

- 6) Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators: The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40: 2761-2768, 2009
- 7) Saver JL 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
- 8) Nogueira RG 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
- 9) Menon BK et al: Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke* 45: 2024-2029, 2014
- 10) Mazighi M et al: Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation* 127: 1980-1985, 2013

Profile

進藤 誠悟 (Seigo Shindo)

兵庫医科大学 脳卒中センター, 脳神経外科

熊本大学卒業。済生会熊本病院レジデント, 熊本大学神経内科, 岐阜大学脳神経外科を経て現職。日本内科学会認定医, 日本神経学会専門医。

心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬

新規抗凝固薬の選び方・使い方

編集：豊田一則

定価 (3,200円+税) A5判・160頁 ISBN978-4-86270-044-5

◆ NOACの臨床試験からは読み取れない課題への解決の糸口を示す, 脳卒中医家必携の1冊!



フジメディカル出版 〒530-0035 大阪市北区同心2-4-17 サンワビル
TEL. 06-6351-0899 FAX. 06-6242-4480 <http://www.fuji-medical.jp/>



(Stryker 社製) などのステント型血栓回収デバイスが、Merci[®] リトリーバーよりも再開通率が高く、転帰良好例を増加させることが示されている^{13,14)}。すでに欧米では、t-PA 静注療法単独では有効性が少ない内頸動脈や中大脳動脈起始部閉塞を対象として、t-PA 静注開始後、できるだけ早く最新の血栓回収デバイスを用いて血管内治療を行うプロトコールで、多くの RCT が進行中である¹⁵⁾。機械的血栓回収療法を用いた脳血管内治療の有用性を判断するためには、これらの試験結果を待つ必要がある。

CORE

■ 回答：山上宏 (国立循環器病研究センター脳神経内科)

プロフィール ● 1993 年浜松医科大学医学部卒業。星ヶ丘厚生年金病院内科、国立循環器病センター内科脳血管部門レジデントを経て、2004 年大阪大学大学院で博士課程修了。05 年より神戸市立医療センター中央市民病院で勤務し、12 年から国立循環器病研究センター脳神経内科医長。脳血管障害に対する急性期治療、脳血管内治療についての臨床研究に力を入れている。

参考文献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581-7. [PMID 7477192]
- 2) Lees KR, et al. *Lancet.* 2010; 375: 1695-703. [PMID 20472172]
- 3) Meyers PM, et al. *Circulation.* 2011; 123: 2591-601. [PMID 21646506]
- 4) Tomsick TA, et al. *Neurology.* 2010; 74: 1069-76. [PMID 20350981]
- 5) Abou-Chebl A, et al. *Stroke.* 2010; 41: 1175-9. [PMID 20395617]
- 6) Khatri P, et al. *Stroke.* 2007; 38: 431-40. [PMID 17234988]
- 7) Molkin M, et al. *Stroke.* 2012; 43: 2362-8. [PMID : 22811456]
- 8) Saqqur M, et al. *Stroke.* 2007; 38: 948-54. [PMID 17290031]
- 9) Ciccone A, et al. *N Engl J Med.* 2013; 368: 904-13. [PMID : 23387822]
- 10) Kidwell CS, MR RESCUE Investigators. *N Engl J Med.* 2013; 368: 914-23. [PMID : 23394476]
- 11) Broderick JP, Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. *N Engl J Med.* 2013; 368: 893-903. [PMID : 23390923]
- 12) Saver JL, et al. *JAMA.* 2013; 309: 2480-8. [PMID 23780461]
- 13) Saver JL, et al. *Lancet.* 2012; 380: 1241-9. [PMID 22932715]
- 14) Nogueira RG, et al. *Lancet.* 2012; 380: 1231-40. [PMID 22932714]
- 15) Grossman AW, et al. *Ann Neurol.* 2013; 74: 363-72. [PMID 23929628]

