

注療法に血管内治療を追加した群で良好な傾向がみられたが、有意差はなかった(オッズ比 OR:1.09, 95%CI: 0.74-1.64, $p=0.65$). t-PA 静注療法無効例のうち近位血管閉塞(内頸動脈, 中大脳動脈 M1 部, 脳底動脈の閉塞)に絞ると, mRS 0~2 は t-PA 静注療法単独群で 20.5%, t-PA 静注療法+血管内治療群で 41.3%と, t-PA 静注療法+血管内治療群で有意に良好であった(OR: 2.73, 95%CI: 1.17-6.96, $p=0.019$). 一方, t-PA 静注療法の非適応例では, mRS 0~2 は t-PA 静注療法単独群で 19.5%, t-PA 静注療法+血管内治療群で 29.1%と, 後者で有意に良好な結果であった($p=0.007$).

以上, 本登録試験では t-PA 静注療法の無効例・非適応例における血管内治療の有効性が示されたが, なぜ日本の治療成績は良かったのであろうか? 前出の3つの RCT と比較すると, 本試験では発症から血管内治療開始までの時間が短く, 治療後の再開通率が高く, とくに近位血管において有意差が得られていた⁵⁾. つまり Merci リトリーバー, Penumbra システムといったデバイスであっても, 発症後早期に近位血管に対して施行され, 再開通率が高ければ有効なことが示されたこととなる.

● ステント型血栓回収機器の成績は?

現在, 最も期待されているのはステント型血栓回収デバイスである. 閉塞部位に一時的にステントを展開して, ステントごと血栓を回収するものである. 本デバイスは短時間に高い再開通率が得られることが報告されており, ランダム化試験で Merci リトリーバーよりも有意に良好な治療成績が得られることが示されたため⁶⁾, 世界的に注目されている. 代表的なデバイスとして Solitaire FR と Trevo Pro がある.

1) Solitaire FR

2012 年, Solitaire FR と Merci リトリーバーとの多施設前向きランダム化比較試験である SWIFT 試験の結果が発表された⁶⁾. 主要評価項目の症候性頭蓋内出血を伴わない再開通の割合は, Solitaire 群で有意に多く(60.1% vs. 24.1%, $p=0.0001$), 3ヵ月後の転帰良好例も Solitaire 群で有意に多かった(58.2% vs. 33.3%, $p=0.02$). その

他, 再開通成功, 症候性頭蓋内出血, 死亡率などの項目でも Solitaire の優位性もしくは非劣性が示され, 米国では 2013 年 3 月に FDA に迅速に許可された.

2) Trevo Pro

Trevo Pro においても Merci リトリーバーとの多施設前向きランダム化比較試験(Trevo 2 試験)が施行された⁷⁾. デバイス単独での再開通率(TICI2a 以上)の割合は Trevo 群で有意に優れていた(86% vs. 60%, $p<0.0001$). 手技に関連した複合的合併症においては有意差を認めなかった(13% vs. 23%, $p=0.1826$). 90 日後の転帰良好例は Trevo 群で有意に多く(40% vs. 22%, $p=0.013$), 症候性頭蓋内出血などの出血性病変, 死亡率については有意差を認めなかった.

これらのステント型血栓回収デバイスによる再開通率はどちらも 90%前後と高率であり, 新たな時代の到来を予感させる.

● おわりに

新しい治療デバイスが登場し, わが国でもランダム化試験が開始される予定であり, その効果が証明される日はそう遠くないと考えられる. エビデンスの確立により, 本治療が世界的に普及することが期待される.



文 献

- 1) Ciccone A *et al*; SYNTHESIS Expansion Investigators: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 2433-2434, 2013
- 2) Broderick JP *et al*; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368: 893-903, 2013
- 3) Kidwell CS *et al*; MR RESCUE Investigators: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 914-923, 2013
- 4) Yoshimura S *et al*; RESCUE-Japan Registry Investigators: Efficacy of endovascular treatment for acute cerebral large vessel occlusion: analysis of nationwide prospective registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 1183-1190, 2014

- 5) Yoshimura S, Manabu Shirakawa, Kazutaka Uchida *et al* : Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke : Honolulu Shock and Thereafter. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **23** : e295-e298, 2014
- 6) Saver JL *et al* : SWIFT Trialists : 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
- 7) Nogueira RG *et al* : TREVO 2 Trialists : 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

RESCUE-Japan Registry

吉村 紳一

Yoshimura Shinichi

兵庫医科大学脳神経外科学講座

発症後 24 時間以内の脳主幹動脈急性閉塞症の前向き登録調査 RESCUE-Japan Registry では、心原性脳塞栓症が 70%、前方循環が 80%程度を占めていた。内頸動脈閉塞症については、t-PA 静注療法後に血管内治療を追加することで有意に良好な予後が得られていたが、他血管では有意差を認めなかった。一方、t-PA 静注療法無効例・非適応例ともに、近位主幹動脈では血管内治療の有効性が示唆された。現在、世界的にステント型血栓回収デバイスが用いられるようになり、治療成績が向上している。血管内治療の有効性を確認するためのランダム化試験が世界的に進行中であり、わが国でもランダム化試験 RESCUE-Japan RCT が開始される予定である。

KEY WORDS

脳梗塞 血栓回収療法 t-PA 静注療法

はじめに

急性期虚血性脳血管障害に対する組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) 静注療法は急速に普及したが、非適応例が多いこと、主幹動脈閉塞症において有効率が低いことが問題となっている¹⁾。そのため最近では救済治療としての血管内治療に期待がかかっている。

機械的血栓回収療法としては、2010 年に Merci リトリバー[®] (センチュリーメディカル)、2011 年には Penumbra システム (メディコスヒラタ) が認可された。

筆者らは、Merci リトリバー承認直後にわが国における脳主幹動脈急性閉塞症治療の実態を調査する前向き登録試験 RESCUE-Japan Registry を施行した²⁾。発症後 24 時間以内の全症例を登録することで t-PA 静注療法の

非適応例・無効例における血管内治療の安全性と有効性を明らかにすることが目的であった。本稿では本研究の概要を紹介し、今後の急性期脳梗塞治療の展望について述べる。

対象と評価基準

対象は、発症後 24 時間以内に入院した脳主幹動脈の急性閉塞による虚血性脳血管障害患者で 20 歳以上とした。登録は各施設での匿名化の後、研究ホームページからおこなわれた。

以下に定める基準を用いて、神経学的評価、血管再開通評価、頭蓋内出血評価をおこなった。

神経学的評価：National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) にて、入院時、t-PA 静注開始 1 時間後、

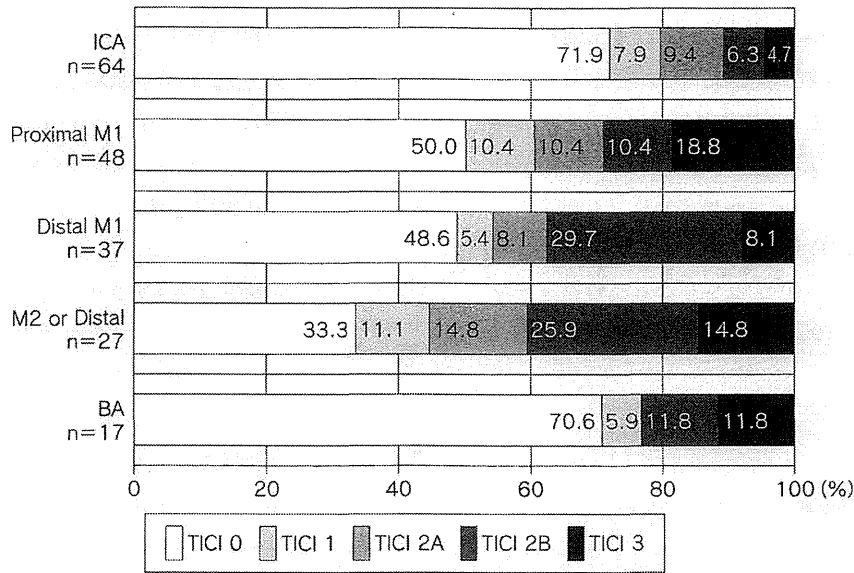


図1 t-PA 静注療法後の血管再開通 (DSA における TICI grade)

