

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

MRA/DSAによるrt-PA施行虚血性脳卒中中の閉塞血管早期再開通率の検討

研究協力者	鈴木 理恵子	国立循環器病研究センター脳血管内科医師
研究分担者	古賀 政利	国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科医長
研究分担者	山本 晴子	国立循環器病センター先進医療・治験推進部部长
研究協力者	大山 賢	国立循環器病研究センター脳血管内科医師
研究協力者	徳永 敬介	国立循環器病研究センター脳血管内科医師
研究協力者	松木 孝之	国立循環器病研究センター脳血管内科医師
研究協力者	豊田 一則	国立循環器病研究センター脳血管内科部長
研究分担者	峰松 一夫	国立循環器病研究センター副院長

研究要旨

現在開発中の新規超音波血栓溶解装置の臨床導入に向けて、同装置の開発状況、虚血性脳卒中中の急性期治療の現状を踏まえて、近い将来予定している治験プロトコル大枠を提案した。治験デザインは、単一治療群、オープンラベル、ヒストリカルデータ対照試験とした。発症4.5時間以内の頭部MRAで脳主幹動脈閉塞を確認した虚血性脳卒中患者を登録する。主な除外基準はアルテプラゼ（rt-PA）静注療法適正治療指針の適応外である。安全性の主要評価項目は、治療開始から22-36時間の頭部CTで確認されたNIHSS4点以上増悪する症候性頭蓋内出血、発症90病日後の死亡、有効性の主要評価項目は、治療開始から120±30分後のMRA上の再開通（modified Mori Grade 2-3）率とする。現在当施設で収集しているヒストリカルデータなどを対照データとして安全性および有効性の評価を行う。独立安全性評価委員会を設置し安全性のモニターを行う。

A. 研究目的

我々は、慈恵会医大グループと共同で低侵襲的低周波超音波装置を用いた急性期血栓溶解療法の臨床試験を計画している。当該試験計画策定に必要な対照データ収集を目的として、急性期虚血性脳卒中に対するrt-PA静注療法例において、超音波照射を併用しない場合の早期再開通率、症候性頭蓋内出血率と3ヶ月後転帰を調べ、データの更新を行った

B. 方法

対象は平成17年10月から平成25年4月までの当院rt-PA静注療法施行の384例である。検討項目は、患者背景、脳梗塞病型、MRAもしくは脳血管造影検査（DSA）による血管閉塞部位（内頸動脈（ICA）、前大脳動脈（ACA）、中大脳動脈（MCA）、後大脳動脈（PCA）、椎骨脳底動脈（VB）系、閉塞血管なし、評価不能）、主幹動脈（ICA、ACA、MCA、PCA）に閉塞があり発症2時間以内にMRAもしくはDSAで再開通の評価をおこなった症例の2時間後、24時間後の再開通の有無を調べた。発症36時間以内のNational Institutes

of Health Stroke Scale（NIHSS）4点以上の増悪を伴う頭蓋内出血を症候性頭蓋内出血と定義し、転帰は3ヶ月後の日常生活自立度 [modified Rankin Scale（mRS）] で評価し、mRS0-1を転帰良好、mRS0-2を日常生活自立とした。なお、rt-PA静注療法後に閉塞血管に対して経皮経管的脳血栓回収用機器（Merciリトリバー、PENUMBRAシステム）を使用した症例は、24時間後の再開通の評価と症候性頭蓋内出血、3ヶ月後の転帰の評価からは除外した。また、3ヶ月後の転帰が確認できなかった症例も3ヶ月後のmRSの評価からは除外した。

MRAの再開通の評価にはModified Mori gradeを使用し、Grade2以上の場合に再開通ありとした。DSAの再開通の評価にはThrombolysis in Cerebral Infarction 分類を使用し、Grade2以上の場合に再開通ありとした。

MRAとDSAを併用した評価として、grade0：MRAでmodified Mori grade0、DSAでTIC10、grade1：MRAでmodified Mori grade1、DSAでTIC11、

grade 2 : MRAでmodified Mori grade2 , DSAでTICI2A , grade3 : MRAでmodified Mori grade3 , DSAでTICI2B , 3という分類を作成し使用した(図1) .

