◆トピックス◆

脳梗塞急性期における血管内治療

吉村 紳一 *

Endovascular treatment for acute ischemic stroke

Shinichi YOSHIMURA *

◇要旨◇

我が国では2005年に組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) 静注療法が認可され、これまでに5万例以上に治療が行われたと報告されている。しかしその普及とともに、rt-PA 静注療法においては適応外症例と無効例が多いという問題点も明らかとなった。最近、rt-PA 静注療法の適応時間は発症後4.5時間まで延長され、Merci リトリバーとPenumbra システムによる血栓回収療法も可能となっている。しかし、2013年に血管内治療に関する3つのランダム化比較試験が公表され、いずれも血管内治療の有効性に関して否定的な結果であった。一方、最近ではより高い再開通率をもたらすステント型リトリバーが開発された。今後はこのステント型リトリバーをはじめとする次世代型デバイスを用いたランダム化試験により血管内治療の有効性が証明されることが期待されている。

Key words: acute stroke, clot retriever, tissue plasminogen activator, randomized trial

1. 緒言

2005年に組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) 静注療法が認可され、これまでに5万例以上に治療が行われた。しかしその普及とともに、rt-PA 静注療法においては時間的制約による適応外症例と脳主幹動脈閉塞例における無効例が多いことが問題視されはじめている。このため、その救済を目的として血管内治療による血栓回収療法が行われている。

血管内治療の普及を受けて3つのランダム化比較試験が行われたが^{1)・3)}、いずれもその有効性に関して否定的な結果であった。本稿ではこの結果をふまえ、急性期脳梗塞に対する血管内治療の動向について解説する。

2. rt-PA 静注療法の問題点

rt-PA 静注療法における問題点の1つは適応外症例が多いことである。rt-PA 静注療法の従来の適応時間は発症後3時間以内であったため、実際には発症後2時間程度で病院に到着しなければ治療を受けられなかった。また多くの禁忌事項が設定されていたため、時間に間に合っても治療が行えない症例が多く、本治療の適応率は脳梗塞全体の5%に満たないとされてきた。このため適応時間延長のためのランダム化研究 (ECAS III) が行われ、発症後3~4.5時間においてもrt-PA 静注療法が有効であることが示された⁴⁾。本報告を受け、我が国においても発症後4.5時間まで適応が延長された。これにより時間的制約による適応外症例は減少すると考えられるが、大幅な改善は困難との見解も多い。

rt-PA 静注療法のもう1つの問題点は無効例が

*兵庫医科大学脳神経外科学講座〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕

Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine [1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan]

Tel: 0798-45-6455 Fax: 0798-45-6457 e-mail: shinichiyoshimura@hotmail.com

多いことである。特に内頸動脈、脳底動脈、中大脳動脈近位部といった主幹動脈閉塞においては有効性が低く、内頸動脈閉塞では転帰良好率は10～20%台と報告されている。これらは、いずれも閉塞血管が再開通しないことが原因であり^{5) 6)}、閉塞血管径が太い場合には血栓が大型であるか血管の狭窄を伴う場合が多いことによると考えられている。

3. 現行の血栓回収療法

3-1. Merci®リトリーバー

従来はウロキナーゼなどによる局所線溶療法が行われていたが、2010年にMerciリトリーバーが認可されカテーテル治療は新たな時代に入った。その適応は発症8時間以内の脳主幹動脈閉塞症で、rt-PA静注療法の無効・非適応例である。血栓の遠位に本デバイスを誘導し、先端のコイル型ループで栓子を絡めとり、回収する（図

図1 A schematic drawing of Merci retriever

図2 A schematic drawing of Penumbra system

1). 米国での前向き研究 Multi MERCI Trial においては、再開通成功率 (Thrombolysis In Myocardial Infarction : TIMI 2-3) は68%で、90日後の予後良好例 (modified Rankin Scale : mRS 0-2) は36%と報告された⁷⁾。

一方、Merciリトリーバーにおいては出血合併症がやや多いとされている。国内15施設で行われた119例の初期周術期成績においては、画像上のくも膜下出血が21.9%に認められた⁸⁾。症候性のものはわずか2.6%であったが、強い屈曲部への堅いデバイスの使用は控えることが望ましいとされている。また別の研究でも、Merciリトリーバーにより出血を来す要因が解析されており、高血圧、M1遠位閉塞、血管形成術の追加、血管穿孔が独立した予測因子であった⁹⁾。

