

## 脳虚血性病変に対するより有効で安全な 血管内治療の開発

反 町 隆 俊

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野

### Safe and Effective Intravascular Surgery for Cerebral Ischemic Disease

Takatoshi SORIMACHI

*Department of Neurosurgery, Brain Research Institute,  
University of Niigata*

#### 要 旨

脳梗塞などの虚血性病変に対する血管内治療は近年発展してきている。特に急性期の頭蓋内主幹動脈塞栓症に対する経動脈的局所血栓溶解術と、慢性期の頸動脈分岐部狭窄に対する頸動脈ステント留置術は技術の進歩とともに一般に普及しつつある。我々はより有効でより安全にこれらの治療を行うための研究を行い報告してきた。我々が開発した血栓溶解術での血栓破碎術と、頸動脈ステント留置術での塞栓物質吸引法について臨床成績も含めて報告する。

キーワード：transarterial thrombolysis, carotid stenting, cerebral ischemia

超急性期の脳主幹動脈閉塞に対する

経動脈的局所血栓溶解療法：

開通率向上のためのカテーテルと

ガイドワイヤーによる機械的破碎術の開発

比較的早期から血管内治療による局所血栓溶解療法を行い<sup>1)2)</sup>、脳主幹動脈閉塞に対する本療法の有効性を確認し報告を行ってきた<sup>3)4)</sup>。脳主幹動脈（内頸動脈、中大脳動脈近位部、脳底動脈など）の塞栓性閉塞による脳梗塞は死亡率も高く、救命できても重篤な障害が残ることが多い。一方、脳主幹動脈閉塞超急性期（約6時間以内）に血行再建による動脈再開通が得られると症状の改善が期

塞栓症による脳主幹動脈閉塞に対する再開通療法の現状

新潟大学脳神経外科関連施設は国際的にみても

Reprint requests to: Takatoshi SORIMACHI  
Department of Neurosurgery  
Brain Research Institute University of Niigata  
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学脳研究所脳神経外科 反町隆俊

待できる。この血行再建は、rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) を用いた静注療法と、血管内治療による経動脈的局所血栓溶解療法に大別される。我が国では「脳卒中治療ガイドライン2004」において、3時間以内の脳梗塞に対してはrt-PA静注療法が推奨され、2005年10月からは本療法が認可され臨床の場で広く行われるようになってきた。ところがrt-PA静注療法は脳の細い血管の閉塞症例には有効な事も多いが、主幹動脈閉塞症例では急性期に血管開通する事が極めて少なく患者の予後改善に寄与しない事が分かってきた。一方、我が国で行われたMELT Japan studyなどで、発症6時間以内に局所血栓溶解療法を行うと、脳主幹動脈閉塞症患者の転帰が良好になる事が分かった<sup>5)6)</sup>。ところが、rt-PA静注療法適正治療指針(2005年10月)には、発症3時間以内のrt-PA静注療法の適応症例に対しての局所線溶療法は推奨されないと述べてある。また、本指針ではrt-PA静注を行っても改善しない例に対し、rt-PA静注と血管内治療による局所線溶の併用療法は通常の治療として行うべきでなく臨床研究の範囲で行うべきであるとしている。そのため発症3時間以内は主幹動脈閉塞症例に有効な血管内治療を一般診療として行う事ができなくなってしまう。一方、rt-PA静注療法について我が国よりも長い経験を持つ米国ではrt-PA静注療法の限界が指摘され、rt-PA静注療法と血管内治療との併用療法が試みられ良好な報告もされてきている<sup>7)~10)</sup>。そこで、2009年2月から新潟大学脳神経外科関連施設では新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て、rt-PA静注療法が無効であった塞栓性の主幹動脈閉塞患者に対し局所血栓溶解療法の併用を臨床研究として行いはじめた。

