急性期脳梗塞における, 治療別に見た急性期血行再建術の成績の比較

竹中 朋文¹⁾ 芝野 克彦¹⁾ 梅垣 昌士¹⁾ 佐々木 学¹⁾ 鶴蘭浩一郎¹⁾ 松本 勝美¹⁾

要旨: 急性期脳梗塞への治療は、血管内治療併用や閉塞血管別の治療方針など未確定な部分が多い。我々は2005年4月～2014年10月の間に急性期脳梗塞にてrt-PA静注療法および血管内治療、あるいはその双方を施行した急性期脳梗塞患者191例に対し、A群(rt-PA静注)、B群(ウロキナーゼ動注)、C群(機械的血栓除去)、D群(failed rt-PA患者に血管内治療を追加)に分別し遡及的に検討した。治療開始までの時間が短いA、D群は予後良好な傾向を認め、内頸動脈閉塞患者ではD群で予後良好、C群では不良傾向を認めた。今回の検討において、最大の予後改善因子は早期再開通と考えた。また、rt-PA静注適応の内頸動脈閉塞患者においても血管内治療併用による予後改善の可能性が示唆された。急性期脳梗塞においては、再開通までの時間を可及的に短縮する必要があると思われる。

Key words: acute ischemia, thrombolysis, tissue plasminogen activator, mechanical thrombectomy

はじめに

急性期脳梗塞に対する血行再建療法は、ECASS III 臨床試験により発症4.5時間までの脳梗塞に対するrt-PA療法の有用性が確認され¹⁾、またSWIFT試験²⁾やTREVO2試験³⁾の結果を受けて、発症8時間以内の急性脳梗塞に対するステント型デバイスが承認され、その治療選択は拡充しつつある。しかし血管内治療の適応やrt-PA非再開通時(failed rt-PA)の対応、あるいは閉塞血管ごとの対応については、いまだ明確な治療指針が確立されていない。今回我々は、2005年～2014年の間に急性期脳梗塞にてrt-PA静注療法およびカテーテルでの急性期血行再建療法、あるいはその双方を施行した急性期脳梗塞において治療成績をretrospectiveに検討し、急性期血行再建療法の有用性と適応について検討した。

対象および方法

2005年4月より2014年10月の間に主幹動脈閉塞に起因する急性期脳梗塞により当院に入院し急性期血行再

建療法を施行した191例において検討した。rt-PAの治療開始時間延長認定前は発症3時間以内、延長後は4.5時間以内において禁忌事項のない場合にrt-PAを0.6 mg/kg静注し(A群)、静注後のMRAもしくは脳血管撮影での所見にて閉塞血管の再開通を認めない場合に限り、追加でカテーテルでの血行再建療法を施行した(bridging therapy, D群)。なお、rt-PA静注非適応群においては、発症6時間以内、あるいはそれ以降でもMRIにてDWI-ASPECTs 5点以上あるいはDWI-ASL間のミスマッチを認める症例を対象にウロキナーゼ動注による血栓溶解療法(B群)あるいは機械的血栓除去(C群)を施行した。なお、rt-PA静注療法認可以前は他の治療法がなく全例B群として登録された。再開通の評価はTICI分類で行い、TICI IIBまたはIIIを再開通群とした⁴⁾。治療成績は入院90日後のmRSにより評価し、予後良好群(mRS0-2)の割合を算出した。また年齢、性別、発症時の平均NIHSS、閉塞血管部位においても比較を行い、MRAあるいは脳血管撮影上TICI2b以上の良好な再開通を認めた症例の割合を算出した。安全性については、症候性頭蓋内出血と入院90日以内の死亡症例において割合を算出した。なお、A、D群では発症～rt-PA静注開始までの時間を初期治療開始時間と定義し、D群のみ発

¹⁾ 医誠会病院脳神経外科
(2015年3月16日受付, 2015年4月22日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10335

