原 著

高齢者の脳主幹動脈閉塞症に対する血管内再開通療法

佐藤允之¹⁾ 天野達雄¹⁾ 早川幹人²⁾ 松丸祐司¹⁾

Acute revascularization by endovascular therapy for stroke in the very elderly

Masayuki SATOU¹⁾ Tatsuo AMANO¹⁾ Mikihito HAYAKAWA²⁾ Yuuzi MATSUMARU¹⁾¹⁾Department of Neuroendovascular Therapy, Toranomon Hospital²⁾Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

● Abstract ●

Objective: We retrospectively analyzed the efficacy of interventional revascularization therapy in very elderly patients with acute stroke.

Methods: Patients undergoing acute revascularization therapy between July 2010 and January 2013 in our hospital were retrospectively analyzed. Age, sex, infarcted side, risk factors for ischemic stroke, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Alberta Stroke Program Early CT score-diffusion weighted imaging (ASPECTS-DWI) score, types of infarction, occlusion with or without intravenous administration of tissue-type plasminogen activator (IV-tPA), devices used, time course, effectiveness of revascularization (Thrombolysis in Cerebral Infarction; TICI 2a or more than TICI 2b), complications, and functional outcome were compared among elderly (>75 years/old; y/o) and non-elderly (≤75 y/o) patients.

Results: Combination therapy with IV-tPA was performed for 21 (46%) patients. The median NIHSS score upon arrival at the hospital was 18 and the median ASPECTS-DWI score before treatment was 7. There was no difference in the puncture to revascularization time between the two groups. We achieved an effective revascularization for 30 patients (9 elderly, 21 non-elderly). Other than age, there was no significant difference in any of the patient characteristics between the two groups. Major complications were symptomatic cerebral hemorrhage in 1 patient of the non-elderly group and asymptomatic subarachnoid hemorrhage in 5 elderly and 9 non-elderly patients. Good functional recovery (modified Rankin Scale; mRS ≤3) at discharge was seen in 7 elderly (47%) and 13 (42%) non-elderly patients. There was no significant difference in the rate of 0-3 mRS at hospital discharge. After 90 days, 4 elderly (26%) and 3 (10%) non-elderly patients had died. The recanalization rate was equivalent between the non-elderly and elderly.

Conclusions: Acute revascularization by endovascular therapy has the potential to improve functional prognosis in the very elderly following stroke events.

● Key words ●

acute ischemic stroke, endovascular revascularization therapy, elderly people

1) 虎の門病院 脳神経血管内治療科

2) 国立循環器病研究センター 脳血管内科

<連絡先: 佐藤允之 〒105-8470 東京都港区虎の門 2-2-2 E-mail: marchin16@yahoo.co.jp >

(Received December 3, 2013 : Accepted May 12, 2014)

doi: 10.5797/jnet.or.13047

緒 言

2010年7月からMerci Retrieval system (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA)が導入され、急性期脳梗塞に対する血管内再開通療法が本格的に施行されるようになった。今回、我々は高齢者に対する

血管内治療による急性期血行再建の有効性と問題点を検討した。

当院の急性期再開通療法の適応

発症4.5時間以内の急性期脳梗塞に関しては、アルテプラザー(tPA)静注療法を禁忌事項がなければ行

う。tPA 投与 1 時間後に症状の改善がなく、脳主幹動脈に再開通が得られていないと判断する場合には脳血管造影を行い、さらに主幹動脈閉塞を認める場合には、引き続き血管内治療を検討する。血管内再開通療法の適応は、clinical-diffusion mismatch があるものとする。Clinical-diffusion mismatch は Alberta Stroke Program Early CT score-diffusion weighted imaging (ASPECTS-DWI) 5 点以上かつ National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 8 点以上の症例と定義している。ただし、NIHSS 7 点以下でも、脳主幹動脈閉塞症があり、高次脳機能障害、症状の進行や動揺がある場合には適応としている。急性期血行再建は、原則として 8 時間以内の症例に適応することとされているが、当院では 8 時間を経過した症例でも clinical-diffusion mismatch があれば適応と考え、時間経過は制限していない。また、年齢制限も設けていない。