(Yoshimura S et al, 2014²⁾より引用)

血管内治療終了直後、24時間後、7日後に評価した。一方、転帰は modified Rankin Scale (mRS) にて、90日後に判定した。

血管再開通評価：MRA は Modified Mori グレード、血管造影は Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) グレードにて、治療前後に評価した。

頭蓋内出血評価：頭蓋内出血の分類として SITS-MOST の基準を用い、症候性頭蓋内出血は「新たな頭蓋内出血が CT により確認され、NIHSS で 4 点以上の増悪を伴う場合」とした。

治療は各施設の判断で施行された。血管内治療においても、麻酔方法、全身ヘパリン化の有無や用量、使用器材、術後管理に関して制限を設けなかった。

結果の概要

1) 登録例の治療選択

全国 84 施設から 1,454 例が登録され、登録基準に合致した 1,442 例が解析された。t-PA 静注療法を受けた 449 例中 168 例が無効例と判定され、うち 110 例に血管内治療が施行された。一方、t-PA 静注療法がおこなわれなかった 993 例中 220 例に血管内治療が施行されていた。すなわち全体の 22.9% (1,442 例中 330 例) に血管内治療

が施行されたことになる。

2) 脳梗塞の病型と入院までの時間

最終診断における脳梗塞の病型は、心原性が 1,023 例 (71%)、アテローム血栓性脳梗塞が 288 例 (20%) であった。一方、病院到着時間は発症後 3 時間以内が 59%、3~8 時間が 22% であり、8 時間以上または不明が 19% と、発症後 8 時間以内に全体の 81% が病院に到着していることが明らかとなった。

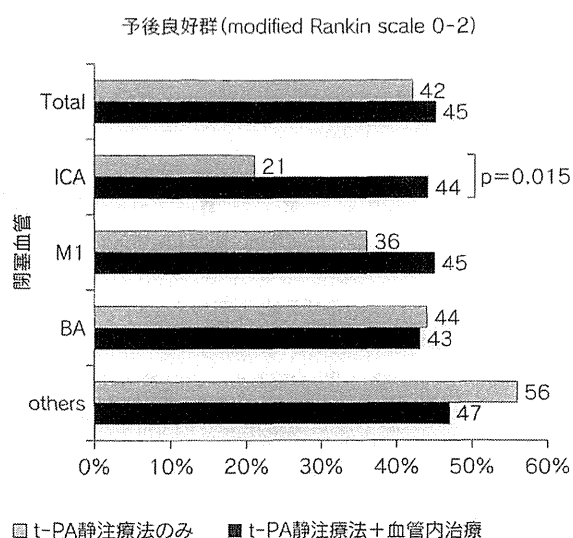
3) 閉塞血管と t-PA 静注療法後の血管再開通 (図1)

閉塞血管は内頸動脈が 28%、中大脳動脈が 53% であり、これらで全体の 8 割を占めていた。t-PA 静注療法後の有効再開通 (TICI 2B-3) は内頸動脈で最も低く (11%)、また脳底動脈でも比較的良かった (24%)。一方、中大脳動脈では遠位ほど再開通率が高かった。

4) 血管内治療の効果

全体では t-PA 静注療法に血管内治療を加えても予後改善は有意ではなかったが、内頸動脈閉塞例においては統計学的有意差を認めた (OR 2.85 [1.23-6.87], $p=0.015$).

図②). t-PA 静注療法無効例に関しては、近位血管閉塞例（内頸動脈，中大脳動脈 M1 部，脳底動脈，n=131）で血管内治療の追加により予後良好例（mRS 0~2）の増加を認めた（OR 2.73 [1.17-6.96], p=0.019, 図③）。一方，t-PA 非適応例においては全例の解析でも血管内治療による予後改善が認められたが（OR: 1.70[1.16-2.48], p=0.007），近位血管においてはさらなる改善効果も認めた（OR 3.56 [2.17-5.95], p<0.0001, 図④）。



図② 各閉塞血管における血管内治療追加の有無と予後

5) 血管内治療の有無と頭蓋内出血の割合

t-PA 静注療法後に血管内治療を加えることで重度の出血合併症が増加するのではないかと懸念がある。このため t-PA 静注療法と t-PA 静注療法+血管内治療における頭蓋内出血率を解析したが，血管内治療の追加で頭蓋内出血は増加していなかった（t-PA 静注療法のみ 5.4%, t-PA 静注療法+血管内治療 4.9%）。

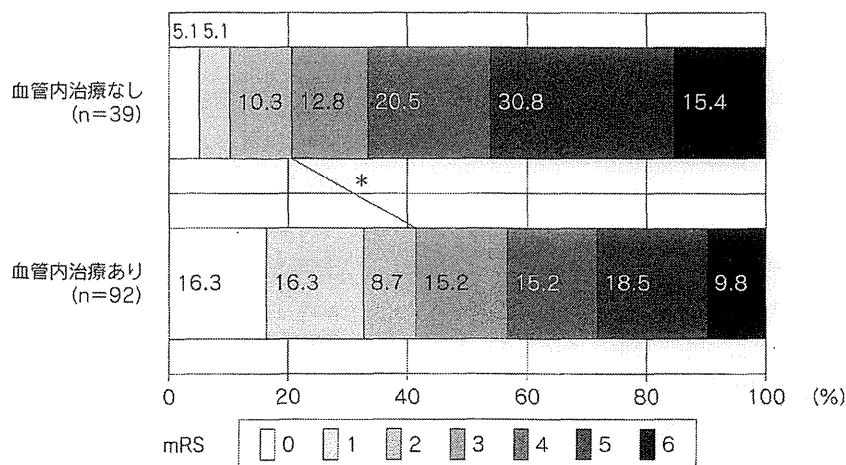
考察

RESCUE-Japan Registry の結果，t-PA 静注療法の血管再開通は内頸動脈などの近位血管で低く，中大脳動脈では遠位ほど高いことが示された。また血管別の解析では内頸動脈閉塞例のみで血管内治療の有効性が示され，他血管では有効性を認めなかった。

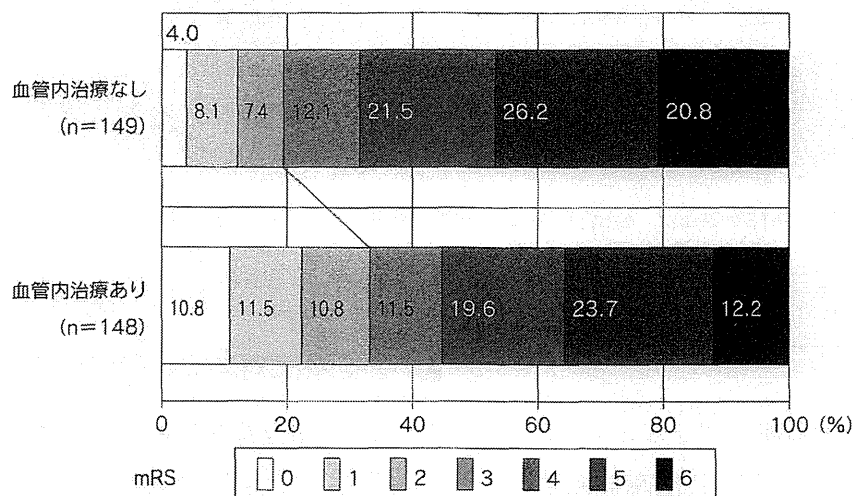
一方，全体解析では t-PA 静注療法無効例における血管内治療追加による予後改善効果は認められなかったが，近位血管においては有意差を認めた。また t-PA 静注療法非適応例においては全体解析で有意差を認めた。