症～血管内治療開始(動脈シース挿入)までに要した時間の平均値も算出した。統計学的には、NIHSS、年齢、発症～初期治療開始までの時間においてはt-testを、予後良好群および再開通率には χ^2 検定を用いて、A群を基準として他群(B, C, D群)との比較を行い、 $P<0.05$ で有意と判定した。

結 果

1. 各群の症例選択

各群の結果をTable 1に示す。A群88例が最多であり、B群63例、C群26例、D群15例であった。rt-PA適応群においては、機械的血栓除去デバイスの認可以前はrt-PA静注後の追加治療に対して消極的であったが、2010年のMerci Retriever⁵⁾認可後はほとんどのrt-PA無効の症例はbridging therapyを施行することとなった。よって2010年以降ほとんどのrt-PA静注による再開通例はA群、failed rt-PA症例はD群と登録された。また平均年齢はA群とD群では70歳、B群およびC群は75歳であり、A-B群間にのみ有意差($P=0.0124$)を認めた。平均NIHSSはA群15点でありB, C, D群と比べ

有意に軽症傾向を認めた。機械的血栓除去療法において使用したデバイスは、C群でMerci Retriever 21例、Penumbra system 3例、ステント型デバイス2例で、D群はMerci Retriever 7例、ステント型デバイス1例であった。なお、D群の他7例の内訳はウロキナーゼ動注による血栓溶解療法3例、ガイドワイヤーでの機械的破砕1例、rt-PA動注1例、バルーン拡張術1例、頭蓋内ステント留置術1例であった。

2. 治療までの時間と再開通率および予後

発症から治療開始までの時間はA群144分、D群138分とrt-PA静注群においては早かった一方、B群は558分、C群は468分であり、いずれもA群と比較して有意に初期治療開始までの時間が長かった(vs B群： $P<0.0001$, vs C群： $P=0.0217$)。またD群の発症～血管内治療開始までの所要時間は平均246分であった。再開通率および、予後良好群においては、各群間で統計学的な有意差は認めなかったが、A群およびD群においてB, C群と比較し予後良好な傾向を認めた。ただしC群では再開通率(57.7%)と予後良好群(26.9%)の間に著明な解離を認め、発症から治療開始までの時間が長いこと

Table 1 自験例での急性期血行再建療法に対する治療成績の比較

	rt-PA 静注のみ A 群 (N=88)	UK 動注療法 B 群 (N=62)	機械的血栓除去 C 群 (N=26)	Bridging therapy D 群 (N=15)	A 群と他群の比較
男性患者数 (%)	50 (56.8%)	44 (71.0%)	15 (57.7%)	4 (26.7%)	
平均年齢	75	70	70	75	vs B 群 : $P<0.05$, 他 N.S.
平均 NIHSS	15	18	18	17	vs B, C, D 群 : $P<0.05$
閉塞血管					
IC (頭蓋内)	20 (22.7%)	16 (25.8%)	10 (38.5%)	5 (33.3%)	
MCA	59 (67.0%)	26 (41.9%)	11 (42.3%)	10 (66.7%)	
ACA	2 (2.3%)	—	—	—	
後方循環	7 (8.0%)	20 (32.3%)	5 (19.2%)	—	
発症～初期治療開始間 (min)	144	558	468	138	vs B, C 群 : $P<0.05$, 他 N.S.
発症～血管内治療開始間 (min)	—	—	—	246	
再開通患者数 (%)	48 (54.5%)	25 (40.3%)	15 (57.7%)	8 (53.3%)	vs B, C, D 群 : N.S.
予後良好患者数 (%)	33 (37.5%)	14 (22.6%)	7 (26.9%)	6 (40%)	vs B, C, D 群 : N.S.
症候性頭蓋内出血合併患者数 (%)	5 (5.7%)	4 (6.5%)	6 (23.1%)	0 (0%)	
死亡患者数 (%)	16 (18.2%)	14 (16.1%)	2 (7.7%)	3 (20.0%)	

