

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

rt-PA 静注による閉塞血管早期再開通率の検討：虚血性脳卒中に対する新規超音波血栓溶解装置開発の対照データ

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・治験推進部部長
分担研修者	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 われわれは、低侵襲的低周波超音波装置による急性期血栓溶解療法を開発している。装置開発の際に参照するデータの収集を目的として、急性期虚血性脳卒中に対するrt-PA静注療法時の早期再開通率（rt-PA静注後2時間，24時間以内），発症後36時間以内の症候性頭蓋内出血発生率と3ヵ月後転帰を調べた。いずれも，低周波超音波照射は行っていない。対象は384例で，閉塞血管は内頸動脈（ICA）63例（16%），前大脳動脈（ACA）5例（1%），中大脳動脈（MCA）水平部（M1）120例（31%），島部（M2）61例（16%），後大脳動脈（PCA）14例（4%），その他121例（32%）であった。MRAと脳血管造影検査（DSA）とを併用した評価では，M1閉塞の再開通率は2時間以内39.5%，24時間以内58.6%であった。M2閉塞で各々69.2%，90.0%，ICA閉塞で各々23.1%，45.5%，MCA閉塞患者全体で各々46.4%，66.7%，ICA，ACA，MCA，PCA閉塞患者全体で各々37.2%，57.4%であった。ICA，ACA，MCA，PCA閉塞患者のうち8例（3.4%）に症候性頭蓋内出血が出現し，3ヶ月後の転帰良好[modified Rankin Scale (mRS) 0-1]は33.8%，日常生活自立(mRS 0-2)は43.6%であった。

A. 研究目的

わが国では，東京慈恵会医科大学，国立循環器病研究センター，株式会社カネカが共同で，500kHz 前後の変調超音波の安全性と有効性を確認する前臨床研究を実施中であり，さらに本技術を搭載した新規超音波血栓溶解装置の開発および臨床導入を計画している。

今回，開発の際に参照するデータの収集を目的として，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 カ月後転帰を調べた。

B. 研究方法

本研究計画は，国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を受けた。

対象は 2005 年 10 月から 2013 年 4 月までに当院でrt-PA静注療法を施行した 384 例である。前向きに収集したデータベースを用い

て，後ろ向きに検討した。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(digital subtraction angiography; DSA)による血管閉塞部位を，内頸動脈(internal carotid artery; ICA)，中大脳動脈(middle cerebral artery; MCA)，前大脳動脈(anterior cerebral artery; ACA)，後大脳動脈(posterior cerebral artery; PCA)，椎骨脳底動脈(vertebro-basilar artery; VB)系，閉塞血管なし，評価不能に分類した。主幹動脈(ICA, MCA, ACA, PCA)に閉塞があり，発症 2 時間以内にMRAもしくはDSAで再開通の評価を行った症例のrt-PA投与2 時間以内，24 時間以内の再開通の有無を調べた。2 時間以内に再開通の評価は行ったが，24 時間以内には評価しなかった症例は，2 時間以内の再開通の有無で 24 時間以内の再開通の有無に代用した。

発症 36 時間以内の National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)スコア 4 以上の増悪を伴う頭蓋内出血を症候性頭蓋内出血

と定義した。転帰は 3 カ月後の modified Rankin Scale(mRS)スコアで評価し, mRS 0-1 を転帰良好, mRS 0-2 を日常生活自立とした。また、安全性指標の1つとして3ヵ月後死亡 (mRS 6) を評価した。なお, rt-PA 投与後 24 時間以内に別の部位に脳梗塞を再発した症例は 24 時間以内の再開通の評価から除外した。また, 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 リトリーバー, PENUMBRA システム)を使用した症例は, 24時間以内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除外した。

再開通の評価は MRAでは modified Mori gradeを用い(Mori E, et al. Stroke 2010), DSA では Thrombolysis in Cerebral Infarction 分類(TICI)grade を用いた(Tomsick S, et al. Am J Neuroradiol 2008)。MRAとDSAとを併用した評価は, Yoshimuraら(Yoshimura S, et al. J stroke Cerebrovasc Dis 2014)の報告を参考に, grade 0: MRAでmodified Mori grade 0, DSAで TICI 0, grade 1: MRAでmodified Mori grade 1, DSAでTICI 1, grade 2: MRAでmodified Mori grade 2, DSAでTICI 2A, grade 3: MRAで modified Mori grade 3, DSAでTICI 2B, 3という分類を使用した。modified Mori grade 2以上, もしくは, TICI 2A以上, MRAとDSAを併用した評価ではgrade 2 以上を再開通ありとした。

