



Title	閉塞性脳血管障害急性期における超選択的カテーテル挿入による urokinase動注療法
Author(s)	菅原, 敬文; 植田, 敏浩; 最上, 博 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(8), p. 1083-1091
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16086
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

閉塞性脳血管障害急性期における超選択的カテーテル 挿入による urokinase 動注療法

- 1) 喜多医師会病院放射線科
- 2) 喜多医師会病院脳神経外科
- 3) 愛媛大学医学部放射線科

菅原 敬文¹⁾ 植田 敏浩²⁾ 最上 博³⁾
棚田 修二³⁾ 浜本 研³⁾

（平成3年10月16日受付）

（平成3年12月24日最終原稿受付）

Intraarterial Urokinase Infusion Therapy with Superselective Catheterization for Acute Occlusive Cerebrovascular Disease

Yoshifumi Sugawara¹⁾, Toshihiro Ueda²⁾, Hiroshi Mogami³⁾, Shuuji Tanada³⁾
and Ken Hamamoto³⁾

1) Department of Radiology, Kita Ishikai Hospital

2) Department of Neurosurgery, Kita Ishikai Hospital

3) Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

Research Code No. : 503.4

Key Words : Occlusive cerebrovascular disease, Urokinase,
Transcatheter fibrinolysis

Intraarterial urokinase infusion therapy with superselective catheterization was performed on 11 patients for acute occlusive cerebrovascular disease. The subjects were five men and six women with a mean age of 70 years (range, 48—83 years). Nine of 11 patients had middle cerebral artery occlusion and two had basilar artery occlusion. The interval from onset to infusion ranged from 3.5 to 9 hours, and the total dosage of urokinase from 24×10^4 to 150×10^4 IU. Recanalization of the occluded artery was achieved in nine patients (82%), and favorable clinical outcome was achieved in seven patients (64%). Six of whom were discharged with no neurologic deficits. Hemorrhagic infarction occurred in two patients without clinical deterioration.

Our observations suggest that intraarterial urokinase infusion therapy with superselective catheterization may be very useful in the acute stage of occlusive cerebrovascular disease.

はじめに

閉塞性脳血管障害急性期に対する治療法として、ウロキナーゼ（urokinase：以下UK）による線溶療法が広く行われている。従来より経静脈的投与方法が行われてきているが、効果が乏しく、有

効性には一定の評価が得られていない¹⁾²⁾。近年、急性期例に対しては、UK動注による局所線溶療法が早期に閉塞血管の再開通が得られ有効であるとの報告が増加し注目されつつある^{3)~9)}。しかしながら、それらの多くは通常の造影用カテーテルからの注入であり、必ずしも満足できる治療効果は得られていない。今回、我々は閉塞性脳血管障

（現）愛媛大学医学部放射線科

害急性期症例に対し超選択的カテーテル挿入による UK 局所動注療法を施行し、その有用性について検討したので報告する。

対象及び方法

対象は、発症早期の虚血性脳血管障害例のうち、CT 上、明らかな低吸収域がみられず、脳血管造影にて症状に相当する変化が脳主幹動脈に認められた症例11例である。症例の内訳は男性5例、女性6例で、年齢は48歳から83歳(平均69.7歳)、閉塞部位は中大脳動脈9例、脳底動脈2例で、血栓症5例、塞栓症6例であった。発症から UK 動注開始までの時間は3.5時間から9時間、UK の総投与量は24万から150万単位に分布した。

方法は、脳血管造影にて閉塞部位を確認後、可能な限り3F(先端径2.7F)の Tracker カテーテル(Taget Therapeutics Tracker[®]-18 Infusion Catheter)を造影用5Fカテーテル内を通して、超選択的に閉塞部位あるいはその可及的近傍まで挿入し、UK を注入した。UK の注入は24万ないし30万単位を生食20ml に溶解し約10分間かけて用手的に行い、注入終了毎に DSA にて閉塞部の変化を観察した。UK の投与は原則的に再開通するか、または症状の改善が得られるまで行い、最高150万単位まで注入した。投与終了後、閉塞血管の再開通の有無、CT 上の変化および臨床症状の改善の有無等につき検討した。閉塞血管の再開通を認めたものを再開通(++)、一部再開通を認めたものを