図1 再開通の評価

- ・MRA: modified Mori grade 0,1,2,3
- ・DSA: TICI 0,1,2A,2B,3
- ・MRAとDSAを合わせた評価
 - grade0: MRAでmodified Mori grade 0, DSAでTICI 0
 - grade1: MRAでmodified Mori grade 1, DSAでTICI 1
 - grade2: MRAでmodified Mori grade 2, DSAでTICI 2A
 - grade3: MRAでmodified Mori grade 3, DSAでTICI 2B,3

(倫理面への配慮)

ヒストリカルデータの収集に関する研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

患者背景を表1にまとめる。患者は384例、平均年齢は74±13歳であった。男性が63%、既往症は高血圧67%、糖尿病20%、脂質代謝異常35%、心房細動53%であった。臨床病型はラクナ梗塞1%、アテローム血栓性脳梗塞13%、心原性脳塞栓65%、その他の脳梗塞が22%であった。治療前の閉塞血管は内頸動脈(ICA)63例(16%)、前大脳動脈5例(1%)、中大脳動脈(MCA)M1 120例(31%)、M2 61例(16%)、後大脳動脈14例(4%)、椎骨脳底動脈12例(3%)、閉塞血管なし78例(20%)、評価不能29例(8%)、その他2例(1%)であった。血管内治療が施行されたのは34例であり、閉塞血管はICA15例、M1 12例、M2 1例、椎骨脳底動脈6例であった。

表1 患者背景(n=384)

年齢	74 ± 13歳	閉塞血管	
男性	63%	ICA	16%
高血圧	67%	ACA	1%
糖尿病	20%	MCA	
脂質代謝異常	35%	M1	31%
心房細動	53%	M2	16%
臨床病型		PCA	4%
ラクナ	1%	椎骨脳底動脈	3%
アテローム血栓性	13%	閉塞血管なし	20%
心原性	65%	評価不能	8%
その他	22%	その他	1%

M1, M2, ICA, ACA, PCA閉塞のMRA, DSA, MRAとDSAの併用による再開通の評価を表に示す(表2) .

表2 MCA M1閉塞(n=120)

MRAでの再開通率(modified Mori grade)						例
	0	1	2	3	合計	
2時間	19	1	13	5	38	
24時間	18	1	12	7	38	

DSAでの再開通率(TICI)						例
	0	1	2A	2B	3	合計
2時間	12	1	0	2	1	16
24時間	12	1	0	2	1	16

MRA, DSAでの再開通率(modified Mori grade, TICI)						例
	0	1	2	3	合計	
2時間	24	2	11	6	43	
24時間	20	2	11	8	41	

※血管内治療が施行された患者は24時間後の評価から除外

MRAとDSAを併用した評価では、M1閉塞の再開通率は2時間以内が40%、24時間以内が46%であり(表2)、M2閉塞の再開通率はそれぞれ、71%、71%(表3)、ICA閉塞の再開通率はそれぞれ23%、32%であった(表4)。

表3 MCA M2閉塞(n=61)

MRAでの再開通率(modified Mori grade)						例
	0	1	2	3	合計	
2時間	4	0	6	4	14	
24時間	4	0	6	4	14	

DSAでの再開通率(TICI)						例
	0	1	2A	2B	3	合計
2時間	1	0	0	0	0	1
24時間	1	0	0	0	0	1

MRA, DSAでの再開通率(modified Mori grade, TICI)						例
	0	1	2	3	合計	
2時間	4	0	6	4	14	
24時間	4	0	6	4	14	

※血管内治療が施行された患者は24時間後の評価から除外

表4 ICA閉塞(n=63)

MRAでの再開通率(modified Mori grade)						例
	0	1	2	3	合計	
2時間	9	3	3	1	16	
24時間	6	4	3	2	15	

DSAでの再開通率(TICI)						例
	0	1	2A	2B	3	合計
2時間	12	0	2	0	0	14
24時間	12	0	2	0	0	14

MRA, DSAでの再開通率(modified Mori grade, TICI)						例
	0	1	2	3	合計	
2時間	17	3	5	1	26	
24時間	11	4	5	2	22	

※血管内治療が施行された患者は24時間後の評価から除外

M1, M2閉塞を合わせたMCA閉塞患者の再開通率はそれぞれ47%, 53%, ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者の再開通率はそれぞれ38%, 49% (表5), ACA, MCA, PCA閉塞患者の再開通の評価では, それぞれ44%, 48%であった (表6) .