以上から，Merci リトリーバーを中心とした血栓回収療法は，内頸動脈を含んだ近位大血管において有効性があると考えられた。その理由としては，1) 近位大血管では t-PA 静注療法の再開通率・有効性が低いこと，2) これらの血管には血管内治療がおこないやすいこと，などが考えられる。

また，2013 年の International Stroke Conference 2013



図③ t-PA 静注療法無効例における血管内治療の効果 (ICA/M1/BA occlusion, n=131)



図④ t-PA 静注療法非適応例における血管内治療の効果 (ASPECTS \geq 6 & ICA/M1/BA 閉塞; n=297)

で報告された3つのランダム化比較試験はいずれも血管内治療の有効性を示すことができなかった^{3)~5)}。その原因として、1) ランダム化時に血管閉塞の確認がおこなわれていなかったこと、2) 再開通率が低かったこと、3) 血管内治療の開始までに時間がかかったことなどがあげられる⁶⁾。RESCUE-Japan Registryの結果からは、血管閉塞部位が症例の選択にきわめて重要であることが示され、t-PA 静注療法の有効性の低い近位血管をターゲットとしたランダム化比較試験 (RESCUE-Japan RCT) を計画中である。

おわりに

本研究では血管内治療はおもに近位血管の閉塞に有効であることが示されたが、非ランダム化試験であるため治療選択などにバイアスが混入している可能性は否めない。近い将来、ランダム化比較試験によって治療効果が証明されることが期待される。

文献

- 1) 中川原諒二: 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
- 2) Yoshimura S *et al*: Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)-Japan Registry Investigators: Efficacy of endovascular treatment for acute cerebral large-vessel occlusion: analysis of nationwide prospective registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **23**: 1183-1190, 2014
- 3) Broderick JP *et al*; the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* **368**: 893-903, 2013
- 4) Ciccone A *et al*; the SYNTHESIS Expansion Investigators: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **368**: 904-913, 2013
- 5) Kidwell CS *et al*; the MR RESCUE Investigators: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* **368**: 914-923, 2013
- 6) Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K *et al*: Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Honolulu Shock and Thereafter. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **23**: e295-e298, 2014

急性期脳梗塞に対する血管内治療の現状

吉村紳一^{*1} 白川 学^{*2} 内田和孝^{*3}

キーワード●脳血管内治療, 急性期脳梗塞, 組織プラスミノゲンアクチベーター, ランダム化比較試験

■はじめに

急性期脳梗塞に対する組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator; t-PA) 静注療法はエビデンスの確立した治療法であり, わが国でも急速に普及した。しかしその普及と共に, 適応率が低く治療無効例が多いという問題点が明らかとなってきた。このため2012年に発症後4.5時間まで適応が拡大されたが, 依然として脳梗塞例全体の5%程度にしか適応されていない。また, 脳主幹動脈閉塞例ではt-PAを投与しても血管再開通率が低く, 無効例が多いことが分かっている。

このため最近では, t-PA静注療法の非適応例・無効例に適応が認められた脳血管内治療に期待がかかっている。脳血管内治療の適応は発症から8時間以内であり, 治療によって80%以上に再開通の得られることが報告されているからである。これまでランダム化比較試験ではその有効性が示されていないが¹⁻³⁾, わが国における前向き登録試験であるRESCUE-Japan Registryでは近位血管における有用性が示唆されており⁴⁾, 世界的にも複数の比較試験が進行中である。

本稿では急性期脳梗塞に対する血管内治療の現状について紹介し, 今後の展望について言及する。

Ⅰ 脳梗塞に対する最新血管内治療

1. ステント型血栓回収デバイス

まず最新の脳血管内治療デバイスであるステント型血栓回収デバイスを紹介する。この器具の使用法は以下のとおりである (図1)。

- ①まず閉塞部位をマイクロカテーテルで貫通する (図1a)。
- ②次にマイクロカテーテル内にステント型血栓回収デバイスを通し, 閉塞部で展開する。展開直後に一時的な血流が得られるが, そのまま待つ (図1b)。
- ③徐々にステントが血栓に食い込んでいくので, 5分程度経過したところでガイディングカテーテルのバルーンを膨らませてゆっくりステントを引き戻す (図1c)。
- ④血液と血栓を吸引しつつステントを回収する (図1d)。

このようなシンプルな手順であるが, 本デバイスを用いることにより短時間に高い再開通率が得られることが報告されている。現在わが国で承認されているステント型デバイスである「Solitaire FR 血栓除去デバイス」(以下, Solitaire, コヴィディエン ジャパン社)と「トレボプロ クロットリトリバー」(以下, Trevo, 日本ストライカー社)を紹介する。

Solitaire: 本製品はもともと脳動脈瘤塞栓術に

Current status of endovascular treatment for acute stroke

^{*1}Shinichi Yoshimura, ^{*2}Manabu Shirakawa, ^{*3}Kazutaka Uchida: Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine

^{*1}兵庫医科大学主任教授 (脳神経外科学), ^{*2,3} 助教

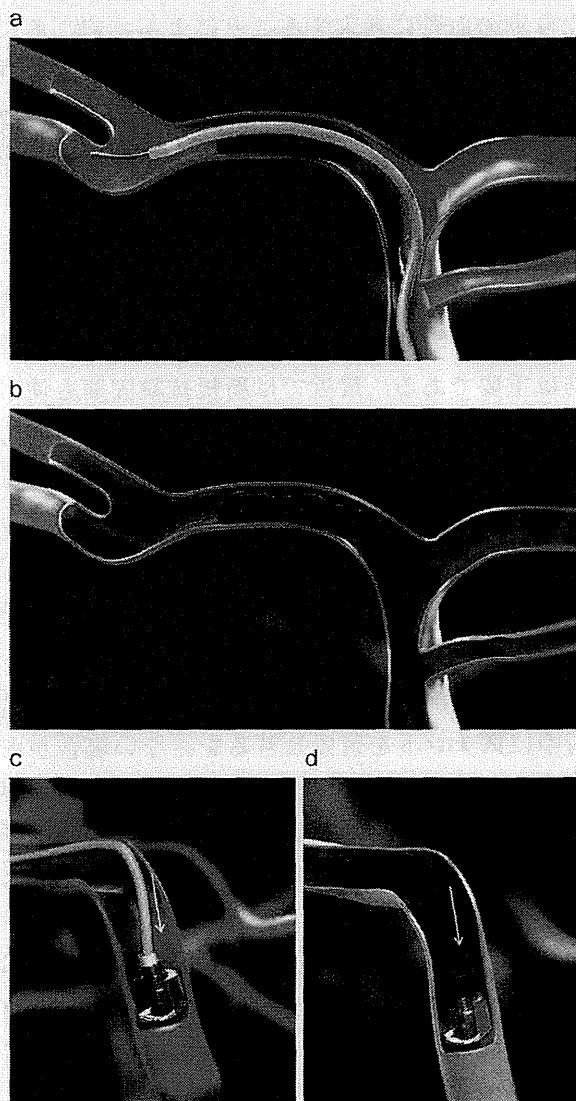


図1 スtent型血栓回収デバイス
(コヴィディエン ジャパン株式会社提供)

