中の視認性に優れ、より遠位部の閉塞に対しても対処可能である特徴がある。使用方法は前述した Solitaire と同様である<sup>6)</sup>。

再開通に際しては、各器材の特性・特徴を十分に把握した上で、血管閉塞の部位、動脈硬化性変化の有無、血管走行や血管径などの血管構造などを考慮して、その症例に最も適した器材を選択すべきである。

## VIII. 再開通率と社会復帰率

超選択的局所線溶療法から始まった再開通療法での再開通率は、前述した Merci, Penumbra system, stent retriever の出現により劇的に改善された。超選択的局所線溶療法では 66%<sup>7)</sup> と報告された再開通率は、時代が進むにしたがって再開通率は向上し、stent retriever を用いた調査では 90% を超えている<sup>5), 6)</sup>。再開通はこの治療の必須条件であるので、

今後も全症例での再開通達成を目指して、手技や器材の発展が望まれる。一方、社会復帰可能な modified ranking scale 2 以下で示される予後良好群の比率も、時代とともに改善されているものの、再開通率の著しい向上と比べて、超選択的局所線溶療法の時代の 50% 前後から、著しい改善は認められていないのが現状である。対象症例や、発症から治療開始までの時間など、調査の条件が異なっているために、さまざまな研究の結果を一律に比べることはできないが、多くの器材が使えるようになり、再開通率が向上した現在でも、予後良好群の比率は約 50~60% に留まっている。予後をさらに向上するためには、一刻も速い再開通 = 発症から再開通に至るまでの時間が、今後問われることになる。

