脳主幹動脈閉塞症に対する t-PA 静注療法と急性期血行再建術の治療成績

井澤 大輔, 川口 匠, 八子 理恵
平山 勝久, 増尾 修, 中尾 直之

Clinical Results of Intravenous Recombinant t-PA and Endovascular Recanalization Treatment for Acute Ischemic Stroke

Daisuke IZAWA, M.D., Takumi KAWAGUCHI, M.D., Rie YAKO, M.D., Katsuhisa HIRAYAMA, M.D.,
Osamu MASUO, M.D., and Naoyuki NAKAO, M.D.

Department of Neurosurgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

Summary: Recently, endovascular therapy (EVT) for acute ischemic stroke has been developed to enhance early recanalization in patients who do not respond to intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). However, the efficacy of EVT remains uncertain. We compared clinical outcomes in patients treated with intravenous rt-PA alone (t-PA group; n=32) and those with EVT with/without intravenous rt-PA (IVR group; n=42). The primary good outcome, defined as a modified Rankin Scale ≤ 2 at discharge, showed no statistical difference between the two groups (42.8% and 31.2%, chi-square: $p = 0.31$). In patients with internal carotid artery occlusion, the IVR group clearly showed better clinical outcomes than the t-PA group (Mann-Whitney U test: $p = 0.019$). Our clinical study indicates that in patients with internal carotid artery occlusion, EVT may be more effective as rescue therapy than intravenous rt-PA alone. Moreover, new generation devices, such as stent retrievers, are expected to have improved efficacy.

Key words:

- acute ischemic stroke
- rt-PA
- endovascular therapy
- reperfusion
- internal carotid artery occlusion

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 44: 138-144, 2016

はじめに

1995年, The National Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)rt-PA Stroke Studyより, 発症3時間以内の急性脳梗塞に対する組織プラスミノゲンアクチベーター(recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA)静注療法の有用性が報告され¹¹⁾, 本邦でもJapan Alteplase Clinical Trial(J-ACT)の結果を受け2005年10月よりrt-PA静注療法が認可された¹²⁾. さらに, European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)Ⅲ研究によ

り, time windowが3-4.5時間の患者での有用性も証明され⁵⁾, 本邦における急性脳梗塞に対するrt-PA静注療法も2012年10月より発症後4.5時間までに適応が拡大された.

一方, rt-PA静注療法無効例および適応外例も依然多く存在し, 同症例に対しては各施設の治療基準に沿って血管内治療による急性期血行再建術(endovascular therapy: EVT)が施行されている. この手法は, 2013年に*New England Journal of Medicine*誌に発表されたInterventional Management of Stroke(IMS)Ⅲ試験, SYNTHESIS Expansion, Mechanical Retrieval and Recanalization of

Stroke Clots Using Embolectomy (MR-RESCUE) 試験では、rt-PA 静注療法に対しての優越性を示すことができなかった¹⁾³⁾。しかし、各試験の設定に問題が指摘されており、かつ実臨床において有効な症例も少なからず存在することから、その有用性に関してはいまだ不明である。今回、超急性期脳梗塞に対して、rt-PA 静注療法および EVT を施行した症例に関して、当科での治療成績を検討した。

対象と方法

対象は 2011 年 10 月から 2014 年 2 月までに当施設へ搬送された、脳主幹動脈閉塞を伴う超急性期脳梗塞 74 例(男性 43 例、女性 31 例、年齢 45-92 歳、平均年齢 63.4 歳)である。このうち、rt-PA 静注療法のみを行った症例群を t-PA 群とし、最終未発症確認時刻より 8 時間以内の rt-PA 静注療法非適応例/無効例に対して EVT を施行した症例を IVR 群とした。無効例については、当初 rt-PA 静注療法後 1 時間経過観察し、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) で 4 点以上の改善が認められなかった症例に対しては EVT を施行していたが、2013 年 4 月以降は、可能であれば rt-PA 静注療法を行いつつ血管撮影を行い、主幹動脈閉塞を認めれば EVT を施行する方針へと変更し治療を行った。t-PA 群は 32 例、IVR 群は 42 例であり、両群において来院時重症度、閉塞部位、再開通率と転帰との比較検討を行った。なお、最終未発症確認時刻より 8 時間以上経過した症例や、ラクナ梗塞と診断した症例は除外した。

