

症例報告

妊娠18週で遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA) 静注療法を 施行された脳塞栓症の1例

山口 裕子^{1)*} 近藤 孝之¹⁾ 猪原 匡史¹⁾
川又 純¹⁾ 福山 秀直²⁾ 高橋 良輔¹⁾

要旨：36歳妊娠18週女性に遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) 静注療法をおこない母児共に良好な経過をえたので報告する。患者は運動性失語と右不全麻痺を突然発症し約30分後当院に救急搬送された。来院時のNIHSSは6点、頭部MRAで左中大脳動脈分枝の閉塞とMRI拡散強調画像により同血管支配領域の脳梗塞と診断された。発症約2.8時間後rt-PAを経静脈投与され症状はほぼ消失し、独歩で退院した。周産期はヘパリンで抗凝固療法を続け、脳梗塞の再発なく正常満期産を経て母児共に健康である。妊婦へのrt-PA投与は未だ安全性が確立されていないが利益と危険性を考慮のうえ選択肢に加えるべきである。

(臨床神経 2010;50:315-319)

Key words：脳梗塞, 妊娠, rt-PA静注療法

はじめに

脳梗塞急性期治療に対する遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA) 静注療法は、本邦では2005年に承認されているが、その適応は未だ全脳梗塞の約2~3%程度に止まっている¹⁾。妊娠に関連した時期(妊娠中および産褥6週間以内)の脳梗塞の発症頻度は分娩10万件に5~26例と比較的まれであり^{2,3)}、rt-PA静注療法を施行された例は本邦では未だ報告されていない。今回われわれは妊娠中にrt-PA静注療法をおこない、閉塞血管の再開通および症状の改善がえられた症例を経験したので、安全性・有効性の文献的考察をふくめ報告する。

症 例

症例：36歳、女性(妊娠18週の経産婦)、右きき
主訴：言葉がでてこない、顔面をふくんだ右半身の脱力と感覚の鈍さ

既往歴：28歳で稽留流産、34歳で自然流産となった。34歳で橋本病を指摘され、レボチロキシンナトリウム100 μ g/日を内服開始し、甲状腺機能は正常に保たれていた。高血圧、糖

尿病、脂質異常症はない。

家族歴：特記すべきことはない。

生活歴：喫煙歴・飲酒歴はない。

現病歴：2008年9月某日夜、会話中に突然言葉が出なくなったが5分程で自然に回復した。2日後の午前8時30分頃立位で洗い物をしている最中に、突然右手足の脱力感と感覚の鈍さを自覚した。鏡を見ると右の口角が下がっていた。助けを呼ぼうとしたが言葉が出ず、家人により救急要請され午前9時(発症約30分後)に当院に救急搬送された。

入院時現症：一般理学所見：身長158cm。体重51.4kg。血圧136/59mmHg。脈拍74。整。軽度眼瞼結膜に貧血をみとめる他異常はなかった。

神経学的所見：意識清明で診察に十分したがえたが、運動性失語(言語理解良好、単語のみの発語が何とか可能、自発書字や復唱不可)が顕著であり、顔面をふくむ右片麻痺と感覚低下をみとめた。深部腱反射・協調運動に異常はなかった。NIH stroke scale (NIHSS) スコアは6点だった。

入院時検査所見：妊娠にともなう軽度の正球性正色素性貧血(Hb 9.5g/dl)以外は血球数および血液像は正常、肝機能・腎機能・電解質・甲状腺機能など正常で炎症反応もなかった。血液凝固系検査では、PT(INR)は1.06と正常だったが、APTTが23.2秒と短縮しており、Fibrinogen 426mg/dl、D-dimer 1.3 μ g/mlと軽度高値であった。12誘導心電図は正常

*Corresponding author: 京都大学医学部附属病院神経内科〔〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54〕

¹⁾京都大学医学部附属病院神経内科

²⁾京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター
(受付日：2009年12月24日)

