

症例報告

COVID-19 蔓延期における発症時刻不明脳梗塞に対する MRI と静注血栓溶解療法：症例報告

鴨川 徳彦¹⁾ 江頭 柊平¹⁾ 田中 寛大^{2)*} 塩澤 真之¹⁾ 井上 学¹⁾²⁾
太田 靖利³⁾ 西井 達矢³⁾ 福田 哲也³⁾ 古賀 政利¹⁾

要旨：COVID-19 蔓延期の発熱のない 81 歳女性。起床時からの失語，右上下肢麻痺で発見から 44 分で搬送された。CT で左中大脳動脈閉塞があり，早期虚血性変化はなかった。MRI を追加し拡散強調像の虚血性変化を fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 像で認めず，最終健康から 1,660 分，発見から 116 分でアルテプラゼを投与した。続いて実施した血管造影では左中大脳動脈遠位部に高度狭窄があったが，経管的介入はせずに発見から 164 分で再開通し神経症状も消失した。COVID-19 蔓延期の脳卒中救急では感染管理上，MRI を行わないことが望ましいとされるが，発症時刻不明例での血栓溶解療法の適応決定に MRI は必須で，施設毎の体制整備が重要である。

(臨床神経 2020;60:706-711)

Key words：COVID-19，脳卒中，MRI，血栓溶解療法，発症時刻不明

緒 言

2020 年の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による COVID-19 パンデミックにより，これまでに実践してきた脳卒中診療から，COVID-19 蔓延期に対応した新たなスタンダードに移行することを余儀なくされている¹⁾。2018 年から 2020 年にかけて，静注血栓溶解療法を含む再灌流療法の適応決定スキームにおいて脳画像による脳組織評価の重要性が増しており^{2)~5)}，発症時刻不明の虚血性脳卒中においても，MRI での拡散強調画像 (diffusion-weighted image; DWI) の虚血性変化が fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で明瞭でなければ，アルテプラゼによる静注血栓溶解療法が実施可能である⁶⁾。しかし日本脳卒中学会版 Protected Code Stroke (JSS-PCS, v.1.2, 2020 年 4 月) では COVID-19 確定患者および未判定患者では，発症時刻不明の場合，MRI で発症時刻を推定して静注血栓溶解療法の適応を検討することは必須ではない，と記載されている⁷⁾。我々は，COVID-19 蔓延期において，発症時刻不明の全失語と右上下肢麻痺で搬送された虚血性脳卒中に対して，MRI で静注血栓溶解療法の適応を判定し，良好な機能予後を得た症例を経験した。医療従事者を含む院内感染，ひいては病院機能縮小を防ぎ，なおかつ脳卒中

患者の機能予後を悪化させないためにはどうすればよいのか，検討する。

症 例

症例：81 歳，女性，左利き

主訴：失語，右上下肢脱力

既往歴：脂質異常症 (内服薬なし)。

生活歴：喫煙なし，飲酒は焼酎水割り 1 杯/日，独居で日常生活動作は自立。

家族歴：母に脳卒中，父に胃がん。

現病歴：2020 年 4 月某日午前 8 時 40 分，隣に住んでいる長男が訪問したところ，台所で倒れていた。開眼はしていたが会話が通じず，右上下肢の脱力があった。9 時 24 分に当院へ搬送された。前日 17 時に家族と会話した際はいつも通りで，悪寒や頭痛，発熱の訴えはなかった。

来院時現症：身長 150.0 cm，体重 41.5 kg，体温 36.8°C，血圧 193/128 mmHg，脈拍 61 回/分 (整)，SpO₂ 98% (室内気)。呼吸音は清で副雑音は聴取せず，その他の一般身体所見に特記所見はなかった。意識レベルは Glasgow Coma Scale E4V3M5 で，開閉眼，離握手の従命はできなかった。名前は答えられ

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター [〒 564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6 番 1 号]

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科

²⁾ 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科

³⁾ 国立循環器病研究センター放射線部

(Received May 20, 2020; Accepted July 29, 2020; Published online in J-STAGE on September 5, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001481