重症度は NIHSS を用いて、14 点以下を軽症例、15 点以上を重症例とした。また、再開通率に関しては血行再建時の digital subtraction angiography (DSA) および magnetic resonance angiography (MRA) での評価で、Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score 2b 以上を再開通とした。転帰は、退院時 modified Rankin Scale (mRS) を用いて 0-2 を転帰良好例、mRS 3 以上を転帰不良例とした。

血管内治療は、全例局所麻酔下に行い、全身ヘパリン化を行ったうえで経大腿動脈アプローチにて施行した。大腿動脈に 9 Fr のイントロデューサーシースを挿入し、前方循環系の閉塞症例では閉塞用バルーン付き 9 Fr ガイディングカテーテルを総頸動脈または内頸動脈に留置した。後方循環系の閉塞症例では、基本的には閉塞用バルーン付き 9 Fr ガイディングカテーテルを用いて椎骨動脈への留置を行ったが、術前の診断撮影などにより留置困難と判断した症例に対しては、6 Fr ガイディングシースを用いて手技を行った。また、必要に応じて総頸動脈または内頸動脈、椎骨動脈を閉塞したうえで、持続吸引をしつつ手技を施行した。0.014 inch のマイクロガイドワイヤーと各種マ

イクロカテーテルにて慎重に病変部を通過させ、閉塞部位を確認しながら適切な手技を選択した。

また、統計学的解析は chi-square test (χ^2)、Mann Whitney U test、および F test にて行い、p 値は 0.05 未満を統計学的に有意とした。

症 例

〈Case 1〉 74 歳、男性 (Fig. 1)。

意識障害・左片麻痺にて発症し、発症後 83 分後に当院へ搬送となった。頭部 MRA にて右内頸動脈閉塞症と診断し、diffusion weighted image (DWI, b=1,000 sec/mm²) では右尾状核・レンズ核・島皮質に高信号領域を認めた (DWI-ASPECT: 8 点)。発症より 149 分後に t-PA 静注療法を開始し、60 分の経過観察にて症状が改善しなかったため、IVR による血行再建術を施行することとした。発症より 240 分後に血管撮影室へ移動し、血行再建術を開始した。右大腿動脈穿刺で 9 Fr sheath を挿入し、9 Fr Merci guiding catheter (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) を右内頸動脈へ留置した。血管撮影にて右内頸動脈先端部閉塞であることを確認し、引き続き血行再建術へと移った。Merci microcatheter (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) を Transend EX platinum (Boston Scientific, Natick, MA, USA) を軸として慎重に病変部を通過させ、中大脳動脈の M2 まで誘導した。Merci microcatheter からの撮影により、M2 より遠位に閉塞性病変がないことを確認し、Merci retriever (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) で thrombectomy を施行した。Merci retriever 2.5 soft を使用し、1 回の手技にて発症から 315 分で完全再開通 (TICI 3) が得られた。術後より神経症状は徐々に改善し、軽度左片麻痺のみ残存し mRS 2 の状態で転院となった。

〈Case 2〉 67 歳、男性 (Fig. 2)。

意識障害・左片麻痺・半側空間失認にて発症し、近医へ搬送された。頭部 MRA にて右内頸動脈閉塞症、および DWI-ASPECT 9 点の急性期脳梗塞と診断され、発症後 98 分より rt-PA 静注療法を開始しながら当院へ転院搬送された。頸動脈エコーでは右頸部内頸動脈に iso echoic plaque を認め、右総頸動脈において閉塞性パターンを示していた。発症より 190 分後に血管撮影室へ移動し、右大腿動脈穿刺で 4 Fr sheath を留置し診断 DSA を施行した。左椎骨動脈撮影にて右後交通動脈を介して右内頸動脈は錐体部まで逆行性に描出され、右中大脳動脈 M1 部にも閉塞が認められた。以上より、右頸部内頸動脈狭窄病変の急性閉塞に伴う artery to artery embolism と判断し、右頸部内頸動脈病変の再開通後に頭蓋内病変の治療を施行す

A	B
C	D

Fig. 1 Case 1:

A: Diffusion weighted image ($b=1,000 \text{ sec/mm}^2$) showing acute cerebral ischemia involving the lentiform nucleus, the caudate nucleus, and the insular cortex.