再開通(+), 全く再開通の認められなかったものを再開通(-)とした。UK 動注後の CT で出血あるいは低吸収域の出現の有無を、出血(+), 出血(-), 低吸収域は、その大きさから、中大脳動脈領域全体におよぶ大きなもの(large), 小さく限局し、mass effect を伴わないもの(small), 両者の中間(middle)の3段階に分類した。臨床症状の改善は、症状が完全回復し神経学的脱落症状のないもの(Excellent), 改善は得られたが神経学的脱落症状を残すもの(Good), 改善の得られなかったもの(Poor), 死亡したもの(Dead)の4段階に分類した。また、可能な症例では、UK 動注前後で Technetium-99m-hexamethyl-propyleneamine oxime (以下^{99m}TC-HMPAO)による脳血流 SPECT を撮像し、局所脳血流の変化を視覚的に比較検討した。

結 果

結果を Table 1 に示す。血栓症5例中3例に再開通、2例に部分再開通が得られ、塞栓症でも6例中1例に再開通、3例に部分再開通が得られた。全体では閉塞血管の再開通は部分再開通を含め11例中9例(81.8%)にみられ、症状の改善は7例(63.6%)に認められた。そのうち6例(54.5%)は神経学的脱落症状なく退院した。中大脳動脈閉塞9例のうち3例(症例1, 6, 8)で閉塞血管領域への側副血行路の発達のみられたが、それらは全例再開通が得られ予後良好であった。症例数

Table 1 Summary of intraarterial UK infusion therapy

Case No.	Age/Sex	Site of lesion	Cause	Interval (hrs)	Dose of UK ($\times 10^4$ IU)	Recanalization	CT findings		Outcome
							LDA	H	
1	62/M	R-MCA(M1)*	T	4	120	(++)	M	(-)	Excellent
2	67/M	R-MCA(M2)	E	9	102	(++)	M	(+)	Excellent
3	77/F	L-MCA(M3)	E	5	120	(+)	M	(-)	Poor
4	75/F	L-MCA(M3)	E	5	60	(-)	S	(-)	Good
5	75/F	R-MCA(M2)	E	4	120	(-)	M	(-)	Poor
6	48/F	R-MCA(M3)*	E	4	24	(+)	S	(-)	Excellent
7	74/F	BA	T	6.5	150	(+)	S	(+)	Dead
8	83/M	R-MCA(M1)*	T	7	90	(++)	S	(-)	Excellent
9	61/M	BA	T	5.5	60	(+)	(-)	(-)	Excellent
10	80/M	L-MCA(M1)	E	9	60	(+)	L	(-)	Dead
11	70/F	R-MCA(LSA)	T	3.5	48	(++)	(-)	(-)	Excellent

MCA: middle cerebral artery, BA: basilar artery, LSA: lenticulostriate artery, T: thrombotic, E: embolic, LDA: low density area, H: hemorrhage, S: small, M: middle, L: large, *: collateral circulation