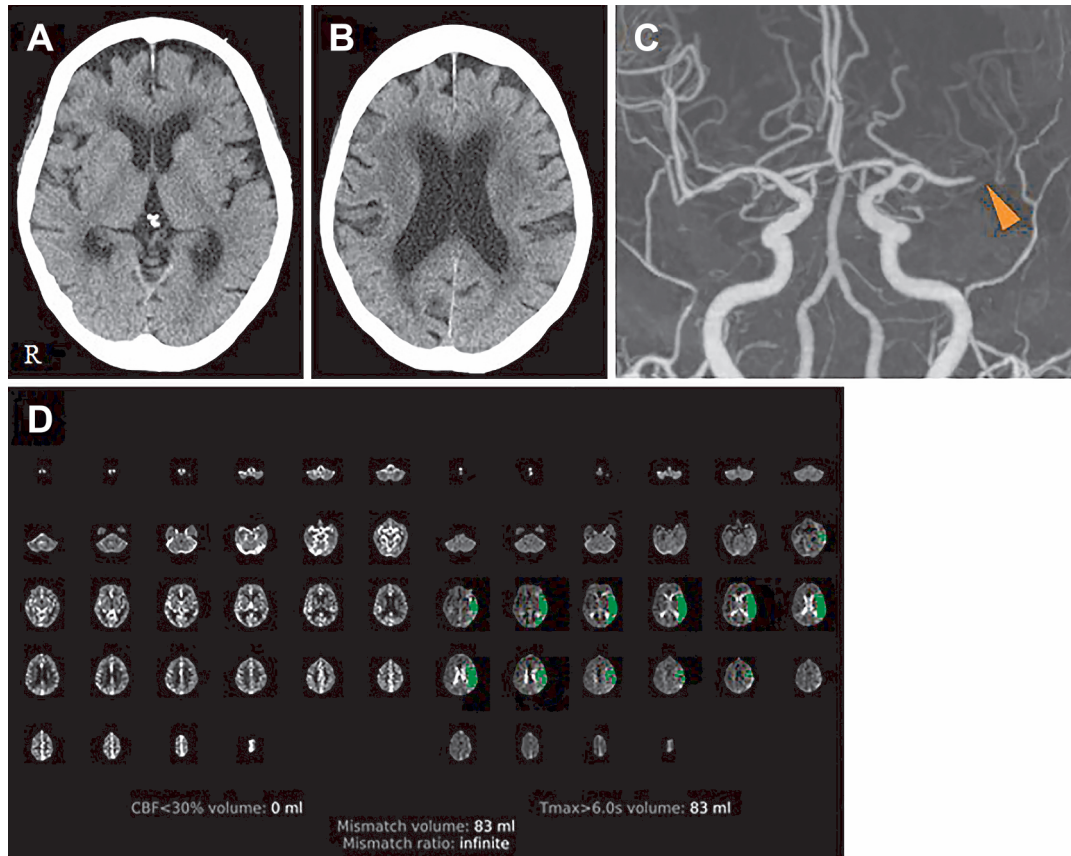


Fig. 1 Head CT findings on emergent arrival.

A, B) No early ischemic changes are shown in non-contrast CT. C) CT angiography showing an occlusion of the distal end of the horizontal portion of the left middle cerebral artery (arrowhead). D) Perfusion imaging analyzed by automated software (RAPID, iSchemaView, Menlo Park, CA). The ischemic core volume (relative reduction on cerebral blood flow <30%) was 0 ml, whereas the penumbral tissue volume (time-to-peak concentration more than 6 seconds) was 83 ml.

たが、その他の質問に対しても名前を答えるのみであった。物品呼称、復唱はできなかった。右上肢は挙上できたがすぐに下垂し、右下肢は挙上できなかったが膝立は可能であった。右上下肢の疼痛刺激への反応は対側と比較し不良であった。NIH Stroke Scale スコアは 14 であった。

