最終健常確認から6時間以上経過した急性期脳梗塞に対する 脳血栓回収療法を検討

竹下 朝規, 川野 陽祐, 石原 興平, 長嶺 知明

Endovascular Thrombectomy for Treatment of Acute Ischemic Stroke More than 6 Hours after Onset

Tomonori TAKESHITA, M.D., Ph.D., Yousuke KAWANO, M.D., Kouhei ISHIHARA, M.D., and Tomoaki NAGAMINE, M.D.

Department of Neurosurgery, Prefectural Okinawa Nanbu Medical Center and Children's Medical Center, Okinawa, Japan

Summary: Thrombectomy is currently recommended for eligible patients with acute stroke who are treated within 6 hours of onset. However, wake-up stroke or stroke with an unclear onset of symptoms is known to occur in approximately 25% of all patients diagnosed with ischemic stroke. Acute stroke with unknown time of onset or onset more than 6 hours prior to detection is not considered for thrombectomy because the effectiveness is uncertain. However, recent trials of endovascular treatment for acute ischemic stroke more than 6 hours after onset have been successful due to the use of accurate perfusion imaging of the penumbral region of tissue, calculated using an automated image post-processing system. In this study, we determined the efficacy and safety of endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke onset of more than 6 hours, in whom the indications for thrombectomy had been determined by the mismatch between diffusion-weighted imaging (DWI) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR).

We reviewed the clinical records of 29 consecutive patients who underwent thrombectomy for acute ischemic stroke between January 2016 and December 2017. Of the 29 patients, 9 had presented more than 6 hours after stroke onset, and 20 had presented within 6 hours. The indication for thrombectomy was decided using DWI-FLAIR mismatch, which was defined as a new hyperintense lesion on DWI without any hyperintense signal change on FLAIR. The rates of favorable outcome and mortality at discharge, recanalization rate, and symptomatic intracranial hemorrhage did not differ significantly between the two groups.

In conclusion, with the use of DWI-FLAIR mismatch, thrombectomy for acute strokes detected more than 6 hours after onset appears to be as safe and efficient as thrombectomy for strokes detected within 6 hours of onset.

Key words:

- diffusion weighted image
- fluid attenuation inversion recovery
- thrombectomy
- wake-up stroke
- unknown-onset stroke

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 49: 48-51, 2021

はじめに

2014年に発表されたランダム化比較試験により、発症から6時間以内の主要動脈閉塞による急性期脳梗塞に対し、recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)静注療法を含む内科的治療に脳血栓回収療法を追加することが、患者転帰を改善させるという科学的根拠が示された²⁾³⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾。一方で、覚醒時に症状が認められた脳梗塞(wake-up stroke : WUS)や発症が目撃されておらず正確な発症時間が特定できないなど発症時間が不明な脳梗塞は、脳梗塞全体の15-25%を占めるといわれている¹⁰⁾。脳血栓回収療法は原則として最終健常確認時間より8時間以内が治療適応となるため、発症時間が不明な場合には治療の対象外となる場合が多い。しかし、このような症例の中には救済可能な脳組織とすでに脳梗塞に陥っている脳組織との間にミスマッチがあり、再開通治療により機能的予後を改善することが可能な症例が含まれていると考えられている。近年、適切な画像診断のもとに再開通治療を行うことで良好な結果が得られることが報告されている¹⁾⁹⁾。

今回われわれは、最終健常確認から6時間以上経過した発症時間不明な脳梗塞に対しmagnetic resonance image (MRI)による画像変化をもとに脳血栓回収療法の治療適応を判断して治療を行った症例について、その結果を発症から6時間以内に治療が可能であった症例と後方視的に比較検討した。