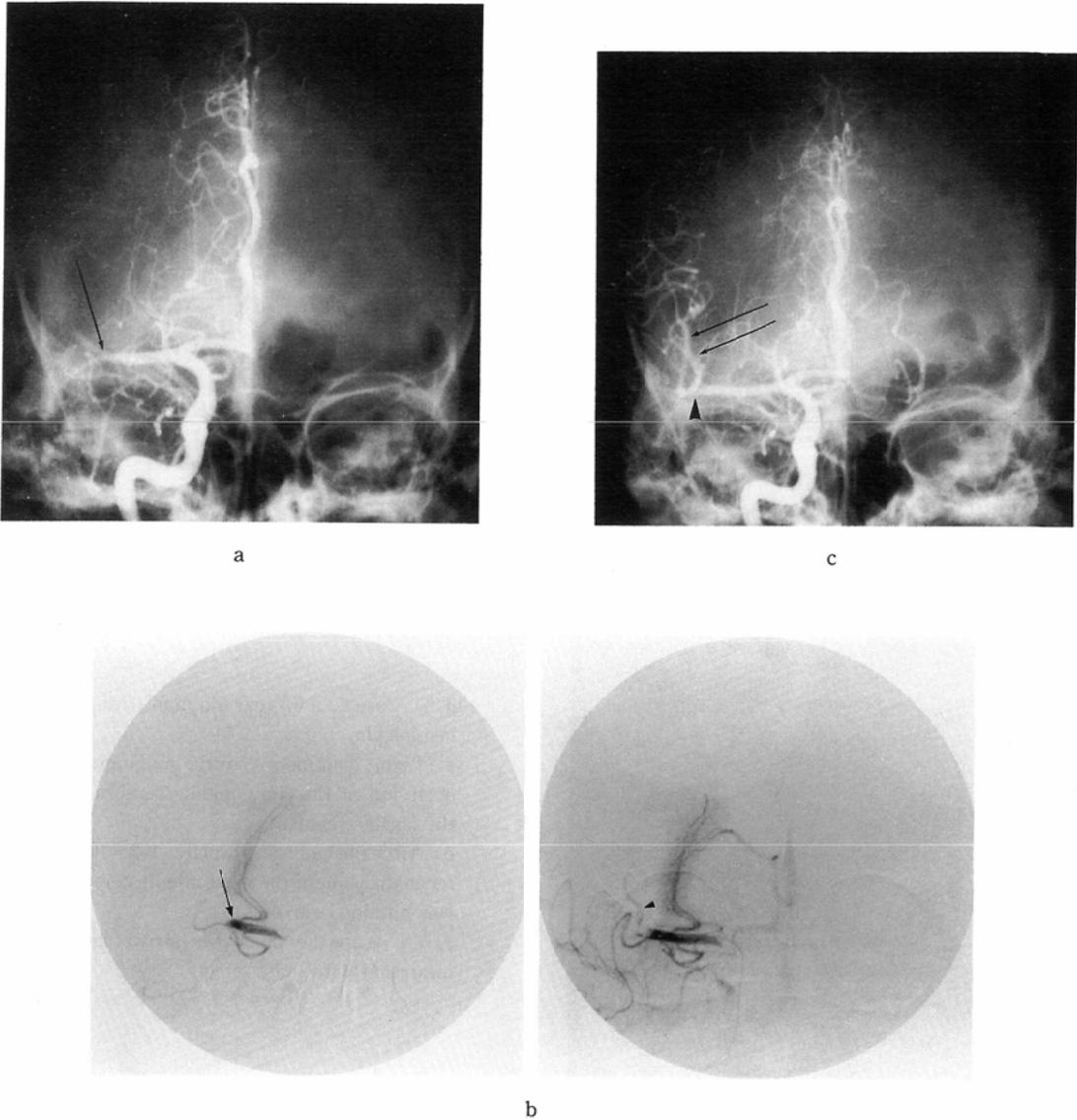
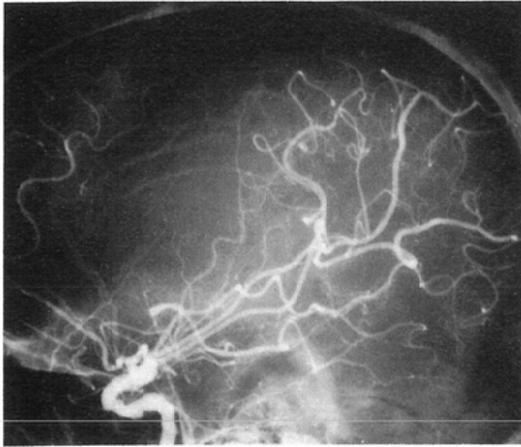


Fig. 1 Case 1: a 62-year-old man with progressing left hemiplegia and dysarthria.

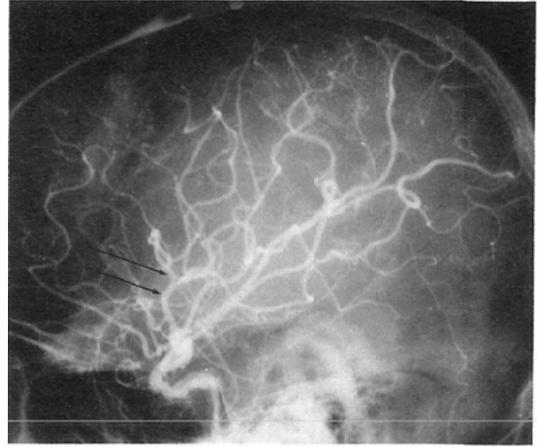
a) Right internal carotid angiogram shows occlusion of the right middle cerebral artery at the distal horizontal portion (arrow).

b) Tracker catheter was positioned in the right middle cerebral artery in contact with occlusion superselectively (arrow), and UK infusion was started 4 hours after onset (left). During UK infusion ($48 \times 10^4 \text{IU}$), there was visualized of partial thrombolysis (arrowhead) at occlusion site (right).