B: Preoperative right carotid angiogram, anteroposterior (AP) view, showing the internal carotid artery occlusion.

C: Fluoroscopic image, AP view, showing the coil loops during withdrawal of the embolus and Merci retriever.

D: Right carotid angiogram, AP view, showing successful recanalization (TICI 3) of the occluded ICA.

A	B
C	D

Fig. 2 Case 2:

A: Preoperative right common carotid angiogram, anteroposterior (AP) view, demonstrating the cervical internal carotid artery occlusion.

B: Right common carotid angiogram, AP view, showing complete recanalization after carotid artery stenting (CAS).

C: Right carotid angiogram after CAS, AP view, showing MCA-M1 distal occlusion.

D: Right carotid angiogram after thrombectomy, AP view, showing complete recanalization (TICI 3) of the occluded MCA using Merci retriever.

Table 1 Baseline characteristics of the patients in both groups

Background	IVR group (n=42)	t-PA group (n=32)
Age (Yr)		
Median	68.4	73.8
Range	34–88	45–92
Male sex (%)	26 (62%)	19 (59%)
Lesion side		
Left	19	15
Right	23	17
Location of vascular occlusion		
ICA	12	9
MCA-M1	19	14
MCA-M2	5	4
ACA	—	1
VA-BA	6	2
PCA	—	2
NIHSS score		
Median	16.5	15.8
Range	4–36	5–27
Time from stroke onset to initiation (min)		
Median	227.1	172.8
Range	70–350	40–265
Treatment	IV rt-PA + EVT 14 EVT 28	IV rt-PA 32

VA-BA: vertebral artery-basilar artery, PCA: posterior cerebral artery, ACA: anterior cerebral artery, MCA: middle cerebral artery, ICA: internal carotid artery, IV rt-PA: intravenous recombinant tissue plasminogen activator, EVT: endovascular therapy. The time to initiation of the treatment from stroke onset in the t-PA group was significantly shorter than in the IVR group (F test: $p=0.041$).

る方針とした。右大腿動脈の4Fr sheathを9Fr sheathへ置換し、9Fr Optimo(東海メディカルプロダクツ、愛知)を右総頸動脈へ留置した。Carotid Guardwire PS 200 cm (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を右外頸動脈に留置し、proximal protection下にRadifocus 0.035 inchガイドワイヤー(テルモ、東京)にて病変を通過した。同ガイドワイヤーに沿って4Fr Tempo (Cordis, Miami, FL, USA)を内頸動脈錐体部直下まで誘導し、Carotid Guardwire PS 300 cmを右内頸動脈遠位部に誘導した。proximal protectionからCarotid Guardwire PSによるdistal protectionに変更し、4Fr Tempoからの逆行性DSAにて病変部を確認した。前拡張〔Aviator plus 4.5 mm×30 mm (Cordis, Johnson & Johnson, Warren, NJ, USA)〕後、ステント〔Carotid Wallstent 10 mm×24 mm (Boston Scientific, Natick, MA, USA)〕を留置し、さらに後拡張(Avia-

Table 2 The details of EVT procedures and procedural complications

	Atherosclerosis (n=5)	Thromboembolism (n=37)
Procedures No.	CAS 1 IC PTA/S 4	Manual aspiration 1 Merci retriever 14 Penumbra system 11 LIF 4 Combination 7
Procedural complication No.	Vessel rupture 1 Dissection 1	Perforation 1 Dissection 2

CAS: carotid artery stenting, IC PTA/S: intracranial percutaneous transluminal angioplasty/stenting, LIF: local intra-arterial fibrinolysis

tor plus 5.0 mm×40 mm)を施行した。その後の血管撮影では、右中大脳動脈は依然遠位で閉塞したままであったため、引き続き血栓回収を施行する方針とした。9Fr Optimoをステント末梢部まで進め、Merci retrieverでの血栓回収を施行した。9Fr Optimoをinflationさせた状態で、Merci retriever 2.0 firmを閉塞部遠位で展開し、同部よりゆっくり引き戻し、発症から380分で完全再開通(TICI 3)が得られた。術後神経症状は徐々に改善し、軽度の構音障害のみ残存しmRS 1にて独歩退院となった。