検査所見：白血球 13,840/ μ l、ヘモグロビン 13.8 g/dl、血小板 $27.4 \times 10^4/\mu$ l、CRP 0.47 mg/dl、クレアチニン 0.72 mg/dl、BNP 67.3 pg/ml、LDL コレステロール 186 mg/dl、HbA1c 5.7%、D-ダイマー 2.1 μ g/ml。胸部単純 X 線像で異常影はなかった。単純 CT で脳実質に早期虚血性変化はなく (Fig. 1A, B)、CT 血管造影で左中大脳動脈 M1 遠位の閉塞を認めた (Fig. 1C)。CT 灌流画像では虚血性コア 0 ml、灌流異常 83 ml であった (Fig. 1D)。

経過：失語のため本人から病歴が聴取できず、COVID-19 未判定例として対応した。発症時刻不明の虚血性脳卒中であり、虚血性コア/灌流異常ミスマッチを有していた。頭部 CT の読影時点で発見から 81 分であり、MRI での発症時刻推定に基づく静注血栓溶解療法の適応可能性があった。MRI では、DWI で左分水嶺領域に apparent diffusion coefficient の低

下を伴う点状の高信号域が散在していた一方で、FLAIR 画像で虚血性変化を認めず、DWI/FLAIR ミスマッチの存在を確認できた (Fig. 2A~D)。最終健常確認から 1,660 分、発見から 116 分、来院から 72 分でアルテプラゼ 0.6 mg/kg の投与を開始した。院内マニュアルに沿った感染防御下で実施した脳血管造影では、左中大脳動脈 M1 遠位部の高度狭窄を認め、遠位側の血流が遅延していた (Fig. 3A~C)。バルーン血管形成術の適応を考慮し、アスピリン 162 mg とクロピドグレル 300 mg を投与した。しかし徐々に狭窄が解除され、経管的介入を行わずに発見から 164 分の血管造影で有効再開通を認めた。遠位側の血流遅延が改善し、modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2c の順行性再灌流が得られた (Fig. 3D~F)。神経症候は徐々に消失し、入院翌日に NIH Stroke Scale スコアが 0 となった。急性期抗血栓療法としてアスピリンとクロピドグレルによる抗血小板療法を継続した。鼻咽頭ぬぐい液による SARS-CoV-2 の PCR 検査は陰性であった。入院翌日の MRI では、DWI で左側頭葉と前頭葉に新たな点状高信号病変を認めたのみであった (Fig. 4A, B)。MRA では左中大脳動脈 M1 終末部に狭窄が残存していた (Fig. 4C)。T₂*強調

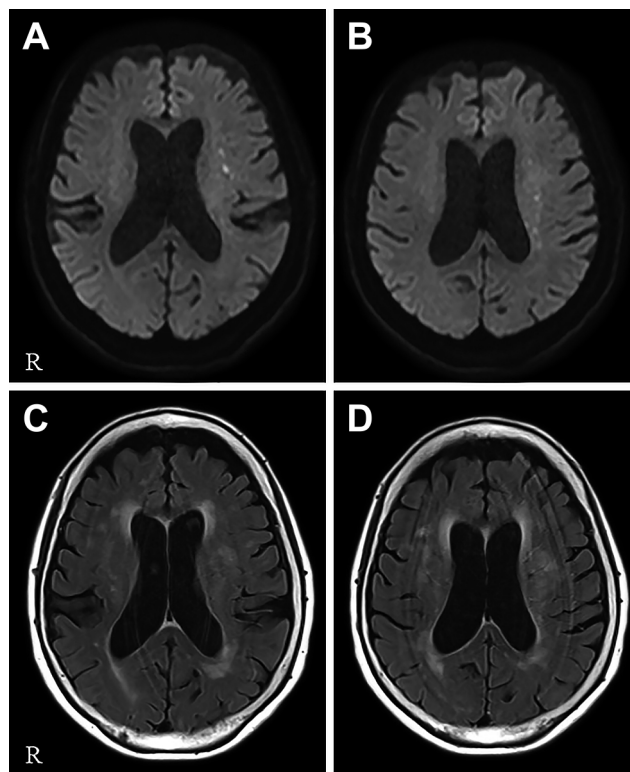


Fig. 2 Head MRI findings on hospital arrival.

A, B) Diffusion-weighted images (DWI) showing scattered hyperintense small lesions in the left middle cerebral artery territory. C, D) In the fluid-attenuated inversion recovery images, no hyperintense lesions corresponding to the DWI lesions are shown.

画像で右小脳半球に異所性脳出血を認めたが、無症候性であり、頭部 CT での経過観察で血腫の拡大はなかった (Fig. 4D, E)。心電図モニタリングおよびホルター心電図で心房細動は検出されず、経胸壁心エコーで心機能低下、左房径拡大はなかった。入院 13 日目の脳血管造影で左中大脳動脈 M1 終末部に WASID 34% の狭窄があり、アテローム血栓性脳梗塞と診断した (Fig. 4F)。入院 19 日目にクロピドグレルを終了した。廃用性の筋力低下に対するリハビリテーションのため、入院 21 日目に modified Rankin Scale スコア 2 で転院した。

考 察

本例は失語のため本人から病歴聴取ができず、頭痛や胸痛、味覚・嗅覚異常の有無も不明であり、COVID-19 未判定例として対応する必要があった。当院においても COVID-19 未判定例の脳卒中救急対応では、JSS-PCS に準じて MRI よりも CT を優先しており⁷⁾、本例でまず撮像した CT 灌流画像は虚血性コア/灌流異常ミスマッチを示した。しかし発症時刻不明の虚血性脳卒中に対して血栓溶解療法を実施する場合は適切な MRI での評価が必須であり⁶⁾、追加で実施した MRI で DWI/FLAIR ミスマッチを確認でき、アルテプラゼを投与した。有効再灌流が得られ、神経症候も消失した。

JSS-PCS において、COVID-19 蔓延期の脳卒中画像診断は原則、単純 CT を選択し、脳血管評価の必要性が大きい場合には CTA を選択すると記載されている⁷⁾。COVID-19 未判定例あるいは確定例について、American College of Radiology は MRI の使用は必須の場合を除いて最小限にし、他の診断機器での代用などを推奨している⁸⁾。普段着用しない個人用防護具の着用下で金属物を誤って持ち込みかねない点、MRI 室が換気性に劣る点、検査時間が比較的長い点、さらに CT のみでの急性期治療判断がもともと MRI と同等に推奨されている点などが MRI を避ける勧告の根拠と推察されるが、感染防御における MRI 使用の是非を判断する根拠となるデータは報告されていない。当院ではこれまで、主に MRI を用いて脳卒中患者の急性期治療方針を決めてきた。限られた時間でのリスクベネフィット評価が求められる脳卒中救急において、MRI から CT を中心とした診療への急激な変化は、診療チームの判断の精度を低下させる可能性がある。JSS-PCS では COVID-19 蔓延期の脳卒中救急における画像診断機器の選択を、各施設の感染管理基準によって判断してもよい、と記載されている⁷⁾。当院では脳血管部門と放射線部、看護部、感染対策室で協議を行い、搬送の動線や MRI 室のゾーニング、撮像シーケンス、検査中のモニタリング方法、検査後の清拭や換気及びそこに関わる人員と場面毎の感染予防策について