用いる電気式離脱型の頭蓋内stentである。この器具を血栓回収に流用するときわめて効率良く血管が再開通することが報告され、その後ヨーロッパを中心に急速に普及した。米国では従来のデバイスである「Merci リトリーバー」とのランダム化比較試験が行われ、2012年にその結果が発表された⁵⁾。一次エンドポイントである症候性頭蓋内出血を伴わない再開通の割合はSolitaire群で有意に高く(24.1% vs 60.1%, $p=0.0001$)、3か月後の転帰良好例もSolitaire群に多かった(33.3% vs 58.2%, $p=0.02$)。死

亡率もSolitaire群で低く、この結果を受けて、米国では2013年3月に迅速許可された。

Trevo：本製品はストライカー社が血栓回収専用デバイスとして開発したものである。このデバイスでもMerciリトリーバーとのランダム化比較試験が施行され、予後良好例が有意に多い(40% vs 22%, $p=0.013$)ことが示されている⁶⁾。

これらのstent型血栓回収デバイスによる再開通率はどちらも90%前後と高率であり、新たな時代が到来したと言える。

2. 血栓吸引デバイス

一方、太めのカテーテルで血栓を吸引するデバイスである「Penumbra システム」も改良を重ね、その治療成績が向上している。また、本来の使用法は血栓の近位端からポンプで陰圧をかけて吸引しながら進んでいくというものであるが、実際には吸引に長時間を要したり、吸引できないケースも多かった。このため最近では、以下の手順で血栓を回収することが多い(図2)。

- ①カテーテルを血栓の近位端に誘導し、先端に血栓が入った状態で陰圧をかける(図2a)。
- ②しばらく待ってカテーテルにしっかりと血栓がはまり込んだ状態で、カテーテルを抜き始める(図2b)。
- ③カテーテルをゆっくりと引き戻し、ガイディングカテーテル内に回収する(図2c)。

この方法は、血管損傷が少ない方法でありながら再開通率がきわめて高い(95%以上)ことが報告されており、注目されている^{7,8)}。

3. 血管内治療の問題点

一方、これらの新たな血管内治療にも問題点が存在する。

(1) 出血性合併症

血管内治療手技による出血性合併症は、デバイスによる血管の穿孔・解離・牽引、過度の薬剤投与などが原因である。これらを回避するためには、愛護的な操作はもちろん、治療適応の判断が重要である。たとえば動脈硬化が高度な

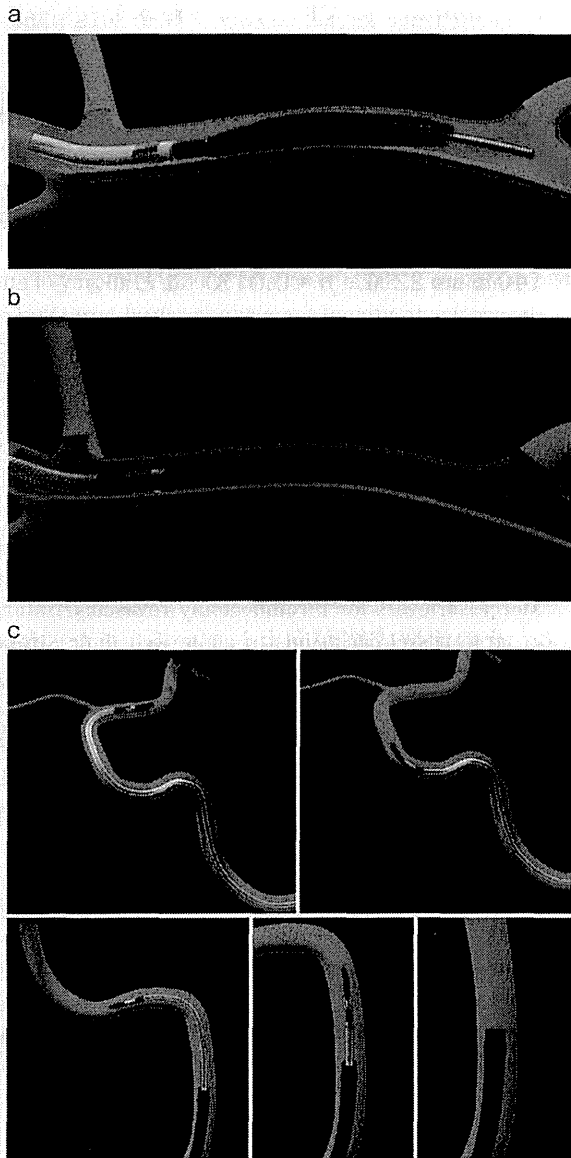


図2 血栓吸引デバイス
(株式会社メディコスヒラタ提供)

屈曲した血管にステント型デバイスを使用すると、強い牽引力がかかることで血管解離が起きることが予想される。最新のステント型デバイスは一旦血管内で展開しても回収することが可能なので、このような状況では無理をせずステントを回収し、他の方法に変更するなどの対処を行うことで出血性合併症を減少できると考えられる。

(2) 虚血性合併症

虚血性合併症は、回収中の血栓が遠位に流れ

たり別の血管に迷入することによって起こることが多い。これらはバルーン付きのガイディングカテーテルを使用して血栓回収中に血流を遮断し、血液と共に血栓を吸引することで減少する。

(3) 再発予防

脳主幹動脈急性閉塞症の7割は心原性脳塞栓症であり⁴⁾、再発の可能性があるため二次予防は重要である。最近では新規抗凝固薬も使用可能となり発症後早期からの薬剤候補が増加しているが、治療によって画像上の出血を認める場合には抗血栓療法の開始を躊躇することが少なくない。このようにわずかな出血であっても患者の予後に大きく影響する可能性があるため、出血を起こさない治療が望ましい。

一方、頸部頸動脈狭窄症による脳血栓症では術中にステントを留置せざるをえない場合があるが、留置後早期に抗血小板療法を開始しないと閉塞を来す可能性があるため、注意を要する。

Ⅳ 新たな臨床研究

前述のように、2013年に報告された欧米のランダム化比較試験では血管内治療の有効性を示すことができなかった¹⁻³⁾。これらの報告はホノルルで開催された International Stroke Conference 2013にて発表され、ホノルルショックと呼ばれている⁹⁾。しかし、これらの報告と RESCUE-Japan Registry を詳細に比較検討した結果⁹⁾、良好な予後を得るためには以下の3点が重要と考えられる。

1. 時間の短縮

発症から再開通までの時間は良好な予後を得るための重要な因子である。前述のランダム化比較試験においては、RESCUE-Japan Registry におけるわが国のデータと比べ血管内治療の開始が57~160分遅れていた⁹⁾。最近の臨床試験のメタ解析から、治療の開始が30分遅れるごとに死亡率が20%増加することが示されており¹⁰⁾、時間短縮のためにさまざまな工夫が行わ

れ始めている。

2. 再開通率の上昇

欧米の3つの試験では初期型のデバイスが用いられたこともあり、再開通率が低かった。しかし、新たなステント型デバイスや吸引デバイスの改良により再開通率は著明に上昇しているため、この点は問題ないと考えられる。

3. 適切な患者選択

すでに脳梗塞が完成した領域の血管を開通しても、症状の改善が得られないばかりか出血性変化を助長してしまうことが知られている。では、どの程度の梗塞であれば再開通させてもよいのであろうか？

これまでの臨床研究の結果からさまざまな判断基準が示されているが、なかでも治療前のCTやMRIにおける脳梗塞の範囲が良い基準になりうることを示されている。つまり術前の脳梗塞の範囲が狭ければ良い治療の適応となるため、治療医はその計測法に習熟する必要がある。

■ おわりに

本稿で紹介したように新たな治療デバイスが登場し、急性期脳梗塞に対する血管内治療は著しい進歩を遂げている。欧米をはじめ、わが国においてもその治療効果を証明するためのランダム化比較試験が行われており、エビデンスが確立する日はそう遠くないと考えられる。

..... 文 献

1) Ciccone A, Valvassori L : Endovascular treatment for

acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2433-2434.