VOICE 血管内治療は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

吉村紳一
兵庫医科大学脳神経外科学

t-PA 静注療法の普及に伴いその適応外症例と無効例が多いことが明らかとなり、その救済を目的とした血管内治療に注目が集まっている。しかしホノルルで開催された ISC2013 (International Stroke Conference 2013) で発表された三つの RCT においてはその有効性は示されず、「ホノルルショック」として血管内治療の普及に対する大きなネガティブインパクトとなっている。これらの試験においてはデバイスが旧式であったこと、治療までの時間が長かったこと、2 試験では治療前に主幹動脈の閉塞が確認されていなかったことなどが主因と考えられている。

さて、日本の治療成績はどうであろうか？ 私たちが行った脳主幹動脈急性閉塞症の前向き多施設登録研究 RESCUE-Japan Registry (Yoshimura S, et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.014.) では、全国から 1,400 人以上の症例が登録され、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。なぜ日本の治療成績はよかったのでしょうか？ 前出の三つの RCT と比較すると、わが国においては発症から血管内治療の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。つまり現在の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、しかも再開通率が高ければ有効なことが示されたこととなる。

一方で、欧米ではすでに次世代の再開通デバイスであるステント型リトリーバーが主流となっており、高い再開通率と低い合併症率を同時に達成可能とされている。わが国においても 2014 年にはこのデバイスを用いた RCT を開始する予定であり、その結果が期待される。

脳外科領域で用いられる

機 器 最 前 線

急性期脳血管再開通療法

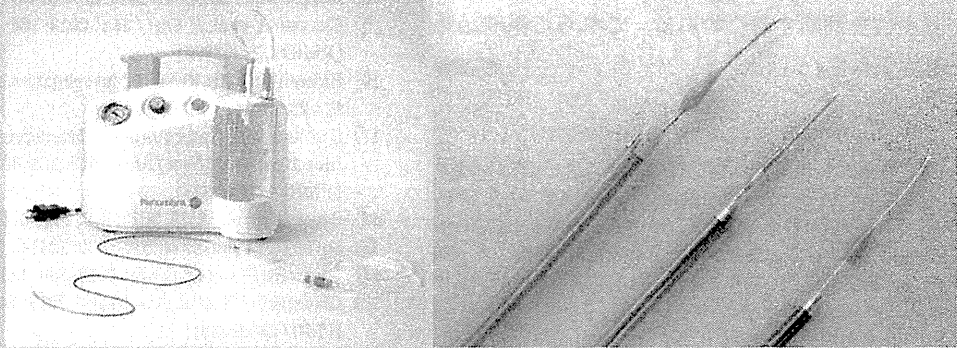
Penumbra システムの特徴と使用の実際

阪本大輔¹⁾, 吉村紳一²⁾

Daisuke SAKAMOTO¹⁾, Shinichi YOSHIMURA²⁾

1) 三田市民病院脳神経外科 〒669-1321 兵庫県三田市けやき台 3-1-1

2) 兵庫医科大学脳神経外科



Penumbra システム (株式会社メディコスヒラタ)

(左: Penumbra システム全体, 右: 再灌流カテーテルとセパレーター [左から 5MAX, 4MAX, 3MAX])

特 徴 (表 1, 2)

- ①急性期脳血管再開通療法で使用するデバイスの中で、唯一血栓を(破碎)吸引するという独自の血栓回収システム。
- ②高い profile である 5MAX (または ACE) も 3MAX と組み合わせることにより、中大脳動脈水平部への誘導が可能である。
- ③セパレーターを用いて血栓を吸引するデザインであるが、最近では、再灌流カテーテルを血栓の近位に留置し血栓を「壊さず」吸引する方法が主流になりつつある。

種 類

2014 年 10 月 現 在 で は、3MAX, 4MAX, 5MAX の 3 種類 の 再 灌 流 カ テーテルおよびそれぞれのセパレーターが使用可能である。

