

## 脳梗塞を院内発症した新型コロナウイルス感染症患者に 血栓溶解療法を行った1例

多根総合病院 脳神経内科

白石翔一 小玉大地 江並朋美 吉田智子  
柳原武彦

### 要 旨

76歳, 男性. 新型コロナウイルス感染症で入院中. 入院10日目に失語と右片麻痺が突然出現した. 頭部CTで出血性病変がなかったため脳梗塞と診断し, 未発症確認時刻から218分で血栓溶解療法を行った. 症状は経時的に改善し, 深部静脈血栓症を併発したので抗凝固療法を行い, 回復期リハビリテーション病院へ転院した. COVID-19患者に発症した脳梗塞に対する超急性期の治療は, 血栓溶解療法だけでなく, 院内発症の脳梗塞に対する診療体制も整えておく必要がある.

Key words: 院内発症; 血栓溶解療法; COVID-19

### はじめに

2019年12月から全世界に広がった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は, 当院の位置する大阪市でも感染が広がり, 当院も多くのCOVID-19患者を受け入れてきた. COVID-19は肺炎だけでなく, 様々な病態により血液凝固異常をきたすことで脳卒中, 特に脳梗塞を発症することが報告されている. 今回, われわれはCOVID-19で入院中に発症した脳梗塞に対して, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法による血栓溶解療法(intravenous thrombolysis, 以下, IVT)を行った. 本症例はCOVID-19患者に発症した脳梗塞に対する超急性期の治療だけでなく, 院内発症の脳梗塞に対する診療体制を考察する上で示唆に富む症例であったため報告する.

### 症 例

患者: 76歳, 男性.

主訴: 言語障害.

既往歴: 糖尿病.

家族歴: 特記事項なし.

生活歴: 喫煙歴なし. 機会飲酒.

現病歴: X-10日に, 3日前からの発熱と倦怠感のために当院へ救急搬送された. 来院時は体温38.6℃, SpO<sub>2</sub> 97%で, 鼻腔ぬぐい液で新型コロナウイルスのpolymerase chain reaction (PCR) 検査が陽性であったためCOVID-19と診断されて入院となった. 入院2日目から酸素投与が必要になり, 3日目からレムデシビルとデキサメタゾン投与すると, 呼吸状態は経時的に改善した. X日8時10分は無症状, 8時30分に話しにくそうな様子で, 9時20分に右上下肢脱力が出現したため看護師が当直医に報告した. 当直医が診察し, 頭部CTを撮像した後に当科に連絡があり, 11時00分に診察した.

初診時現症: 身長166 cm, 体重60 kg. 体温36.3℃, 血圧106/47 mmHg, 脈拍58回/分・整, 呼吸回数28回/分, SpO<sub>2</sub> 92% (O<sub>2</sub> 4 L/分). 意識状態はJapan Coma Scale I-3. 全失語で, 自発発語はなく, 言語理解もできなかった. 軽度構音障害と右片麻痺があり, 筋力はmanual muscle test (MMT) 2であった. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)



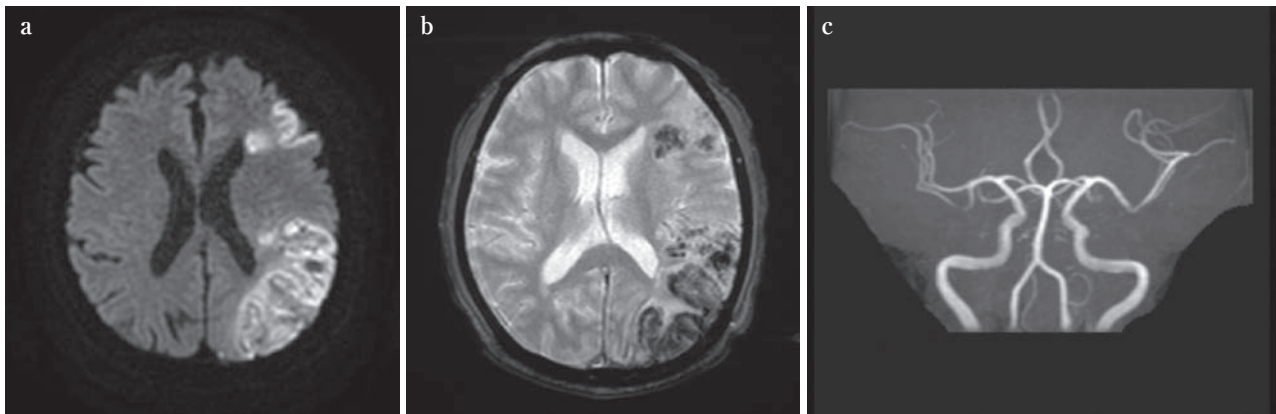


図1 発症翌日の頭部MRI  
a: 拡散強調画像 b: T2\* 強調画像 c: MRA

は11点.