表5 ICA,ACA,MCA,PCA (n=263)

MRAでの再開通率(modified Mori grade)					
	0	1	2	3	合計
2時間	36	5	22	10	73
24時間	32	6	21	13	72

DSAでの再開通率(TICI)						
	0	1	2A	2B	3	合計
2時間	25	1	2	2	1	31

MRA,DSAでの再開通率(modified Mori grade,TICI)					
	0	1	2	3	合計
2時間	48	7	22	11	88
24時間	39	8	24	16	82

※血管内治療が施行された患者は24時間後の評価から除外

表6 ACA,MCA,PCA (n=200)

MRAでの再開通率(modified Mori grade)					
	0	1	2	3	合計
2時間	27	2	19	9	57
24時間	26	2	18	11	57

DSAでの再開通率(TICI)						
	0	1	2A	2B	3	合計
2時間	13	1	0	2	1	17

MRA,DSAでの再開通率(modified Mori grade,TICI)					
	0	1	2	3	合計
2時間	31	4	18	9	62
24時間	27	4	18	11	60

※血管内治療が施行された患者は24時間後の評価から除外

症候性頭蓋内出血は全体では8例(2.3%)であり, M1閉塞の2.8%, M2閉塞の5.0%, ICA閉塞の4.2%, ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者の3.4%, ACA, MCA, PCA閉塞患者の3.2%であった(図2) .

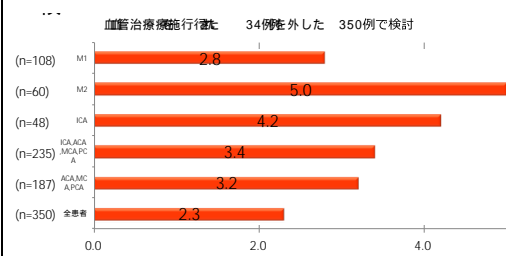


図2 症性出血
(発症36時間以内, NIHSS4点以上の増悪)

3ヶ月後の日常生活完全自立は, 血管内治療を施行された34例と, 転帰を確認できなかった10例を除外した340例では, 転帰良好(mRS, 0-1)は全体で38%, ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者で33%, ACA, MCA, PCA閉塞患者で37%, 日常生活自立(mRS, 0-2)は全体で50%, ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者で43%, ACA, MCA, PCA閉塞患者で48%であった(図3) .

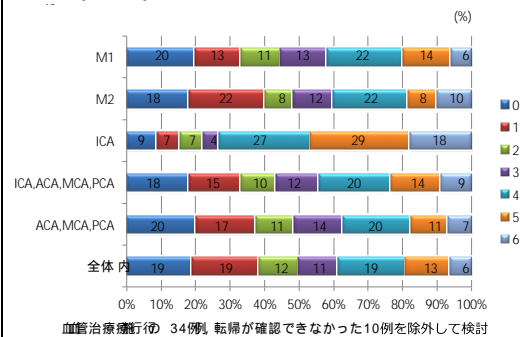


図3 3ヶ月後mRS

D. 考察

現在計画中である超音波血栓溶解療法の対照データ収集を行い, データを更新した. MRA, DSAを用いたM1閉塞の再開通率は, 2時間後47%, 24時間後50%, M2閉塞の再開通はいずれも71%, ICA閉塞の再開通率は各々23%, 32%, MCA (M1, M2)閉塞患者の再開通率は各々47%, 53%, ICA, ACA, MCA, PCA閉塞患者の再開通率は38%, 49%, ACA, MCA, PCA閉塞患者の再開通率は44%, 48%であった.

