症例報告

四肢の動脈塞栓症を生じた脳梗塞 rt-PA 静注療法患者の3例

村尾 厚徳 $^{1)*}$ 遠藤 利洋 $^{1)2)}$ 西井 智哉 $^{2)3)}$ 玉利 洋介 $^{2)3)}$ 玉井 宏明 4 寺尾 4 小一 $^{1)2)5)}$

要旨: 脳梗塞 recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA)静注療法の前後で四肢の動脈塞栓症を発症した3 例を報告する. 症例は77歳,89歳,92歳の女性で、内頸動脈系の心原性脳塞栓症と診断した. 初診時に1例,rt-PA 静注療法中に2例,一肢の動脈塞栓症を発症し、2 例で血栓除去術を施行した. いずれも脳梗塞急性期に四肢動脈塞栓症を併発し,脳と四肢に心原性塞栓症を発症したと考えられた. 心原性脳塞栓症患者では四肢にも塞栓症を生じる可能性があり、とくにrt-PA 静注療法時には出血事項や脳梗塞自体の症状のみならず,他の血栓塞栓症にも留意すべきと考えられた.

(臨床神経 2020;60:223-228)

Key words: 脳梗塞, rt-PA, 血栓溶解, 心原性脳塞栓症, 動脈塞栓症

はじめに

発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で適正治療指針を満たす患者に対しては、recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静脈投与はグレード A として強く推奨されている 1. 我々が臨床現場で、その治療適応を検討する際には rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針を遵守し、治療効果を確認するために一定の時間毎に神経学的所見を評価し、医師看護師の共有ツールである National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアを用いて症状の推移に注意している。この一連の流れにおいて、我々は出血性合併症の有無や神経学的所見の推移のみに注意が偏りがちとなる。今回我々は脳梗塞 rt-PA 静注療法において、その治療前後で四肢の動脈塞栓症を発症した3 例を経験した、出血性事象や神経学的所見の推移以外に、とくに配慮すべき問題として四肢の動脈塞栓症について注意を喚起したい。

症 例

症例 1:89 歳 女性 主訴:意識障害

既往歷:慢性心不全,心房細動,2型糖尿病.

内服歴: プラバスタチン 10 mg, ビソプロロール 0.625 mg,

ジルチアゼム 300 mg, スピロノラクトン 50 mg.

現病歴: 某年9月下旬から慢性心不全の急性増悪のため当院循環器内科で入院加療していた。上記薬剤の内服と未分画へパリン1×10⁴単位/日の投与で呼吸状態改善,画像的にも心拡大の改善を認め,心不全の治療経過は良好であった。翌月上旬の某日,午前4時に看護師の訪室時には意識は清明であったが,午前7時55分に医師の診察時に意識障害があると判断、当科に診察依頼があった。

診察時現症:意識レベル JCS III-300, 血圧 111/55 mmHg, 脈拍 111/分で不整, 体温 36.1°C, 身長 146 cm, 体重 36 kg, 瞳孔 3 mm 同大で対光反射は正常であったが, 左共同偏視, 右上下肢の完全麻痺, 右 Babinski 徴候陽性を認め, NIHSS スコアは 29 点であった. 四肢の動脈は触知良好で皮膚色調は正常であった.

検査所見:血液検査では Hb 18.1 g/dl, PLT 16.4×10^4 / μ l, AST 37 U/l, ALT 30 U/l, ALP 239 U/l, γ -GTP 39 U/l, BUN 20.3 mg/dl, Cre 0.71 mg/dl, 随時血糖 190 mg/dl, PT-INR 1.14, APTT 32.5 秒(入院時のコントロール値は 22.2 秒)であり、rt-PA 静注療法に対する禁忌事項はなかった。頭部 CT では左内頸動脈に hyperdense artery sign を認め、同部の血栓が疑われた.他に early CT sign は明確ではなかった.12 誘導心電図にて心房細動を認めた.