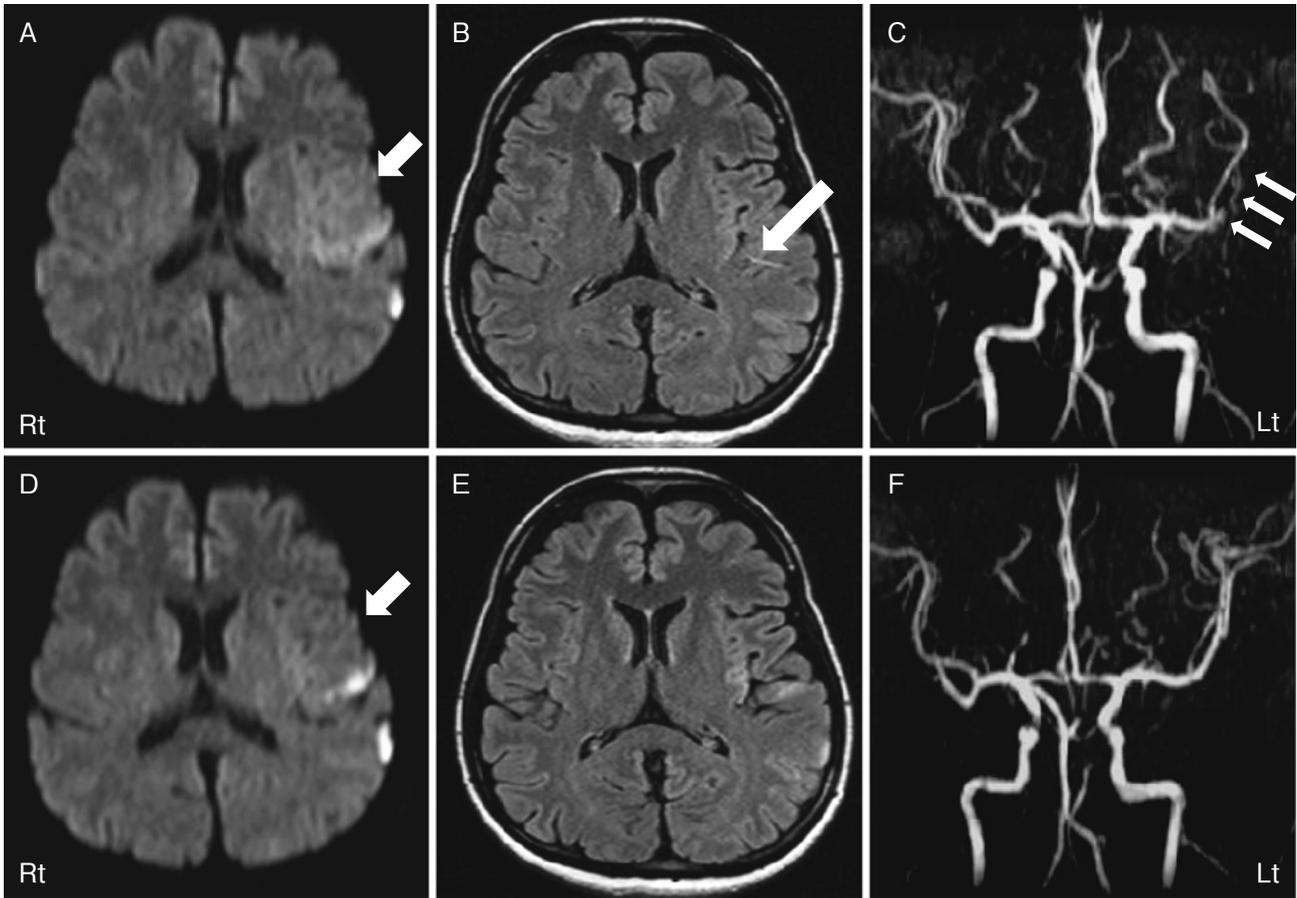


Fig. 1 Brain MRI and MRA (3T) performed at 2 $\frac{1}{2}$ hours (A, B, C) and 3 days (D, E, F) after the onset.

A, D: diffusion-weighted magnetic resonance (DWI) image (TR/TE= 4,100/82,b=1,000)

B, E: fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR/TE=10,000/114)

C, F: MR angiography (TR/TE=35/7)

Key:

A: DWI showed slightly high intensity areas in the left insula and temporal (arrow) .

B: FLAIR showed intraarterial signal of right middle cerebral artery (arrow) .

C: The branch of the right middle cerebral artery was occluded (arrows) .

D: The slightly high intensity areas disappeared (arrow) .

E: The intraarterial signal of the right middle cerebral artery disappeared.

F: The occluded right middle cerebral artery reopened.