※再開通患者：TICI 2b-3 の再開通率を認めた患者と定義

※予後良好患者：入院 90 日後の mRS(modified Rankin Scale)が 0-2 である患者と定義

※死亡患者：入院 90 日以内の死亡退院した患者と定義

で虚血後再還流での出血などの合併症が上昇したことが示唆される。なお D 群については、内頸動脈閉塞など従来治療困難な例も含まれていたが再開通率 53.3%, 予後良好群 40% であり、症例数は 15 例と少ないものの A 群と同等の治療成績であった。

3. 閉塞血管別における治療成績

内頸動脈閉塞患者の成績を Table 2, 中大脳動脈閉塞患者の成績を Table 3 に示す。内頸動脈閉塞患者に関しては、有意差を認めなかったものの予後良好群患者が A 群 15%, D 群 60% と、D 群に予後良好患者の割合が多い傾向を認めた。また C 群では再開通率は 50% であるが予後良好群は 0% であり、かつ症候性頭蓋内出血も 40% に認められ、rt-PA 静注適応外の内頸動脈閉塞患者に対する血管内治療は成績不良であることが示唆された。死亡率については非再開通の多い A 群 40%, およ

び B 群 43.7% と高い傾向を認めた。また中大脳動脈閉塞に関しては、各群間にて再開通率、予後良好群における有意差を認めなかった。

考 察

1. 早期 rt-PA 静注療法開始の重要性

今回我々の施設で行った治療成績では、rt-PA 静注を行った A 群と、rt-PA 静注後カテーテル治療を行った D 群が、B, C 群と比較し治療開始時間が有意に早く、予後も良好である傾向が示された。一方 C 群のように再開通を得ても初期治療までの時間が長い場合は頭蓋内出血などの合併症が増加し予後が悪化した。Goyal らが行った IMS-III のサブ解析では、再開通が 30 分遅延すると 10% の臨床転帰改善の可能性が減少するとされ⁶⁾、Fonarow らも来院-治療開始時間 (door-to-needle

Table 2 自験例での内頸動脈閉塞患者における群別の治療成績

	A 群 (N=20)	B 群 (N=16)	C 群 (N=10)	D 群 (N=5)	A 群と他群の比較
男性患者数 (%)	9 (45.0%)	13 (81.3%)	5 (50.0%)	1 (20.0%)	
平均年齢	76	67	75	74	vs B, C, D 群 : N.S.
平均 NIHSS	18	17	18	14	vs B, C, D 群 : N.S.
発症～初期治療開始間 (min)	133	618	400	132	vs B 群 : P<0.05, 他 N.S.
発症～血管内治療開始間 (min)				228	
再開通患者数 (%)	6 (30%)	6 (37.5%)	5 (50%)	2 (40%)	vs B, C, D 群 : N.S.
予後良好患者数 (%)	3 (15.0%)	4 (25.0%)	0 (0%)	3 (60%)	vs B, C, D 群 : N.S.
症候性頭蓋内出血合併患者数 (%)	1 (5.0%)	3 (18.8%)	4 (40.0%)	0 (0%)	
死亡患者数 (%)	8 (40.0%)	7 (43.7%)	2 (20.0%)	0 (0%)	

Table 3 自験例での中大脳動脈閉塞例における群別の治療成績

	A 群 (N=59)	B 群 (N=26)	C 群 (N=11)	D 群 (N=10)	A 群と他群の比較
男性患者数 (%)	33 (55.9%)	16 (61.5%)	7 (63.7%)	3 (30.0%)	
平均年齢	76	73	64	75	vs C 群 : P<0.05, 他 N.S.
平均 NIHSS	15	16	16	19	vs D 群 : P<0.05, 他 N.S.
発症～初期治療開始間 (min)	145	454	565	138	vs B 群 : P<0.01, 他 N.S.
発症～血管内治療開始間 (min)				255	
再開通患者数 (%)	34 (57.6%)	10 (38.5%)	7 (63.6%)	6 (60%)	vs B, C, D 群 : N.S.
予後良好患者数 (%)	23 (39.0%)	7 (26.9%)	4 (36.4%)	3 (30%)	vs B, C, D 群 : N.S.
症候性頭蓋内出血合併患者数 (%)	4 (6.8%)	1 (3.8%)	2 (18.2%)	0 (0%)	
死亡患者数 (%)	8 (13.6%)	1 (3.8%)	0 (0%)	3 (30.0%)	

times)を短縮することが転帰改善に繋がると報告している⁷⁾。急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法においては、可及的早期の治療開始が望ましいと思われる。