経過:意識障害を伴った大脳皮質を含む突然発症の脳梗塞

(Received October 25, 2019; Accepted December 5, 2019; Published online in J-STAGE on February 26, 2020) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001390

^{*}Corresponding author: 春日井市民病院脳神経内科〔〒 486-8510 愛知県春日井市鷹来町 1 丁目 1 番地 1〕

¹⁾ 春日井市民病院脳神経内科

²⁾ 春日井市民病院脳卒中センター

³⁾ 春日井市民病院脳神経外科

⁴⁾ 春日井市民病院血管外科

⁵⁾ 現:みたき総合病院内科

であり、12誘導心電図で心房細動を認めたことより、TOAST 分類²⁾ に従って心原性脳塞栓症による左内頸動脈閉塞と診断 し、最終健常時刻から4時間22分でrt-PA静注療法を開始し た. 治療開始から40分経過の時点で右上肢の冷感と色調変化 を認めた. 左頸動脈造影で頸動脈閉塞を認め (Fig. 1A-left), 血栓回収術により末梢脳動脈の再開通を確認した(Fig. 1Aright). 右鎖骨下動脈造影で上腕動脈中央 (Fig. 1B-left a) ま では造影されるが、末梢側は造影されず右上肢動脈閉塞と診 断し、血栓除去術を施行し右上腕動脈の再疎通を確認した (right). 頭部 MRI 検査では左内包・前頭葉に散在性の新規梗 塞を認めた (Fig. 1C). その後の神経学的所見に有意な改善は なかった. 第2病日の午前8時の回診時に右下肢に冷感と色 調変化を認め、右足背動脈が触知できず、総大腿動脈造影で 右総腸骨動脈中央部より中枢側が造影されず閉塞と診断した (Fig. 1D-left b). 血栓除去術を施行し、右総腸骨動脈の再疎 通を確認し、石灰化による造影不整も認め (middle c)、ステ ント留置を行った (right d). 右浅大腿動脈 (e) から膝窩動 脈(f)にも血栓除去術を施行し(Fig. 1E-left)。再疎通を確認 した. 右下腿動脈造影で欠損は認めなかった(Fig. 1E-right). ヘパリン化を1万単位/日で開始し、意識レベルは徐々に改 善を示した。第3病日の頭部CTにて少量の出血性梗塞を認 め、一時ヘパリン化は中止したが、第9病日には再開した. 第13病日に再度右足背動脈が触知できず,動脈塞栓症の再発 を考え血管外科へ診察依頼をしたが、右鼠径部再開創には癒 着が強い時期であること、閉塞部位が極めて末梢側であるこ とが動脈触知より疑われたこと、血管拡張剤が頭蓋内出血時 に使用禁忌であったことより特別な追加治療はせず、ヘパリ ン継続の方針とした. 第22病日にはヘパリン投与を中止し、 エドキサバン内服を開始した. 以降は動脈塞栓症の再発はな く、第60 病日に意識レベル ICS I-3、右上下肢完全麻痺、経 鼻経管栄養の状態でリハビリ転院となった.

症例 2:75 歳 女性

主訴:右上下肢の脱力

既往歷:高血圧症,慢性心不全.

内服歴: -フェジピン $40 \, \text{mg}$, カンデサルタン $8 \, \text{mg}$, メチルジゴキシン $0.05 \, \text{mg}$.

現病歴: 某年7月中旬の午後2時, 突然右上下肢の脱力が 生じ転倒した. 当院に救急搬送中, 左上肢のしびれ感が出現 した.

初診時現症:意識レベルは JCS II-20, 血圧 172/79 mmHg, 脈拍 80/分・不整, 体温 36.1°C, 身長 160 cm, 体重 55 kg, 瞳孔は 3 mm 左右同大で対光反射は正常, 構音障害, 右上下肢の不全麻痺を認め, NIHSS スコアは 8 点であった。また, 左上肢の色調が不良で、左橈骨動脈は触知できなかった。

検査所見:血液検査では Hb 12.2 g/dl, PLT $20.7 \times 10^4/\mu$ l, AST 16 U/l, ALT 15 U/l, ALP 151 U/l, γ -GTP 24 U/l, BUN 11.8 mg/dl, Cre 0.65 mg/dl, 随時血糖 106 mg/dl, PT-INR 1.06, APTT 28.2 秒であり, rt-PA 静注療法に対する禁忌事項はなかった. 頭部 CT でも early sign を含めて明らかな異常はなかった.

12 誘導心電図にて心房細動を認めた.

臨床経過:意識障害を伴った大脳皮質を含む突然発症の脳梗塞であり、12 誘導心電図で心房細動を認めたことより、TOAST 分類に従って心原性脳塞栓症と診断し、発症から約1時間30分でrt-PA 静注療法を開始した。治療後には右上下肢の麻痺は消失し、同時に左上肢の色調と動脈の拍動も回復した。治療後に施行した頭部 MRI では、左中大脳動脈領域の島皮質、放線冠部に新規梗塞巣を確認し(Fig. 2A)、MRAでは左中大脳動脈起始部以降の血流途絶を認めた(Fig. 2B)。左上肢のしびれ感は第2病日にも残存し、血管造影検査で確認した左上肢動脈塞栓症に対し血栓除去術を施行した。その後の経過は良好で、ワルファリンを導入し第9病日にほぼ後遺症はなく自宅退院となった。

症例 3:89 歳 女性

主訴:右上下肢の脱力

既往歴:高血圧症,心疾患(詳細不明),糖尿病. 内服歴:アジルサルタン 20 mg, フロセミド 20 mg.