で、心電図モニターでも脈不整をみとめなかった。発症約2時間後に施行された頭部CTで、左島回の皮髄境界不明瞭化をみとめ、Alberta stroke program early CT score (ASPECTS)は9点だった。発症約2時間半後に施行された頭部MRIでは、拡散強調画像で左中大脳動脈領域(島回・側頭葉)に高信号域をみとめ(DWI-ASPECTS 9点), FLAIR画像で左中大脳動脈のM2より遠部位にintraarterial signalをみとめた。頭部MRAでは左中大脳動脈分枝閉塞がみられた(Fig. 1)。

入院後経過：皮質領域をふくむ比較的広範な突然発症の脳梗塞であり、脳塞栓症と診断した。診断時の症状は比較的軽度にとどまったが、画像所見を踏まえると左中大脳動脈領域の広範かつ強い症状に進展することが予想されたため、患者・

家族に慎重に説明・同意をえた上で、午前11時43分(発症約2.8時間後) rt-PA 静注療法を開始した。治療開始1時間後に右上肢の麻痺が進行したが(NIHSSスコア7点)、その後症状は徐々に改善し1時間30分後には音読が可能となり、2時間30分後には右上下肢の麻痺が消失、7時間後には失語が消失、11時間後には右顔面の筋力低下が消失した。右上肢の軽度の感覚低下を残すのみとなり、NIHSSスコアは1点となった。

発症3日後の頭部MRIでは拡散強調画像で入院時に淡い高信号を示していた領域は消失しており、頭部MRAでは左中大脳動脈が末梢まで描出され、再開通を確認した(Fig. 1)。入院後の血液凝固系検査で、AT-III 104% (基準値：87～115%)、プロテインC活性 120% (基準値：64～146%)、プロテインS抗原量 81% (基準値：65～135%)、総ホモシチン

4.2nmol/ml(基準値:3.7~13.5nmol/l)といずれも正常で、抗SS-A/B抗体、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン・ β 2グロブリン複合体抗体も陰性であったが、第VIII因子が200%を超え、同妊娠週数の基準値(151 \pm 44%)³⁾より上昇をみとめた。頸部血管超音波検査では総頸動脈の拡張期流速の左右差なく正常血流パターンでプラークや狭窄はなかった。経食道心臓超音波検査では、コントラスト法(microbubble使用)でValsalva負荷の有無にかかわらず右左シャントをみとめず、心腔内および大動脈弓の血栓は可視範囲で検出されなかった。下肢静脈超音波検査でも血栓を指摘できず、塞栓源は特定できなかった。

今後の再発予防を目的として抗凝固療法を検討したが、塞栓源検索で明らかな塞栓源が検出されなかった上、すでに妊娠18週と器官形成期を過ぎていたものの催奇形性を有するワルファリンの胎児への影響を完全に否定できなかったため、アスピリン81mg/日の内服を開始し、第15病日に独歩で退院した。退院時のmRS(modified Rankin Scale)スコアは1だった。

退院後経過:妊娠35週よりアスピリンの内服からヘパリン2万単位/日の皮下注射に変更した。陣痛発来にもないヘパリンを一旦中断し、妊娠39週に正常経陰分娩で健常女児出産に至り、同日よりヘパリンの投与を再開した。ごく軽度の右上肢の感覚低下は残存しているものの、現在(脳梗塞発症15カ月後、分娩後10カ月後)まで母児ともに健康でrt-PA静脈療法にともなう明らかな合併症はみとめていない。母乳栄養の希望があったため、母乳移行性のあるアスピリンやワルファリンを使用せず、現在もヘパリンによる抗凝固療法を継続している。

考 察

本症例では、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙習慣、脳梗塞の家族歴や既往歴といった脳梗塞の危険因子はいずれもみとめず、精査したが塞栓源は同定されなかった。若年発症の脳梗塞であり、中大脳動脈解離の可能性も考えられたが、発症時頭痛など自覚症状もなく、妊娠中のため脳血管撮影や造影剤をもちいた頭部CTA・MRAで精査できていないが、頭部MRA元画像でintimal flapや解離腔はみとめなかった。また発症3日後の頭部MRAでも中大脳動脈解離をうたがわせる経時的变化をみとめず、可能性は低いと考えられた。

妊娠中は来るべき分娩に備え凝固能が亢進することが知られているが、妊娠中の脳梗塞の発症頻度は非妊娠群と変わらない事が報告されており⁵⁾、妊娠単独では脳梗塞の危険因子であると明言できない。家族歴は明らかではないが、2回の流産歴もあることから、何らかの血栓性素因が存在し妊娠により血栓形成が促進されたと推察した。血栓性素因として、凝固制御系因子の欠乏、線溶活性化能の低下、凝固因子の増加など、多くの原因が指摘されている⁶⁾。しかし血液検査では、先天性凝固制御系因子欠乏、後天性血栓性素因、さらにフィブリノゲン異常症や高ホモシス테인血症も否定的であった。