対象と方法

2010 年 7 月から 2013 年 1 月までの期間に、当科で治療を行った急性期脳主幹動脈閉塞症による脳梗塞において、8 時間以内に血管内再開通療法を開始した 46 人について、高齢者群 (75 歳以上) と非高齢者群 (75 歳未満) に分けて後方視的に比較検討を行った。検討項目は、背景因子として性別、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒、脳梗塞・脳出血の既往、心筋梗塞の既往、悪性腫瘍、発症前内服状況 (抗凝固薬・抗血小板剤)、病側 (左側)、来院時 NIHSS score、治療前 ASPECTS-DWI、脳梗塞病型 (心原性塞栓性・アテローム血栓性、その他)、閉塞血管 (内頸動脈、中大脳動脈 M1 部、中大脳動脈 M2 部、椎骨動脈-脳底動脈系)、治療方法として Merci Retrieval system, Penumbra system (Penumbra, Alameda, CA, USA) の使用頻度、tPA 静注療法併用の有無、デバイス使用数 (単独または複数)、時間経過として発症から再開通 (または手技終了) まで、穿刺から再開通 (または手技終了) まで、有効再開通 (Thrombolysis in Cerebral Infarction; TICI 2a 以上または TICI 2b 以上)¹⁾、合併症 (症候性出血、無症候性くも膜下出血) の有無、退院時 modified Rankin Scale (mRS) で mRS 0~2 または mRS 0~3、90 日後の mRS 6 (死亡) について検討した。統計学的検討には、SPSS ver.19 (IBM, Armonk, NY, USA) を用いて行った。連続変数については t 検

定を行い、カテゴリ変数に関してはカイ 2 乗検定を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありと定義した。

結 果

背景因子、危険因子、来院時評価、病型、閉塞血管を Table 1 に示す。高齢者群は 15 人 (平均年齢 80.9 ± 3.8 歳)、非高齢者群は 31 人 (平均年齢 61.6 ± 10.7 歳) であった。左側病変は非高齢者で有意に多かった (40% vs 77% , $P < 0.05$)。その他の背景因子については、群間に差異を認めなかった。来院時 NIHSS score の中央値は全体で 18 点、治療前 ASPECTS-DWI score の中央値は全体では 7 点で、群間に差異を認めなかった。病型と閉塞血管に関しても、群間に差異を認めなかった。

治療内容 (方法、時間経過、有効再開通)、合併症、機能予後について Table 2 に示す。治療方法は、tPA 静注療法併用は高齢者群 7 人 (47%) で非高齢者群 14 人 (45%) とほぼ同じ割合であった。使用機材に関しては、全体では Merci Retrieval system 23 人 (50%)、Penumbra system は 24 人 (52%) であり、群間で差異を認めなかった。デバイスは単独使用が 25 人 (54%) と複数使用が 22 人 (48%) であった。時間経過に関しては、発症から再開通 (手技終了) までの平均所要時間は、全体で 348 ± 101 分、高齢者群では 336 ± 110 分、非高齢者群では 354 ± 97 分であり群間に差異を認めなかった。また、穿刺から再開通 (手技終了) までの時間は全体で平均 118 ± 58 分、高齢者群では 120 ± 50 分、非高齢者群では 117 ± 62 分であり、群間で差異を認めなかった。有効再開通は TICI 2a 以上は高齢者群で 13 人 (87%)、非高齢者群で 26 人 (84%) であり、TICI 2b 以上は高齢者群 9 人 (60%)、非高齢者群 21 人 (68%) に認め、ほぼ同等の再開通率であった。出血性合併症に関しては、症候性出血を非高齢者群の 1 人 (3%) のみに認めた。無症候性のくも膜下出血は全体で 14 人 (30%) に認め、高齢者群では 5 人 (33%)、非高齢者群 9 人 (29%) と群間に差異を認めなかった。機能予後として退院時 mRS は、mRS 0~2 では全体で 13 人 (28%)、高齢者群 3 人 (20%)、非高齢者群 10 人 (32%) であり、mRS 0~3 では全体で 20 人 (43%)、高齢者群 7 人 (47%)、非高齢者群 13 人 (42%) とそれぞれ群間に差異は認めなかった。有効再開通後における退院時機能予後について、TICI 2b 以上の有効再開通が得られても、高齢

Table 1 Characteristics of patients undergoing acute recanalization therapy in our hospital

	All (n=46)	Elderly (n=15)	Non-elderly (n=31)	p value
Background				
Age	68.0±12.8	80.9±3.8	61.6±10.7	P<0.001
Male (%)	35 (76)	9 (60)	26 (84)	NS
Infarcted side (left) (%)	30 (65)	6 (40)	24 (77)	P<0.05
Risk factor (%)				
Hypertension	25 (54)	6 (40)	19 (61)	NS
Dyslipidemia	6 (13)	1 (7)	5 (16)	NS
Diabetes	6 (13)	2 (13)	4 (13)	NS
Smoking	7 (15)	2 (13)	5 (16)	NS
Drinking alcohol	7 (15)	2 (13)	5 (16)	NS
Old cerebral infarction	7 (15)	2 (13)	5 (16)	NS
Old cerebral hemorrhage	0	0	0	NS
Old cardiac infarction	5 (11)	2 (13)	3 (10)	NS
Malignant tumor	8 (17)	2 (13)	6 (19)	NS
Anti-coagulation drugs	5 (11)	2 (13)	3 (10)	NS
Anti-platelet drugs	11 (24)	2 (13)	9 (29)	NS
Evaluation at hospital alive				
NIHSS score medium (range)	18 (5–37)	17 (8–27)	19 (5–37)	NS
ASPECTS-DWI medium (range)	7 (2–11)	8 (5–10)	7 (2–11)	NS
Type of infarction (%)				
Cardiac embolism	29 (63)	10 (67)	19 (61)	NS
Atherothrombotic	7 (15)	3 (20)	4 (13)	NS
Others	10 (22)	2 (13)	8 (26)	NS
Occluded vessel (%)				
ICA	12 (26)	3 (20)	9 (29)	NS
MCA M1 portion	22 (48)	8 (53)	14 (45)	NS
MCA M2 portion	10 (22)	4 (27)	6 (19)	NS
VA-BA	2 (4)	0	2 (6)	NS