対象および方法

2016年1月から2017年12月までの間に脳血栓回収療法を行った急性期脳梗塞の連続29症例のうち、最終健常確認から治療開始までに6時間以上経過した9例(more than 6 hours : M群)と6時間以内に治療を開始した20例(within 6 hours : W群)を比較検討した。検討項目は入院時National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)、diffusion-weighted imaging(DWI)-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores(ASPECTS)、再開通率、退院時のmodified Rankin Scale(mRS)、症候性頭蓋内出血とした。再開通率はThrombolysis in Cerebral Infarction(TICI)分類により評価した。症候性頭蓋内出血は、発症後36時間以内に生じた頭蓋内出血によりNIHSSが4点以上悪化した例と定義した¹⁾。

M群の症例には頭部MRIを施行し、内頸動脈(internal carotid artery : ICA)、中大脳動脈近位部(first segment of middle cerebral artery : MCA M1)、脳底動脈(basilar artery : BA)の脳主幹動脈閉塞の有無を確認した。NIHSSが6点以上、DWI-ASPECTSが5点以上、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)で明らかな信号変化がない

Fig. 1 Treatment of acute ischemic stroke more than 6 hours after onset.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, ICA: internal carotid artery, MCA M1: first segment of middle cerebral artery, BA: basilar artery, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, DWI: diffusion-weighted image

こと、いわゆるDWI-FLAIRミスマッチを脳血栓回収療法の適応とし、ミスマッチがない症例は保存的治療を行った(Fig. 1)。W群の症例は、頭部CTまたはMRIを施行し、閉塞血管がICA、MCA M1、BAに加え、中大脳動脈遠位部(second segment of middle cerebral artery : MCA M2)、前大脳動脈(anterior cerebral artery : ACA)であり、NIHSSが6点以上、頭部CTまたはMRI-DWIでのASPECTSが5点以上、DWI-FLAIRミスマッチがある症例を治療の適応とした。頭部CTのみでの評価の症例、ACA閉塞の症例はDWI-ASPECTSからは除外した。BA閉塞の症例は脳幹部に広範なDWI高信号がない限りは積極的に治療し、DWI-ASPECTSからは除外した。

治療方法は、全例に局所麻酔下でのステントレトリバーによる血栓回収療法を行った。再開通後、狭窄病変が残存しアテローム血栓性脳梗塞と診断した場合には血管形成術やステント留置術は行わず、薬物療法を行った。

統計学的解析としては2群間の比較にMann-WhitneyのU検定および χ^2 検定を行い、有意水準は5%とした。

結 果

M群9例の内訳は、男性6例、女性3例であり、平均年齢は77.4歳(62-95歳)、脳梗塞病型の内訳は心原性脳塞栓7例(78%)、アテローム血栓性脳梗塞2例(22%)であった。発症形式はWUS7例、目撃者がなく失語症と意識障害のため発症時間の推定が困難であったもの2例で、最終健常確認から治療開始までに要した時間は平均12時間50

Table 1 Comparison of patient characteristics

	Total (n=29)	M group (n=9)	W group (n=20)
Sex: male (%)	17 (59%)	6 (67%)	11 (55%)
Age (range)	74.4 (24-95)	77.4 (62-95)	74.1 (24-88)
Occlusion site			
ICA	6	1	5
MCA M1	15	7	8
MCA M2	5	0	5
ACA	1	0	1
BA	2	1	1
Classification of subtype of acute ischemic stroke			
Cardiac embolism	23	7	16
Atherosclerotic infarction	4	2	2
Others	2	0	2

M: More than 6-hour group and W: Within 6-hour group, ICA: internal carotid artery, MCA M1: first segment of middle cerebral artery, MCA M2: second segment of middle cerebral artery, ACA: anterior cerebral artery, BA: basilar artery

分(6時間11分-17時間43分)であった。一方、W群20例の内訳は、男性11例、女性9例であり、平均年齢は74.1歳(24-88歳)、脳梗塞病型の内訳は心原性脳塞栓16例(80%)、アテローム血栓性脳梗塞2例(10%)、その他の脳梗塞2例(10%)であった。閉塞血管は、M群ではICA1例、MCA M1 7例、BA 1例であり、W群ではICA 5例、MCA M1 8例、MCA M2 5例、ACA 1例、BA 1例であった(**Table 1**)。