2. Bridging therapyの有用性

今回の検討において、rt-PA静注療法のみ施行したA群とbridging therapyを行ったD群を比較すると、機械的血栓除去デバイスの承認後failed rt-PA患者がほぼ全例D群として登録された結果、A群において再開通率が高く、かつ良好な結果が出る傾向となった。よって血管内治療併用によりfailed rt-PA患者の再開通率増加が全体として成績を向上させる可能性がある。急性期脳梗塞に対する血管内治療については、その有用性が示されない報告もみられる。IMS-IIIではrt-PA静注に血管内治療を追加しても転帰は同程度(予後良好群がbridging therapy 40.8% vs rt-PA静注単独群 38.7%)であり⁸⁾、SYNTHESISでも発症4.5時間以内の脳梗塞患者において90日後の予後良好群は血管内治療群 30.4%、rt-PA静注群 34.8%と有意差を認めなかった⁹⁾。またMR-RESCUEでも発症8時間以内の前方循環系脳梗塞における機械的血栓除去群と標準治療群では90日後のmRSに有意差をみとめなかった¹⁰⁾。これらの報告では、rt-PA静注から血管内治療までの時間が長く、かつ再開通率の高いステント型デバイスが少ないことが問題視された。そこでステント型デバイスを主として使用したMR-CLEAN¹¹⁾およびESCAPE¹²⁾試験が行われた。MR-CLEANではbridging therapy患者の予後良好群が32.9%(vs rt-PA単独治療群: 19.1%)、ESCAPEでもbridging therapy患者の予後良好群 53%(vs rt-PA静注群: 29.3%)と、bridging therapyの有用性が示されている。また初診時CT～血管内治療開始までの時間(picture to puncture times)の平均値についてもESCAPEにて平均51分(自験例: 164分)、rt-PA静注から血管内治療開始までの時間はMR-CLEANにて平均56分(自験例: 108分、IMS-III: 85分)と治療間の時間短縮もなされている。Sacksらはpicture to puncture times ≤95分の目標を設定しており¹³⁾、早期再開通を目指すべくrt-PA静注までの時間短縮に加えbridging therapyにおける時間短縮も必要と思われる。自験例ではrt-PA静注終了後に効果判定を行い血管内治療の適応を決定していたが、ESCAPEにおいてはrt-PA静注と並行して血管内治療を施行している。rt-PA静注後の効果判定と血管内治療移行の判断の時期については、今後検討の余地が残ると思われる。

3. 内頸動脈閉塞に対する治療選択

自験例の内頸動脈閉塞例では予後良好群がA群は15%に留まり、かつ死亡率も40%であったが、D群で

は症例数が少ないものの予後良好群 60%、死亡率 0%に改善している。内頸動脈閉塞に対する血管内治療併用はIMS-IIIのサブ解析においてもその有効性が示唆されており、吉村らが報告したRESCUE-Japan Registryでも予後良好群の増加が示され(rt-PA静注単独: 21.4% VS 血管内治療併用: 43.8%)、一方rt-PA静注単独では再開通率が低い(11.0%)ことも示されている¹⁴⁾。閉塞部位別にも、rt-PA静注療法の効果のある程度予想し治療効果判定の時期を考慮する必要があると思われる。