- 2) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, *et al* : Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 893-903.
- 3) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, *et al* : A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 914-923.
- 4) Yoshimura S, Sakai N, Okada Y, *et al* : Efficacy of endovascular treatment for acute cerebral large-vessel occlusion : analysis of nationwide prospective registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014 ; 23 : 1183-1190.
- 5) 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* 2012 ; 380 : 1241-1249.
- 6) 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* 2012 ; 380 : 1231-1240.
- 7) Kang DH, Hwang YH, Kim YS, *et al* : Direct thrombus retrieval using the reperfusion catheter of the penumbra system : forced-suction thrombectomy in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 ; 32 : 283-287.
- 8) Turk AS, Frei D, Fiorella D, *et al* : ADAPT FAST study : a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2014 ; 6 : 260-264.
- 9) Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, *et al* : Endovascular treatment of acute ischemic stroke : Honolulu shock and thereafter. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014 ; 23 : e295-e298.
- 10) Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, *et al* : Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality : a collaborative pooled analysis. *Circulation* 2013 ; 127 : 1980-1985.

Key words

不安定粥腫の診断と治療

兵庫医科大学脳神経外科助教 進藤誠悟
兵庫医科大学脳神経外科主任教授 吉村紳一

粥腫（プラーク）の破裂とその結果起こる血栓症がアテローム血栓性脳梗塞の主な原因であり、血栓症を起こす可能性の高いプラークを不安定プラークと呼ぶ。不安定プラークは病理学的に脂質成分やプラーク内出血に富んでおり、炎症細胞浸潤により、線維性皮膜が菲薄化している。よって、不安定粥腫の診断には、プラーク内の成分や線維性皮膜の厚みを評価する必要がある。

頸動脈超音波検査は、ベッドサイドで施行可能かつ侵襲も少なく、利便性の高い検査である。低輝度を示すものは脂質成分やプラーク内出血に富んだ不安定プラークであり、高輝度を示すものは線維性成分の多い安定プラークである。また、超音波検査では、mobile plaqueやfloating thrombusなどの可動性病変を評価できる。最近では、超音波造影剤を用いたプラーク診断も行われており、造影されるプラークは病理学的に新生血管に富み、炎症細胞浸潤を認めるため、症候性のものが多い。一方で、石灰化の強い病変の場合はacoustic shadowにより評価が困難となる。

MRIを用いたプラーク診断はコントラストに優れ、脂質やプラーク内出血と線維性成分との鑑別が容易で石灰化が評価の妨げとならず、客観性に優れた検査といえる。MRIプラークイメージには、spin echo (SE) 法、心電図同期BB fast spin echo (ECG-BB-FSE) 法、magnetization prepared rapid acquisition

with gradient echo (MPRAGE) 法など様々な撮像法があり、撮影方法の標準化が今後の課題である。T1強調画像での高信号は粥腫やプラーク内出血を示唆する。一方で、線維性皮膜の描出は困難な場合が多い。

その他の検査法として、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PETを用いたプラーク診断では、炎症細胞浸潤を伴う不安定プラークがFDGの取り込みが多い病変として描出される。また、血管内プラーク診断として、血管内超音波断層法 (intravascular ultrasonography: IVUS) や光干渉断層画像診断法 (optical coherence tomography: OCT) が行われている。なかでもOCTは組織深達度が低く、深部の評価には適さないものの、空間分解能が $10\sim 20\mu\text{m}$ と非常に高く、詳細な線維性皮膜の評価が可能である。

不安定プラークに対する治療としては、まずは抗血小板薬やスタチンなどを用いた内科的治療を行うが、症候性で50%以上、無症候性で80%以上の狭窄を有する場合や内科的治療に抵抗性のある場合には、頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) や頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) などの外科的治療を検討する。しかし、MRA time of flight (TOF) で高信号を示す病変は出血量が多く、CASの周術期合併症が多いため、CEAを行うなどの検討が必要である。

TOPICS

脳血管内治療の進歩

吉村 紳一

兵庫医科大学脳神経外科学講座

キーワード：脳血管内治療、急性期脳梗塞、コイル塞栓術、頸動脈ステント留置術

脳血管領域にも低侵襲治療の波が押し寄せている。脳血管内治療はカテーテルを用いた低侵襲治療であり、当初は外科手術困難例にのみ適応されていた。しかし、破裂脳動脈瘤においてはランダム化比較試験で外科治療よりも良好な成績が報告され、第一選択となりつつある。他疾患に対しても最近のデバイスの開発と改良、さらには高齢化も相まって適応が広がりつつある。

本稿では、ここ10年ほどで飛躍的な進歩を上げた脳血管内治療の主な対象のうち、脳動脈瘤、頸動脈狭窄症、急性期脳梗塞を概説する。

脳動脈瘤

脳動脈瘤はクモ膜下出血の最大の原因であり、発症後に再破裂をきたすと予後不良となるため、早期に止血処置を必要とする。従来は開頭による脳動脈瘤頸部クリッピング術が第一選択の治療法であり、血管内治療(コイル塞栓術)は深部動脈瘤や重症クモ膜下出血例、高齢者などに限られていた。しかしその後、ランダム化比較試験で破裂脳動脈瘤においてはコイル塞栓術のほうが予後良好であることが報告され¹⁾、状況は一変した。本試験により「両者が可能な場合にはコイル塞栓術のほうがよい」ことが証明されたためである。その後コイル塞栓術は徐々に増加し、わが国における施行率も3割を超えた。近い将来、破裂脳動脈瘤においては半数以上がコイル塞栓術になることが予想される。

一方、脳ドックなどで未破裂脳動脈瘤が診断される機会が増加している。未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は通常1%前後と低い。サイズの大きいもの、脳底動脈などの後方循環に存在するもの、いびつな形状のもの、多発瘤、喫煙者、高血圧患者、高齢者は破裂率が高いことが知られている²⁾。

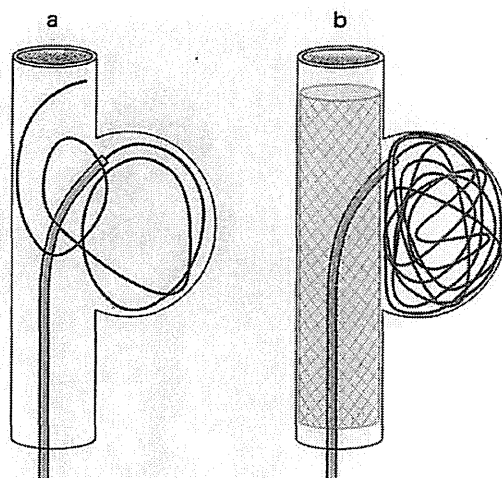


図1 ネックの広い脳動脈瘤に対するコイル塞栓術

ひとたび破裂すると社会復帰率が20~30%と低いものの、治療介入による合併症もあり(永久後遺症5%、死亡率1%未満)、治療適応の決定には慎重とならざるをえない。破裂率に関してはわが国における登録調査(UCAS Japan)のデータを参考として年間破裂率を示すことが多い。一方、5 mm未満の動脈瘤についてはほとんど破裂しないと報告されてきたが、わが国の前向き登録研究(SUAVe研究)では年間破裂率は約0.5%、多発瘤、高血圧例、また若年者は増大しやすく破裂しやすいという結果が報告された³⁾。以上のように治療適応の決定には個別的な判断を要するため、脳神経外科専門医による判断が必要である。

さて、未破裂脳動脈瘤においては、主にその部位と形状によって治療が選択されている。とくに動脈瘤の頸部(ネック)が広い場合には、コイルが母血管に逸脱するため治療が困難であった(図1a)。しかし最近、脳動脈瘤用のステントが使用可能となり(図1b)、コイル塞栓術の適応が広がっている。このステントを駆使することで従来は治療困難と考えられた症例の治療が可能となりつつある(図2)。ただしステントを併用すると抗血小板薬の継続が必要となるため、全身状態を勘案した慎重な適応が必要である。治療器具のさらなる改良により、適応拡大のみならず治療成績の改善が期待される。