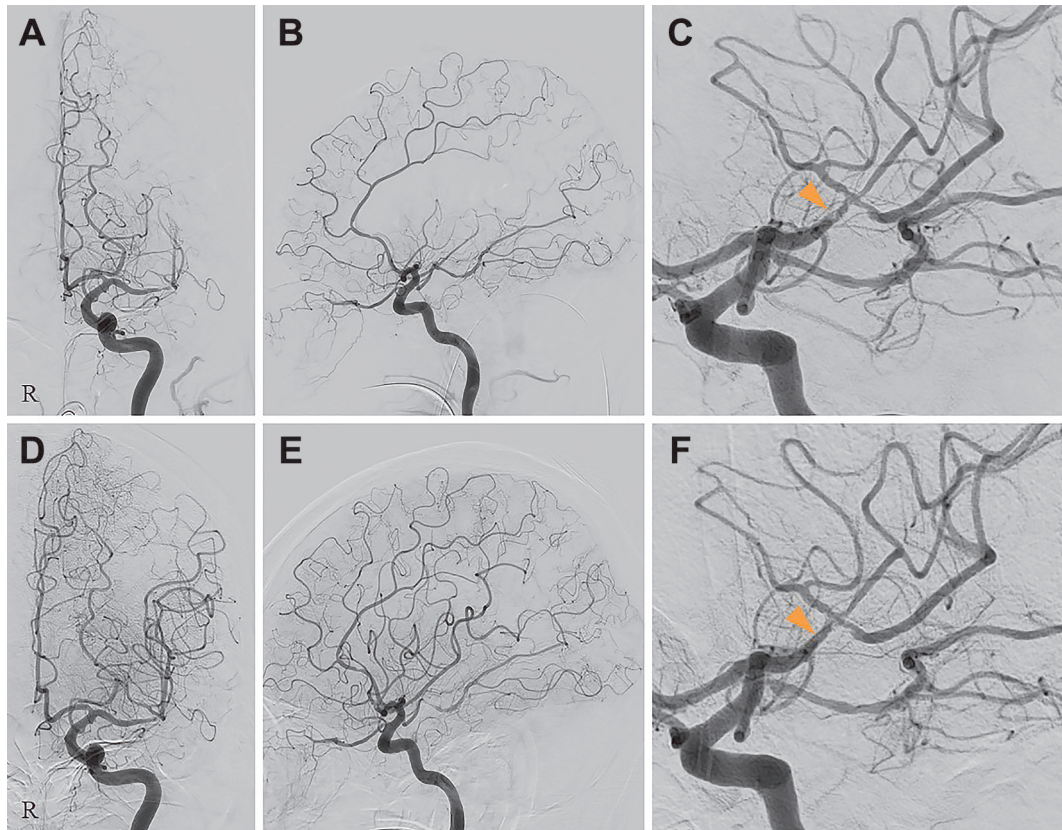


Fig. 3 Digital subtraction angiography.

Left internal carotid angiogram at 142 minutes after the symptom recognition shows severe stenosis of the left middle cerebral artery just proximal to its major trifurcation (arrowhead) with sluggish and inadequate distal flow (A, anteroposterior view; B, lateral view; C, left anterior oblique view). The follow-up angiogram at 164 minutes after the symptom recognition (48 minutes after the start of intravenous thrombolysis) demonstrates an improvement of the stenotic lesion (arrowhead) with restoration of quick and nearly complete antegrade flow (D, anteroposterior view; E, lateral view; F, left anterior oblique view).

プロトコルを作成して各部署で共有し、必要であれば COVID-19 未判定例でも MRI を撮像可能とした。しかし感染防御のための準備が必要となるため、従来よりも撮像までに要する時間が延長し、また予約検査の遅延も大きくなる。そのため撮像の際にはまず放射線部に連絡して検査の必要性について協議し、発症時刻不明脳卒中を中心に必要性の高い症例を対象を限定している。画像検査もまた限りある医療資源である。COVID-19 の蔓延状況、COVID-19 患者の受け入れ状況に加えて、各施設の実情に沿った診療体制を整備することが重要である。

本例の発症時刻は不明であったが、MRI 所見から発症後 4.5 時間以内であることが推定でき、静注血栓溶解療法を実施した。MRI 所見に基づいた発症時刻不明例に対する静注血栓溶解療法は、最新の国内指針でグレード C1 であり、行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない、とされている⁶⁾。同指針の公開時点では、欧州で行われた WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke) 試験の結果が出版されており、起床時発見もしくは発症時刻不明で、かつ DWI/FLAIR ミスマッチが陽性の患者

において、アルテプラゼ群 (0.9 mg/kg) で偽薬群に比べて発症 3 か月後の modified Rankin Scale スコア 0~1 が有意に多かった²⁾。一方、国内承認用量のアルテプラゼ 0.6 mg/kg を用いた THAWS (Thrombolysis for Acute Wake-Up and Unclear-Onset Strokes with Alteplase at 0.6 mg/kg) 試験では、WAKE-UP 試験と同じ基準で登録した患者において血栓溶解療法と通常内科治療の効果に差はなかった⁵⁾。しかしながら極端にコア体積の小さい患者群を除いた事後解析では、国内承認用量での血栓溶解療法における転帰改善が認められた (THAWS 研究者グループ、未公表データ)。頭部灌流画像に基づいた最終健常確認時刻から 16~24 時間の機械的血栓回収術は最新の国内指針でグレード B であり、アルテプラゼをスキップして血栓回収療法を行う選択肢もあったが⁹⁾、本例の左中大脳動脈閉塞の病態はアテローム硬化性プラークに関連した血栓性閉塞と考えられ、機械的血栓回収術を含む経管的介入の効果があまり期待できず¹⁰⁾、アルテプラゼによって迅速な再灌流が得られたことで良好な機能予後に繋がった。