現病歴: 某年1月上旬の午後4時20分, 突然右上下肢の 脱力を生じ、発語もできず当院へ救急搬送された。

初診時現症: 意識レベル JCS II-10, 血圧 184/62 mmHg, 脈拍 54/分・整, 体温 37.6°C, 身長 153 cm, 体重 61 kg, 瞳孔は 3 mm 左右同大で対光反射は正常であった. 左共同偏視があり発語は不能で,右上肢の完全麻痺,右下肢の不全麻痺などを認め, NIHSS スコアは 29 点であった. 四肢の動脈は触知良好で皮膚色調は正常であった.

検査所見:血液検査では Hb 12.7 g/dl, PLT 15.6 \times 10 4 / μ l, AST 18 U/l, ALT 11 U/l, AMY 204 U/l, BUN 31.7 mg/dl, Cre 1.27 mg/dl, 随時血糖 124 mg/dl, PT-INR 1.07, APTT 33.4 秒であり, rt-PA 静注療法に対する禁忌事項はなかった. 胸部レントゲン検査では CTR 0.7 と心室中隔比の拡大を認めた. 頭部 CTでは左内頸動脈に hyperdense artery sign を認めたが, early CT sign は明確ではなかった.

臨床経過:意識障害を伴った大脳皮質を含む突然発症の脳梗塞であり、心原性脳塞栓症を疑い、発症から1時間19分でrt-PA 静注療法を開始した.治療開始から約20分経過の時点で左下肢の色調変化を認め、左膝窩動脈以遠の動脈が触知できず、エコー検査で鼠径部の左大腿動脈の閉塞を確認した.rt-PA 静注療法直後のMRIでは左中大脳動脈領域に広範な新規梗塞巣を認め(Fig. 3)、MRAでは左内頸動脈の血流は描出されなかった.rt-PA 静注療法の効果は乏しく、血栓回収療法も適応なしと判断、大腿動脈塞栓についても全身状態が悪く経過観察とした.呼吸状態悪く室内気ではSpO₂80%台へ低下するため、経鼻酸素投与31/分を要した.心拡大、呼吸困難よりうっ血性心不全と診断し、病型はTOAST分類に従い心原性脳塞栓と診断した.第9病日には虚血巣の脳浮腫が進行し、脳へルニアのため永眠された.

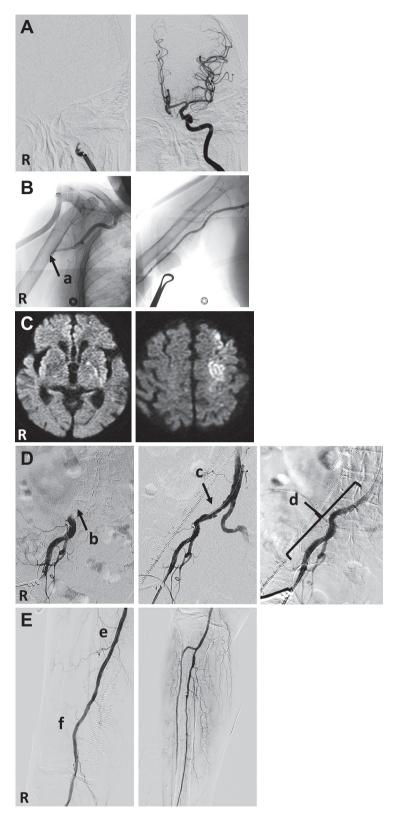


Fig. 1 Case 1.

A): Recanalization of the peripheral branch was confirmed by thrombectomy of the left carotid artery. B): Thrombectomy was performed for a right brachial artery occlusion (a) and recanalization was obtained. C): (DWI) MRI of the head revealing diffuse fresh infarcts in the left internal capsule and frontal lobe. D): When contrasted with the common femoral artery, the central side is not imaged from the central part (b) of the right common iliac artery. Thrombectomy and stent placement were performed (d) for occlusion with calcification in the central part of the right common iliac artery (c). E): Thrombectomy was also performed on the right superficial femoral artery (e) and popliteal artery (f), and recanalization was obtained. There are no defects in the right leg arteriography (left).