主幹動脈閉塞患者の閉塞血管部位(ICA, M1, M2)とMRA, DSAの併用による再開通率, 症候性頭蓋内出血, 転帰の関係についてカイ 2 乗検定を用いて検討した。

C. 研究結果

384 例中, 男性は 243 例(63.2%), 年齢は 74 ± 13 歳であった。臨床病型は, 心原性脳塞栓症 248 例 (64.6%), アテローム血栓性脳梗塞 48 例(12.5%), ラクナ梗塞 4 例(1.0%)であった。危険因子として, 高血圧 259 例(67.5%), 心房細動 204 例 (53.1%), 脂質異常症 136 例(35.4%), 糖尿病を 78 例(20.3%)に認めた。治療前の閉塞血管は, ICA 63例(16.4%), MCA水平部 (M1)120 例(31.3%), 島部(M2)61 例 (15.9%), ACA 5 例(1.3%), PCA 14 例 (3.6%), VB系 12 例(3.1%), 閉塞血管なし 78 例(20.3%), 評価不能 27 例(7.0%), その他 4 例(1.0%)であった。血管内治療が施行されたのは 37 例で, 閉塞血管は ICA 15 例, M1 14 例, M2 2 例, 椎骨動脈

(vertebral artery; VA)1 例, 脳底動脈 (basilar artery; BA) 5 例であった。

rt-PA 投与前にMRAにより閉塞血管を評価した症例は 352 例(全体の91.7%)で, 発症からMRAまでの時間は 103 ± 40 分であった。そのうち, 主幹動脈(ICA, MCA, ACA, PCA)閉塞を認めた 263 例(MRA評価全体の74.7%)を対象として検討したところ, rt-PA投与後, 2 時間以内にMRAで再開通の有無を確認した症例は 71 例で, rt-PA投与からフォローアップのMRAまでの時間は 68 ± 21 分であった。rt-PA投与後, 2 時間以内にDSAで再開通の有無を確認した症例は 31 例で, rt-PAからDSAの穿刺までの時間は 82 ± 30 分であった。16 例が 2 時間以内にMRA, DSAともに施行されており, 発症 2 時間以内にMRAもしくは, DSAで再開通の有無が確認できた症例は合計 86 例(主幹動脈閉塞の32.7%)であった。

24 時間以内の評価は, 血管内治療を施行した 31 例と脳梗塞を再発した M2 閉塞の 1 例を除外した 54 例(主幹動脈閉塞の20.5%)で行った。54例中rt-PA投与後 24 時間以内にMRAの評価を行った症例は 7 例で, rt-PAからMRAまでの時間の中央値は 21 時間 57 分, DSAで評価を行った症例は 3 例で, rt-PA投与からDSA穿刺までの時間の中央値 24 時間 58 分であった。24 時間以内のMRAの評価の 47 例, MRAとDSAを併用した評価の 44 例は, 2 時間以内の再開通の有無で 24 時間以内の再開通の有無を代用した。

MRA, MRAとDSAの併用による 2 時間以内の再開通をTable 1に示す。MRAを用いた評価では, ICA閉塞の再開通率は 25.0%, M1閉塞 44.7%, M2 閉塞 69.2%, ACA閉塞 0%, PCA閉塞 0%, MCA(M1 + M2)閉塞 51.0%, 主幹動脈(ICA, ACA, MCA, PCA)閉塞 42.3%であった。MRAと DSAを併用した評価では, それぞれ, 23.1%, 39.5%, 69.2%, 0%, 0%, 46.4%, 37.2%であった。閉塞部位毎に再開通率を比較すると, MRAとDSAを併用した評価では, ICAの再開通率に比べて, M1の再開通率は有意差なく($p=0.160$), M2 の再開通率が高かった($p=0.005$)。