製造販売元

株式会社メディコスヒラタ

<http://www.medicos-hirata.co.jp/>

大阪本社: 大阪府大阪市西区江戸堀 3-4-3

Tel: 06-6443-9502

東京本社: 東京都文京区西片 1-17-10

Tel: 03-3815-9820

表 1 灌流カテーテルのスペック

	最大外径 (inch)	カテーテル先端 外径 (Fr)	カテーテル先端 内腔 (inch)	カテーテル手元側 外径 (Fr)	カテーテル手元側 内腔 (inch)	カテーテル長 (cm)
ACE	0.080	5.4	0.060	6.0	0.068	132
5MAX	0.080	5.0	0.054	6.0	0.064	132
4MAX	0.080	4.3	0.041	6.0	0.064	139
3MAX	0.062	3.8	0.035	4.7	0.043	153

表 2 適合ガイディングカテーテル

	Guiding sheath		Guiding catheter			Balloon guide catheter	
	Shuttle 7Fr	Shuttle FUBUKI 6Fr	FUBUKI Roadmaster Launcher 8Fr	Britetip 8Fr	Luncher 7Fr	Optimo 9Fr	Optimo 8Fr
内腔 (inch)	0.100	0.087	0.090	0.088	0.081	0.088	0.080
ACE	○	○	○	○	×	○	×
5MAX	○	○	○	○	△	○	×
4MAX	○	○	○	○	△	○	×
3MAX	○	○	○	○	○	○	○

△: 造影がやや困難 ×: 造影が困難または再灌流カテーテルが挿入困難

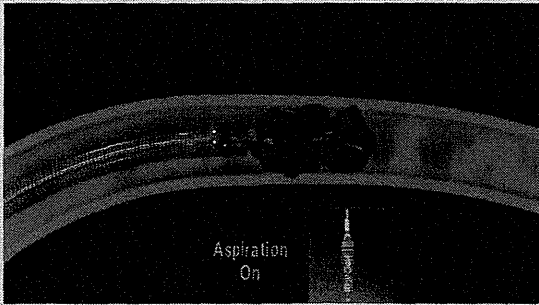


図1 再灌流カテーテルとセパレーターを用いた血栓吸引

はじめに

Penumbra システムは、2008年1月にFDA 認可、2011年6月に本邦でも保険収載された。すでに本邦でも、急性期脳血管再開通療法において主役の一翼を担う存在であり、多くの経験の集積がある。また、製品は新しいバージョンになり、より大口径の再灌流カテーテル (MAX シリーズ)、吸引ポンプもより圧力の高い MAX ポンプへと進化を遂げている。さらに、2014年秋からはさらに大口径の5MAX ACE (ACE) が導入された。

本稿では、Penumbra システムの特徴、機器使用時の注意点ならびに自験例について紹介する。

Penumbra システムとは

Penumbra 再灌流カテーテルを血栓性閉塞部位まで挿入し、吸引ポンプに接続し、セパレーターをカテーテルから出し入れすることによって先端の吸引力を調整し、血栓を破碎しながら血栓を吸引除去する (図1)。

Penumbra システムの歩み

1) The Penumbra Pivotal Stroke Trial¹⁾

適応は NIHSS 8 以上かつ発症 8 時間以内の症例で、Penumbra システムが誘導可能な脳主幹動脈に

閉塞を認める症例 (rt-PA 静注療法が非適応/不応例を含む) である (表3)。有効再開通率 (TIMI 2-3) が 81.6%、90 日後の転機は mRS 0-2 が 25%、死亡率 32.8% という結果であった。症候性頭蓋内出血 (sICH) が 11.2% とやや高率であったが、高い再開通率と再開通した場合の良好な転機が証明された。

2) Forced-suction thrombectomy (forced arterial suction thrombectomy : FAST)