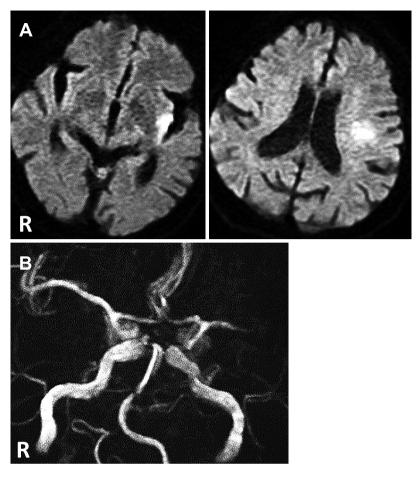


Fig. 2 Case 2.

A): (DWI) Head MRI confirming fresh infarcts in the insular cortex and coronal radiation of the left middle cerebral artery territory. B): Magnetic resonance angiography (MRA) showing blood flow disruption after the left middle cerebral artery origin.

考察

今回報告した3例はいずれも心原性脳塞栓症であり、それ ぞれ脳梗塞発症から受診までに1例、rt-PA 静注療法中に2例 で四肢の動脈塞栓症を発症した. rt-PA 静注療法を受けた 249 例の心原性脳塞栓患者のうち、171 例において CT で心内血 栓が認められるという報告もあり3),我々の症例も残存心内 血栓に関連する塞栓症の早期再発が疑われた. とくにrt-PA静 注療法中に動脈塞栓症を発症した2例では、rt-PA 静注療法に よって心内血栓を遊離させ,塞栓症を誘発した可能性がある. 心原性脳塞栓症に対する rt-PA 静注療法後早期に, 責任血管 の再閉塞ではない再発性脳梗塞は early recurrent ischemic stroke (ERIS) として提唱されており⁴⁾⁵⁾, rt-PA 静注療法後 24 時間 以内では 0.59% ⁴⁾. 72 時間以内では 2.6% ⁵⁾ と少ないものの 無視することはできない頻度であると思われる。そして、こ のような ERIS の報告は散見される ⁶⁾⁷⁾. 我々は適正治療指針 に従って, rt-PA 静注療法患者で神経症状の状態変化を把握す るために NIHSS スコアを経時的に評価しており、このような 早期の再発性脳梗塞は比較的把握しやすい. しかしながら, 今回報告した3例のように, 脳血管ではなく四肢の動脈塞栓 症として血栓塞栓が再発する可能性があることに注意すべき である.

脳梗塞と四肢の動脈塞栓症が合併したとする報告は少ないものの、右中大脳動脈塞栓症と腕頭動脈塞栓症の合併例⁸⁾、散在性小梗塞と大腿,膝下動脈塞栓症の合併例⁹⁾、右前頭葉の小梗塞と腕頭動脈塞栓症の合併例¹⁰⁾ の報告がある。また、その発症頻度について我々は約9年間で脳梗塞急性期の入院患者3,607例の中で、rt-PA静注療法を641例に施行し治療前後で四肢の動脈塞栓症を発症した患者は今回呈示した発症した症例は、今回提示した3例を含めて7例であったと報告した症例は、今回提示した3例を含めて7例であったと報告した111.四肢の動脈塞栓症については意識状態が良い場合には、患者が疼痛を訴え、医療者がこれに気がつくことは容易であると考えられる。しかし、我々が報告した3例は全例で意識障害があり、その意識レベルはJCS2 桁以上であった。患者からの四肢の疼痛の訴えはなく、むしろ医師看護師が患者の四肢の色調変化や冷感に気がつく必要がある。脳梗塞の超急

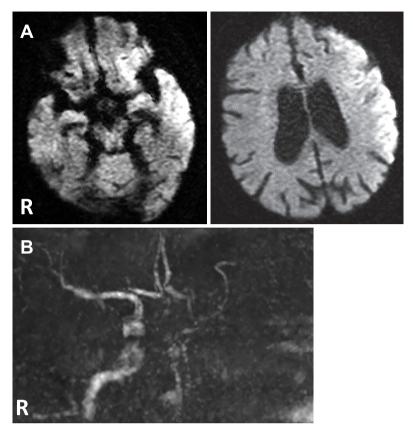


Fig. 3 Case 3. (DWI) Head MRI revealing large fresh infarcts in the left middle cerebral artery territory. B): MRA showing blood flow disruption after the left carotid artery.

性期治療が終了した後のベッド上安静状態では,四肢の動脈 塞栓症について積極的に診察する姿勢が必要である.