NIHSS; National Institute of Health Stroke Scale, ASPECTS; Alberta Stroke Program Early CT score, DWI; diffusion weighted imaging, ICA; internal carotid artery, MCA; middle cerebral artery, VA-BA; vertebro-basilar, NS; not significant

者群では非高齢者群に比べて mRS 0～2 の割合が低い傾向があった (13% vs 32%, $P=0.17$)。また, mRS 0～2 の割合は TICI 2a の再開通を加えても, 高齢者群で 1 人増加するのみであった。90 日後の mRS 6 (死亡) は全体で 7 人 (15%), 高齢者群 4 人 (26%), 非高齢者群 3 人 (10%) であり, 高齢者群で多い傾向にあったが群間で有意差を認めなかった。死亡原因は, 高齢者群で脳梗塞関連の死亡 1 人, 誤嚥性肺炎が 1 人, 心疾患が 2 人であった。非高齢者では, がん死亡 2 人, 肺塞栓症 1 人であった。

考 察

脳主幹動脈閉塞に対する血管内再開通療法は, 再開通率が高く機能予後を改善するという報告がある

一方^{2,4)}, 最近では否定的な報告も散見される^{5,6)}。また, 高齢者に対する血行再建の成績に関しても, 死亡率が上がり, 良好な成績を得にくいという報告がある⁷⁾。過去の tPA 静注療法における報告でも, 高齢は脳卒中後の機能予後不良と死亡に関する, 単独の関連因子とされている^{8,9)}。

今回の検討では, 再開通率は高齢者群と非高齢者群で全く差異を認めなかった。Merci/Multi Merci のプールデータによる高齢者群 (75 歳以上) の解析と当院の高齢者群の成績を比較すると, 機能予後は mRS 0～2 が 20% (3 カ月後) と 20% (退院時), 死亡率 (90 日後) は 36% と 26% であり, 高齢者に対する血管内再開通療法による治療成績は既報と同等であった^{2,3)}。出血性合併症に関しても, 症候性脳出血

Table 2 Methods, time course, outcome and complications of acute recanalization therapy in our hospital

	All (n=46)	Elderly (n=15)	Non-elderly (n=31)	p value
Treatment (%)				
IV-tPA combined	21 (46)	7 (47)	14 (45)	NS
Merci retrieval system	23 (50)	8 (53)	15 (48)	NS
Penumbra reperfusion system	24 (52)	8 (53)	16 (52)	NS
Single device	25 (54)	11 (67)	14 (45)	NS
Multi devices	22 (48)	5 (33)	17 (55)	NS
Time course minutes ($\pm$ SD)				
Onset-recanalization	348 $\pm$ 101	336 $\pm$ 110	354 $\pm$ 97	NS
Puncture-recanalization	118 $\pm$ 58	120 $\pm$ 50	117 $\pm$ 62	NS
Effective revascularization (%)				
TICI 2a $\leq$	39 (84)	13 (87)	26 (84)	NS
TICI 2b $\leq$	30 (65)	9 (60)	21 (68)	NS
Complication (%)				
Symptomatic hemorrhage	1 (2)	0	1 (3)	NS
A symptomatic SAH	14 (30)	5 (33)	9 (29)	NS
Functional outcome (%)				
mRS 0–2 at hospital discharge	13 (28)	3 (20)	10 (32)	NS
mRS 0–3 at hospital discharge	20 (43)	7 (47)	13 (42)	NS
mRS 6 after 90 days	7 (15)	4 (26)	3 (10)	NS

IV-tPA; intravenous tissue-type plasminogen activator, SD; standard deviation, TICI; Thrombolysis in Cerebral Infarction; SAH; subarachnoid hemorrhage, mRS; modified Rankin Scale, NS; not significant

Fig. 1
Comparison of outcome at discharge in the elderly and non-elderly.