Kang ら²⁾により2011年に報告され、Penumbra 再灌流カテーテルを血栓近位部に留置し、20-50 mL シリンジ (オリジナルは 20 mL) を直接ハブに取り付け、陰圧をかけることで、血栓を再灌流カテーテルにウェッジさせ、再灌流カテーテルをゆっくりと抜去してくるという方法である (図2)。急性の脳底動脈閉塞症に対する同方法を用いて、TICI 2b-3 79%、sICH 0% と有効性に加えて安全性も高い³⁾。

3) ADAPT (a direct aspiration first pass technique)

Turk ら⁴⁾により2014年に報告された方法。再灌流カテーテルを血栓直下に留置後、20-60 mL シリンジまたは、MAX ポンプを装着、吸引をかけてカテーテルを 1-2 mm 挿入し、no flow となったことを確認後にゆっくりと抜去し血栓回収とする。100 病変のうち 88% の症例に 5MAX または ACE が挿入でき、ACE による有効再開通率 (TICI 2b-3) 97% (TICI 3 は 61%) (* ACE による ADAPT 単独では TICI 2b-3 82% で、追加治療を行った結果が 97%) と驚異的な成績を示した。なお、吸引ポンプを用いるメリットは、-20 inHg の安定した吸引圧をかけることができ、血液・血栓吸引による圧低下が起らないことである。

4) その他

現在、急性期脳血管再開通療法において最も効力

表3 Penumbra システムを使用した急性期脳血管再開通療法の成績の比較

著者 (発行年)	方法	症例数	mRS 0-2 (90 days)	TICI 2b-3	Symptomatic ICH
文献 1) (2009)	Standerd	125	25%	82% (TIMI 2-3)	11%
Kass-Hout (2014) ⁵⁾	Standerd	91	41%	78%	6%
Kang (2011) ²⁾	FAST	22	46%	82%	9%
Mpotsaris (2014) ⁶⁾	3D separator	20	50%	85%	0%
Turk (2014) ⁴⁾	ADAPT 5MAX	44	34%	96%	0%
	ADAPT ACE	44	50%	98%	0%

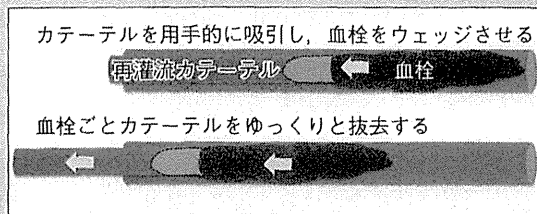


図2 FAST

が高いとされるデバイスにステントリトリーパーがある。しかし、血栓回収中の新たな領域への塞栓症 (Embolization to New Territory : ENT) が問題となっている。中大脳動脈閉塞の場合、M2やACAへのENTが起こる可能性があるが、これを防止するために、4MAX、5MAXをintermediate catheterとして用いたうえで、ステントリトリーパーによる血栓回収を行うことがある (* 4MAXにはSolitaireは組み合わせることができない)。Penumbraシステムで吸引をかけながらステントリトリーパーを引いてくることで、ENTを防止することに加えて、血管牽引を最小限に抑えることができる。

急性期脳血管再開通療法の実際

1) ガイディングカテーテル

再開通率を考えると前方循環にはできるだけ5MAXを誘導したい。そのためには、ガイディングカテーテルはおおむね8Fr以上が求められる(表1, 2, 図3)。さらにバルーン付きガイディングカテーテルの場合は、Optimo 9Frが必要となる。

後方循環の場合、上記のシステムを用いることが現実的には難しい。6Frガイディングシースや7Frガイディングを椎骨動脈に誘導して、4MAXでの血栓吸引を目指す。

2) 灌流カテーテルの誘導

ACE、5MAXを誘導するために、3MAX + 0.014 (~18) インチガイドワイヤーのco-axialシステムを用いる。4MAXの場合、やや太めのマイクロカテーテル(PXSLIM, PX400, Renegadeなど)を用いると追従が良い。