結 果

両群の患者背景を**Table 1**に示す。年齢、性別、病変部位、およびNIHSS scoreにおいては両群に差は認められなかった。ただし、IVR群はrt-PA静注療法の効果判定に必要な時間や、発症より3–4.5時間以上の症例も含まれているため、治療開始までの時間が遅延していた($p=0.041$)。EVTの内訳を**Table 2**に示す。頸動脈ステント留置術1例、頭蓋内血管拡張術/ステント留置術4例(2例は頭蓋内血管拡張術のみ、2例は冠動脈用ステントを使用)、ガイディングカテーテルからの用手吸引1例、Merci retriever 14例、Penumbra system 11例、ウロキナーゼによる局所線溶療法4例、各種手技を組み合わせで施行した例が7例であった。手技に伴う合併症は、血管破裂1例、血管解離3例、血管穿孔1例の計5例であった。t-PA群とIVR群全体の治療成績を**Fig. 3**に示す。再開通し得た症例は、t-PA群では19/32例(59%)、IVR群では22/42例(52%)であった。また、転帰良好群はt-PA群では10/32例(31%)、IVR群では18/42例(43%)であり、再開通率($p=0.55$)および転帰($p=0.31$)ともに両群で統計学的に有意差は認められなかった。続いて、両群における来院時重症度、閉塞部位、再開通率と転帰に関する解析結果を示す。

Fig. 3 Overall recanalization rates (**A**) and distribution of modified Rankin Scale (**B**).

A: Recanalization rates (TICI grades) in IVR and t-PA group. There was no significant difference between these two groups (chi-square: $p=0.55$).

B: Modified Rankin Scales at discharge in IVR and t-PA groups. There was no significant difference in clinical outcome between the two groups (chi-square: $p=0.31$).

Fig. 4 Relationship between National Institutes of Health Stroke Scale Scores (NIHSS) on admission and modified Rankin Scales (mRS) at discharge.

In each category, there were no significant differences between IVR and t-PA groups (chi-square: $p=0.07$ and 0.27 , respectively). Patients in t-PA group with NIHSS ≤ 14 showed better clinical outcomes than those with NIHSS ≥ 15 (chi-square: $p=0.018$).

1. 発症時重症度と転帰

発症時 NIHSS が 14 点以下の軽症例においては、転帰良好例が IVR 群 4 例、t-PA 群 7 例であり、有意差はないものの t-PA 群に多い傾向であった ($p=0.07$)。一方、発症時 NIHSS が 15 点以上の重症例においては転帰良好例が IVR 群 13 例、t-PA 群 3 例と、IVR 群に多い傾向にあったが、統計学的な有意差にはいたらなかった ($p=0.27$)。しかし、t-PA 群において軽症例と重症例の転帰を比較検討すると、重症例のほうが有意に転帰良好群が少ない結果 ($p=0.018$) であった (Fig. 4)。

2. 閉塞部位と転帰、再開通率

前述のように、閉塞部位全体の再開通率は両群において有意差は認められなかった。しかしながら、内頸動脈閉塞症例においては統計学的有意差は認められないものの ($p=0.098$)、IVR 群のほうが再開通率は高い傾向にあった (Fig. 5)。また、閉塞部位別にみた転帰の比較においても、内頸動脈閉塞症例では t-PA 群に死亡例が多い傾向にある一方で、IVR 群のほうが有意に転帰良好群が多い結果 ($p=0.019$) であった (Table 3)。

考 察

IMS III 試験, SYNTHESIS Expansion, MR-RESCUE 試

Fig. 5 Recanalization rates (TICI grades) of ICA. There was no significant difference between the two treatment groups (chi-square: $p=0.098$). However, the recanalization rates in the IVR group tended to be higher than in the t-PA group.