入院時のNIHSSの中央値はM群17点、W群19点、DWI-ASPECTSの中央値はM群8点、W群8.5点であり、両群間で統計学的有意差は認めなかった。

TICI分類での2bおよび3の有効再開通率はM群89%、W群85%($p=0.78$)、退院時のmRSが0-2点の予後良好群はM群22%、W群25%($p=0.87$)、症候性頭蓋内出血はM群11%、W群0%($p=0.13$)、死亡率はM群11%、W群10%($p=0.93$)であり、いずれも両群間に有意差は認めなかった(**Table 2**)。症候性頭蓋内出血はM群の1例に認めた。脳血栓回収療法直後のCTにてくも膜下出血を認め、翌日のCTで止血を確認し抗凝固療法を開始したところ、くも膜下出血の再発により状態が悪化した症例であった。

考 察

2014年に発表された急性期脳梗塞に対する脳血栓回収療法のランダム化比較試験では、前方循環系の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対して、rt-PA静注療法を含む内科治療に加えて、おもにステントレトリバーを用いた血

Table 2 Outcomes

	M group (n=9)	W group (n=20)	p value
Before treatment			
NIHSS median (interquartile range)	17 (11.5-23)	19 (16-23)	0.26*
DWI-ASPECTS median (interquartile range)	8 (7.5-9)	8.5 (5-9)	0.58*
After treatment			
TICI 2b-3 (%)	89	85	0.78**
Symptomatic ICH (%)	11	0	0.13**
mRS at discharge			
0-2 (%)	22	25	0.87**
6 (%)	11	10	0.93**

M: More than 6-hour group and W: Within 6-hour group, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, DWI-ASPECTS: Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores, TICI: Thrombolysis in cerebral infarction, ICH: intracerebral hemorrhage, mRS: modified Rankin scale, *: Mann-Whitney U-test, **: chi-square test

管内治療を追加することにより、内科治療単独の場合よりも90日後の日常生活自立度が有意に改善しており、主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対しては本療法が有効であるとの科学的根拠が示された²⁾³⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾。わが国の脳卒中治療ガイドラインでも、前方循環系の主幹動脈閉塞と診断された急性期脳梗塞に対して、rt-PA静注療法に追加して、発症6時間以内に血管内治療を開始することが強く勧められている⁸⁾。しかし、発症時間が不明な脳梗塞は脳梗塞全体の15-25%を占めるといわれ、潜在的に治療可能な脳梗塞に対して治療を行うことができない¹⁰⁾。適切な画像診断を行うことで、発症時間が不明な患者においても安全に治療できるようにさまざまな研究が行われており、その評価方法が報告されている。近年、最終健常確認から6時間以上経過した急性期脳梗塞に対する血管内治療および内科治療群と内科治療単独群のランダム化比較試験の結果が報告され、血管内治療を追加することによる90日後の予後の改善が示された¹⁾⁹⁾。それらの試験では、虚血コア体積および低灌流領域を迅速に計測可能なソフトウェアであるRAPID(iSchemiaView)を使用することにより治療適応を判断していたが、わが国では使用可能な施設は限られており、他に代わる画像診断法が必要である。経静脈的血栓溶解療法に関しては、発症時間が不明な急性期脳梗塞に対する治療適応を判断するためにMRIのDWI-FLAIR mismatchesを用いる画像診断法が報告されている⁶⁾⁷⁾¹²⁾。これは、DWIは虚血発症後数分以内に生じる細胞外液の透過性制限による細胞性浮腫を検出するのに対して、FLAIRはその数時間後に生じる血管原性浮腫を検出する画像上の