本発表ではこの主幹動脈閉塞に対する頸動脈的血栓溶解術の際に、開通率向上のために我々が開発したカテーテルとガイドワイヤーによる血栓溶解術について報告する。

### 経動脈的局所血栓溶解術について

従来の局所血栓溶解術は塞栓の遠位端までマイクロカテーテルを挿入し、そこからウロキナーゼ

を持続的に流すという方法であった。この方法で中大脳動脈近位部閉塞は約60%が開通し、そのうち2/3が機能予後良好になる。これはrt-PAを全身投与するよりもはるかに高い開通率が得られるが、それでも半数近い症例で再開通が得られない。一方、従来の方法では内頸動脈閉塞は再開通せず、そのために適応外、あるいは禁忌となっていた。そこで我々は開通率をあげるため、マイクロカテーテルとガイドワイヤーによる機械的破碎を併用する血栓溶解術を考案した<sup>3)4)</sup>。具体的には図1のような方法を用いた。2001年から31例の塞栓症による脳主幹動脈閉塞で本方法を行い、まったく再開通できなかった症例は1例で再開通率は97%であった。中大脳動脈近位部閉塞は18例あり、全例でほぼ完全開通を得られた。術後転帰は10例56%が病前の生活に戻り、3例17%が自力歩行可能となった。この13例73%が自立した生活を送る事ができた。一方4例22%が要介助となり1例6%が死亡した。この成績は従来の方法による経動脈的血栓溶解術に比べると極めて良好であった。また、内頸動脈閉塞13例ではほぼ完全開通が9例69%、一部開通が3例23%、開通なしが1例8%であった。2例15%が病前の生活に戻り、6例46%が自力歩行可能となり、両者を合わせた8例61%が自立した生活をおくる事ができた。一方、3例23%が要介助となり、2例15%が死亡した。この成績も従来の方法では内頸動脈閉塞は適応が無く禁忌といわれていたことを考えると、良好な成績といえる。

以上、我々が開発した機械的破碎を併用した血栓溶解術は有効であり、今後rt-PA静注と血管内治療併用療法の臨床研究をすすめる上でも有用な方法と思われた。

### 頸動脈ステント留置術時の虚血性合併症予防のためのルーチン debris 吸引法の開発

#### 頸部内頸動脈狭窄のステント治療の適応と問題点

頸部内頸動脈狭窄症は脳梗塞発症の危険因子であり、脳梗塞をおこした症候性の50%以上狭窄は、梗塞再発率は最初の1年間で5-13%、その

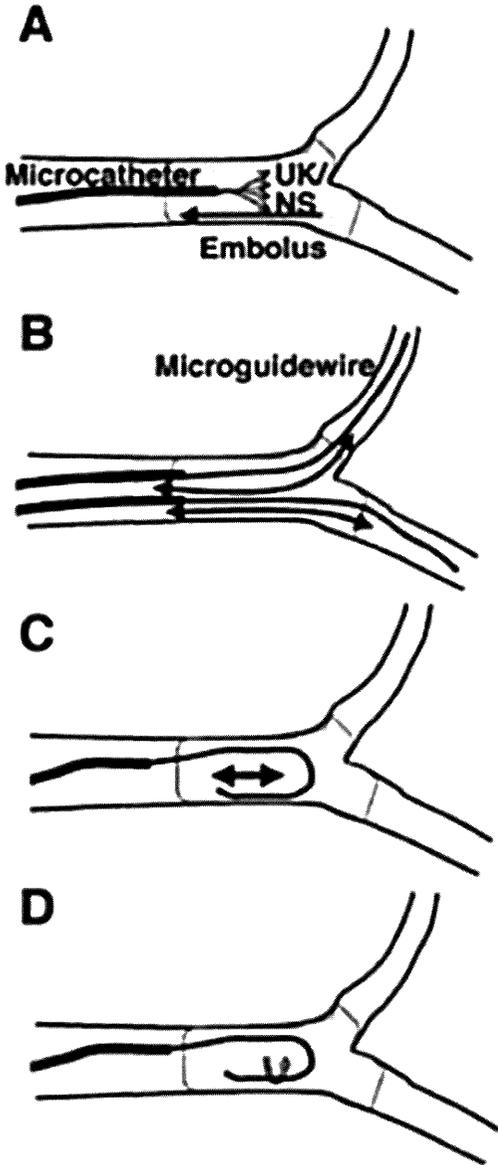


図1 塞栓の破碎方法

- A：塞栓の中でウロキナーゼを噴出する。
- B：ガイドワイヤーを前後させて塞栓を破碎する。
- C：ガイドワイヤー先端を屈曲させ、前後させて破碎する。
- D：ガイドワイヤー先端を屈曲させ、回転させて破碎する。