過去にrt-PA投与後に閉塞血管の再開通を評価している研究がいくつか報告されている。

現在までに、rt-PA静注療法後の再開通の評価は、rt-PA投与量は0.6mg/kg、0.9mg/kgの2種類の報告があり、TCD、CTA、MRA、DSAといった異なる評価手段を用いており、評価のタイミングも様々であった。今回我々はMRA、DSAの所見のみを用いて検討を行った。TCDやTCCSを除外した理由は、日本人ではTCDやTCCSにおいて側頭骨窓が不良であり、血流が流れていても頭蓋内血管が描出されない可能性が高いためである。

今回の結果のうちM1とM2を合わせた24時間後の再開通率を、本邦から報告されているJ-ACTの再開通率である69%（40例/58例）やKimuraら再開通率80.9%（34例/42例）と比較すると、24時間後の再開通率がやや低い傾向があった。MCA閉塞患者に占めるM1閉塞、M2閉塞の患者数の比率は今回の検討、過去の報告とも2対1であった。J-ACTやKimuraらの報告と今回の我々のMRAとDSAを合わせた再開通率の結果を合わせると、M1、M2閉塞患者の24時間後の再開通率は66%と計算された。

今回は、PCAやACAの再開通率も含めて検討した点が過去の報告と比べ新しい点である。CTのみでrt-PA静注療法を施行する施設も多く、閉塞血管の評価を行わずに新規超音波血栓溶解装置を使用することを想定し、PCAやACA閉塞を含めた検討を行った。

症候性頭蓋内出血は欧州の市販後調査であるSITS-MOSTの1.7%、本邦の市販後調査であるJ-MARS研究の3.5%、10施設の市販後調査であるSAMURAI rt-PA登録研究の1.3%と同様の結果であった。3ヶ月後の日常生活完全自立も、SITS-MOSTの39%、J-MARSの39%、SAMURAI rt-PA登録研究の33%と同様の結果であった（図4）。

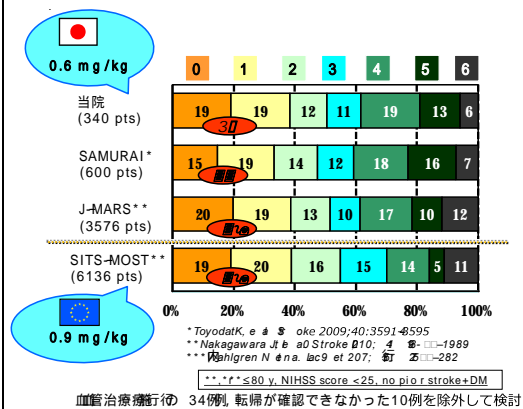


図4 3ヶ月後のmRS

今回、24時間後の再開通の評価と症候性頭蓋内出血、3ヶ月後の転帰の評価において、rt-PA静注療法後に閉塞血管に対して経皮経管的脳血栓回収用機器を使用した症例は除外した。また、3ヶ月後の転帰が確認できなかった症例も3ヶ月後のmRSの評価からは除外した。これは、今回の検討がrt-PA静注療法がもたらす再開通率や転帰のみを評価することが目的であったためであるが、血管内治療を受ける機会が多いICA閉塞やM1起始部閉塞患者はrt-PA静注療法のみでは24時間後も血管が閉塞していた可能性があり、24時間後の再開通率のデータの取扱いには注意が必要であろう。

我々の研究にはいくつかの問題点がある。1つ目は一部後ろ向き観察研究であること。2つ目MRAやDSAの検査のタイミングが決まっておらず、症例によって検査の施行時間に多少幅があったことがあげられる。

E．結論

急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法時に，MRA，DSAによる血管閉塞や再開通など頭蓋内血管の経時的観察を行い，超音波血栓溶解療法を併用しない場合の閉塞血管再開通頻度や時期を評価し，データの更新を行った．これらのデータを基に，新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコールの策定を行う．

F．研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- 1, 鈴木理恵子，古賀政利，田中弘二，坂本悠記，徳永敬介，大山賢，山本晴子，豊田一則，峰松一夫．MRA，脳血管造影，経頭蓋カラードブラによるrt-PA静注療法施行時の閉塞血管と再開通率の検討．第32回日本脳神経超音波学会，徳島，2013年6月

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む．)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし