

軽症脳梗塞の再開通療法

高下 純平^{1)*}

要旨：軽症脳梗塞は、神経症状の増悪により転帰不良となる症例が少なからず存在し、特に主幹動脈閉塞を有する例でその危険性が高い。しかし、軽症脳梗塞に対する再開通療法の有効性は不明である。神経症状増悪の病態は、側副血行の破綻等、様々なメカニズムが提唱されているが不明な場合も多い。内頸動脈閉塞を有するが、側副血行を介して同側の中大脳動脈が描出される中大脳動脈開通型内頸動脈閉塞症は、血栓の遠位への移動により側副血行が遮断され、劇的に神経症状が増悪する場合があります。最近の知見を整理し、主幹動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞を中心に、神経症状増悪の病態や再開通療法について概説した。

(臨床神経 2019;59:84-92)

Key words：急性期脳梗塞, 側副血行, 神経症状増悪, 血栓溶解療法, 機械的血栓回収術

はじめに

近年、脳血管内治療の登場により、脳梗塞の急性期治療は劇的に変化した。特に灌流域が広範な内頸動脈、中大脳動脈等が閉塞する急性主幹動脈閉塞症 (large vessel occlusion; LVO) に対する脳血管内治療の有効性が五つの大規模臨床試験で確立された¹⁾。しかし、脳血管内治療は頭蓋内出血等の合併症のリスクがある侵襲的な治療であり、神経症状が軽症の症例は Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MRCLEAN)²⁾, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial (EXTEND-IA)³⁾ 試験以外の大規模臨床試験には含まれていない。その結果、上記の五つの大規模臨床試験に含まれた症例の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) の中央値は 17 で、中等症から重症の症例が主に対象となっている。また、五つの大規模臨床試験のメタ解析である、Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke trials (HERMES) collaboration のデータでは NIHSS 10 以下の症例の subgroup に対する血管内治療の統計学的な優位性は示されていない¹⁾。そのため、American Heart Association (AHA) guideline では、NIHSS 6 以上の症例に対して level 1a で血管内治療が推奨されている⁴⁾。同様に、rt-PA 静注療法の大規模臨床試験にも軽症例はほとんど含まれておらず⁵⁾、本邦における rt-PA 静注療法適正治療指針第二版で、軽症例は慎重投与とされている⁶⁾。

一方、軽症脳梗塞が必ずしも良好な転帰を辿るとは限らず、神経症状増悪 (early neurological deterioration; END) により、

最終的に転帰不良となる症例が存在する⁷⁾⁻⁹⁾。また、LVO を有する症例が、良好な側副血行により軽微な神経症状で来院する場合もある¹⁰⁾。しかし、軽症脳梗塞は上記の大規模臨床試験で適応基準に含まれていないため、rt-PA 静注療法や血管内治療等の再開通療法の適応、治療の施行時期について一定の見解が得られておらず、治療方針の決定に難渋する 경우가少なくない。軽症脳梗塞の END の病態および再開通療法の意義を中心に最近の知見を整理し、自験例を交えながら考えてみたい。

軽症脳梗塞

軽症脳梗塞は、NIHSS 3~4 以下を minor stroke, NIHSS 5~7 以下を mild stroke とする等、文献によって様々な定義されている⁷⁾¹¹⁾⁻¹³⁾。集団ベース研究や全国登録研究によれば、脳梗塞の約 30~50% が NIHSS 3 以下の軽症例とされており、軽症脳梗塞は比較的好くみられる¹⁴⁾¹⁵⁾。軽症脳梗塞は必ずしも良好な経過を辿るとは限らず、発症時の NIHSS 5 以下の症例の約 1/4 の症例で END が認められ、約 1/3 の症例が 90 日後の時点で後遺症を認めたと報告されている⁷⁾。「軽症」や「症状の急速改善」は、rt-PA 静注療法が行われない代表的な理由とされ、時間的には rt-PA 静注療法を受けられる症例の 29~43% が、実際は治療を受けていないとされる¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、「軽症」あるいは「症状の急速改善」を理由に rt-PA 静注療法を受けなかった症例の約 27% が、その後自力歩行困難や自宅退院困難であったとされており、最終的に転帰不良となる症例が混在している¹⁸⁾。また軽症脳梗塞は、中等症以上の脳梗

*Corresponding author: 済生会福岡総合病院脳神経内科 [〒 810-0001 福岡県福岡市中央区天神 1-3-46]

¹⁾ 済生会福岡総合病院脳神経内科

(Received November 26, 2018; Accepted December 19, 2018; Published online in J-STAGE on January 31, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001255

塞と比較して発症から画像撮像, rt-PA 静注療法まで時間を要することが多い点も問題視されている¹³⁾. 発症時の NIHSS が低値であることは必ずしも最終的な転帰良好を意味しない, ということ踏まえて初期診療を行わなければならない.

主幹動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞

LVO を有する症例は一般的に NIHSS が高値である¹⁹⁾. 一方, NIHSS 0~4 の 18%, NIHSS 5~8 の 39% に LVO が認められ¹⁹⁾, LVO 症例の約半数が NIHSS 10 未満とする報告もあり, LVO の診断における NIHSS の感度は必ずしも高くない¹⁰⁾. LVO を有する軽症脳梗塞では特に転帰不良の可能性が高く⁸⁾⁹⁾²⁰⁾, そのオッズは約 7 倍とする報告もある⁸⁾. 他の報告では, LVO のない症例の END が 3% であったのに対し, LVO を有する例では 38% に END を認めている⁹⁾. LVO の有無は END を予測する重要な因子であり, 軽症脳梗塞であっても頭蓋内血管の精査を省略すべきではない²⁰⁾.