3-2. Penumbra システム®

2011年に認可された本デバイスは、血栓を吸引することで再開通を得る（図2）。ペナンブラを用いた前向き研究においては、再開通率82% (TIMI 2-3)、予後良好例 (mRS 0-2) 25%という結果が示されており¹⁰⁾、治療前の良好なCT所見と5時間以内の再開通が予後良好因子であったと報告されている¹¹⁾。

本デバイスは血管と適合するサイズを選択することが極めて重要である。目的血管と再灌流カテーテル先端部とのサイズ差が少ないほど、吸引力も高まり末梢塞栓を起こしにくくなるためである。大径の054カテーテルを使用したThe SPEED studyにおいて血栓吸引に要した時間が18分（中央値）と従来のシステムの45分に比べ有意に短く、再開通率 (TIMI 2-3) も92%と高

図3 A schematic drawing of stent retriever (Solitaire)

いと報告されているが¹²⁾，最近ではさらに大口径の MAX シリーズが使用可能となり，治療結果の改善が期待されている．また Penumbra システムにおいては治療直後のくも膜下出血は少ない印象がある．

これらのデバイスを用いた治療によって主幹動脈が再開通し，神経症状が劇的に改善する症例が経験される中で，脳血管内治療の有効性を確認するランダム化比較試験の結果が相次いで発表された．

4. ランダム化比較試験の結果

2013 年，ホノルルで開催された International stroke conference で急性期脳梗塞に対する血管内治療に関する 3 つのランダム化比較試験の結果が公表された．rt-PA 静注療法に対する血管内治療の追加効果を検討する IMS III¹⁾，画像診断を元に血管内治療の有効性を検討した MR RESCUE²⁾，rt-PA 静注療法と血管内治療を比較した SYNTHESIS expansion³⁾ である (表 1)．各試験の結果について解説する．

4-1. IMS-III¹⁾

この試験は rt-PA 静注療法に対する血管内治療の追加効果を検討した多施設共同ランダム化試験である．血管内治療追加群と rt-PA 静注療法単独群を 2 : 1 の割合で割り付け，一次エンドポイントは 90 日後の mRS0-2 に設定された．

本試験は 900 例の登録を予定していたが，656 例の時点で有効性が認められず早期終了となっ

た．一次エンドポイントは有意差なく (血管内治療群 40.8% vs rt-PA 単独群 38.8%)，NIHSS スコアに層別化後のサブグループ解析 (NIHSS スコア 8-19，NIHSS スコア ≥ 20) においても有意差を認めなかった．また，90 日後の死亡率も両群で差がなく (19.1% vs 21.6%， $p=0.52$)，30 時間後の症候性脳内出血にも差は認められなかった (6.2% vs 5.9%， $p=0.83$)．これらの結果から血管内治療の追加による効果は認められなかった．しかし，IMS III は以下の問題点を抱えている．

- 1) 登録された半分以上の症例で，主幹動脈の閉塞を確認していない
- 2) rt-PA 静注から血管内治療まで，平均で 2 時間以上経過している
- 3) 血管内治療の再開通率 (Thrombolysis in Cerebral Infarction : TICI 2b-3) が 40% 前後と低い

以上の結果から，特に再開通率と再開通までの所要時間を短縮することが重要であり，血管内治療は脳主幹動脈閉塞症をターゲットとすべきことが示唆された．また使用されたデバイスもいわゆる第一世代がほとんどを占めていたが，今後はステント型レトリバーが主軸となると考えられる．

一方，IMS III においても，良好な再開通が得られれば予後良好例が増加することは示されている．再開通させること自体は有効であることはほぼ確実で，その目安は TICI 2b 以上と考えられ始めている．

4-2. MR-RESCUE²⁾

MR-RESCUE は発症 8 時間以内の脳主幹動脈

表 1 急性期脳梗塞に対する血管内治療のランダム化比較試験

	IMS III				MR RESCUE				Synthesis Expansion		
	EVT	IV t-PA** only	P value		EVT Penumbra	Standard care Penumbra	P value		EVT	IV t-PA** only	P value
No. of patients	434	222		No. of patients	34	34		No. of patients	181	181	
Favorable outcome (mRS 0-2)	40.8%	38.7%	0.25	Favorable outcome (mRS 0-2)	21.0%	26.0%	0.48	Favorable outcome (mRS 0-1)	30.4%	34.8%	0.37
Mortality	19.1%	21.6%	0.52	Mortality	18.0%	21.0%	0.75	Mortality	14.4%	9.9%	0.22
Symptomatic ICH*	6.2%	5.9%	0.83	Symptomatic ICH*	9.0%	6.0%	0.24	Symptomatic ICH*	6%	6%	0.99