後毎年3%で再発する。一方、無症状の80%以上狭窄では梗塞発生率は年間3%ある。手術により狭窄改善を行うと、抗血小板剤などの内科的治療に比べ梗塞発生の危険性が1/3-1/2に減少する。一方、一般的な手術合併症率は約5%である。そのため、症候性で50%以上、無症候性で80%以上の頸動脈狭窄症例には手術治療をすすめることになっている。従来はこの頸部頸動脈狭窄に対して頸部を切開して行う頸動脈血栓内膜剥離術が行われていた。近年は、より侵襲の少ない血管内治療によるステント留置術が導入され、2008年11月からは保険収載されて適応症例が増加している。新潟大学脳神経外科では保険収載前から積極的に頸動脈ステント留置術を行ってきた。ステント留置術は血栓内膜剥離術に比べ、頸部に創が残らない、入院期間が短い、局所麻酔で行えるというメリットがある。しかし、動脈硬化斑を血管の内部から広げるため、圧迫伸展により動脈硬化斑の内部に含まれる塞栓物質 (debris) が流血中に遊離し、時に末梢血管を閉塞して脳梗塞になることが問題となっている。末梢の塞栓予防のため本邦で唯一使用が公認されているフィルターデバイス (商品名: Angioguard) は、直径100 $\mu$ の小孔が多数あいているフィルターをステント留置部の遠位にあらかじめ置くことで、小孔から血液を通して塞栓物質を捕らえる構造をもっている。ところが、このフィルターデバイスを用いても脳梗塞を完全には予防できないことが頸動脈ステント留置術の最も大きな問題となっている。

#### ルーチン debris 吸引法を用いた頸動脈ステント留置術

頸動脈ステント留置術ではフィルターの標準的使用法は、塞栓物質でフィルターが閉塞し血管造影で造影剤がフィルターの前で停滞したり緩徐に流れるときだけ、吸引カテーテルを用いてフィルターの近位にある塞栓を血液とともに体外に吸引除去することとなっている。一方、4分の3以上の症例で血管造影では造影剤の流れに問題なく血流障害が認められないが、この時には速やかにフィルターデバイスを回収することとなっている。

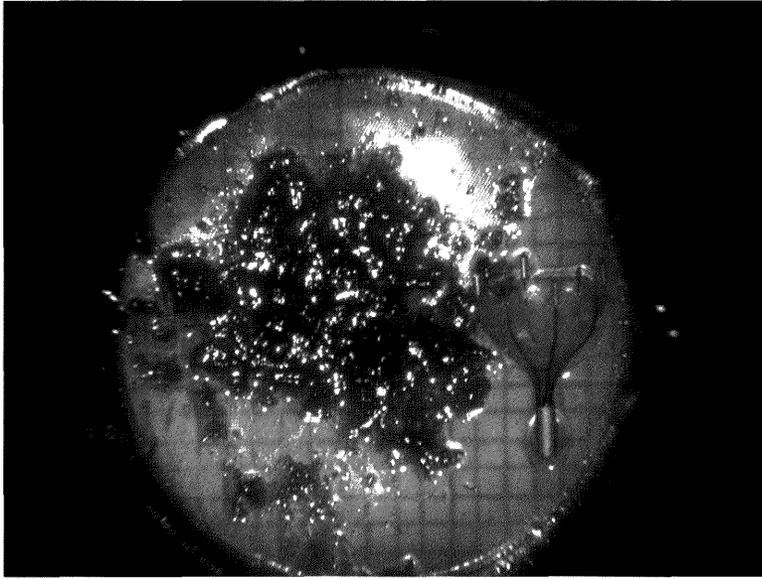


図2 1回のステント留置術で回収した塞栓物質  
比較のためにフィルターを置いた。塞栓物質はピオクタニンで染色。  
目盛は1mm.