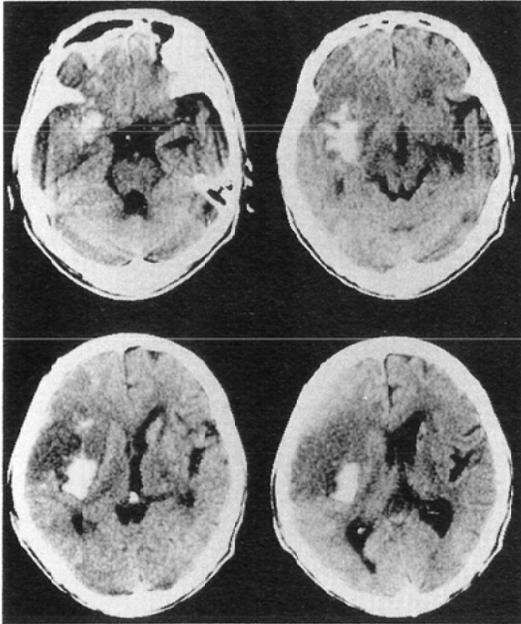
c) After UK infusion ($120 \times 10^4 \text{IU}$), right internal carotid angiogram shows good recanalization of the right middle cerebral artery (arrows) with residual stenosis (arrowhead). The patient exhibited remarked clinical improvement soon after the recanalization.



a



b



c

Fig. 2 Case 2: a 67-year-old man with sudden left hemiplegia.

a) Right common carotid angiogram shows occlusion of the right middle cerebral artery at the insular segment.

b) After fibrinolysis with UK (102×10⁴IU), good recanalization of the right middle cerebral artery was obtained (arrows).

c) CT scan the next day shows hemorrhagic infarction with mass effect.

が少なく、UK 注入までの時間および投与量と再開通率との間に明らかな相関は見いだせなかった。合併症としては出血性梗塞が2例(症例2, 7)にみられたが、血腫形成による転帰の悪化はみられなかった。血管造影施行前にSPECTを5例(症例3, 4, 5, 9, 10)で撮像し得たが、脳底動脈閉塞の1例を除き、中大脳動脈閉塞例では全例閉塞部の集積低下あるいは欠損を示し、CTで低吸収域が出現する以前に血流低下部位の把握

が可能であった。

次に症例を呈示する。

(症例1) 62歳, 男性。

左片麻痺, 構語障害で発症し, 次第に増強するため来院。脳血管造影で, 右中大脳動脈水平部に完全閉塞がみられ(Fig. 1a), 末梢には一部前大脳動脈及び後大脳動脈からの側副血行路の発達がみられた。造影後, Tracker カテーテルを閉塞部の血栓に接するまで挿入し, 発症後約4時間後に

UK 注入を開始した(Fig. 1b), UK の投与量が48万単位に達してから徐々に血栓の溶解がみられはじめ, さらにカテーテル先端を血栓内部まで進め, UK を120万単位まで追加投与した. 注入終了後の撮影では右中大脳動脈は一部狭窄を残すものの良好な再開通が得られ(Fig. 1c), 再開通直後より麻痺の改善がみられはじめた. 翌日のCTで, 右側頭葉から頭頂葉に淡い低吸収域の出現がみられたが, 麻痺は改善し, その後, 神経学的脱落症状なく退院した.

(症例2) 67歳, 男性.

心筋梗塞にて入院中, 突然左片麻痺で発症. 脳血管造影で右中大脳動脈分枝に閉塞を認めた(Fig. 2a). 発症後9時間後に閉塞部近傍よりUK 注入を開始し, 総計102万単位(動注前に12万単位静注されており, 動注量は90万単位) 投与し再開通が得られた(Fig. 2b). 翌日のCTにて, 閉塞部に一致して低吸収域と出血がみられたが(Fig. 2c), その後症状の悪化はみられず, 麻痺は改善し神経学的脱落症状なく退院した.

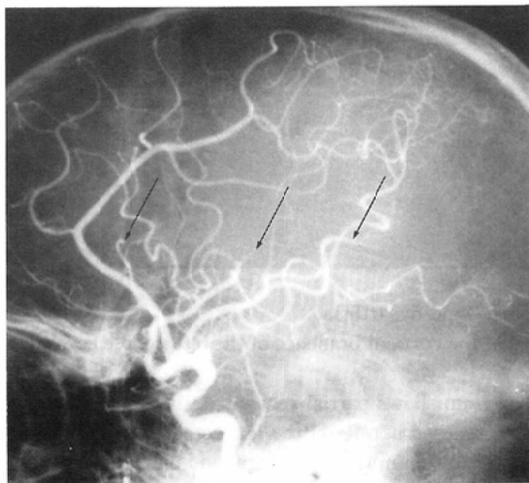
(症例3) 77歳, 女性.