*: ICH, intracranial hemorrhage, ** IV t-PA, intravenous tissue plasminogen activator

閉塞症（前方循環のみ）を、血管内治療群と通常治療群に割り付け、各症例におけるペナンプラ領域を画像的に判断したランダム化試験である。ペナンプラの大きい症例ほど、血管内治療の有効性が高いか否かを検討する目的の試験であり、90日後のmRSを転帰の指標とした。

結果、90日後のmRSの平均値は両群共に3.9と差を認めなかった。またペナンプラ領域の有無に関わらず、血管内治療の有効性は認められなかった。しかしこの試験にも問題点が認められる。

- 1) 発症から血管内治療開始まで平均で6時間以上経過している。
- 2) 血管内治療の再開通率（TICI2b-3）が27%と低い

IMS IIIと違い、本試験では割り付け前に主幹動脈の閉塞がMRAで確認されており、我が国における臨床例に近いプロトコルである。しかし血管内治療開始までに長時間を要しており、また再開通率が低かったため有効性が示されなかったと考えられる。

4-3. SYNTHESIS expansion³⁾

SYNTHESIS expansionは発症4.5時間以内の急性期脳梗塞を血管内治療もしくはrt-PA静注療法へ割り付けたランダム化試験である。一次エンドポイントは3か月後のmRS 0-1と定義された（表1）。

結果、mRS 0-1の転帰良好の割合は両群間で差を認めなかった（血管内治療群30.4% vs rt-PA静注療法群34.8%, $p=0.16$ ）。症候性頭蓋内出血は両群共に6%の頻度でみられた。発症から治療開始までの時間は、血管内治療で3.75時間でありrt-PA静注療法群で2.75時間であり（ $P<0.001$ ）、血管内治療で1時間の遅れを認めた。

SYNTHESISの最大の問題点は、IMS IIIと同様、割り付け前に主幹動脈の閉塞が確認されていない点である。このため血管内治療群181例中、実際に治療を受けたものが165例であり、その内rt-PA動注が施行されたものが109例、機械的血栓除去術を行われたに至ったものは56例であった。つまり1割弱が割り付け後に血管内治療を受けておらず、行われた手技も3分の2はrt-PAの動注療法であった。

以上のことから、本研究はデザインが未完成であったと言わざるを得ず、動注が主体の血管内治療では予後は改善させられなかったということがメッセージであろう。

これらは2013年のInternational Stroke Conferenceで発表され、New England Journal of Medicineに同時掲載された。しかしいずれの研究もデザインと手技に問題があったため、今後の比較研究の結果が期待される。

5. 今後の展望

5-1. スtent型血栓回収デバイスへの期待： 高再開通率と手技時間短縮

現在、世界的に最も期待されているのはstent型血栓回収デバイスである。これらは閉塞部位に一時的にstentを展開して、そのままstentごと血栓を回収するデバイスである（図3）。すでに米国ではランダム化比較研究が行われ、Merciリトリバーに対して優位性を示すことが確認されている^{13) 14)}。本デバイスは従来よりも高い再開通率が得られ、手技時間の短縮も期待されるため、今後の主流となるだろう。主なデバイスとして、Solitaire™ (ev3) とTrevo™ (Concentric Medical) が挙げられる。

Solitaire™とMerci® (SWIFT試験)¹³⁾ およびTrevo™とMerci®との多施設前向きランダム化比較試験（Trevo 2試験）¹⁴⁾の結果を示す（表2）。

stent型血栓回収デバイスによる再開通率はどちらも高率であり、また手技時間も短縮できるとされている。第2世代と呼ぶにふさわしい、新たな時代の到来を予感させる。わが国においてもこれらのデバイスの迅速な承認が期待される。

6. 考案

rt-PA静注療法の適応拡大と血管内治療の現状を概説した。脳梗塞急性期における血管内治療は、未だエビデンスは確立していないものの、新規デバイスの導入により大幅な進歩が期待されている。近い将来、比較研究で有効性が証明され