験では、いずれも EVT の優越性は証明できなかった。その要因として、①主幹動脈閉塞のない症例に対しても侵襲的な EVT を施行した、② TICI 2b 以上の再開通率が低い、③再灌流までに時間を要している、といった問題点が指摘されている¹⁾³⁾⁶⁾。

諸家の報告からもあるように、主幹動脈閉塞では再開通が予後良好因子といわれている。しかし、近位血管閉塞症例(内頸動脈/中大脳動脈-M1/脳底動脈)においては、t-PA 静注療法の再開通率は低く、特に内頸動脈症例においては予後良好率も低いことが指摘されている¹⁾⁷⁾。また、EVT においても、内頸動脈閉塞症例に対するウロキナーゼを使用した血栓溶解療法のみでは、血栓量が多いために rt-PA 静注療法同様に再開通しにくいことが報告されている²⁾⁴⁾。一方、内頸動脈閉塞症に対して、ガイディングカテーテルからの用手吸引や、血栓回収デバイスによる血管内治療の有用性を示す報告もある⁸⁾。

今回のわれわれの示したデータでも、症例全体の解析結果では、EVT の追加治療による転帰改善の優越性を得ることはできなかった。しかし、閉塞血管別の解析では、内頸動脈閉塞症例においては t-PA 群に比して、IVR 群に転帰良好群が有意に多く認められた。加えて、内頸動脈閉塞症例での t-PA 群の再開通率は 2/9 例(22%)と、きわめて低かった。一方で、統計学的有意差は得られなかったものの、IVR 群での再開通率は 7/12 例(58%)と t-PA 群に比して高い傾向となっており、再開通率の向上が IVR 群において良好な成績をもたらした要因と考えている。

さらに近年、SOLITAIRE FR With the Intention For Thrombectomy(SWIFT)試験¹⁰⁾、および The Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions (TREVO)2 試験の結果が 2012 年に発表され⁹⁾、Merci retriever に比し、再開通率、再開通までの時間、安全性、転帰改善効果において、ステントリトリバーの優位性が示された。本邦でも 2014 年 7 月に保険収載後、積極的にステントリトリバーを使用した急性期血行再建術が導入され、さらなる成績向上が期待される。今後は rt-PA 静注療法無効例および適応外症例に対する、新たなデバイスを

Table 3 Outcomes by site of vascular occlusion

IVR group			
mRS	0-2 (n=19)	3-5 (n=21)	6 (n=2)
VA-BA	2	3	1
MCA-M2	5	0	0
MCA-M1	6	12	1
ICA	6	6	0
t-PA group			
mRS	0-2 (n=11)	3-5 (n=17)	6 (n=4)
VA-BA	0	2	0
PCA	2	0	0
ACA	1	0	0
MCA-M2	0	4	0
MCA-M1	7	7	0
ICA	1	4	4

$p=0.019$

IVR group showed significantly better clinical outcomes than t-PA group (Mann Whitney U test: $p = 0.019$).

使用した治療成績の蓄積が必要であり、そのうえでのエビデンスの確立が急務であると考えられる。

結 語

現在においても、急性脳梗塞に対する rt-PA 静注療法が治療の第一選択であることは論を俟たない。一方、重症例や内頸動脈閉塞症例においては、rt-PA 静注療法のみでは十分な治療効果が示せず、rt-PA 無効例・非適応例に対して積極的な IVR 治療を検討する余地があると思われる。また、わが国においてもデバイスの発展などにより、再開通率の向上とともに、内頸動脈閉塞症例に限らず急性期主幹動脈閉塞症に対する予後改善を期待したい。

本論文は、血管内治療の優位性を示した 3 つのランダム試験(ESCAPE, EXTENDE IA, SWIFT PRIME)が発表された International Stroke Conference 2015 の前に投稿

したため、これらの研究に関しては言及しなかった。

文 献

- 1) 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
- 2) Bhatia R, Hill MD, Shobha N, *et al*: Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 41: 2254–2258, 2010
- 3) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, *et al*: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 904–9013, 2013
- 4) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, *et al*: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 282: 2003–2011, 1999
- 5) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al*: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317–1329, 2008
- 6) 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
- 7) 中川原譲二：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
- 8) Eesa M, Almekhlafi MA, Mitha AP, *et al*: Manual aspiration thrombectomy through balloon-tipped guide catheter for rapid clot burden reduction in endovascular therapy for ICA L/T occlusion. *Neuroradiology* 54: 1261–1265, 2012
- 9) 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
- 10) Saver JL, Jaha 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
- 11) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581–1587, 1995
- 12) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, *et al*: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 37: 1810–1815, 2006