脳卒中に対する静注血栓溶解療法は、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できるが¹¹⁾、本例では CT, MRI の両者を

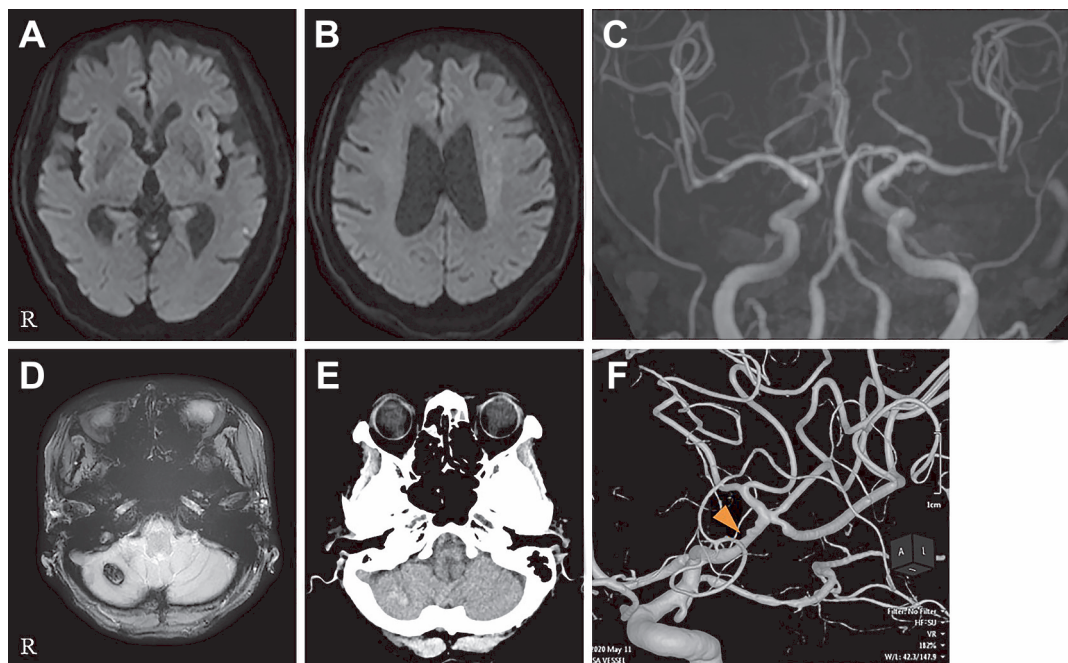


Fig. 4 Follow-up MRI, CT, and digital subtraction angiography.

MRI on second hospitalization day showed two new ischemic lesions in the temporal and frontal lobes on diffusion-weighted imaging (A, B). MRA confirmed recanalization of the left middle cerebral artery (C). T₂*-weighted imaging shows a remote hematoma formation in the right cerebellar hemisphere (D). Non-contrast CT on the same day also demonstrated the presence of hematoma (E). Three-dimensional rotational angiography on day 13 of admission showed a mild stenosis (34% in the WASID criteria) of the left middle cerebral artery (arrowhead).