頸動脈狭窄症

日本では早くから頸動脈ステント留置術(図3)

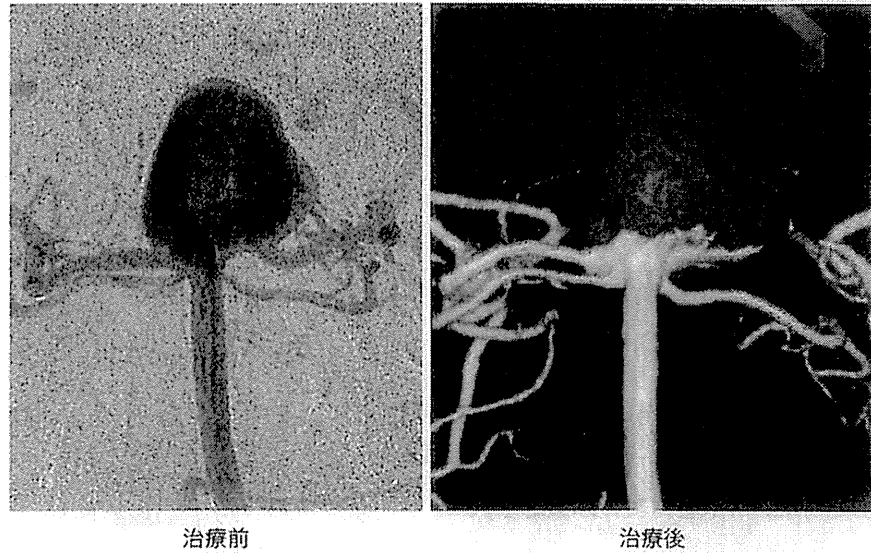


図2 スtent併用コイル塞栓術による治療例

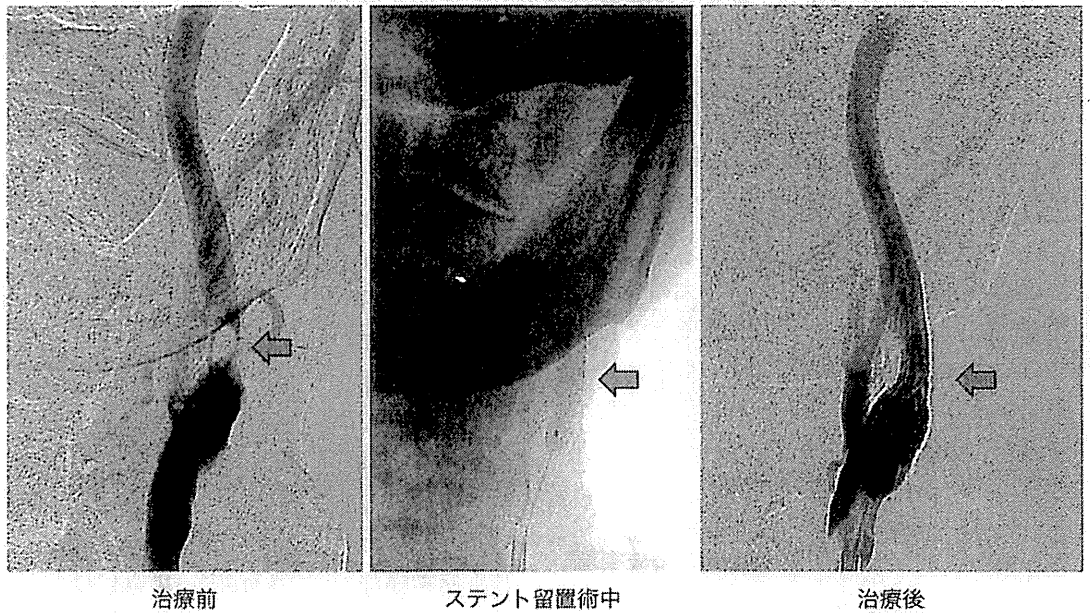


図3 頸動脈stent留置術による治療例

が行われてきたが、その有効性を示すエビデンスはない状態であった。最近、複数のランダム化比較試験が行われ、まず外科手術(頸動脈内膜剝離術)の高リスク例においてstent留置術の非劣性が証明された。その後、通常リスク例を対象とした場合、欧州の試験では外科治療に対する非劣勢が示されなかったが、米国の試験(CREST)では同等の治療成績が報告された⁴⁾。これらの結果から、外科手術の高リスク例のみにstent留置術を適応する施設と、積極的にstent留置術を適応する施設に分かれている。ちなみにCREST

では虚血発作を認めた症候性病変は50%以上、虚血発作の既往のない無症候性病変では80%以上の狭窄が適応となっている。治療合併症については症候性病変では6%未満、無症候性病変では3%未満が推奨されている。

一方、わが国においては狭窄度と症候の有無のみで判断する適応判断から一歩前進し、MRIやエコーなどによるプラーク画像診断によって適応を決める施設が増加している。われわれの研究では、MRIでソフトプラークと診断された症例ではstent留置術後の虚血イベントが有意に多く、

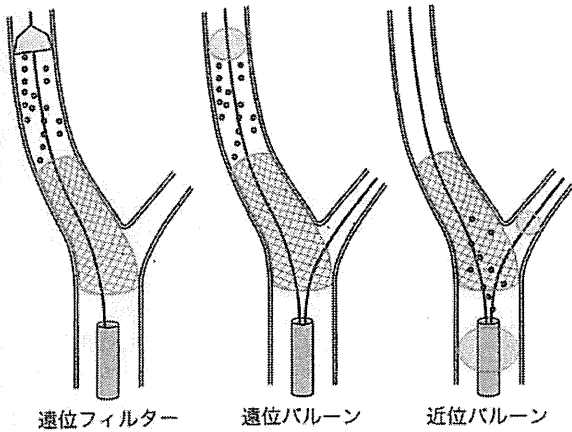


図4 頸動脈ステント留置術における脳保護法

外科手術を適応することで全体の合併症が減ることを示した。また、ソフトブラーク例においてはフィルターでなく、近位バルーンによる血流遮断などの、より確実な脳保護法を併用することが多い(図4)。

以上のように、中等度以上の頸動脈狭窄を認めただ場合には、全身合併症を含めさまざまな精査を行い、治療方針が決定されるべきである。

急性期脳梗塞

組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator : t-PA)静注療法はエビデンスの確立した治療法であるが、発症後4.5時間



図5 ステント型血栓回収デバイス(Solitaire, コヴィディエン社)

以内に開始する必要があるため時間的に間に合わない症例が多い。また脳主幹動脈閉塞例においては投与を行っても血管が再開通しない症例が多く、有効率が低いことがわかってきた。このため適応時間が長く、血管開通率の高い脳血管内治療に期待がかかっている。最近では新たなステント型血栓回収デバイスが承認され(図5)、血管開通率が上昇している(図6)。このためわが国を含め、世界的にランダム化比較試験が行われており、血管内治療の効果が確認されることが期待される。

一方、血管内治療であっても発症から時間が早く開通するほど予後がよいということに注意すべきである。最近のメタ解析による報告では、再開通までの時間が30分遅れると死亡率が2割増加