実際の症例

70歳代女性。起床時に右上下肢麻痺および失語症を認め、近医へ救急受診後に当科へ緊急搬送された。意識レベルJCS-3、NIHSS 14点。MRI検査は左中大脳動脈M1部の閉塞、ASPECTS DWI 8(図4A)。rt-PA静注療法は非適応であった。脳血管撮影にて左中大脳動脈の閉塞を認めたため、脳血管再開通療法を行うこととなった。9Fr Optimoを左内頸動脈に留置し左内頸動脈撮影を行ったところ、左中大脳動脈M1遠位部での閉塞所見を認めた(図4B)。5MAX ACE(以下ACE)を3MAXとco-axialとして血栓の直近に留置した(図4C)。ここでポンプにて吸引を開始した。血液吸引を確認し(図4D、E)、ACEを先進させたところ吸引チューブ内の血流停止を確認した(図4F)。この状態で、90

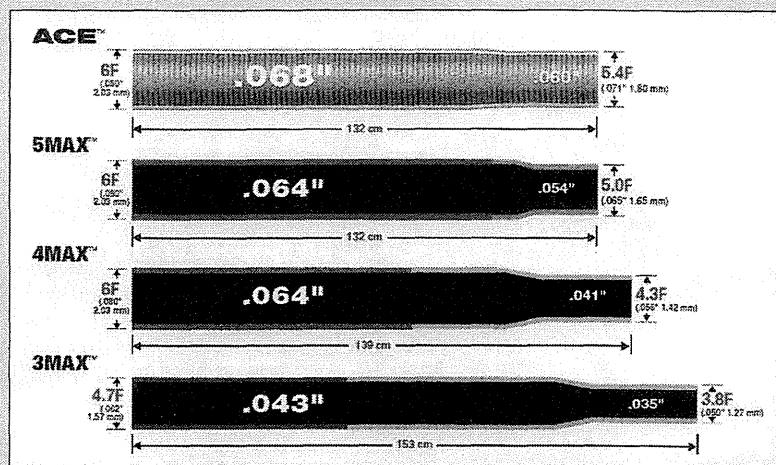


図3 再灌流カテーテルのスペック

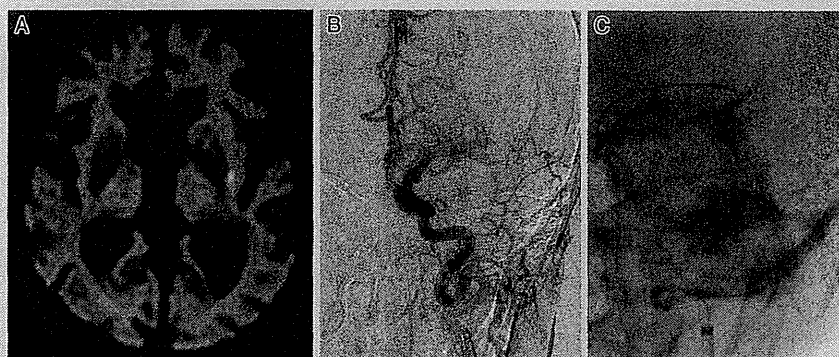


図4 症例(その1)

秒待機したが、血栓の吸引・回収がなく、ここで Optimo balloon をインフレーションし、20 mL シリンジで Optimo より吸引をかけながら ACE をゆっくり抜去した (図 4G)。血栓は Optimo 内より回収できた (図 4H)。ACE で回収した血栓が Optimo 内で脱落したと考えられた。撮影を行ったところ、完全再開通 (TICI 3) が得られていた (図 4)。術後 1 日目の頭部 CT (図 4J) では梗塞は限局的であった。

まとめ

Penumbra システムを使用した急性期脳血管再開通療法の成績の比較を表 3 に示す。高い再開通率を示した The Penumbra Pivotal Stroke Trial と比

較すると、最近の報告では、器具の進化、手技の習熟などにより、その高い再開通率を維持するとともに sICH の発生率を抑えることができています。

一方で、急性脳底動脈閉塞症における脳血管再開通療法の成績は前方循環に比べると、再開通率は低くなることに注意したい。近位血管の蛇行、ガイドイングカテーテルの問題、ENT などもこの原因と考えられ、今後もさらなる工夫が必要である。