右片麻痺と失語で発症. CTでは明かな異常は認められなかったが, SPECTでは左大脳半球に広汎に集積低下がみられた(Fig. 3c). 脳血管造影で左中大脳動脈末梢に多発性の閉塞を認め(Fig. 3a), 発症後5時間後に中大脳動脈近位部(M1)

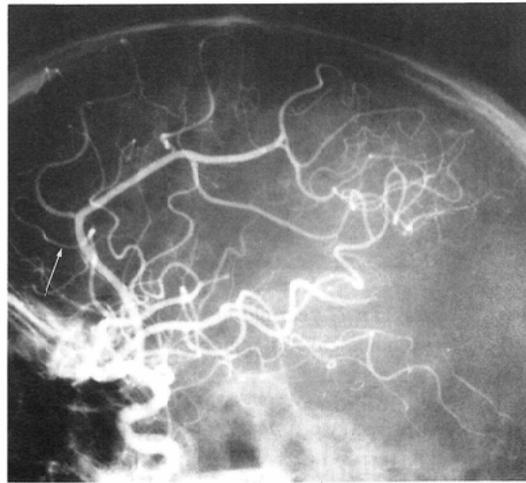
よりUK 注入を開始し総計120万単位注入した. 注入終了後, 閉塞血管の一部に再開通がみられたが(Fig. 3b)症状の改善は得られなかった. UK 動注後のSPECTでは, 左前頭葉及び側頭葉には一部集積改善がみられたが, 頭頂葉及び後頭側頭葉は境界明瞭な楔状の欠損に変化していた(Fig. 3d).

考 察

閉塞性脳血管障害急性期に対する治療法として, UK を用いた経静脈的線溶療法が1970年代から行われてきたが, その有効性には一定の評価は得られていない¹²⁾. 本邦では, 血栓溶解療法はその出血性副作用のために敬遠され, 微小循環改善を目的に少量(6万単位7日間)のUK 静脈内投与が行われてきたにすぎない¹⁰⁾. 1980年代に入り, UK の脳動脈内への選択的注入法が開発され, Nenci ら³⁾をはじめ, 数施設からUK 動注による有効例の報告が散見されるようになってきた^{4)~9)}. Zoppo ら⁴⁾は, 発症数時間以内でCT上異常のみられない時期に線溶療法を開始し, 治療直後の脳血管造影で動脈閉塞とその再開通を確かめ, 再開通例では非再開通例や動注を受けなかった例と比較して予後がよく, また出血性梗塞の頻度も高くなかったと報告している. 森ら⁵⁾も, 発症12時間以内の中大脳動脈閉塞22例に対しUK の内頸動脈内投与を行い, 10例に再開通が得られ症