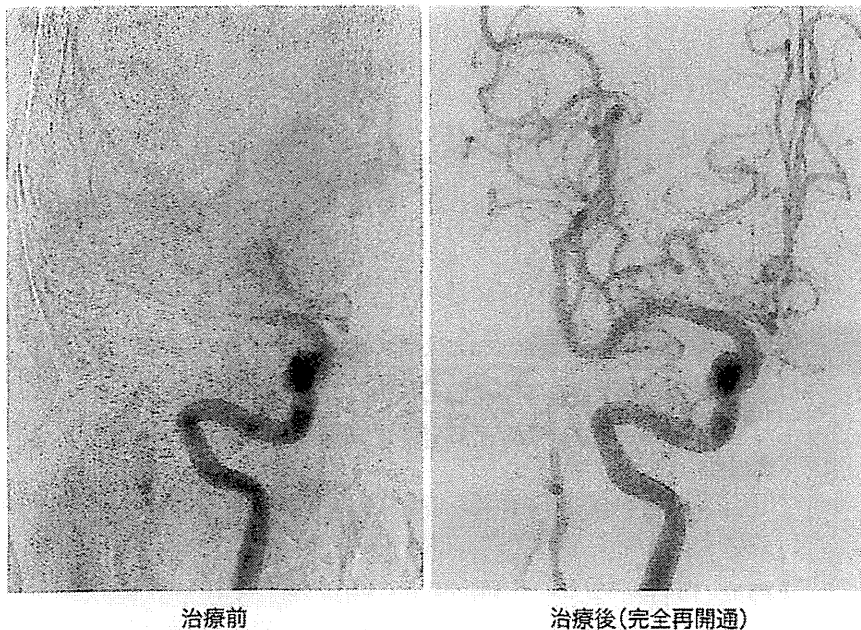


図6 ステント型血栓回収デバイスによる治療例

することがわかっている⁵⁾。t-PA 静注療法の普及により急性期脳梗塞治療への注目が高まってきたが、今後は血管内治療も行えることが脳卒中センターの必須条件になるであろう。脳梗塞を疑った場合には、できるだけ早く脳卒中専門医の在籍する病院に転送することが望ましい。

おわりに


本稿では発展の著しい脳血管内治療を紹介した。本治療法はまだ歴史は浅いものの年々デバイスが

開発・改良され、脳血管障害治療の主役になりつつある。今後さらなる普及のため、より多くの専門医育成が望まれる。

文 献

- 1) Molyneux A et al : Lancet 360 : 1267-1274, 2002
- 2) UCAS Japan Investigators et al : N Engl J Med 366 : 2474-2482, 2012
- 3) Sonobe M et al : Stroke 41 : 1969-1977, 2010
- 4) Brott TG et al : N Engl J Med 363 : 11-23, 2010
- 5) Mazighi M et al : Circulation 127 : 1980-1985, 2013

編集 好評を博した「てんがんテキスト」の後継書



新 てんがんテキスト
— てんがんと向き合うための本

著者 井上有史/池田 仁

てんがんの基本から診断・治療まで、診療に関するあらゆる役立つ知識について、イラストを交えながらやさしく解説。患者や家族の疑問や不安に答える Q&A 付き。

■ B5 判・184 頁 2012.5. 定価 (本体 3,000 円+税) ISBN978-4-524-26483-4

nankodo 詳細情報やお問い合わせはこちらの Web (www.nankodo.co.jp) でご案内しております。ぜひご覧ください。

心原性脳塞栓症の最新治療

2 脳梗塞超急性期における
血管内治療

進藤 誠悟 吉村 紳一

兵庫医科大学 脳卒中センター、脳神経外科

はじめに

2005年に本邦で認可された遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) は、2012年9月より発症4.5時間以内に適応が拡大され、ますます多くの症例がrt-PA静注療法の恩恵を受けると予想される。しかし、時間内に治療を開始できるのは脳梗塞例全体の5%程度であること、内頸動脈や中大脳動脈起始部などの脳主幹動脈閉塞例では再開通率が低く予後良好例も少ないことなどが問題点である。

一方、急性期脳梗塞に対する血管内治療は、古くはバルーンを用いた血栓破碎術やウロキナーゼを用いた経動脈的局所血栓溶解療法が行われてきたが、Merciリトリーバー、Penumbraシステムといった血栓回収デバイスが使用可能となった。2013年には3つのランダム化比較研究¹⁻³⁾の結果が発表されたが、いずれも血管内治療の有効

性を示すことはできなかった。一方で、前向き登録研究ではあるものの、RESCUE-Japan Registry⁴⁾では、主幹動脈閉塞症例による血管内治療の有効性が示唆されている。また、2014年7月からはより高い再開通率をもたらすステント型血栓回収デバイスが本邦でも使用可能となり、その有効性が期待されている。

本稿では、血栓回収デバイスと急性期脳梗塞に対する血管内治療のランダム化研究の結果、またステント型リトリーバーを中心とした脳血管内治療の展望について解説する。

従来の血栓回収デバイス
による治療

1) Merciリトリーバー

発症8時間以内の脳主幹動脈閉塞症例で、rt-PA静注療法の無効・非適応例に対して本邦でも2010年より認可された。本デバイスを血栓の遠位に誘導し、先端のコ

イル型ループで血栓を絡め取り、回収する。米国での前向き研究Multi MERCI trialにおいては、再開通成功率（Thrombolysis In Myocardial Infarction: TIMI 2-3）は68%で、90日後の予後良好例（modified Rankin Scale: mRS 0-2）は36%と報告⁵⁾された。

一方で、Merciリトリーバーにおいては、出血性合併症が多いと言われている。第一世代の血栓回収デバイスであり、今後ステント型血栓回収デバイスの出現に伴い、使用機会は減っていくものと予想される。

2) Penumbraシステム

本デバイスは、血栓を吸引することで再開通を得ることができ、2011年に本邦でも認可された。Penumbraシステムを用いた前向き研究においては、再開通率（TIMI 2-3）は82%で、予後良好例（mRS 0-2）は25%と報告⁶⁾された。最近では大口径のMAXシリーズが使用可能となり、治療結果の改善が期待されている。また、Penumbraシステムにおいては、治療後のくも膜下出血が少ない印象がある。

ランダム化比較試験の結果

2013年、ホノルルで開催されたInternational Stroke Conferenceにおいて、急性期脳梗塞に対する血管内治療に関する3つのランダム化比較試験の結果が公表され、New England Journal of Medicineに同日掲載された。rt-PA静注療法と血管内治療を比較したSYNTHESIS Expansion¹⁾、MRI画像診断を基に血管内治療の有効性を検討したMR RESCUE²⁾、rt-PA静注療法に対する血管内治療の追加効果を検討するIMS

III³⁾である（表1）。各試験の結果について解説する。

1) SYNTHESIS Expansion¹⁾

この試験は、発症4.5時間以内の急性期脳梗塞を血管内治療もしくはrt-PA静注療法のいずれかに割り付けたランダム化比較試験である。1次エンドポイントは、3カ月後のmRS 0-1と定義された。

結果は、mRS 0-1の転帰良好の割合は両群間で差を認めなかった（血管内治療群30.4% vs. rt-PA静注療法群34.8%, $p=0.16$ ）。発症から治療開始までの時間は、血管内治療群で3.75時間、rt-PA静注療法で2.75時間であり（ $p<0.001$ ）、血管内治療群で1時間の遅れを認めた。

SYNTHESISの最大の問題点は、割り付け前に主幹動脈の閉塞が確認されていない点である。このため、1割弱が割り付け後に血管内治療を受けておらず、行われた手技も3分の2はrt-PAの動注療法であった。試験デザインが未完成であったと言わざるを得ない。

2) MR RESCUE²⁾

この試験は、発症8時間以内の脳主幹動脈閉塞症例（前方循環のみ）を血管内治療群と通常の内科的治療群に割り付け、各症例におけるMR perfusionによるペナンプラ領域の大きさと血管内治療の有効性を検討したランダム化比較試験である。90日後のmRSを転帰の指標とした。