Merci リトリバー単独の一昔前と比較すると、使用できるデバイスが Penumbra システム、ステントリトリバーである Solitaire, Trevo と選択肢が増えた。デバイスの選択も重要であるが、有効な再開通が得られない場合は、別のデバイス選択の余地があることを念頭に置く必要がある。

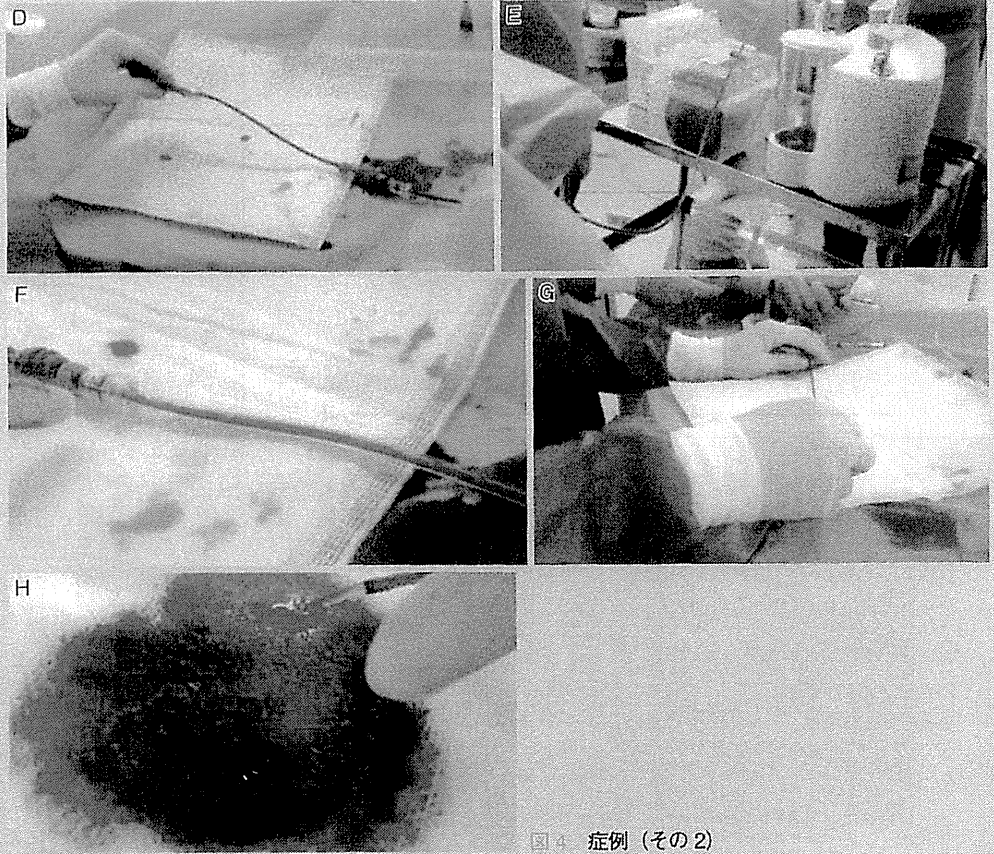


図4 症例 (その2)

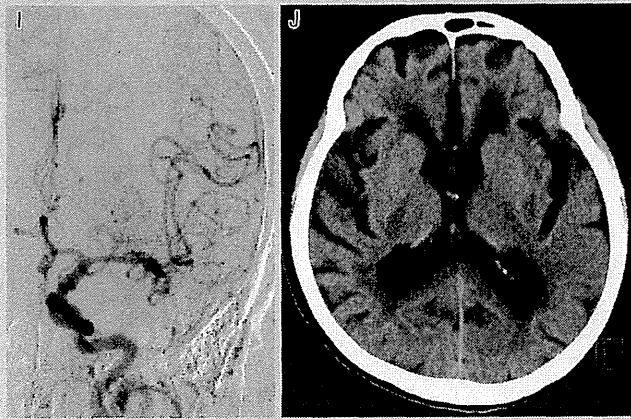


図4 症例 (その3)