## IX. 再開通療法までの時間短縮について

予後を左右する上で大きな因子は、発症から再開通までの時間であるので、急性脳動脈閉塞症例の予

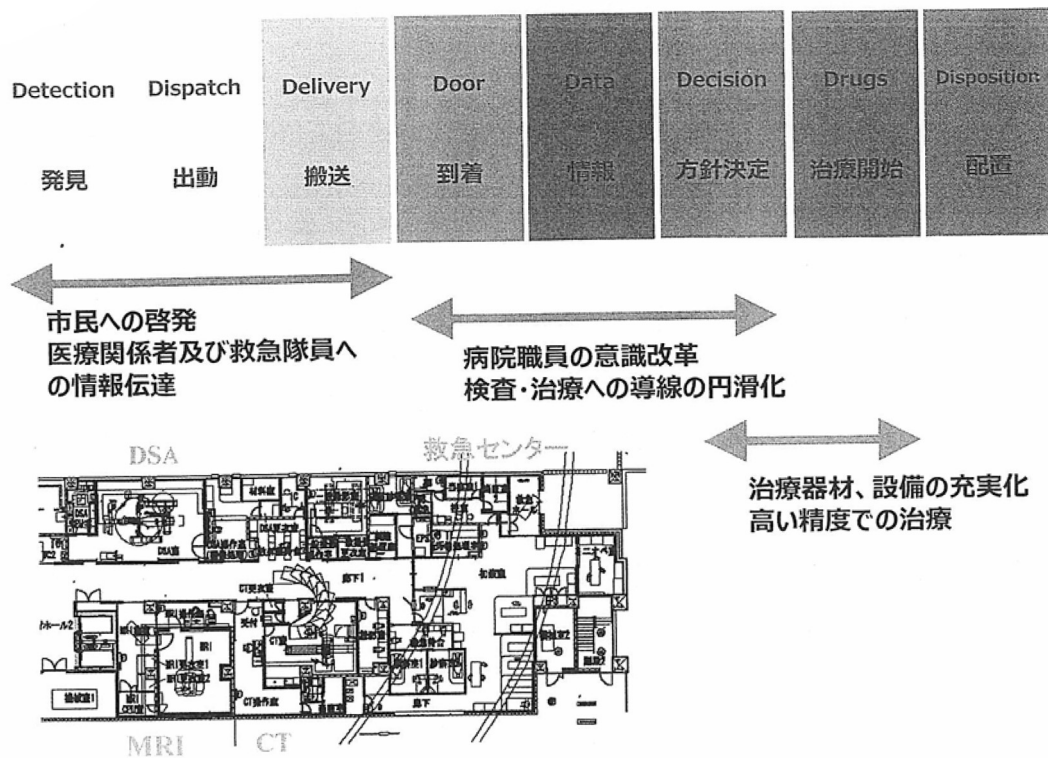


図6 発症から治療までの流れと時間短縮要件

後を向上させるためには、再開通までの時間をできるだけ短時間にすることが必要となる。脳血管内治療法による再開通での、発症から再開通までの時間と、死亡率と予後の関係をメタ解析した結果では、30分遅れるごとに、死亡率、出血性梗塞の発生はオッズ比1.34で増え、予後良好群はオッズ比0.79で減少すると報告されている<sup>8)</sup>。したがって、発症から再開通までの時間を如何に短縮させるかをさらに、検討する必要がある。発症から再開通までは、図6のように種々の段階を経ることとなる。それぞれの段階で、少しでも時間短縮を図ることが必要となってくる。病院外では、急性脳動脈閉塞とは重篤な疾患で極めて短時間で治療が必要であることを、多くの人々に理解して頂く必要がある。また、搬送されてからは、患者家族の連絡に時間を取られることも多いために、事務を含めた病院職員全員が短時間で治療の重要性を理解した上で、治療にあたる必要がある。検査・治療の導線を円滑化し時間短縮を図ることも一つの方法である。われわれの施設では、2012年に新棟になった時点で、急患室、CT、MRI、DSA室を同じ場所に集め、導線の円滑化を図った。もちろん、脳血管内治療を含めて精確な治療が要求される。脳動脈急性閉塞の治療成績の向上には、治療に係るすべての人々の理解と協力が不可欠である。

病診および病病連携も重要で、他施設で iv-tPA 療法を行った上で、脳血管内治療が可能である施設に搬送する、drip, ship & retrieveの方法により、約20分間ほど時間短縮が図れたとの報告がなされている<sup>9)</sup>。

## X. 最後 に

急性脳動脈閉塞に対する脳血管内治療は、近年の器材の発達により急速に進化し、高い再開通率が得られるようになった。今後、社会復帰率を向上させるためには、この疾患に関わるすべての人々の理解と協力により、発症から再開通までの時間をできる限り短縮させることが必要である。

## 文 献

- 1) Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al.: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials, *Lancet*: 384: 1929–1935, 2014.
- 2) Eesa M, Menon BK, Hill MD, et al.: Achieving faster recanalization times by IA thrombolysis in acute ischemic stroke: where should we direct our effort?, *Interventional Neuroradiology*: 17: 228–

234, 2011.

- 3) Hassen AE, Chaudhry SA, Miley JT, et al.: Microcatheter to recanalization (procedure time) predicts outcomes in endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke: When do we stop?, *AJNR Am Neuroradiol*: 34: 354–359, 2013.
- 4) Turk AS, Spiotta A, Frei D, et al.: Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration firstPass technique for stroke thrombectomy, *J Neurointev Surg*: 6: 231–237, 2014.
- 5) Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al.: Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomized, parallel-group, non-inferiority trial, *Lancet*: 380: 1241–1249, 2012.
- 6) Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al.: Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke (TREVO 2): a randomised trial, *Lancet*: 380: 1231–1240, 2012.
- 7) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke, *JAMA*: 282: 2003–2011, 1999.
- 8) Mazighi M, Chaudhry SA, Khatri P, et al.: Impact of Onset-to-Reperfusion Time on Stroke Mortality: A Collaborative Pooled Analysis, *Circulation*: 127: 1980–1985, 2013.
- 9) Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, et al.: Drip, Ship, & Retrieve, *Stroke*: 41: 722–726, 2010.

(受付 2014 - 12 - 15)