24時間以内の再開通をTable 2 に示す。MRAを用いた評価では、ICA閉塞の再開通率は36.4%、M1閉塞55.2%、M2閉塞90.0%、ACA閉塞0%、PCA閉塞0%、MCA(M1+M2)閉塞64.1%、主幹動脈(ICA、ACA、MCA、PCA)閉塞53.7%であった。MRAとDSAを併用した評価では、それぞれ、45.5%、58.6%、90.0%、0%、0%、66.7%、57.4%であった。閉塞部位毎に再開通率を比較すると、MRAとDSAを併用した評価では、ICAの再開通率に比べ、M1の再開通率は有意差なく($p=0.455$)、M2の再開通率が高かった($p=0.031$)。

症候性頭蓋内出血は血管内治療を施行された37例を除外した347例で検討した(Fig.1)。全体では8例(2.3%)であり、ICA閉塞で2例、M1閉塞で3例、M2閉塞で3例認められた。ICA閉塞の4.2%(2例/48例)、M1閉塞の2.8%(3例/106例)、M2閉塞の5.1%(3例/59例)、ICA、ACA、MCA、PCA閉塞患者の3.4%(8例/232例)、ACA、MCA、PCA閉塞患者の3.3%(6例/184例)であった。ICA、M1、M2の閉塞血管別では、症候性頭蓋内出血の発生率に有意差は認めなかった(ICAと比較した、M1、M2の発生率は各々 $p=0.647$ 、 $p=1.000$)。

3カ月後のmRSを、血管内治療を施行された37例と、転帰を確認できなかった10例を除外した337例で検討した。転帰良好(mRS 0-1)は全体の38.6%(130例/337例)、ICA、ACA、MCA、PCA閉塞患者の33.8%(76例/225例)、ACA、MCA、PCA閉塞患者の38.3%(69例/180例)、日常生活自立(mRS 0-2)は全体の50.1%(169例/337例)、ICA、ACA、MCA、PCA閉塞患者の43.6%(98例/225例)、ACA、MCA、PCA閉塞患者の48.9%(88例/180例)であった(Fig.2)。閉塞血管別では、転帰良好(mRS 0-1)はICA 15.6%(7例/45例)、M1 34.0%(35例/103例)、M2 40.7%(24例/59例)、閉塞血管なし 53.3%(40例/75例)であり、ICA閉塞はそれ以外に比較して転帰良好が少なかった($p<0.001$)、日常生活自立(mRS 0-2)はICA 22.2%(10例/45例)、M1 44.7%(46例/103例)、M2 49.2%(29例/59例)、閉塞血管なし 69.3%(52例/75例)であり、ICA閉塞はそれ以外に比較して日常生活自立が少なかった($p<0.001$)。

Table 1 Recanalization rates within 2 hours after the initiation of rt-PA

MRA (modified Mori grade)	Patients(%)				
	0	1	2	3	Total
ICA	9(56.3)	3(1918.8)	3(18.8)	1(6.3)	16
M1	20(52.6)	1(2.6)	12(31.6)	5(13.2)	38
M2	4(30.8)	0(0)	5(38.5)	4(30.8)	13
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	36	5	20	10	71

MRA,DSA (modified Mori grade, TICl)

MRA,DSA (modified Mori grade, TICl)	Patients (%)				
	0	1	2	3	Total
ICA	17(65.4)	3(11.5)	5(19.2)	1(3.8)	26
M1	24(55.8)	2(4.7)	10(23.3)	7(16.3)	43
M2	4(30.8)	0(0)	5(38.5)	4(30.8)	13
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	48	6	20	12	86

Table 2 Recanalization rates within 24 hours after the initiation of rt-PA

MRA (modified Mori grade)	Patients(%)				
	0	1	2	3	Total
ICA	3(27.3)	4(36.4)	2(18.2)	2(18.2)	11
M1	13(44.8)	0(0)	9(31.0)	7(24.1)	29
M2	1(10.0)	0(0)	5(50.0)	4(40.0)	10
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	20	5	16	13	54

MRA,DSA (modified Mori grade, TICl)

MRA,DSA (modified Mori grade, TICl)	Patients(%)				
	0	1	2	3	Total
ICA	2(18.2)	4(36.4)	3(27.3)	2(18.2)	11
M1	12(41.1)	0(0)	8(27.6)	9(31.0)	29
M2	1(10.0)	0(0)	5(50.0)	4(40.0)	10
ACA	1(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1
PCA	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0(0)	3
Total	18	5	16	15	54