検査所見:血液検査は WBC 8400/ $\mu$ l, CRP 0.66 mg/dl. BS 421 mg/dl, HbA1c 8.1%. T-Cho 123 mg/dl, LDL-C 71 mg/dl, HDL-C 28 mg/dl. 肝機能や腎機能, 電解質は異常なかった. BNP 24.9 pg/ml. PT-INR 1.11, APTT 32.8 秒. Dダイマー 18.6 $\mu$ g/ml, FDP 27.6 $\mu$ g/ml. 頭部CTで出血性病変はなく, 左側頭葉の皮髄境界が不明瞭であったが, 頭頸部CTAでは主幹動脈に閉塞病変や狭窄病変はなかった. 12誘導心電図は洞調律であった.

経過:突然発症の失語と右片麻痺を認め, 頭部CTで出血性病変がなかったため脳梗塞と診断し, 未発症確認時刻から218分でIVTを開始した. 24時間後には発語が見られ, 右上下肢の筋力もMMT 3となった. 翌日のMRIでは左前頭葉と左側頭葉に拡散強調画像で高信号, 内部にT2\*で低信号を認めたため出血性梗塞となり, MRAは再開通していた(図1). 塞栓源検索のための経胸壁心エコーやモニター心電図で有意な所見はなかったが, 下肢静脈エコーでヒラメ静脈に深部静脈血栓があり, ワルファリンカリウムを開始した. 残存した失語と右片麻痺(MMT 4)のために入院57日目に回復期リハビリテーション病院へ転院とした.

## 考 察

COVID-19患者の脳卒中の発症率は1.12%とされ<sup>1)</sup>, 日本からは厚生労働省・日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会が0.4%<sup>2)</sup>と報告している. また, 日本の入院患者628例を対象とした研究では, 血栓塞栓症の発症率は, 一般病棟の2.2%に対して, ICUに入室した重症患者は14.3%と頻度が高く, COVID-19は重症の方が血栓塞栓症を併発しやすいことが報告されている<sup>3)</sup>. また, その発症時期は, COVID-19と脳梗塞

が併発した100例をまとめた報告で, 66例が脳卒中発症をきっかけに病院を受診したときに診断されているのに対して, 34例がCOVID-19診断後の入院中に脳卒中を発症し, その時期の中央値は8～14日であった<sup>1)</sup>. つまり, 本症例のようにCOVID-19で入院中の患者が脳卒中を発症することは珍しいことではない.

発症直後の脳梗塞に対しては, 発症4.5時間以内であればIVTを行うことが脳卒中治療ガイドライン2021で推奨されており, できるだけ早く治療を始めることが重要である<sup>4)</sup>. 2014年に発表された虚血性脳卒中6756例のメタ解析でも, IVT群とプラセボ群を3か月後の予後良好例の割合で比較すると, そのオッズ比は発症3時間以内に治療を始めると1.75(1.35～2.27), 3～4.5時間は1.26(1.05～1.51), 4.5時間以降は1.15(0.95～1.40)で, 発症から治療開始までの時間が短いほど予後が良くなることが示された<sup>5)</sup>. 一方, 重要な合併症は脳出血で, 症候性頭蓋内出血の頻度はIVT群6.8%, プラセボ群1.3%で, オッズ比は5.55(4.01～7.70), 7日以内の致死的な脳内出血はIVT群2.7%, プラセボ群0.4%で, オッズ比は7.14(3.98～12.79)であり, 発症から時間が経過していることなどが症候性頭蓋内出血と関連しており<sup>5)</sup>, 合併症の観点からも治療をできるだけ早く始めることは大切である.

ただ, COVID-19を伴う脳梗塞患者に対するIVTの効果を検討した報告はまだ多くはない. Sasanejadらは, COVID-19患者101例を含む545例の脳卒中患者に対するIVTの効果と出血性合併症の頻度について検証し, COVID-19の併発の有無で有意な差はなかったためIVTは有効であると報告した<sup>6)</sup>. 一方で, IVTや血管内治療を行っても, 主幹動脈が閉塞していたり, 再開通してもすぐに再開塞したりして予

後は悪いとする報告<sup>7)</sup>やIVTを行った4例中3例が脳出血を起こして予後不良であったとする報告<sup>8)</sup>もある。そもそもCOVID-19患者に発症した脳梗塞の特徴として重症例が多く、IVTの効果についてはさらなる検証が必要である。

本症例は未発症確認時刻から218分、看護師が当直医に報告してから148分でIVTを行ったが、脳卒中治療ガイドライン2021では、患者が来院してから遅くとも1時間以内にIVTを始めることが勧められている<sup>4)</sup>。院内で発症した脳梗塞症例は、救急搬送されるような院外で発症した症例と比べて、発見が早く、速やかに診断と治療につながりそうであるが、実際はむしろ治療を始めるまでに時間がかかるという報告<sup>9)</sup>の方が多い。救急外来を経由する場合は、対応する医師や看護師などが脳卒中に慣れており、検査室への動線や薬などの物品を含めた診療体制も事前に整備しているので迅速に治療を始めることができる。一方で、院内発症の場合は、担当診療科が内科系、外科系から救急診療科や精神科まで多岐にわたり<sup>10)</sup>、第一発見者になりやすい看護師や看護助手が神経診察に慣れていない場合は、脳卒中症状を見落としてしまうことがある。また、発見者から報告を受けた担当医師は、CTなどの画像検査で診断をつけてから脳卒中医に連絡することも多く、発見者が医師であることは治療開始が遅れる因子であったという報告もある<sup>10)</sup>。COVID-19患者であることの影響は、COVID-19に対応できる体制で脳卒中診療を行うと、以前と比較して、病院到着から画像検査までの時間や治療までの時間が有意に長くなったことが報告されている<sup>11)</sup>。院内発症においてもpersonal protective equipment (PPE)で対応したり、感染防御を考慮しながら検査室までの動線を確保したり、通常とは違う対応が要求されるため、より時間がかかることは想像に難くない。

これらの対策として、病院職員に脳卒中に関する研修を行ったり、第一発見者が直接脳卒中医に連絡する方法を構築したりしている病院もあるが、有効な解決策にはなりにくい<sup>12)</sup>。様々な取り組みは必要であるが、脳卒中医に早く連絡する方法を考えた場合、ある条件下で直ちに専門の医師に連絡が入る院内体制の例としては、心肺停止を発見した際のCPAコールや、最近導入する病院が増えているrapid response system (RSS)などがある。RSSとは、迅速な対応を要するバイタルサインの重大な増悪を含む急激な病態変化を覚知して対応するシステム<sup>13)</sup>で、例えばショックバイタルになった患者を発見したときに直ちに担当チームに連絡して対応する体制である。その

RSSの起動基準に片麻痺などの脳卒中を示唆する条件を組み込んで運用している病院もある<sup>12)</sup>。RSSがまだ十分普及していない当院では、CTオーダーに脳卒中を示唆する記載があった場合は放射線技師から脳卒中医に直接連絡する運用を開始した。全ての院内発症の脳梗塞を対象とすることはできないが、IVTや血管内治療などの時間との勝負となる脳梗塞症例の多くは対応できるのではないかと考えている。今後も症例を積み重ねて、院内の脳卒中の診療体制を整える必要がある。

## 結 語

COVID-19で入院中に脳梗塞を発症し、IVTを行った症例を経験した。COVID-19に対するIVTの適応は慎重に判断する必要があり、また、その効果をより大きくするためには院内発症の脳梗塞に対する診療体制を整備する必要がある。

## 文 献

- 1) 和田邦泰, 橋本洋一郎, 中島 誠, 他: COVID-19流行と脳卒中. 臨神経, 60 (12): 822-839, 2020
- 2) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, et al: COVID-19-related thrombosis in Japan: final report of a questionnaire-based survey in 2020. J Atheroscler Thromb, 28 (4): 406-416, 2021
- 3) Fujiwara S, Nakajima M, Kaszynski RH, et al: Prevalence of thromboembolic events and status of prophylactic anticoagulant therapy in hospitalized patients with COVID-19 in Japan. J Infect Chemother, 27 (6): 869-875, 2021
- 4) 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2021, 協和企画, 東京, 57, 2021
- 5) 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 ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. Lancet, 384 (9958): 1929-1935, 2014
- 6) Sasanejad P, Hezarkhani LA, Arsang-Jang S, et al: Safety and outcomes of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke patients with COVID-19: CASCADE Initiative. J Stroke Cerebrovasc Dis, 30 (12): 106121, 2021
- 7) Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, et al:

- COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol*, 28 (11) : 3826-3836, 2021
- 8) Sangalli D, Polonia V, Colombo D, et al : A single-centre experience of intravenous thrombolysis for stroke in COVID-19 patients. *Neurol Sci*, 41 (9) : 2325-2329, 2020
- 9) Cumber E : In-hospital ischemic stroke. *Neurohospitalist*, 5 (3) : 173-181, 2015
- 10) 鈴木 祐, 秋山久尚, 星野 俊, 他 : 院内発症脳梗塞の診断・治療遅延因子. *脳卒中*, 43 (3) : 206-213, 2021
- 11) Koge J, Shiozawa M, Toyoda K : Acute stroke care in the with-COVID-19 era : Experience at a comprehensive stroke center in Japan. *Front Neurol*, 11 : 611504, 2021
- 12) 尾原信行, 藤原 悟, 幸原信夫, 他 : 院内発症脳卒中への迅速対応 : RRS (院内救急対応システム) の応用. *分子脳血管病*, 18 (1) : 58-60, 2019
- 13) Jones DA, DeVita MA, Bellomo R : Rapid-Response teams. *N Engl J Med*, 365 (2) : 139-146, 2011