表2 新規血栓回収デバイスの治療成績

研究名	Multi MERCI trial (n=164)	Penumbra Pivotal stroke trial (n=125)	SWIFT		Trepo 2	
使用デバイス	Merci	Penumbra	Solitaire (n=58)	Merci (n=55)	Trepo (n=88)	Merci (n=90)
再開通率 (TIMI)	68%	81.6%	89%	67%	92%	77%
手技関連合併症	9.8%	12.8%	14%	16%	15%	23%
症候性頭蓋内出血	9.8%	11.2%	2%	11%	7%	9%
予後良好例 (mRS0-2)	36%	25%	58%*	33%*	40%	22%

* : SWIFT における予後良好例は, mRS0-2, mRS の悪化がないもの (発症前 mRS2 未満の症例), NIHSS 10 点以上の改善例を含む複合エンドポイントである.

** : TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction

ば, 急性期脳梗塞の中心的な治療となりうる. 我が国においては rt-PA の用量が欧米と違うこともあり, 独自の比較研究が期待される.

Disclosure of Conflict of Interest

Shinichi Yoshimura has received honoraria for lecturing and manuscript from Sanofi-aventis and Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd..

文 献

- 1) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA : Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators : Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* **368** : 893-903, 2013.
- 2) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL : MR RESCUE Investigators : A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* **368** : 914-923, 2013.
- 3) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E : SYNTHESIS Expansion Investigators : Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **368** : 2433-2434, 2013.
- 4) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D : ECASS Investigators : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **359** : 1317-1329, 2008.
- 5) 中川原謙二 : rt-PA 静注療法の臨床的転帰に及ぼす患者背景因子の影響 脳卒中 **30** : 782-785, 2008.
- 6) Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T : Japan Alteplase Clinical Trial II Group : Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients : exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* **41** : 2828-2833, 2010.
- 7) Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP : Multi MERCI Investigators : Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke : final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* **39** : 1205-1212, 2008.
- 8) 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, 長畑守雄, 大田慎三, 中原一郎, 木村和美, 吉村紳一, 江面正幸, 山崎信吾, 松本康史, 西野和彦, 豊田真吾, 山崎弘幸, 恩田敏之, 山上宏, 今村博 : MERCI リトリバーを用いた急性脳動脈再開通療法—我が国における初期周術期成績— *JNET* **5** : 23-31, 2011.
- 9) Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, Saver JL, Starkman S, Vespa PM, Gonzalez NR, Tateshima S, Jahan R, Feng L, Miller C, Ali LK, Ovbiagele B, Kim D, Duckwiler GR, Viñuela F : UCLA Endovascular Stroke Therapy Investigators : Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke* **41** : 2775-2781, 2010.
- 10) Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators : The penumbra pivotal stroke trial : safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* **40** : 2761-2768, 2009.
- 11) Goyal M, Menon BK, Coutts SB, Hill MD, Demchuk AM : Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, Calgary Stroke Program, and the Seaman MR Research Center : Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes. *Stroke* **42** : 93-97, 2011.
- 12) Frei D, Gerber J, Turk A, McPherson M, Heck D, Hui F, Joseph G, Jahan R, Miskolczi L, Carpenter J, Grobelny T, Goddard J, Turner RD, Huddle D, Bellon R, Chaudry I : The SPEED study : initial clinical evaluation of the Penumbra novel 054 Reperfusion Catheter. *J Neurointerv Surg* **5** Suppl 1 : i74-76, 2013.
- 13) Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO : SWIFT Trialists : Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT) : a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* **380** : 1241-1249, 2012.
- 14) Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS : TREVO 2 Trialists : Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2) : a randomised trial. *Lancet* **380** : 1231-1240, 2012.

Endovascular treatment for acute ischemic stroke

Shinichi YOSHIMURA*

Key words: acute stroke, clot retriever, tissue plasminogen activator, randomized trial

Abstract

Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) was approved in 2005 in Japan, and it had a significant impact on acute stroke therapy. More than 50,000 patients were treated so far, but low adaptation rate of IV rt-PA was regarded as problem. Merci retriever and Penumbra system were approved in 2010 and 2011, respectively, and gradually spreading in Japan. However, the results of 3 randomized controlled trials were all negative in terms of superiority or non-inferiority of endovascular treatment compared to IV rt-PA or standard care. Next generation devices such as stent-like retrievers were shown to have better effect in clinical outcome compared to Merci retriever. It is expected that the efficacy of endovascular treatment will be confirmed by randomized controlled trials in the near future.