結果は、90日後のmRSの平均値は、両群共に3.9と差を認めなかった。またペナンプラ領域の有無にかかわらず血管内治療の有効性は認められなかった。しかし、発症から血管内治療開始まで平均で6時間以上経過していることや血管内治療の再開通

表1 ● 急性期脳梗塞に対する血管内治療のランダム化比較試験

	IMS III		
	血管内治療群	rt-PA治療群	p値
患者数	434	222	
予後良好 (mRS 0-2)	40.8%	38.7%	0.25
死亡率	19.1%	21.6%	0.52
症候性頭蓋内出血	6.2%	5.9%	0.83
	MR RESCUE		
	血管内治療群	通常治療群	p値
患者数	34	34	
予後良好 (mRS 0-2)	21.0%	26.0%	0.48
死亡率	18.0%	21.0%	0.75
症候性頭蓋内出血	9.0%	6.0%	0.24
	SYNTHESIS Expansion		
	血管内治療群	rt-PA治療群	p値
患者数	181	181	
予後良好 (mRS 0-1)	30.4%	34.8%	0.16
死亡率	8.0%	6.0%	0.53
症候性頭蓋内出血	6.0%	6.0%	0.99

率 (Thrombolysis in Cerebral Infarction: TICI 2b-3) が27%と低いことが問題点として挙げられる。

本試験では割り付け前に主幹動脈の閉塞がMRAで確認されており、わが国に近いプロトコルである。しかし、血管内治療開始までに長時間を要しており、また再開通率が低かったため、有効性が示されなかったと考えられる。

3) IMS III³⁾

この試験は、rt-PA静注療法に対して、血管内治療の追加効果を検討した多施設共同ランダム化試験である。1次エンドポイントは90日後のmRS 0-2に設定された。

1次エンドポイントは有意差なく (血管内治療群40.8% vs. rt-PA単独群38.7%)、NIHSSスコアごとの層別化後のサブグループ解析

(NIHSSスコア8-19, NIHSSスコア \geq 20)でも有意差は認めなかった。しかしIMS IIIは、登録された半分以上の症例で主幹動脈の閉塞を確認していない点やrt-PA静注療法から血管内治療まで平均で2時間以上経過している点、血管内治療の再開通率(TICI 2b-3)が40%前後と低い点が問題として挙げられる。

以上の結果から、再開通率の向上と再開通までの時間を短縮することが重要であり、血管内治療は脳主幹動脈閉塞をターゲットとすることが示唆された。

RESCUE-Japan Registry⁴⁾

本邦における脳主幹動脈急性期閉塞症の前向き多施設登録研究RESCURE-Japan

表2 ● 新規血栓回収デバイスの治療成績

研究名	Multi MERCI trial (n=164)	Penumbra Pivotal stroke trial (n=125)	SWIFT		Trepo 2	
使用デバイス	Merci	Penumbra	Solitaire (n=58)	Merci (n=55)	Trepo (n=88)	Merci (n=90)
再開通率 (TIMI 2-3)	68%	81.6%	89%	67%	92%	77%
手技関連合併症	9.8%	12.8%	14%	16%	15%	23%
症候性頭蓋内出血	9.8%	11.2%	2%	11%	7%	9%
予後良好例 (mRS 0-2)	36%	25%	58%	33%	40%	22%

Registryでは、発症24時間以内に搬送された脳主幹動脈閉塞を伴う1400人以上の症例が全国から登録された。全体の解析では、予後良好 (mRS 0-2) となったのは、rt-PA静注療法単独群 (rt-PA群) の42.2%に対し、rt-PA静注療法+血管内治療群 (rt-PA+EVT群) では44.5%と有意差は認めなかった (p=0.65)。しかし、ICA, M1, BAの閉塞を認め、rt-PA治療の効果がなかった症例を比較すると、予後良好はrt-PA群の20.5%に対し、rt-PA+EVT群では41.3%と有意にrt-PA+EVT群が予後良好であった (OR: 2.73, 95%CI: 1.17-6.96, p=0.019)。

RESCUE-Japan Registryでは、前出の3つのランダム化研究と比較して、発症から血管内治療開始までの時間が短く、治療後の再開通率も高かった。特に近位血管閉塞例においては有意差が得られており、血管内治療の成績向上には、近位血管閉塞例を対象とし、確実かつ早期の再開通が必要であることが示唆された。

ステント型血栓回収デバイス

現在、世界的に最も期待されているのは、ステント型血栓回収デバイスである。これらは閉塞部位に一時的にステントを展開して、そのままステントごと血栓を回収するデバイスである。すでに米国ではランダム化比較研究が行われ、Merciリトリーバーに対して優位性を示している。本デバイスは従来よりも高い再開通率が得られ、手技時間の短縮も期待されるため、今後の主流となるだろう。主なデバイスとして、SolitaireとTrepoが挙げられる。SolitaireとMerci (SWIFT試験)⁷⁾ およびTrepoとMerci (Trepo 2試験)⁸⁾ の多施設前向きランダム化比較試験の結果を示す (表2)。

1) SWIFT試験⁷⁾

SolitaireとMerciとの多施設前向きランダム化比較試験であるSWIFT試験では、1次エンドポイントに設定された症候性頭蓋内出血を伴わない再開通の割合はSolitaire群で有意に優れており (24.1% vs. 60.1%, p=0.0001)、

3カ月後の転帰良好例も Solitaire群に多かった (33.3% vs. 58.2%, $p=0.02$)。その他、再開通成功率、症候性頭蓋内出血、死亡率などの項目でも Solitaireの優位性もしくは非劣性が示された。

2) Trevo 2試験⁸⁾

Trevoにおいても Merciとの多施設前向きランダム化比較試験 (Trevo 2試験) が実施された。デバイス単独での再開通率 (TICI 2a以上) の割合は Trevo群で有意に優れており (86% vs. 60%, $p<0.0001$)、90日後の転帰良好例は Trevo群に多かった (40% vs. 22%, $p=0.013$)。また、手技に関連した複合的合併症や症候性頭蓋内出血など出血性病変、死亡率については有意差を認めなかった。

3) 今後の展望

ステント型血栓回収デバイスによる再開通率はいずれも高率であり、また手技時間も短縮できると言われている。最近の Solitaireを使用した前向き観察研究 STAR study⁹⁾ では、TICI 2b以上の再開通率が 79.2%、再開通時間が中央値 34分、90日後の予後良好 (mRS 0-2) が 57.9%という驚

くべき結果が報告されている。本邦においても 2014年7月よりこれらのデバイスが使用可能となり、血管内治療の成績向上が期待される。また、世界中でステント型血栓回収デバイスなどの新型血栓回収デバイスを使用したランダム化研究が始まっており、本邦においても発症 4.5時間以内の内頸動脈、中大脳動脈近位部閉塞症例を対象として、rt-PA 単独投与群と rt-PA + EVT群を比較する Rescue Japan RCTが開始されている。

最後に

手技時間のみならず、発症から再開通までの時間全体の短縮が急性期脳梗塞における予後良好を増加させる鍵である。30分の再開通の遅れが 2割近くの死亡や予後不良を増加させたとも報告¹⁰⁾ されており、搬送や画像診断、治療までの時間をいかに短縮させるかが課題となる。また、ステント型血栓回収デバイスにより血管内治療の成績は向上しつつあり、現在行われているランダム化研究の試験結果が期待される場所である。

●参考文献

- 1) Ciccone A, Valvassori L; SYNTHESIS Expansion Investigators: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 904-913, 2013
- 2) Kidwell CS et al; MR RESCUE Investigators: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 914-923, 2013
- 3) Broderick JP et al: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368: 893-903, 2013
- 4) Yoshimura S et al: Efficacy of endovascular treatment for acute cerebral large-vessel occlusion: analysis of nationwide prospective registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 1183-1190, 2014
- 5) Smith WS et al: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39: 1205-1212, 2008