撮影したため、アルテプラザー開始までに来院から 72 分を要した。検査室の暴露の観点からも、治療適応決定に必須である MRI を当初から撮像するという選択肢もあった。COVID-19 蔓延期においては確実な感染防御が時間との闘いに優先されるが、時間、診療の精度、感染防御の観点から、バランスのとれた protected code stroke を各施設で発展させていく必要がある。そのために脳卒中診療の直接担当科に加えて、院内の幅広い部署で事前に対策を練り、患者診療と職員安全保護の両面で益する最良の診療計画を構築することが肝要と思われる。

謝辞：本論文の作成にあたり学術的助言を賜りました、国立循環器病研究センター脳血管内科の高下純平先生、豊田一則先生、脳神経内科の細木聡先生、吉本武史先生、猪原匡史先生、脳神経外科の太田剛史先生、佐藤徹先生、高橋淳先生、並びに技術的側面からご助言を賜りました放射線部の永井康宏氏に深く感謝致します。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke Advance Publication*, 2020; <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
- 2) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622.
- 3) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
- 4) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
- 5) Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: A randomized controlled trial. *Stroke* 2020;51:1530-1538.
- 6) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 静注血栓溶解療法指針改訂部会. 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針第三版. 脳卒中 2019;41:205-246.
- 7) 日本脳卒中学会 COVID-19 対策プロジェクトチーム. COVID-19 対応脳卒中プロトコル (日本脳卒中学会版 Protected Code Stroke : JSS-PCS) [Internet]. 東京 : 日本脳卒中学会 ; 2020 Feb 24. [cited 2020 May 12]. Available from: https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/jss_pcs_ver1_2.pdf. Japanese.
- 8) ACR Guidance on COVID-19 and MR Use [Internet]. Reston: American college of radiology; 2020 April 8. [cited 2020 May 12]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Radiology-Safety/MR-Safety/COVID-19-and-MR-Use>.
- 9) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会. 経皮経管の脳血栓回収用機器 適正使用指針 第 4 版 [Internet]. 東京 : 三学会合同指針作成委員会 ; 2020 May 12. [cited 2020 Jul 6]. Available from: <http://jsnet.website/contents/%93K%90%B3%8Eg%97p%8Ew%90/%8Co%94%E7%8Co>

%8A%C7%93I%94%5D%8C%8C%90%F0%89%F1%8E%FB
%97p%8B%40%8A%ED%93K%90%B3%8Eg%97p%8Ew%90j
%91%E64%94%C5200331%81i%8D%C5%8FI%81j.pdf.
Japanese.

- 10) Gascou G, Lobotesis K, Machi P, et al. Stent retrievers in acute ischemic stroke: Complications and failures during the

perioperative period. AJNR 2014;35:734-740.

- 11) 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.

Abstract

MRI and intravenous thrombolysis for unclear-onset stroke during the COVID-19 pandemic: a case report

Naruhiko Kamogawa, M.D.¹⁾, Shuhei Egashira, M.D.¹⁾, Kanta Tanaka, M.D.²⁾,
Masayuki Shiozawa, M.D.¹⁾, Manabu Inoue, M.D.¹⁾²⁾, Yasutoshi Ohta, M.D.³⁾,
Tatsuya Nishii, M.D.³⁾, Tetsuya Fukuda, M.D.³⁾ and Masatoshi Koga, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾ Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

³⁾ Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

During the COVID-19 pandemic in 2020, an 81-year-old afebrile woman was transported to our institute at 44 minutes after she was found to have global aphasia and weakness of the right extremities. The onset time was unclear. CT showed an occlusion of the left middle cerebral artery without early ischemic changes. MRI revealed a negative fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pattern, in which several small acute infarcts were seen in diffusion-weighted images with no corresponding hyperintensity lesions on FLAIR. Accordingly, intravenous thrombolysis with alteplase (0.6 mg/kg, the dose approved in Japan) was administered at 1,660 minutes after the last known well and 116 minutes after the symptom recognition. An immediate internal carotid angiogram showed severe stenosis at the distal end of the horizontal portion of the left middle cerebral artery. In the follow-up angiogram at 164 minutes after the symptom recognition, the stenotic lesion almost resolved with the restoration of quick and nearly complete antegrade flow. Her symptoms also resolved promptly. Although the use of MRI is recommended to be minimized in the emergency stroke management during the COVID-19 pandemic, MRI is occasionally mandatory for patient selection, such as cases with unclear onset to perform intravenous thrombolysis. The individualized protected code stroke is essential and must be well considered by each institute for diagnosing patients by selecting appropriate modalities.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:706-711)

Key words: COVID-19, stroke, MRI, intravenous thrombolysis, unclear onset