われわれは、同妊娠週数の基準値と比較しても高値を示した第VIII因子に着目し、後天性活性化プロテインC抵抗性(activated protein C:APC resistance)の関与を考えた。APCは第V因子および第VIII因子を分解することで血液凝固を阻害している。先天的な第V因子の変異(主にLeiden変異が知られている)が原因の先天性APC resistanceは以前より報告されていたが、近年、第V因子の変異を持たない後天性APC resistanceの存在が知られるようになった⁶⁾。そのメカニズムは十分に解明されていないが、要因として妊娠後期や経口避妊薬内服のほか第VIII因子上昇が挙げられている⁶⁾。産科領域における深部静脈血栓肺梗塞症例で、同時期の妊婦と比較すると有意にAPC resistanceをみとめたという報告もあり⁷⁾、静脈性血栓症の危険因子として認識されつつある。動脈性脳梗塞の危険因子になるか検討したRey RCら⁸⁾の報告では、動脈性脳梗塞を発症した群と健康人群でAPC resistanceを有する割合を比較したところ有意差はなかったとしている。一方、母児どちらかに第V因子の変異があれば周産期の動脈性脳梗塞のリスクが上昇するという報告もあり⁹⁾APC resistanceが動脈性血栓症の危険因子になるかは議論の残るところであるが、とくに本症例のように妊娠にともない凝固能が亢進しているばあい、関与は否定できない。本症例では脳梗塞発症時のAPC resistanceは測定できていないが、抗凝固療法を終了した後に測定をおこなう予定である。

また妊婦へのrt-PA投与は本邦薬事添付文書上禁忌ではないものの、未だ本邦での報告例はなく、世界的にみても少ない。この背景には安全性や合併症の不安から実際の現場で投与を躊躇うばあいが多いと推察される。

Leohardtら¹²⁾によると、世界的に妊娠中におけるrt-PA投与の報告は28例あり、そのうち脳梗塞もしくは静脈洞血栓症が10例、人工心臓弁血栓症が7例、肺塞栓症が7例、深部静脈血栓症が3例、心筋梗塞が1例となっている。有害事例として、2例の母体死亡と6例の胎児・新生児死亡が報告されているが、母体に関してはいずれもrt-PA投与と死因の直接の関与はなく、胎児2人のみ関与の可能性が示唆されている。出血性合併症は3例報告されているがいずれも致命的なものではなく、合併率としては非妊娠群と著変ない。

われわれがしらべた範囲では妊娠中に発症した動脈性脳梗塞に対してrt-PA静注療法を施行した報告は現在まで8例(Table 1)あり、そのほとんどが弁膜症や先天性凝固制御系因子欠乏を基礎疾患に有し、失語や顔面をふくむ半身麻痺といった症状を呈する中大脳動脈領域の塞栓症であった。rt-PA静注療法により大半の例で再開通がえられ(再開通後部分的に再開塞した報告も1例あった)、神経学的異常所見がほぼ消失していることから、治療をおこなう意義は大きいと考えられた。

妊婦へのrt-PA静注療法の安全性に関しては、rt-PAは高分子量蛋白であるため胎盤を通過せず、ラット・ラビットの投与実験でも胎盤通過性・催奇形性がない事を確認されており¹²⁾、ヒト妊婦投与例でも直接的な合併症の報告はない。ただし、器官形成期にrt-PAを投与されたばあいでは人工妊娠中

Table 1 Case reports on recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy for stroke during pregnancy.

Age at onset	Gestational week	NIHSS	Therapy	Time to treatment (minutes)	Thrombophilic risk factor	Mother complication	Fetal outcome	Report
31	12	(16)	rt-PA, i.v.	170	Protein S deficiency	Hemorrhage of infarct area	good	Cerebrovasc Dis 2002 ¹⁰⁾
28	1	11	rt-PA, i.a.	240	Ovarian hyperstimulation syndrome after IVF	minor hemorrhage of infarct area	good	Neurology 2002 ¹¹⁾
26	23	(12)	rt-PA, i.v.		Antiphospholipid antibodies	Basal ganglia infarction	good	J Thromb Thrombolysis 2006 ¹²⁾
37	12	19	rt-PA, i.v.	180	Mitral valve prolapse	Intrauterine hematoma	Spontaneous abortion	Neurology 2006 ¹³⁾
31	4		rt-PA, i.v.	180	Decreased protein S activity	none	Spontaneous abortion	Neurology 2006 ¹³⁾
29	6	13	rt-PA, i.v.	< 180	Aortic valve prolapse, dissection	Death from arterial dissection	Died	Neurology 2006 ¹³⁾
43	37	25	rt-PA, i.a.	< 360	Antithrombin III, Protein C and S deficiencies	none	good	Neurology 2006 ¹³⁾
33	13	13	rt-PA, i.v.		Mitral valve prolapse	none	good	Stroke 2006 ¹⁴⁾
36	18	6	rt-PA, i.v.	150	APC resistance?	none	good	Present case

IVF, in vitro fertilization; APC, activated protein C; i.v., intravenous; i.a., intra-arterial.