a



b

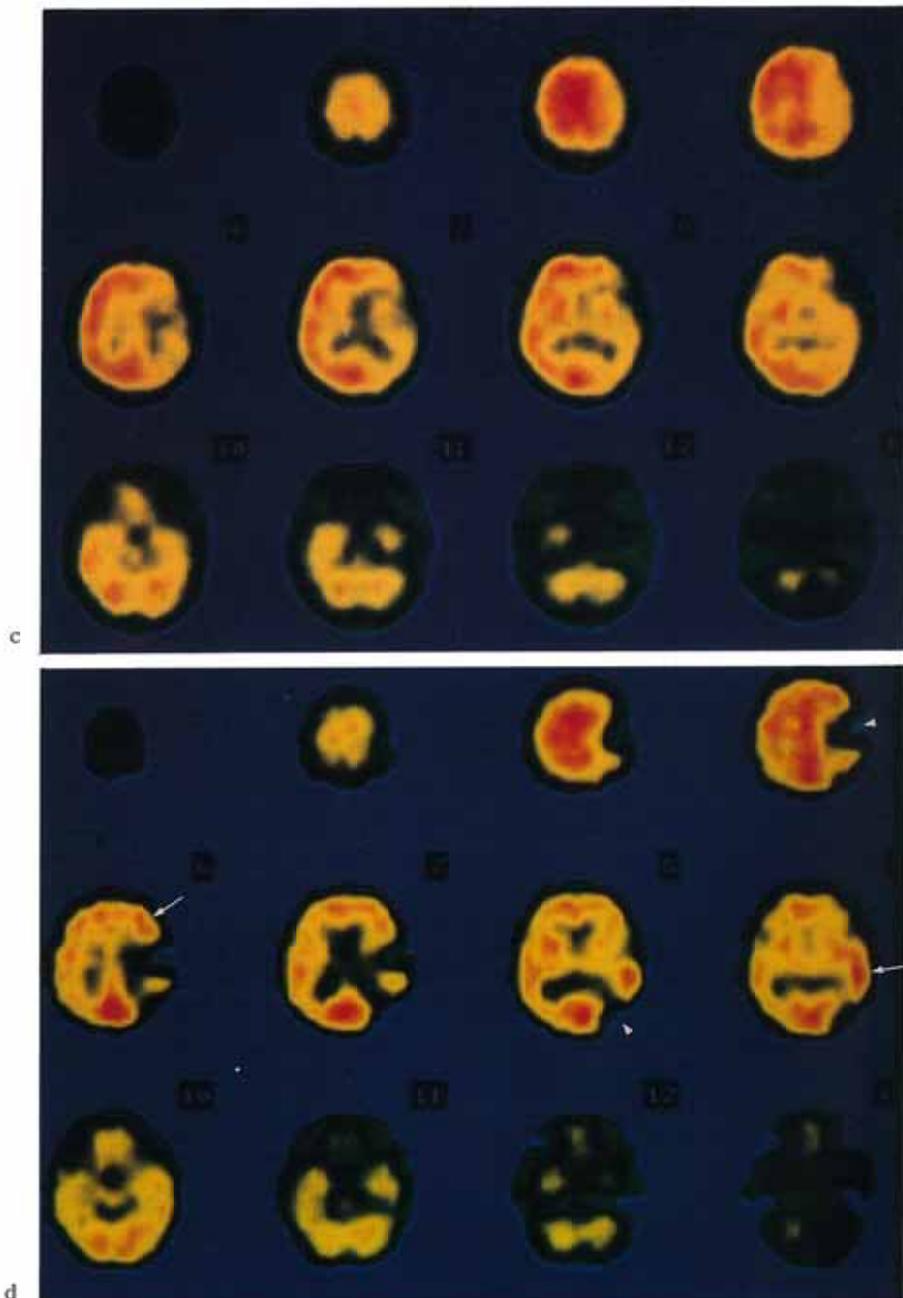


Fig. 3 Case 3: a 77-year-old woman with sudden right hemiplegia and dysarthria.

- a) Left common carotid angiogram shows multiple occlusions of the cortical branches of the left middle cerebral artery (arrows).
- b) After UK infusion ($120 \times 10^4 \text{IU}$), left common carotid angiogram shows partial recanalization only (arrow).
- c) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT, before UK infusion, shows diffuse decreased uptake in the left cerebral hemisphere.
- d) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT, after UK infusion, shows improved perfusion in the left frontal and temporal regions partially (arrow), but, changed into wedge-shaped perfusion defects in the left parietal and occipitotemporal regions (arrowheads).

状の改善がみられ、有効であったと報告している。

しかしながら、閉塞性脳血管障害急性期に対するUK動注療法の報告はまだ症例数も少なく、その適応および方法について定まったものはない。UK動注による線溶療法の目的は、脳が不可逆的変化に陥る前の超急性期に血栓あるいは塞栓を溶解し血行再建を図ることである。血行再建による脳組織の可逆的限界時間は6時間¹¹⁾あるいは12時間以内⁵⁾¹²⁾といわれ、その後血行再建を行っても、脳浮腫の増強、出血性梗塞を惹起し症状が悪化する危険性が高いとされている。一方、脳組織の可逆性は虚血時間だけでなく虚血程度によっても左右され¹³⁾、虚血程度が軽くcritical flow level¹³⁾¹⁴⁾以上に保たれていれば、時間的要素にそれほど左右されず、血行再建後脳組織が回復することが知られている。また、Meyerら¹²⁾は、2日後に血栓摘除術を行っても側副血行路が発達していれば有効例もあり、側副血行路の発達が予後を左右する重要な因子と考えられると報告している。

今回の我々の検討では、発症後UK注入までの時間が6時間以内の7症例では、出血や脳浮腫の増強による症状の悪化がみられなかったのに対し、6時間を越えた4症例中、2例(症例2, 7)で出血性梗塞がみられ、また1例(症例10)では広汎な低吸収域の出現と脳浮腫の増強がみられた。また、一方、時間に関係なく、側副血行路の発達がみられた症例(症例1, 6, 8)は全例再開通が得られ、症状の改善も著明で予後良好であった。

以上より、原則として発症6時間以内ならば血栓症、塞栓症を問わず適応となると思われ、特に、塞栓症では不可逆的変化をきたしやすく、より早期に栓子の溶解を図ることが予後を左右すると考えられた。また、6時間を越えても症例によっては再開通が得られ、症状の回復が得られる可能性があると考えられた。特に、血管造影にて側副血行路の発達が良好な症例においては、閉塞部の長さが短くその範囲を把握できることが多いので再開通しやすく、しかも虚血の程度が軽い為再開通により症状の改善が得られることが多いと考えられた。

今回、血管造影施行前にSPECTを撮像し得た5例において、脳底動脈閉塞の1例を除き、4例に虚血部の集積低下を認め、閉塞部の診断に有用であった。血管造影だけでは側副血行路の状態の把握が困難な例もあり、閉塞部の血流低下の程度や範囲を把握し適応を考慮する上で、SPECTの情報が重要となると考えられた。また治療前後の血流改善の有無の評価にも有用と考えられた。

次に、UKの投与量および投与方法に関してもまだ確立されたものはみられず、また、その安全性についても一定の評価は得られてはいない。一方、心筋梗塞急性期に対する冠動脈内UK注入療法(percutaneous transluminal coronary recanalization: 以下PTCR)においては、UKの投与量は120万単位までは安全性が認められており、またUKの注入量が96万単位に達するまではUK投与量と再開通率の間に比例関係が存在するといわれている。延吉ら¹⁵⁾は、UK24万単位を生食20~30mlに溶解し10~15分間かけて注入し、約80%の再開通率を得ている。我々はPTCRの方法に準じ、UK24万ないし30万単位を生食20mlに溶解し約10分間かけて用手的に注入し、UKの最大投与量は原則として120万単位まで(症例7を除く)とした。今回の我々の検討では症例数も少なく、UK投与量と再開通率との間に明らかな相関は見いだせなかった。UK注入速度については報告者により様々であり、最適速度に関しても今後症例を重ねて検討する必要があると思われた。

また、副作用として出血性梗塞が従来より懸念されているが、Zoppoら²⁾の集計によると局所動注療法における出血性梗塞の頻度は約13%で、Fletcherら¹⁾の報告による静脈内全身投与の際の出血率(25%)より低いと報告されている。今回、我々の検討では出血は2例にみられたが、幸い血腫形成による転帰の悪化はみられなかった。脳底動脈閉塞症の1例(症例7)では、入院時昏睡状態にあり、UK120万単位注入の時点ではじめて血栓の溶解がみられはじめたので、さらに30万単位追加し合計150万単位投与した。この症例では部分再開通が得られ、一時意識レベルの改善がみられたものの、再開塞により10日後に死亡した。出血性

梗塞が右小脳半球にみられたが小さく、血腫形成によると思われる症状の悪化はみられなかった。森ら⁹⁾は発症12時間以内の中大脳動脈閉塞22例にUK 18~132万単位動注を行い、出血は再開通群10例中1例、非再開通群では12例中3例にみられ、再開通群の方が予後が良好であったと報告している。Zoppo ら⁴⁾も20例中4例に出血がみられたが症状の悪化はみられなかったと報告している。

最後に、UKの注入部位に関しては、従来の報告の多くは造影用カテーテルによる内頸動脈あるいは総頸動脈からの注入であり、閉塞動脈の再開通率は部分再開通を含めて40~50%程度と低く、まだ満足できる値ではない^{9)~9)16)}。脳動脈の形態、血行の特異性(Willis輪など)を考えると超選択的にカテーテルを閉塞部まで挿入し、UKを直接血栓、塞栓に作用させることがより効果的と考えられる。Zoppo ら⁴⁾は、中大脳動脈閉塞例で内頸動脈からUKを注入した2例では再開通が得られなかったが、中大脳動脈起始部までカテーテルを挿入し注入した5例では全例再開通が得られ、カテーテルをより閉塞部近傍に置くことの必要性を強調している。最近になって、超選択的カテーテル挿入によるUK動注の報告がZoppo ら⁴⁾、Zeumer ら¹⁷⁾をはじめ散見されるようになっており^{18)~20)}、閉塞動脈の再開通率は80%程度と、従来の報告に比べ高い値が得られている。今回の我々の成績は82%であり、ほぼ同等の成績であった。閉塞性脳血管障害急性期のUK動注療法において、超選択的にカテーテルを挿入し極力閉塞部近傍からUKを注入することが、再開通率を高め予後の改善につながると考えられた。