性質を利用している⁷⁾。つまり、急性期脳梗塞において FLAIR では発症後数時間は信号変化が生じないため、DWI 陽性、FLAIR 陰性の画像パターンが、発症時間が不明な症例に対して再開通治療を行う際の指標になるのではないかと考えられている¹²⁾。発症時間が不明な症例に対して、RAPID による画像診断法では直接虚血コアとペナンプラ領域を定量化することで発症時間を推定することなく治療適応を判断することができるが、DWI-FLAIR ミスマッチによる画像診断法では虚血領域における組織障害を捉えることで発症時刻を推定し、MR angiography とのミスマッチを捉えることで救済可能な領域を推定できると考えられる。MRI が普及している現在の日本の実情に合った画像診断法と思われる。

今回われわれは発症時間が不明な主幹動脈閉塞に対して Fig. 1 のようなスクリーニングの方法をもとに、DWI-FLAIR ミスマッチにより脳血栓回収療法の適応を判断した。自験例では、治療前の NIHSS、DWI-ASPECTS は M 群と W 群の両者間に差はなく、再開通率、退院時の予後良好例の割合も同等の結果であった。一方、症候性頭蓋内出血や死亡率などの治療の安全性に関しても M 群と W 群の間には差を認めなかった。しかし、症候性頭蓋内出血に関しては、有意差こそないものの M 群で出血が多い傾向が示されており、治療中にくも膜下出血を生じた例での抗凝固療法の開始には慎重な対応が必要と考えられた。これらの結果は、M 群でも実際は発症後間もない症例や発症から 6 時間以上経過していても脳梗塞に陥っておらず救済可能な脳組織を多く有する症例を鑑別できていた可能性があるのではないと思われる。結論として、発症時間が不明な急性期脳梗塞でも DWI-FLAIR ミスマッチにより治療適応を判断することで、発症から 6 時間以内に治療することができた症例と同等の治療効果や安全性が得られるのではないかと考えられた。前方循環に限定した同様の報告でも、DWI-FLAIR ミスマッチを指標に脳血栓回収療法を行うことで治療効果および安全性が示されており、われわれの結果を支持するものと思われる⁴⁾。

しかし、本研究の問題点としては、症例数が少ないことや M 群と W 群では対象となった閉塞血管が同一ではないため、正確な結果を反映していない可能性は否定できない。今後は症例数を増やし、両群間の条件を均一化することでより正確な結果が得られるのではないかと考えられる。

結 語

発症時間が不明で最終健常確認から 6 時間以上経過した急性期脳梗塞に対する経皮経管的脳血栓回収療法を後方視的に検討した。MRI による DWI-FLAIR ミスマッチをもとに治療適応を判断することで、発症から 6 時間以内に治療が可能であった脳梗塞と比較して、同等の治療効果、安全性が得られる可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 47 回脳卒中の外科学会学術集会(福岡)において発表した。

筆者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告を完了しています。本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al*: Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 378: 708-718, 2018
- 2) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, *et al*: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 11-20, 2015
- 3) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al*: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372: 1009-1018, 2015
- 4) Escalard S, Gory B, Kyheng M, *et al*: Unknown-onset strokes with anterior circulation occlusion treated by thrombectomy after DWI-FLAIR mismatch selection. *Eur J Neurol* 25: 732-738, 2018
- 5) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al*: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 1019-1030, 2015
- 6) Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, *et al*: Diffusion-weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: 972-977, 2013
- 7) Malhotra K, Liebeskind DS: Wake-up stroke: Dawn of a new era. *Brain Circ* 2: 72-79, 2016
- 8) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会: 経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第 3 版. 2018 (https://www.jsts.gr.jp/img/noukessen_3.pdf)
- 9) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al*: Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 378: 11-21, 2018
- 10) Rubin MN, Barrett KM: What to do with wake-up stroke. *Neurohospitalist* 5: 161-172, 2015
- 11) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al*: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372: 2285-2295, 2015
- 12) Song SS, Latour LL, Ritter CH, *et al*: A pragmatic approach using magnetic resonance imaging to treat ischemic strokes of unknown onset time in thrombolytic trial. *Stroke* 43: 2331-2335, 2012