Kobayashi らは脳梗塞に対するrt-PA静注療法前に経胸壁心エコーで確認した壁在可動性心内血栓が,rt-PA静注療法後に消失し,かつ治療中に右下肢の動脈塞栓や脾臓,腎臓,脳梗塞が再発した症例を報告している¹²⁾.今回報告した3例は全て心原性脳塞栓症であり,四肢動脈塞栓症の合併は心内血栓に起因したものであると考える.脳梗塞急性期のrt-PA静注療法で,とくに心原性脳塞栓症と判断した場合,常に神経学的所見の推移に注意を払うことのみならず,合併症として生じ得る四肢の動脈塞栓症に留意することが大切である.当科ではrt-PA静注療法患者に対して,初診時のrt-PA静注療法前に触知できる四肢の動脈に×印でマーキングを施し,医師看護師の回診時に適宜触診することを指導している.

本報告の要旨は,第 153 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表 し,会長推薦演題に選ばれた.

※著者全員に本論文に関連し、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

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療 ガイドライン 2015. 第1版. 東京: 協和企画: 2015. p. 61-63.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
- 3) Young DK, Hyo SN, Seo HK, et al. Time-dependent thrombus resolution after tissue-type plasminogen activator in patients with stroke and mice. Stroke 2015;46:1877-1882.
- 4) Georgiadis D, Engelter S, Tettenborn B, et al. Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. Circulation 2006;114:237-241.
- Awadh M, MacDougall N, Santosh C, et al. Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. Stroke 2010;41:1990-1995.
- 6) Yasaka M, Yamaguchi T, Yonehara T, et al. Recurrent embolization during intravenous administration of tissue plasminogen activator in acute cardioembolic stroke. A case report. Angiology 1994; 45:481-484.
- 7) Gomez-Beldarrain M, Telleria M, Garcia-Monco JC. Peripheral

- arterial embolism during thrombolysis for stroke. Neurology 2006;67:1096-1097.
- 8) 佐木山裕史, 山本司郎, 村上泰隆ら, 腕頭動脈塞栓と右中大 脳動脈塞栓をきたし抗凝固療法で再開通した心原性脳塞栓 症の1例. 臨床神経2017;57;391-394.
- 9) Jeon GJ, Song BG, Park YH, et al. Acute stroke and limb ischemia secondary to catastrophic massive intracardiac thrombus in a 40-year-old patient with dilated cardiomyopathy. Cardiol Res 2012;3:37-40.
- 10) Tsai CK, Lee JT, Wu YC, et al. Spontaneous early recanalization

- after acute innominate artery thromboembolic occlusion secondary to abrupt aspirin and statin discontinuation: a case report. West Indian Med J 2014;63:532-535.
- 11) 村尾厚徳,八木 覚,鳥居良太ら. 脳梗塞急性期患者における rt-PA と四肢動脈塞栓の発症に関する検討(会). 臨床神経 2019:59:S261.
- 12) Kobayashi M, Tanaka R, Yamashiro K, et al. Pre-existing mobile cardiac thrombus and the risk of early recurrent embolism after intravenous thrombolysis: a case report. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015:24:161-163.

Abstract

Thrombolytic recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) treatment in the acute ischemic stroke with limb arterial embolism; three case reports

Atsunori Murao, M.D.¹⁾, Toshihiro Endo, M.D.¹⁾²⁾, Tomoya Nisii, M.D.²⁾³⁾, Yousuke Tamari, M.D.²⁾³⁾, Hiroaki Tamai, M.D.⁴⁾ and Shinichi Terao, M.D.¹⁾²⁾⁵⁾

¹⁾Department of Neurology, Kasugai City Hospital

²⁾Department of Stroke Center, Kasugai City Hospital

³⁾Department of Neurosurgery, Kasugai City Hospital

⁴⁾Department of Vascular Surgery, Kasugai City Hospital

⁵⁾Present address: Department of Internal Medicine, Mitaki General Hospital

We report three female patients, aged 77, 89, and 92 years, with arterial emboli in their limbs that developed before and after recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) treatment for cerebral infarction. Arterial embolism in one limb developed in two patients before rt-PA treatment and in one during rt-PA treatment at the time of the first medical examination. Thrombectomy was performed in two patients. In all patients, the arterial emboli of the extremities were accompanied by acute cardiogenic cerebral emboli. Patients with cardiogenic cerebral emboli can also develop emboli in the extremities. Particularly, during rt-PA treatment of cerebral infarction, the presence of other possible thromboembolisms, in addition to hemorrhagic complications and changes in neurological symptoms, should be examined.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:223-228)

Key words: cerebral infarction, rt-pa, thrombolysis, cardiogenic embolism, arterial embolism