4. デバイスによる再開通率と、再開通までに要する時間の差異

自験例ではステント型デバイスの使用は1例のみ(同症例ではTICI 3の再開通を認めた)に留まるが、昨今はステント型デバイスや血栓吸引カテーテルなど、再開通率の高いデバイスの台頭がみられる。2010年に日本で承認された初めての機械的血栓除去デバイスであるMerci Retrieverは再開通率が48%に留まったが⁵⁾、2011年に承認されたPenumbra system¹⁵⁾は市販後2年での再開通率 61%、また2014年に承認されたSolitaire FRではSWIFT試験にて再開通率 61%(vs Merci: 24%)²⁾、Trevor ProVueを用いたTREVO2試験では再開通率 86%(vs Merci: 60%)³⁾とデバイスの有効性が日々改良されている。またAquilaらの報告ではADAPT techniqueにより再開通率 78%、stent retrieverとの併用により再開通率 95%と良好な成績を収めており¹⁶⁾、手技面においても今後の発展が予想される。今後は新規デバイス使用症例数を増加させ、早期rt-PA静注開始とbridging therapyにおける時間短縮を念頭においた上で、新規デバイスも用いた上で、急性期血行再建療法における更なる検討が必要と思われる。

結 語

急性期脳梗塞においては、早期再開通ができるかどうか予後を左右する。デバイスの改良により再開通率は高くなっており、failed rt-PA静注症例では有効か無効かを速やかに判断し、無効例に血管内治療の併用(bridging therapy)を可及的に早く行うことで今後治療成績を向上させうる。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) Saver JL, Gornbein J, Grotta J, et al: Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analy-

- sis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 40: 2433–2437, 2009
- 2) Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al: 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
 - 3) Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al: 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
 - 4) Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al: Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 44: 2650–2663, 2013
 - 5) Smith WS, Sung G, Starkman S, et al: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36: 1432–1438, 2005
 - 6) Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, et al: Evaluation of interval times from onset to reperfusion in patients undergoing endovascular therapy in the Interventional Management of Stroke III trial. *Circulation* 130: 265–272, 2014
 - 7) Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al: Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 311: 1632–1640, 2014
 - 8) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368: 893–903, 2013
 - 9) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 904–913, 2013
 - 10) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 914–923, 2013
 - 11) Goyal M, Demchuk BK, Menon M, et al: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015 (in press)
 - 12) Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al: A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:11–20, 2015
 - 13) Sacks D, Black CM, Cognard C, et al: Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intraarterial Catheter-directed Treatment of Acute Ischemic Stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology. *AJNR Am J Neuroradiol* 34: 2013
 - 14) Yoshimura S, Egashira Y, Sakai N, et al: Retrospective nationwide survey of acute stroke due to large vessel occlusion in Japan: a review of 1,963 patients and the impact of endovascular treatment. *Cerebrovasc Dis* 32: 219–226, 2011
 - 15) 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
 - 16) Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST Study: A direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J NeuroIntervent Surg* 6: 260–264, 2014

Abstract

The treatment outcome of acute recanalization therapy in acute cerebral infarction

Tomofumi Takenaka, M.D.,¹⁾ Katsuhiko Shibano, M.D.,¹⁾ Masao Umegaki, M.D.,¹⁾ Manabu Sasaki, M.D.,¹⁾ Koichiro Tsuruzono, M.D.,¹⁾ and Katsumi Matsumoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Iseikai Hospital

We retrospectively analyzed 191 patients who underwent rt-PA treatment, catheter thrombolytic therapy, or thrombectomy from 2005 to 2014. Treated patients were categorized into 4 groups: group A intravenous alteplase (rt-PA) alone, group B underwent thrombolytic therapy with intra-arterial urokinase, group C underwent catheter intervention including mechanical thrombectomy mainly done for patients who were in contraindication with rt-PA, and group D catheter intervention was additionally done following rt-PA(bridging therapy). Patients in group A and group D achieved good outcome (modified Rankin Scale 0 to 2, at 90 days 37% and 40%, respectively). In both groups, patients underwent treatment earlier than the other two groups. In the case of internal carotid artery occlusion, only group D had good outcome, instead group A and C had poor outcome. Our data showed that early intervention resulted in good outcome. Favorable outcome is expected by bridging therapy and further experience is necessary.

Key words: acute ischemia, thrombolysis, tissue plasminogen activator, mechanical thrombectomy

(Jpn J Stroke 38: 22–26, 2016)