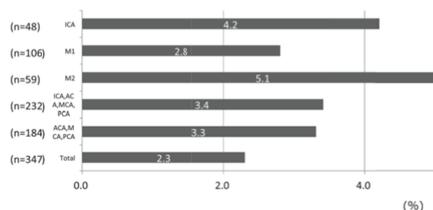


Fig.1 Symptomatic intracerebral hemorrhage within the initial 36 hours
a deterioration in NIHSS score ≥ 4 from baseline

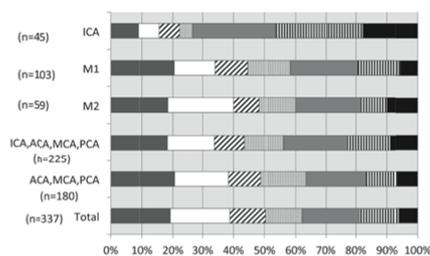


Fig.2 Modified Rankin Scale at 3 months by different sites of occlusion

死亡(mRS 6)は、全体の 6.2%(21 例/337 例)、ICA、ACA、MCA、PCA 閉塞患者の 8.9%(20 例/225 例)、ACA、MCA、PCA 閉塞患者の 6.7%(12 例/180 例)であった。閉塞血管別では、ICA 17.8%(8 例/45 例)、M1 5.8%(6 例/103 例)、M2 10.2%(6 例/59 例)であり、ICA閉塞はそれ以外に比較して死亡が多かった(p<0.001)。

D. 考察

新規超音波血栓溶解装置の臨床開発時に参照するデータの収集を行った。

現在までのrt-PA静注療法後の再開通の評価は、アルテプラゼ投与量は 0.6mg/kg、0.9mg/kg の 2 種類での報告があり、また再開通の評価は経頭蓋超音波ドプラ法(transcranial Doppler ultrasonography; TCD)、CTA、MRA、DSAといった多様な手段が使用され、評価のタイミングもさまざまであった(Saqqur M, et al. Stroke 2007, Bhatia R, et al. Stroke 2010, Lee KY, et al. Stroke 2007, Kimura K, et al. Eur Neurol 2009, Kimura K et al. J Neurol Sci 2008, 青木ら. 臨神経2010)。今回われわれは、0.6mg/kg のrt-PA静注療法を施行された患者を対象に、MRA、DSAの所見のみを用いて検討を行った。TCDや経頭蓋カラードプラ法(transcranial color-coded sonography; TCCS)を除外した理由は、日本人ではTCDやTCCSに必要な側頭骨窓が良好な症例が少なく、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(Suzuki R, et al. Cerebrovasc Dis 2012)。本研究は、低侵襲的低周波超音波装置による急性期血栓溶解療法開発のための参照データの収集が目的であり、本装置の治療対象となると予測されるICA、MCA、ACA、PCA閉塞もしくはは

MCA、ACA、PCA閉塞をまとめた検討を追加した。

現在までに報告されているrt-PA投与後の閉塞血管の再開通率について結果を示す。

Bhatiaら(Bhatia R, et al. Stroke 2010)は、CTAでICA、M1、M2 閉塞が示された 388 例を対象に、rt-PA(0.9mg/kg)静注療法開始後 120 分までに施行したTCD、もしくは、血管内治療目的で施行したDSAで再開通の評価を行った。再開通をTCDで thrombolysis in brain ischemia(TIBI)3-5、DSAで thrombolysis in myocardial ischemia(TIMI)2-3 と定義したとき、ICA終末部の再開通率は 4.4%(1 例 /24 例)であり、M1 は 32.3%(21 例 /65 例)、M2 は 30.8%(4 例 /13 例)、BA は 4.0%(1 例 /25 例)であった。Leeら(Lee KY, et al. Stroke 2007)は、アルテプラゼ(0.9mg/kg)投与後、中央値 120 分(60-365 分)に DSA を行い、TICI 2 以上を再開通ありとして評価している。入院時にCTAで主幹動脈閉塞を認めた 31 例のうち、ICAもしくは、M1 閉塞の再開通は 12.5%(2 例 /16 例)、M2 以遠閉塞 27.3%(3 例 /11 例)、BA閉塞 50.0%(2 例 /4 例)であった。われわれの研究とこれらの報告を比べると、アルテプラゼ0.9mg/kgを使用している点、CTAを用いて入院時の閉塞血管の評価をしている点、一部TCDで再開通率の評価をしている点が異なっていた。アルテプラゼの投与量が違うため、再開通率を今回の結果と直接比較することは困難であるが、近位側脳主幹動脈の再開通率が低い点は今回の結果と同様であった。