は非高齢者群の1人(2%)のみであり、無症候性のくも膜下出血も両群間で差異がなく、既報と類似する結果であった²⁾。アルテプラゼ静注療法無効例に対する治療が21人(46%)含まれていたが、それにより出血性合併症が増加することは両群ともなかった。

手技に関する時間経過は、両群とも120分前後であり、再開通率が変わらないことを考慮すると、高齢者で再開通が得られにくいわけではなく、かつ手技時間が長くなるわけでもなかった。しかし、高齢者群のなかには、動脈硬化が強くアクセス困難な症

例の割合が高いため、治療前からの動脈硬化リスク評価は治療の難しさを予測する上で重要である。使用しているデバイス数(単独または複数)に関しては、高齢者の場合には、なるべくシンプルに単独デバイスで治療を行い、治療困難な場合には無理せずに撤退を検討する傾向にあると考えられた(45% vs 67%, $P=0.07$)。

退院時機能予後に関して Fig. 1 に示す。高齢者群では非高齢者群に比べて mRS 0~2 の割合が低く、再開通を得たとしても、退院直後の機能改善には貢

献しにくい傾向があった。しかし、退院時 mRS 0～3 を良好な機能改善と考えた場合には、その割合は両群間で同等であり、高齢者でも再開通が得られれば、機能改善が望めることを示唆している(42% vs 47%)。また、有効再開通後における退院時機能予後について、TICI 2b 以上の有効再開通が得られても、高齢者群では非高齢者群に比べて mRS 0～2 の割合が低い傾向があった(13% vs 32%, $P=0.17$)。また、mRS 0～2 の割合は TICI 2a の再開通を加えても、高齢者群で 1 人増加するのみであった。このことは、予後改善を狙うのであれば、高齢者であっても TICI 2b 以上の再開通を目指さなくてはならないことを示唆している。また、死亡率に関しては、有意差は認めないが高齢者群で非高齢者と比較すると若干高い(26% vs 10%, $P=0.13$)。Loh らは Merci/Multi Merci のプールデータのサブ解析のなかで、高齢者群で脳梗塞関連死は多いが、一方で、生存者のみの解析では高齢者も非高齢者も機能予後は同等であるという報告をしている⁷⁾。しかし、当院における高齢者群の死因に関しては、半数以上が脳梗塞関連以外の死因であった。高齢者はもともと多くの基礎疾患を抱えていることにも配慮する必要があると考えられた。

結 論

急性期脳主幹動脈閉塞症に対する血管内再開通療法における高齢者の再開通率は非高齢者と同等である。また退院時 mRS 0～3 の割合にも差異はなかった。高齢者でも血管内再開通療法の適応を慎重に検討し有効再開通が得られれば、機能予後の改善を期

待できる可能性がある。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, et al. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke* 2005; 36: 292–296.
- 2) Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007; 38: 1274–1280.
- 3) 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* 2009; 40: 2761–2768.
- 4) 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, 他. 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* 2011; 5: 23–31.
- 5) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.
- 6) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–913.
- 7) Loh Y, Kim D, Shi ZS, et al. Higher rates of mortality but not morbidity follow intracranial mechanical thrombectomy in the elderly. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1181–1185.
- 8) Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, et al. Thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in Japanese older patients with acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Geriatr Gerontol Int* 2013.
- 9) Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010; 41: 2568–2574.

JNET 8:70–74, 2014

要 旨

【目的】高齢者に対する血管内再開通療法の有効性と問題点を検討した。【方法】2010 年 7 月から 2013 年 1 月までの期間に、当科で急性期脳主幹動脈閉塞症による脳梗塞に対して、8 時間以内に血管内再開通療法を開始した 46 人について、高齢者群(75 歳以上)と非高齢者群(75 歳未満)に分けて後方視的に検討した。【結果】高齢者群は 15 人(平均 80.9 歳)、非高齢者群は 31 人(平均 61.6 歳)であった。来院時 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score の中央値は全体で 18 点、治療前 Alberta Stroke Program Early CT score-diffusion weighted imaging (ASPECTS-DWI) score の中央値は全体では 7 点で、群間に差異を認めなかった。穿刺から再開通(手技終了)までの時間は群間に差異を認めず、再開通率もほぼ同等であった。症候性出血は非高齢者群の 1 人(2%)のみであった。機能予後は、退院時 modified Rankin Scale (mRS) 0～3 に差異は認めなかった。90 日後の mRS 6(死亡)も差異はなかった。【結論】急性期脳主幹動脈閉塞症に対する血管内再開通療法における高齢者の再開通率は非高齢者と同等である。また退院時の機能予後にも差異がなかった。高齢者でも血管内再開通療法の適応を慎重に検討し、有効再開通が得られれば、機能予後の改善を期待できる可能性がある。