我々はこのフィルターデバイス使用時に、血管造影で血流障害を認めなくとも吸引カテーテルを用い近位部の血液を回収すると、その中に多量の塞栓物質が含まれている事実をみつけた。

これに基づき、現在新潟大学脳神経外科では頸動脈ステント留置術時に常に血液吸引を行う事で塞栓による合併症の軽減を行う方法を開発し用いている。我々はこの塞栓物質を回収し顕微鏡下に性状と大きさ、数を検討することで、現在我々が行っているフィルターデバイスの使用法（血流障害がみられなくとも吸引カテーテルを用いて近位側の血液回収を行う方法）の正当性を証明した<sup>11)</sup>。

この研究は2008年11月から2009年7月まで連続30症例の頸動脈狭窄症を対象に行った。無症候性の80%以上狭窄が7病変、症候性50%以上狭窄が23病変あった。このうち血管造影で血流停滞がみられたものは8病変(27%)であった。この病変に対するステント留置術時にルーチン debris 吸引を行い、回収した debris をピオクタニンで染色して実体顕微鏡下に観察した。

回収した debris を図2に示すが、全例でこのような debris が回収された。現在承認されているフィルター (Angioguard) ではこの debris を回収しきれないと考えられた。更に1mm以上の大きな debris の数を検討すると、2-4回目の吸引の方が1回目の吸引よりも有意に多かった ( $p < 0.05$ )。なお2008年5月から2009年10月までに50例の頸動脈ステント留置術をルーチン debris 吸引法で行ったが、虚血性合併症はまったくみられなかった。

我々の開発したルーチン debris 吸引法で debris が回収され塞栓による合併症を防ぐことができた理由として、以下のようなことが考えられた。フィルター使用時には血管造影で分からないような血流障害があり、そのためにフィルター手前の内頸動脈内に debris が浮遊している。この浮遊 debris がフィルターの回収と共に末梢の脳内血管に塞栓をおこす。更にフィルター回収後の血流増加は血管壁のずり応力の増加をきたし、血管壁に付着している debris の遊離塞栓をおこす<sup>12)13)</sup>。

以上は推測される機序であるが、今後は症例を重ねて本方法の有用性を証明するとともに、前記のような機序が実際におきているのかを確認する予定である。

### 参考文献

- 1) Sasaki O, Takeuchi S, Koike T, Koizumi T and Tanaka R: Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: intravenous, intracarotid, and intra-arterial local approaches. *Neurosurgery* 36: 246 - 252, 1995.
- 2) Sasaki O, Takeuchi S, Koizumi T, Koike T and Tanaka R: Complete recanalization via fibrinolytic therapy can reduce the number of ischemic territories that progress to infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 17: 1661 - 1668, 1996.
- 3) Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Harada A, Ito Y and Tanaka R: Recanalization by Mechanical Embolus Disruption during Intra-Arterial Thrombolysis in the Carotid Territory. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1391 - 1402, 2004.
- 4) Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Saito M, Morita K, Ito Y and Tanaka R: Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization. *J Neurosurg* 102: 870 - 878, 2005.
- 5) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M and Inoue T: MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 38: 2633 - 2639, 2007.
- 6) Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Büdingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G and Baumgartner RW: Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 39: 379 - 383, 2008.
- 7) Kim DJ, Kim DI, Kim SH, Lee KY, Heo JH and Han SW: Rescue localized intra-arterial thrombolysis for hyperacute MCA ischemic stroke patients after early non-responsive intra-venous tissue plasminogen activator therapy. *Neuroradiology* 47: 616 - 621, 2005.
- 8) Flaherty ML, Woo D, Kissela B, Jauch E, Pancioli A, Carrozzella J, Spilker J, Sekar P, Broderick J and Tomsick T: Combined IV and intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 64: 386 - 388, 2005.
- 9) Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung HW, Shim YW, Kim SM and Heo JH: Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1470 - 1475, 2004.
- 10) IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 35: 904 - 911, 2004.
- 11) Sorimachi T, Nishino K, Morita K, Shinbo J, Yasushi I and Fujii Y: Routine use of debris aspiration before retrieval of distal filter protection devices in carotid arterial stenting: analysis of captured debris and evaluation of clinical results. *Neurosurgery* 67: 1260 - 1267, 2010.
- 12) Sorimachi T, Nishino K, Morita K, Takeuchi K, Yasushi I and Fujii Y: Blood flow changes caused by distal filter protection and catheter aspiration in the internal carotid artery during carotid stenting: evaluation using carotid doppler sonography. *American Journal of Neuroradiology* 32: 288 - 293, 2011.
- 13) Sorimachi T, Nishino K, Morita K, Sasaki O, Tetsuo K, Yasushi I and Fujii Y: Obstruction of pores distal protection filters and angiographically documented flow impairment during carotid artery stenting. *Journal of Endovascular Therapy* 17: 661 - 670, 2010.