絶が選択される例もあり，投与時期に関してはより慎重な議論が必要と思われる。

以上を踏まえ，妊婦へのrt-PA投与は未だ安全性が確立されていないが利益と危険性を考慮の上選択肢に加えるべきであると考えられた。

文 献

- 1) 峰松一夫. rt-PA 血栓溶解薬の使用の現状と今後への展望. 分子脳血管病 2008;7:251-256.
- 2) Bashiri A, Lazer T, Burstein E, et al. Maternal and neonatal outcome following cerebrovascular accidents during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20:241-247.
- 3) Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. Stroke 2000; 31:2948-2951.
- 4) 小林隆夫. 妊娠時の凝固・線溶系. 周産期医学編集委員会, 編. 周産期臨床検査のポイント. 東京: 東京医学社; 2008. p. 54-61.
- 5) Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 1996;335:768-774.
- 6) Remkova A. Diagnostic approach to hypercoagulable states. Bratisl Lek Listy 2006;107:292-295.
- 7) 杉村 基. 妊産婦における深部静脈血栓肺塞栓症—血液凝固系に關する諸因子—. 産科と婦人科 2006;73:293-299.
- 8) Rey RC, de Larrañaga G, Lepera S, et al. Activated protein C resistance in patients with arterial ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2001;10:128-131.
- 9) Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, et al. Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies in Either Mothers or Infants Increase the Risk for Perinatal Arterial Ischemic Stroke. Stroke 2009;40:65-70.
- 10) Dapprich M, Boessenecker W. Fibrinolysis with Alteplase in a Pregnant Woman with Stroke. Cerebrovasc Dis 2002;13:290.
- 11) Elford K, Leader A, Wee R, et al. Stroke in ovarian hyperstimulation syndrome in early pregnancy treated with intra-arterial rt-PA. Neurology 2002;59:1270-1272.
- 12) Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thrombolysis 2006;21:271-276.
- 13) Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, et al. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. Neurology 2006;66:768-770.
- 14) Wiese KM, Talkad A, Mathews M, et al. Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in a Pregnant Woman With Cardioembolic Stroke. Stroke 2006;37:2168-2169.

Abstract**Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in an 18-weeks pregnant woman with embolic stroke**

Yuko Yamaguchi, M.D.¹⁾, Takayuki Kondo, M.D.¹⁾, Masafumi Ihara, M.D.¹⁾,
Jun Kawamata, M.D.¹⁾, Hidenao Fukuyama, M.D.²⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Hospital

²⁾Kyoto University Graduate School of Medicine Human Brain Research Center (HBRC)

We are reporting a 36 year-old woman, gravid 3, para 1, aborta 2, who was 18 weeks pregnant and developed a sudden onset of motor aphasia and hemiparesis on the right side. On the initial visit to our hospital, the NIH stroke scale was 6, and the brain MRI revealed high intensity areas in the left insular cortex and the periventricular white matter with occlusion of the left middle cerebral artery (MCA) branches. We diagnosed her as having cerebral embolism, and treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) with subsequent recanalization of the occluded left MCA branches. Her motor aphasia and hemiparesis disappeared within a few hours of initiating the therapy. She received aspirin for four months and then heparin until delivery to prevent recurrence. She delivered a healthy term infant without any apparent complications. An 18-week pregnancy itself is not considered a risk factor of stroke, and we ruled out the possibilities of dysfibrinogenemia, homocysteinemia, hereditary or acquired deficiencies of protein C, protein S, and antithrombin III deficiencies, and antiphospholipid antibody syndrome. However, her plasma factor VIII level was significantly elevated to more than 200% (reference for 18-week pregnant woman: $151 \pm 44\%$), which may have led to her acquired activated protein C resistance or hypercoagulability. As safety of thrombolytic therapy with rt-PA during pregnancy has not been established, this therapy could be carefully used upon due consideration of risks and benefits for both mother and fetus.

(Clin Neurol 2010;50:315-319)

Key words: cerebral embolism, pregnancy, rt-PA