MRAを用いてMCA(M1、41 例;M2、17 例)閉塞患者のアルテプラゼ(0.6mg/kg)投与後の再開通を前向きに観察した Japan Alteplase Clinical Trial II(J- ACT II)(Mori E, et al. Stroke 2010)の報告では、MCA閉塞患者の 6 時間後の再開通率は 51.7% であり、24 時間後の再開通率は 69.0% であった。Kimuraら(Kimura K, et al. Eur Neurol 2009)は、ICA、MCA閉塞のある 64 例の患者にアルテプラゼ(0.6mg/kg)投与後MRA を用いて再開通の評価を行い、42 例の MCA閉塞(M1、30 例;M2、12 例)のうち、1 時間後の早期再開通は 52.3%(完全再開通 19.0%、部分再開通 33.3%)、

24 時間後では 80.9%(各々 47.6% , 33.3%) , ICA 閉塞の 22 例では1 間後 31.8%(各々 4.5% , 27.3%) , 24 時間後 51.9%(各々 14.3% , 47.6%)に再開通を認め、ICAで再開通率が低いことを示している。J-ACT II , Kimuraらの報告とわれわれの研究を比較すると、われわれの研究では画像の評価にMRAに加えてDSAも用いている点、少数ではあるがACAやPCAの閉塞症例に関して検討している点が異なっている。今回の研究に、ACAやPCA閉塞患者も含めたのは、CTのみでrt-PA静注療法を施行する施設も多く、閉塞血管の評価なしに新規超音波血栓溶解装置を使用することも想定したためである。今回の検討では、ACAやPCA閉塞患者は、24 時間以内にMRAやDSAを施行する症例が少なく、合計で 4 例が検討できたのみであり、4 例とも 24 時間後まで再開通は認めないという結果であった。ACA、PCA閉塞の検討に関しては、症例数が少なかつたため、更なる症例の蓄積と検討が必要であろう。また、われわれの研究では、rt-PA投与後 2 回目の再開通評価は、24 時間後には全例では行われておらず、24 時間後に再開通を評価しなかつた症例は、2 時間後の再開通の有無で 24 時間後の再開通の有無を代用している。

われわれの結果のうち M1 と M2 を合わせたMRAでの 24 時間後の再開通率 64.1%(25 例 /39 例)を、本邦から報告されている J-ACT II(Mori E, et al. Stroke 2010)の再開通率である 69.0% (40 例/58 例)や Kimuraら(Kimura K, et al. Eur Neurol 2009)の再開通率 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かつた。これらの国内報告と今回の結果とを合わせると、M1、M2 閉塞患者の 24 時間後の再開通率は 71.2% と計算された。

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%(Wahlgren N et al. Lancet 2007) , 本邦の市販後調査であるJ-MARS研究の3.5%(Nakagawara J, et al. Stroke 2010)と同様の結果であった。3 カ月後の転帰良好も、SITS-MOSTの 38.9% , J-MARS の 33.1% , SAMURAI rt-PA 登録研究の 33.2% と同様であった。

われわれの研究にはいくつかの問題点がある。1 つ目は後ろ向き観察研究であること、2 つ目はMRAやDSAの検査のタイミングにバラツキがあり、症例によって検査の施行時間に差があつた。また、24 時間後の再開通の評価と症候性頭蓋内出血、3 カ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。このため症例選択にバイアスが生じ、rt-PA静注療法がもたらす再開通率や転帰が過大評価された可能性がある。

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を評価した。これらのデータを新規超音波血栓溶解装置開発の際の歴史対照として役立てたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1, 鈴木理恵子, 古賀政利, 山本晴子, 大山賢, 徳永敬介, 松木孝之, 長束一行, 豊田一則, 峰松一夫. rt-PA静注療法による閉塞血管早期再開通率の検討: 虚血性脳卒中に対する新規超音波血栓溶解装置開発の対照データ. Neurosonology 28 (1): 1-5, 2015

2. 学会発表

なし

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