LVO を有する軽症脳梗塞の自然経過に関する報告は少ない. Mokin らは, LVO を伴う NIHSS 7 以下の脳梗塞例のうち, 再開通療法を受けていない 204 例の転帰を検討したところ, 退院時に自力歩行可能な症例は 62% で, 転帰は多様であった²¹⁾. Lima らは, 再開通療法を受けていない LVO を有する脳梗塞 126 例の自然経過を報告している. 56 例 (44%) の NIHSS 10 以下の軽症例のうち, 6 ヶ月後の転帰良好(modified Rankin scale (mRS) 0~2) の割合は 75% であった²²⁾. Heldner らの報告では, LVO を有する NIHSS 5 以下の軽症脳梗塞のうち, 内科治療群 47 例 (rt-PA 静注療法を除く) の 3 ヶ月後の転帰良好 (mRS 0~2) の割合は 67% であった¹⁹⁾ (Table 1). このように, LVO を伴う軽症脳梗塞の転帰は必ずしも良好とはいえず, 再開通療法による転帰の改善が期待される.

主幹動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞の病型

脳梗塞の発症機序は, 軽症脳梗塞の転帰に関与する重要な因子である²³⁾. 動脈硬化性病変を背景とした LVO を有する症例では, 慢性かつ緩徐進行性の経過から, 心原性脳塞栓症による

LVO の症例と比較して側副血行が豊富とされ, 臨床経過に違いが生じる可能性がある²⁴⁾²⁵⁾. また, carotid stump syndrome²⁶⁾, vertebral artery stump syndrome²⁷⁾ のように, 慢性完全閉塞を背景に形成された血栓が同側の頭蓋内に塞栓症を引き起こす病態も存在する. つまり急性閉塞から慢性完全閉塞まで, あらゆる時期の LVO が脳梗塞の原因となり得る. 頭部 MRI T₂* 画像²⁸⁾²⁹⁾, 定量 MRA³⁰⁾, 頭部 CTA 等³¹⁾ 複数の modality を活用することで, 閉塞機序, 側副血行の状態等の診断精度が向上する可能性がある. しかし, 標的血管が閉塞した状態で閉塞機序を正確に診断することはしばしば困難で, 今後の重要な研究課題と考える. 後述する LVO を有する軽症脳梗塞の END の病態や再開通療法の有効性についての検討は, 閉塞血管の機序や閉塞時期の診断に制約がある現状において, 主幹動脈の急性かつ塞栓性閉塞を想定して行ったものであることを断っておく.

主幹動脈閉塞を伴う軽症脳梗塞の神経症状増悪

脳梗塞の神経症状増悪の背景には, 症候性頭蓋内出血, 脳浮腫, 脳梗塞の早期再発, 痙攣等, 様々な病態が挙げられる³²⁾. しかし, END を呈する症例の半数以上は原因が明らかでない END (unexplained END) とされる³³⁾. 再開通療法を受けていない症例において, END は 15~37% に生じる³²⁾. 一般的に, NIHSS 4 点以上の加点を伴う神経症状増悪を END と定義することが多い³²⁾. LVO を伴う軽症脳梗塞では特に END を生じやすく³⁴⁾, 上記に加えて, 側副血行の破綻 (collateral failure) 等の血行力学的な病態や³⁵⁾, 血栓の伸展 (thrombus extension)³⁶⁾, 血栓の遠位への移動 (thrombus migration)³⁷⁾ 等の血栓関連の病態が END の原因として挙げられている. これらは, 再開通療法によって解決できる可能性のある重要な病態と考えられ, さらに詳しく述べてみたい.

LVO において, 側副血行は脳梗塞の重症度や梗塞巣増大の速度と密接な関連が見られる. LVO を有する脳梗塞は, Willis 動脈輪, 脳軟膜動脈吻合, 外頸動脈系と内頸動脈系の吻合が側副血行として機能する³⁸⁾. しかし, LVO が残存している場合, 側副血行は経時的に減少し, 神経症状が増悪する場合が

Table 1 Summary of the clinical course of patients with mild stroke with large vessel occlusion without reperfusion therapy

Study	Patient Number	Inclusion criteria	Occlusion site	Baseline NIHSS	t-PA	mRS 0-2 at final assessment	Mortality at final assessment
Mokin et al	204	NIHSS ≤ 7	ICA, M1/2, ACA, BA, P1/2	2 †	0	62%	5%*
Lima et al	56	NIHSS ≤ 9	ICA, M1/2	NA	0	75%	5.4%
Heldner et al	47	NIHSS ≤ 5	ICA, M1	3 †	0	67%	6.7%
Haussen et al	88	NIHSS ≤ 5	ICA, M1/2, ACA, BA	3 †	9%	73%	NA

*Data include death or hospice.

† Data are presented as medians.

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; t-PA, tissue plasminogen activator; mRS, modified Rankin Scale; ICA, internal carotid artery; M1, M1 segment of the middle cerebral artery; M2, M2 segment of the middle cerebral artery; ACA, anterior cerebral artery; BA, basilar artery; P1, P1 segment of the posterior cerebral artery; P2, P2 segment of the posterior cerebral artery.

ある³⁹⁾。この collateral failure を生じる原因として、側副血行路の血栓形成、静脈、正常脳組織への盗血⁴⁰⁾⁴¹⁾、自律神経障害による血圧の変動⁴²⁾、一過性の頭蓋内圧亢進⁴³⁾等が指摘されているが不明な点も多い。Seners らは unexplained END を認める LVO において、血栓の存在を示す T_2^* susceptibility vessel sign が有意に拡大していることを示し、凝固亢進、血流鬱滞による元の血栓の進展 (thrombus extension) が END につながる可能性を推察している³⁶⁾。この thrombus extension は、側副血行の血流の遅い例でよく認められ、転帰不良と関連していたという報告もある⁴⁴⁾。Thrombus migration は、塞栓性梗塞に特徴的な病態で中大脳動脈閉塞症の約 1/3 に認められるとされ、完全再開通や神経症状の改善が得られる割合が低下する可能性が指摘されている³⁷⁾。しかし、thrombus migration による END については、いくつかの症例報告が存在するのみで⁴⁵⁾⁴⁶⁾まとまった報告はない。Caplan は、塞栓性機序の脳梗塞の 20% が、発症から 24~48 時間の間に塞栓子の遠位への移動に関連した END を呈すると報告している⁴⁷⁾。このように、LVO を伴う脳梗塞の END の病態も様々である。また、側副血行を評価可能な血管造影や灌流画像を用いても、持続的に脳血流の変化を観察することはできず、END を事前に予測することは難しい。

LVO を有する軽症脳梗塞では、上記の病態によって豊富な側副血行が破綻し、END を呈する場合がある。しかし理論的には、側副血行が豊富な例は神経症状増悪の速度は緩徐で⁴⁸⁾治療開始可能時間 (therapeutic time window) が長い⁴⁹⁾⁵⁰⁾ため、END を早期発見し、迅速に再開通療法を行うことができれば、神経症状の改善が得られる可能性はあると考える。そのため来院時に神経症状が軽症であっても、LVO が判明した場合なるべく早く側副血行の評価と病型診断に必要な情報収集を行い、END を呈した場合の追加治療に備えなければならない。

軽症脳梗塞の再開通療法

1. 軽症脳梗塞に対する rt-PA 静注療法

NIHSS 5 以下の軽症脳梗塞症例は、大部分が rt-PA 静注療法のランダム化比較試験から除外されており、その有効性は証明されていない⁵⁾。ランダム化比較試験のメタ解析では、rt-PA 静注療法は NIHSS 0~4 の軽症例において、3~6 ヶ月後の転帰良好 (mRS0~1) の割合を増加させた (rt-PA 静注療法群 : 69% vs. コントロール群 : 59%)⁵¹⁾。軽症脳梗塞に対する rt-PA 静注療法に関する観察研究のメタ解析では、rt-PA 静注療法は、転帰良好 (mRS0~1) の割合を増加させたものの (rt-PA 静注療法群 : 75% vs. 非投与群 : 68%)、症候性頭蓋内出血の増加 (rt-PA 静注療法群 : 1.9% vs. 非投与群 : 0%) が指摘されている⁵²⁾。NIHSS の点数だけでなく、その内容が半盲、重度の失語、空間失認、麻痺等、重度の障害につながるもの (disabling deficits) であるかを検討することも重要である⁵³⁾。NIHSS 0~5 で、日常生活や仕事上の障害につながる神経症状 (minor nondisabling neurologic deficits) を呈する軽症脳梗塞例に対する rt-PA 静注療法の有効性を検討し

たランダム化比較試験 (PRISMS 試験) では、rt-PA 静注療法はアスピリン 325 mg 投与と比較して 90 日後の転帰を改善しなかった⁵⁴⁾。rt-PA 静注療法後の症候性頭蓋内出血のリスクとなる因子を確認することも意思決定に役立つかもしれない⁵⁵⁾。軽症脳梗塞例も rt-PA 静注療法により転帰の改善が得られる可能性がある一方、出血性合併症のリスクは増加することを患者や家族に十分説明し、治療を決定すべきであろう。

2. 主幹動脈閉塞を有する軽症脳梗塞の再開通療法

近年、安全性の高い血管内治療デバイスを用いた機械的血栓回収術 (mechanical thrombectomy; MT) が登場したことにより、軽症脳梗塞に対しても有効性が期待されており、最近の知見を紹介する。

1) rt-PA 静注療法を含まない保存的治療と再開通療法 (rt-PA 静注療法または MT)

Urra らは、LVO を有する NIHSS 5 以下の軽症脳梗塞 88 例のうち、再開通療法を受けなかった 47 例 (53%) と、再開通療法 (rt-PA 静注療法または MT) を受けた 41 例 (47%) の転帰を後方視的に解析した⁵⁶⁾。再開通療法群で高い再開通率が得られ (再開通療法群 : 79% vs. 保存的治療群 : 11%, $P < 0.001$)、発症から 3 ヶ月以内の神経症状増悪 (NIHSS 1 以上の増悪) の割合が少なかった (再開通療法群 : 15% vs. 保存的治療群 : 41%, $P < 0.001$)。症候性頭蓋内出血の頻度には差がなかった (再開通療法群 : 4.9% vs. 保存的治療群 : 0%, $P = 0.134$)。この報告を含むメタ解析では、再開通療法は、rt-PA 静注療法を含まない保存的治療と比較して死亡率、症候性頭蓋内出血を増加させることなく、90 日後の転帰良好 (mRS 0~2) の割合を有意に改善させた (オッズ比 9.27, 95% 信頼区間 1.71~50.29, $P = 0.04$)⁵⁷⁾。このように、LVO を有する軽症脳梗塞において、再開通療法は rt-PA 静注療法を含まない保存的治療と比較して転帰を改善する可能性が報告されている。

2) rt-PA 静注療法を含む内科治療と MT

近年 LVO を有する軽症脳梗塞に対する MT の治療成績が報告されている (Table 2)。これらの報告は、主に NIHSS 8 以下の症例を対象に MT を行われており、90 日後の mRS 0~2 の割合は 64~97% であった^{58)~64)}。症候性頭蓋内出血は 1.4~12% で、HERMES collaboration のデータ (症候性頭蓋内出血 : 4.4%, parenchymal hemorrhage type 2 : 5.1%) と同等の報告が多い¹⁾。Haussen らは、NIHSS 5 以下の LVO 合併脳梗塞について 88 例の内科治療群 (rt-PA 静注療法施行率 9.1%) と 30 例の MT 群 (rt-PA 静注療法施行率 40.0%) の治療成績を、背景因子をマッチング後に比較した。結果は MT が独立して NIHSS の改善、3~6 ヶ月後の ADL 自立 (内科治療群 : 69% vs. MT 群 : 93%, $P = 0.04$) と関連していることを示した⁶²⁾。一方 Sarraj らは、NIHSS 5 以下の LVO 合併脳梗塞に対する治療成績を MT 群 124 例 (rt-PA 静注療法施行率 31.4%) と内科治療群 90 例 (rt-PA 静注療法施行率 32.2%) の間で、傾向

Table 2 Summary of the clinical course of patients with mild stroke with large vessel occlusion who underwent endovascular therapy

Study	Patient Number	Inclusion criteria	Target vessel	Baseline NIHSS	t-PA	Successful reperfusion	mRS 0-2 at 90 days	Symptomatic intracranial hemorrhage	Mortality at 90 days
Bowen et al	72	NIHSS ≤ 8	ICA, M1/2, VA, BA	6.3 [†]	39%	93%	72%	5.6%*	9.7%
Dargazanli et al	138	NIHSS ≤ 7	ICA, M1/2	5 [‡]	58%	81%	78%	1.4%	5.1%
Pfaff et al	33	NIHSS ≤ 8	ICA, M1/2	5 [‡]	67%	79%	64%	6.1%	9.1%
Bhogal et al	41	NIHSS ≤ 5	M1	NA	NA	88%	75%	4.9%	7.5%
Haussen et al	30	NIHSS ≤ 5	ICA, M1/2, ACA, BA	4 [‡]	40%	93%	97%	6.7%*	0%
Uraa et al	34	NIHSS ≤ 5	ICA, M1/2, posterior	4 [‡]	47%	91%	76%	12%	12%
Shang et al	93	NIHSS ≤ 8	ICA, M1/2	7 [‡]	28%	90%	73%	8.6%	5.4%

*Data include any parenchymal hemorrhage.

[†]Data are presented as means.

[‡]Data are presented as medians.

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; t-PA, tissue plasminogen activator; mRS, modified Rankin Scale; ICA, internal carotid artery; M1, M1 segment of the middle cerebral artery; M2, M2 segment of the middle cerebral artery; ACA, anterior cerebral artery; BA, basilar artery; P1, P1 segment of the posterior cerebral artery; P2, P1 segment of the posterior cerebral artery.

スコアマッチングを行い比較したところ、MTは有意な治療効果を示さなかった（オッズ比 1.17, 95%信頼区間 0.54~2.52, $P = 0.69$)⁶⁵。LVOを伴う軽症脳梗塞に対して、rt-PA 静注療法を含む内科治療と MT のどちらが有効であるか、コンセンサスは得られていないのが現状である。

3) MT の施行時期

LVOを有する軽症脳梗塞に対して MT を行う場合、症状増悪前に緊急で治療を行うべきか (immediate MT)、あるいは内科治療を先行させ、ENDを認めた場合に追加治療として行うべきか (rescue MT)、最適な治療介入時期についても議論されている。

Kimらは、NIHSS 5以下のLVOを有する軽症脳梗塞 92例について、END (NIHSS 1点以上の増悪)を認め rescue MTを行った21例と、保存的治療群 71例の治療成績を比較した。その結果、rescue MT群で有意に転帰良好が多く (rescue MT群: 52% vs. 保存的治療群: 23%, $P = 0.013$)、3ヶ月後の転帰良好と関連していたことから (オッズ比 10.9, 95%信頼区間 3.06~38.84, $P < 0.001$)⁶⁶、rescue MTの有効性が示唆された。

Haussenらは、LVOを有する NIHSS 5以下の脳梗塞例について、immediate MT群 10例、内科治療先行群 22例の転帰を、intention-to-treat 解析を用いて比較した⁶⁷。内科治療先行群では抗血小板療法、十分な補液、頭位の flat position 等の対策が行われたものの、9例 (41%)で END (NIHSS 2点以上の増悪)を認め、rescue MTが追加された。その結果、NIHSSは immediate MT群で有意に改善していた (immediate MT群: -2.5 vs. 内科治療先行群: 0, $P < 0.05$)。90日後の転帰良好 (mRS 0~2)の割合は immediate MT群で良好な傾向があった (immediate MT群: 100% vs. 内科治療先行群: 77%, $P = 0.15$)。

近年、LVO 合併軽症脳梗塞例に対する、MT 施行時期に

関する多施設共同研究が報告されている。Dargazanliらは、NIHSS 7以下のLVO合併軽症脳梗塞例について immediate MTを行った170例と、内科治療先行群 131例の転帰を傾向スコアマッチング後に比較した¹²⁾。内科治療先行群では、24例 (18%)に END (NIHSS 4点以上の増悪)を認め、rescue MTが追加された。その結果、3ヶ月後の mRS 0~2の割合 (immediate MT群: 77% vs. 内科治療先行群: 78%, $P = 0.84$)は両群で差を認めなかった。一方、Nagelらは、NIHSS 5以下のLVOを有する脳梗塞例について immediate MTを行った80例と、内科治療先行群 220例の転帰を比較し、immediate MTは転帰良好と関連していた (オッズ比 3.1, 95%信頼区間 1.4~6.9)⁶⁸⁾。

LVOを伴う軽症脳梗塞に対する rescue MTの有効性が報告されたことにより、内科治療や、最適な MTの介入時期を含めた総合的な治療戦略が注目されている。現時点では、来院後直ちに MTを行う方法と、内科治療を先行し症状増悪時に rescue MTを追加する方法のどちらが有効であるかは明らかでなく、今後ランダム化比較試験に期待したい。しかし、rescue MTのように、発症時間に関わらず常に MTを組み合わせて治療方針を考える時代となった今、LVOを伴う軽症脳梗塞に対しては、ENDを念頭に置いた厳重な観察、MTを含めた治療方針の説明、rescue MTを施行可能な施設への搬送等、臨機応変な対応が求められるのではないかと考える。

中大脳動脈が開存している内頸動脈閉塞

最後に、LVOの中でも軽症脳梗塞を呈する場合が多いにも関わらず、劇的な神経症状増悪を呈することがある、中大脳動脈の開存した内頸動脈閉塞症について筆者らの検討を紹介したい。内頸動脈閉塞は、発症機序や閉塞部位が多様で⁶⁹⁾、

軟膜動脈吻合 (leptomeningeal anastomosis), Willis 動脈輪, 外頸動脈系を介した側副血行のバリエーションも豊富なため, 多様な経過, 転帰を呈する⁷⁰⁾. 我々は, 内頸動脈が閉塞しているにも関わらず, 側副血行を介して同側の中大脳動脈が灌流されている症例を, 中大脳動脈開存型の内頸動脈閉塞症 (Internal carotid artery occlusion with patent middle cerebral artery; ICO with patent MCA) と呼び, 同側の中大脳動脈が閉塞している内頸動脈閉塞症 (ICO with occluded MCA) と区別している⁷¹⁾. ICO with patent MCA は, Willis 動脈輪を介した豊富な側副血行により, 発症時神経症状が軽症の場合がある⁷²⁾. しかし, 内頸動脈に存在する血栓が内頸動脈先端部や中大脳動脈に移動することによって, Willis 動脈輪を介した側副血行の灌流が突然途絶え, 急激に神経症状が増悪する場合がある (Fig. 1). つまり, 側副血行が豊富な緩徐進行型の脳梗塞から, 側副血行の乏しい急速進行型の脳梗塞に突然変化するため, 最初の側副血行の状態からは予測困難な経過を呈し得る. また, thrombus migration による神経症状増悪は, 治療前だけでなく rt-PA 静注療法後や血管内治療中にも生じ得るため, 再開通療法の適応および施行時期の決定に難渋する.

筆者らはこれらの ICO with patent MCA の臨床経過, 再開通療法後の転帰を検討した. 2006 年 1 月から 2015 年 2 月にかけて, 小倉記念病院脳卒中センターに入院した発症から 7 日以内の虚血性脳卒中のうち, 内頸動脈閉塞を認める症例を後方視的に解析した. 77 例の ICO のうち, MRA または血管造影で, 側副血行を介して同側の中大脳動脈が描出される ICO with patent MCA 34 例を対象とした. これらの症例を, 入院時 NIHSS 10 未満の軽症は 17 例で, NIHSS 10 以上の重症群は 17 例であった. 軽症群のうち, 3 例 (18%) に緊急血管内治療が行われ, 14 例 (82%) はまず保存的に加療された. 保存的加療を受けた 14 例のうち 7 例 (47%) で神経症状の増悪 (NIHSS 4 点以上の増悪) が見られ, そのうち 6 例が血管内治療を受けた. 重症群のうち, 12 例 (71%) で血管内治療が行われ, 5 例 (29%) が保存的に加療された. 軽症群と, 重症群の血管内治療の時間経過, 経過中の血栓移動, 90 日後の

転帰良好 (mRS 0~2) の割合を比較した. 経過中の血栓移動は, 閉塞部位が同側の内頸動脈先端部や中大脳動脈近位部に变化した場合と定義した.

背景因子は, 入院時の NIHSS が有意に軽症であった [軽症群: 2 (Interquartile range (IQR) 1~4.5) vs. 重症群: 18 (IQR 12.5~23), $P < 0.01$]. 病型や治療内容には差がなかった. 血管内治療例において, 有効再開通率 (TICI grade 2b~3) に差はなかった (軽症群: 56% vs. 重症群: 67%, $P = 0.67$). 発症から再開通までの時間は, まず保存的に加療された症例が多く含まれているため, 軽症群で有意に延長していた [軽症群: 673 分 (IQR 403~1,860) vs. 重症群: 331 分 (IQR 185~484), $P = 0.04$]. しかし, 90 日後の転帰良好の割合は重症群で低い傾向があった (軽症群: 53% vs. 重症群: 24%, $P = 0.16$). 一方, 経過中 (治療前, 血管内治療中) の thrombus migration は, 軽症群で有意に 90 日後の転帰良好の割合を低下させたものの (thrombus migration なし: 80% vs. thrombus migration あり: 14%, $P = 0.02$, Fisher の正確検定), 重症群では転帰に対して有意な影響を与えなかった (thrombus migration なし: 0% vs. thrombus migration あり: 29%, $P = 0.54$, Fisher の正確検定).

以上の結果から ICO with patent MCA において, 側副血行の豊富な軽症例の転帰は, thrombus migration による急激な側副血行の遮断に大きな影響を受ける可能性が示された. 一方, 側副血行が不十分な重症例は therapeutic time window が短く, 再開通までの時間が転帰に対して大きな影響を与えると考えた. また解剖学的な側副血行の参入経路だけでなく, 機能的な側面から見た側副血行の多寡も重要で, 側副血行が豊富な軽症の ICO with patent MCA の症例 (ICO with functionally patent MCA) に対しては, 特に血栓移動の防止に主眼を置いた治療戦略が必要な可能性を示した. LVO を有する軽症脳梗塞例に対して血管内治療を行う場合, therapeutic time window と, thrombus migration, 出血性合併症等, 治療による症状増悪のリスクを考えながら, 周到に治療を計画しなければならない.

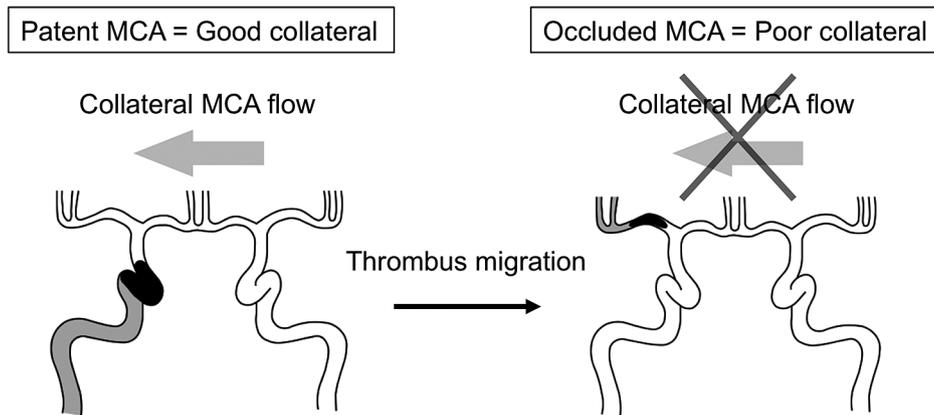


Fig. 1 Schematic of internal carotid artery (ICA) occlusion with a patent middle cerebral artery (MCA) and thrombus migration. The migrated thrombus interrupts the collateral MCA flow. Consequently, acute ischemic stroke with a good collateral circulation changes to stroke with poor collateral circulation. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

おわりに

本稿では、LVOを有する軽症脳梗塞のENDの病態、再開通療法について概説した。軽症脳梗塞は、rt-PA静注療法、MT等の科学的根拠を持った超急性期の治療が登場した現在において、未だ課題が残る領域である。軽症脳梗塞は、発症時の神経症状が軽微でも、ENDにより最終的な転帰は不良な場合があり、特にLVOを有する例では、ENDに備えて迅速に側副血行の状態、脳梗塞の発症機序についての精査を行わなければならない。しかし、LVOを有する軽症脳梗塞は、特にENDを生じる危険性が高く、collateral failure等、未だ不明な点の多い様々な機序によってENDを呈する。現在我々が行える血管造影や灌流画像では、脳血流の状態を持続的に評価することはできず、ENDを正確に予測することは困難である。ENDの病態をさらに明らかにするため、持続的に脳血流の状態を観察できる検査手段の開発が望まれる。軽症脳梗塞に対してもrt-PA静注療法、MT等の再開通療法が有効な可能性はあるが、出血性合併症のリスクもある。そのため、現時点で報告されているデータを参考に、本人、家族への十分な病状説明を行い、治療方針を決定する他にないのが現状と考える。また、血管内治療の最適な介入時期は不明であるが、ENDを認めた場合のrescue MTは、保存的加療と比較して有効な可能性がある。ICO with patent MCAではthrombus migrationによって側副血行の状態が劇的に変化するため、血管内治療を行う場合、側副血行の状態によってはthrombus migrationを防止に主眼を置いた治療戦略が必要かもしれない。今後、再開通療法の有効性及び最適な施行時期を明らかにするために、ランダム化比較試験による検証が待たれる。

謝辞：本稿の執筆にあたり、御高閣頂いた済生会福岡総合病院脳神経内科山田猛先生、倉敷中央病院脳神経外科石橋良太先生、藤田医科大学脳卒中科中原一郎先生、松本省二先生、九州大学大学院医学研究院神経内科学吉良潤一先生に深謝致します。

※著者に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-1731.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
- Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke* 2001;32:661-668.
- 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針部会編. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版. *脳卒中* 2017;39:43-86.
- Khatiri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:560-562.
- Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531-2535.
- Rajasee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:980-984.
- Maas MB, Furie KL, Lev MH, et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2009;40:2988-2993.
- Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke* 2010;41:661-666.
- Dargazanli C, Arquizan C, Gory B, et al. Mechanical thrombectomy for minor and mild stroke patients harboring large vessel occlusion in the anterior circulation: a multicenter cohort study. *Stroke* 2017;48:3274-3281.
- Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, et al. Thrombolysis for acute minor stroke: outcome and barriers to management. Results from the RESUVAL stroke network. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:3-9.
- Reeves M, Khoury J, Alwell K, et al. Distribution of National Institutes of Health stroke scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke* 2013;44:3211-3213.
- Ferrari J, Knoflach M, Keichi S, et al. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology* 2010;74:136-141.
- Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004;35:e27-e29.
- California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:654-659.
- Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Distinct short-term outcomes in patients with mild versus rapidly improving stroke not treated with thrombolytics. *Stroke* 2016;47:1278-1285.
- Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:1153-1157.
- Kim JT, Park MS, Chang J, et al. Proximal arterial occlusion in acute ischemic stroke with low NIHSS scores should not be considered as mild stroke. *PLoS One* 2013;8:e70996.
- Mokin M, Masud MW, Dumont TM, et al. Outcomes in patients with acute ischemic stroke from proximal intracranial vessel occlusion and NIHSS score below 8. *J Neurointerv Surg* 2014;6:413-417.
- Lima FO, Furie KL, Silva GS, et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial

- occlusions detected by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol* 2014;71:151-157.
- 23) Hao Z, Liu M, Wang D, et al. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry. *BMC Neurol* 2013;13:154.
 - 24) Rebello LC, Bouslama M, Haussen DC, et al. Stroke etiology and collaterals: atheroembolic strokes have greater collateral recruitment than cardioembolic strokes. *Eur J Neurol* 2017;24:762-767.
 - 25) Lee PH. Isolated middle cerebral artery disease: clinical and neuroradiological features depending on the pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:727-732.
 - 26) Lakshminarayan R, Scott PM, Robinson GJ, et al. Carotid stump syndrome: Pathophysiology and endovascular treatment options. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(Suppl 2):48-52.
 - 27) Kawano H, Inatomi Y, Hirano T, et al. Vertebral artery stump syndrome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2013;324:74-79.
 - 28) Kim SK, Yoon W, Heo TW, et al. Negative susceptibility vessel sign and underlying intracranial atherosclerotic stenosis in acute middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1266-1271.
 - 29) Bourcier R, Volpi S, Guyomarch B, et al. Susceptibility vessel sign on MRI predicts favorable clinical outcome in patients with anterior circulation acute stroke treated with mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2346-2353.
 - 30) Bae YJ, Jung C, Kim JH, et al. Quantitative magnetic resonance angiography in internal carotid artery occlusion with primary collateral pathway. *J Stroke* 2015;17:320-326.
 - 31) Baek JH, Kim BM, Yoo J, et al. Predictive value of computed tomography angiography-determined occlusion type in stent retriever thrombectomy. *Stroke* 2017;48:2746-2752.
 - 32) Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:87-94.
 - 33) Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors. *Stroke* 2014;45:2004-2009.
 - 34) Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J* 2008;84:412-417.
 - 35) Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, et al. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:915-919.
 - 36) Seners P, Hurford R, Tisserand M, et al. Is unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis associated with thrombus extension? *Stroke* 2017;48:348-352.
 - 37) Kaesmacher J, Maegerlein C, Kaesmacher M, et al. Thrombus migration in the middle cerebral artery: incidence, imaging signs, and impact on success of endovascular thrombectomy. *J Am Heart Assoc*, 2017;6:pil: e005149.
 - 38) Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011;10:909-921.
 - 39) Campbell BC, Christensen S, Tress BM, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1168-1172.
 - 40) Pranevicius O, Pranevicius M, Pranevicius H, et al. Transition to collateral flow after arterial occlusion predisposes to cerebral venous steal. *Stroke* 2012;43:575-579.
 - 41) Alexandrov AV, Sharma VK, Lao AY, et al. Reversed robin hood syndrome in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007;38:3045-3048.
 - 42) Palamarchuk I, Kimpinski K, Lippert C, et al. Nocturnal deterioration after ischemic stroke and autonomic dysfunction: hypothesis and implications. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:454-461.
 - 43) Beard DJ, McLeod DD, Logan CL, et al. Intracranial pressure elevation reduces flow through collateral vessels and the penetrating arterioles they supply. A possible explanation for 'collateral failure' and infarct expansion after ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:861-872.
 - 44) Zhang R, Zhou Y, Yan S, et al. Slow collateral flow is associated with thrombus extension in patients with acute large-artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1088-1092.
 - 45) Watanabe M, Mori T, Imai K, et al. Distal migration of a floating carotid thrombus in a patient using oral contraceptives: a case report. *J Med Case Reports* 2009;3:8389.
 - 46) Yoon JH, Shin YS, Lim YC, et al. Distal migration of thrombus during intra-arterial thrombolysis. *Eur Neurol* 2010;63:62-63.
 - 47) Caplan LR. Worsening in ischemic stroke patients: is it time for a new strategy? *Stroke* 2002;33:1443-1445.
 - 48) Hwang YH, Kang DH, Kim YW, et al. Impact of time-to-reperfusion on outcome in patients with poor collaterals. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:495-500.
 - 49) de Havenon A, Southerland AM. In large vessel occlusive stroke, time is brain... But collaterals are time. *Neurology* 2018;90:153-154.
 - 50) Kim BM, Baek JH, Heo JH, et al. Collateral status affects the onset-to-reperfusion time window for good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:903-909.
 - 51) 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 ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-1935.
 - 52) You S, Saxena A, Wang X, et al. Efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in mild ischaemic stroke: a meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol* 2018;3:22-27.
 - 53) Levine SR, Khatri P, Broderick JP, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013;44:2500-2505.
 - 54) Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:156-166.
 - 55) Cappellari M, Turcato G, Forlivesi S, et al. Starting-SICH nomogram to predict symptomatic intracerebral hemorrhage

- after intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2018;49:397-404.
- 56) Urra X, Arino H, Llull L, et al. The outcome of patients with mild stroke improves after treatment with systemic thrombolysis. *PLoS One* 2013;8:e59420.
- 57) Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, et al. Endovascular mechanical thrombectomy in large-vessel occlusion ischemic stroke presenting with low National Institutes of Health stroke scale: systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;110:263-269.
- 58) Pfaff J, Herweh C, Pham M, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and lower NIHSS scores: recanalization rates, periprocedural complications, and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:2066-2071.
- 59) Dargazanli C, Consoli A, Gory B, et al. Is reperfusion useful in ischaemic stroke patients presenting with a low National Institutes of Health stroke scale and a proximal large vessel occlusion of the anterior circulation? *Cerebrovasc Dis* 2017;43:305-312.
- 60) Bowen MT, Rebello LC, Bouslama M, et al. Clinical and imaging outcomes of endovascular therapy in patients with acute large vessel occlusion stroke and mild clinical symptoms. *Interv Neurol* 2018;7:91-98.
- 61) Bhogal P, Bücke P, Ganslandt O, et al. Mechanical thrombectomy in patients with M1 occlusion and NIHSS score ≤ 5 : a single-centre experience. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1:165-171.
- 62) Haussen DC, Lima FO, Bouslama M, et al. Thrombectomy versus medical management for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an analysis from STOPStroke and GESTOR cohorts. *J Neurointerv Surg* 2018;10:325-329.
- 63) Urra X, San Roman L, Gil F, et al. Medical and endovascular treatment of patients with large vessel occlusion presenting with mild symptoms: an observational multicenter study. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:418-424.
- 64) Shang X, Lin M, Zhang S, et al. Clinical outcomes of endovascular treatment within 24 hours in patients with mild ischemic stroke and perfusion imaging selection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1083-1087.
- 65) Sarraj A, Hassan A, Savitz SI, et al. Endovascular thrombectomy for mild strokes: how low should we go? *Stroke* 2018;49:2398-2405.
- 66) Kim JT, Heo SH, Yoon W, et al. Clinical outcomes of patients with acute minor stroke receiving rescue IA therapy following early neurological deterioration. *J Neurointerv Surg* 2016;8:461-465.
- 67) Haussen DC, Bouslama M, Grossberg JA, et al. Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis. *J Neurointerv Surg* 2017;9:917-921.
- 68) Nagel S, Bouslama M, Krause LU, et al. Mechanical thrombectomy in patients with milder strokes and large vessel occlusions. *Stroke* 2018;49:2391-2397.
- 69) Kwak JH, Zhao L, Kim JK, et al. The outcome and efficacy of recanalization in patients with acute internal carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:747-753.
- 70) Liebeskind DS, Flint AC, Budzik RF, et al. Carotid I's, L's and T's: collaterals shape the outcome of intracranial carotid occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2015;7:402-407.
- 71) 田中悠二郎, 中原一郎. 頭頸部主幹動脈閉塞に対する急性期血行再建: 血栓回収デバイスの治療成績. *脳と循環* 2013;18:31-41.
- 72) Kim JT, Park MS, Choi KH, et al. Clinical implications of collateral middle cerebral artery flow in acute ischaemic stroke with internal carotid artery occlusion. *Eur J Neurol* 2011;18:1384-1390.

Abstract**Reperfusion therapy in patients with minor or mild ischemic stroke**Junpei Koge, M.D.¹⁾¹⁾Division of Neurology, Saiseikai Fukuoka General Hospital

A significant number of patients with minor or mild stroke symptoms on initial presentation subsequently develop neurological deterioration and poor clinical outcomes at hospital discharge. The presence of an underlying large vessel occlusion is a strong predictor of both clinical worsening and poor outcome. Although patients with a low baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) could have been included in some randomized controlled trials, the benefits of the mechanical thrombectomy for patients with a low NIHSS score are unknown. The causes of neurological deterioration in patients with underlying large vessel occlusion are heterogeneous, but include collateral failure, and no straightforward mechanisms are found in the majority of cases. Patients with internal carotid artery occlusion, but with a patent middle cerebral artery (MCA), can occasionally have good collateral circulation and develop only minor or mild stroke. These patients exhibit collateral MCA flow via the circle of Willis despite ipsilateral internal carotid artery occlusion. However, thrombus migration may cause occlusion of collateral MCA flow, leading to dramatic neurological deterioration. Careful observation and detailed assessment are required for the management of these patients. Recent studies have examined the efficacy and optimal timing of thrombolysis or mechanical thrombectomy for patients with minor or mild stroke. Herein, we review the mechanisms of neurological deterioration, and the efficacy of reperfusion therapy, for patients with minor or mild stroke.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:84-92)

Key words: acute ischemic stroke, collateral, neurological deterioration, thrombolysis, thrombectomy