尚、近年、フィブリンに親和性の高い血栓溶解剤として tissue-type plasminogen activator (以下TPA)が開発され、TPAを用いた線溶療法の報告もみられる²¹⁾²²⁾。我々も最近の症例ではTPAによる動注療法も行っており、UKとの比較も併せて今後症例を重ねて検討したいと考えている。

まとめ

1. 閉塞性脳血管障害急性期症例11例に対し、Trackerカテーテルを用いた超選択的ウロキナーゼ動注療法を施行した。

2. 閉塞血管の再開通は部分再開通を含め9例(81.8%)に認められ、臨床症状の改善は7例(63.6%)、完全回復は6例(54.5%)に認められた。

3. 出血性梗塞は2例(18.1%)にみられたが、血腫形成に起因する転帰の悪化は認められなかった。

4. 閉塞性脳血管障害急性期において、超選択的カテーテル挿入によるウロキナーゼ動注療法は短時間で高率に再開通の期待できる有用な方法と思われた。

尚、本論文の要旨は、第76回日本医学放射線学会中国・四国地方会において発表した。

文 献

- 1) Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al: A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* 7: 135-142, 1976
- 2) Del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA: Thrombolytic therapy in stroke: Possibilities and hazards. *Stroke* 17: 595-607, 1986
- 3) Nenci GG, Gresele P, Taramelli M, et al: Thrombolytic therapy for thromboembolism of vertebrobasilar artery. *Angiology* 34: 561-571, 1983
- 4) Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al: Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study. *Stroke* 19: 307-313, 1988
- 5) Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A: Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 19: 802-812, 1988
- 6) Zeumer H: Vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiology. *J Neurol* 231: 287-294, 1985
- 7) 荒木 攻, 松永守雄, 小林修一, 他: 頸部および頭蓋内脳主幹動脈閉塞急性期症例に対するウロキナーゼ局所持続動注の経験, *脳神経外科*, 13: 465-471, 1985
- 8) 鎮目研吾: 脳主幹動脈閉塞および狭窄症の超急性期におけるウロキナーゼ動注療法, *脳卒中*, 10: 85-93, 1988
- 9) 佐藤浩一, 岩野健造, 上田 伸, 他: 頭蓋内主幹動脈閉塞急性期症例に対するウロキナーゼ動注療法の試み, *脳神経外科*, 16: 67-72, 1988
- 10) 赫 彰郎, 片山泰朗, 神谷達司, 他: 脳血栓溶解療法の現状, *内科*, 66: 482-487, 1990
- 11) 河瀬 斌, 水上公宏, 田沢俊明, 他: 脳梗塞の病

- 態推移と血行再開—I. 虚血性脳浮腫—, 脳神経, 34: 1077—1083, 1982
- 12) Meyer FB, Piepgras DG, Sundt TM, Yanagihara T: Emergency embolectomy for acute occlusion of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 62: 639—647, 1985
- 13) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54: 773—782, 1981
- 14) 河瀬 斌, 水上公宏, 荒木五郎, 他: 虚血脳における critical flow level —I. 閉塞性脳血管障害—, 脳神経, 32: 1247—1255, 1980
- 15) 延吉正清: 経皮的冠動脈内冠血栓溶解術: 新冠動脈造影法, 331—346, 1990, 医学書院, 東京
- 16) 森 悦朗: 脳血管障害と血栓溶解療法, 診断と治療, 11: 2611—2615, 1990
- 17) Zeumer H, Freitag HJ, Grzyska U, Neunzig HP: Local intraarterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion: Technical developments and recent results. *Neuroradiol* 31: 336—340, 1989
- 18) Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 19: 1216—1222, 1988
- 19) Theron J, Courtheoux P, Casasco A, et al: Local intraarterial fibrinolysis in the carotid territory. *AJNR* 10: 753—765, 1989
- 20) 田中康文, 加茂 力, 川名加代子, 他: 超選択的カテーテル挿入によるウロキナーゼ動注法にて著効を示した椎骨脳底動脈閉塞症の 1 症例, 診療と新薬, 26: 1361—1369, 1989
- 21) Bruckmann H, Fergert A: Putaminal hemorrhage after recanalization of an embolic MCA occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Neuroradiol* 31: 95—97, 1989
- 22) 蛭名国彦, 清水俊夫, 高橋 修, 他: 中大脳動脈閉塞急性期における t-PA 局所動注療法—再開通により著効を呈した 1 例—, 新薬と臨床, 39: 1346—1354, 1990