文献

- 1) The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators: The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40: 2761-8, 2009
- 2) 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* 32: 283-7, 2011
- 3) Eom YI, Hwang YH, Hong JM, et al: Forced Arterial Suction Thrombectomy with the Penumbra Reperfusion Catheter in Acute Basilar Artery Occlusion: A Retrospective Comparison Study in 2 Korean University Hospitals. *AJNR Am J Neuroradiol* Jul 17, 2014 (Epub ahead of print)
- 4) Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al: ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 6: 260-4, 2014
- 5) Kass-Hout T, Kass-Hout O, Sun CH, et al: Clinical, angiographic and radiographic outcome differences among mechanical thrombectomy devices: initial experience of a large-volume center. *J Neurointerv Surg* Mar 21, 2014 (Epub ahead of print)
- 6) Mpotsaris A, Büssmeyer M, Weber W: Mechanical thrombectomy with the penumbra 3D separator and lesional aspiration: technical feasibility and clinical outcome. *Clin Neurol* 24: 245-50, 2014

脳卒中と脳血管内治療

Stroke and Neuro-endovascular Therapy

兵庫医科大学脳神経外科学講座 主任教授

吉村 紳一 *Shinichi YOSHIMURA*

KEY WORDS



脳卒中
脳血管内治療
コイル塞栓術
急性再開通療法

SUMMARY



脳卒中の治療において脳血管内治療の果たす役割が大きくなっている。対象疾患は脳動脈瘤や頸動脈・頭蓋内動脈狭窄症、脳動静脈奇形などの動静脈シャント疾患などに加え、最近では脳動脈急性閉塞症もターゲットとなっている。破裂脳動脈瘤や頸動脈狭窄症についてはランダム化比較試験によって血管内治療の有効性が証明されたため第一選択の治療となりつつあり、急性再開通療法においても治療デバイスの進化により治療効果が改善し、エビデンスが確立しつつある。本治療法は低侵襲であるため高齢者や合併症を有する患者にも施行可能であり、脳卒中治療において今後さらに重要な役割を果たすようになって考えられる。

はじめに

脳卒中に対する血管内治療には脳動脈瘤に対するコイル塞栓術や、頸動脈・頭蓋内動脈狭窄症に対するステント留置術、さらに最近では脳動脈急性閉塞症に対する血栓回収療法も行われるようになってきている。また、デバイスの開発と改良、さらには高齢化も相俟って本治療の適応は徐々に広がりつつある。本稿では脳卒中に対する脳血管内治療の歴史と現状、および今後の展望について概説する。

脳動脈瘤に対する血管内治療

1980年代には脳動脈瘤に対する血管内治療においては主に離脱式バ

ルーンが用いられたが、長期的効果が不良であった¹⁾。一方、Guglielmiらによって開発された脳動脈瘤塞栓用コイル (Guglielmi's detachable coil : GDC) は、ステンレス製ワイヤーの先端にプラチナ製コイルが接合され、通電によって接合部が電気分解され離脱される構造であった^{2) 3)} (図1 A)。GDCはコイルの回収ができる点が画期的であり、動脈瘤塞栓術の主役となった。その後、デバイスの改良によって徐々に適応が広がり、コイル塞栓術とクリッピング術を比較する国際前向きランダム比較試験 (randomized controlled trial : RCT) であるISAT試験が行われた⁴⁾。本試験では破裂脳動脈瘤9,559例のうち、一方の治療が明らかに有利な症例を除外し、どちらの治療法も可能な2,143例が対象とされた。その結果、コイル塞栓術群の1年後の要介助・死亡が

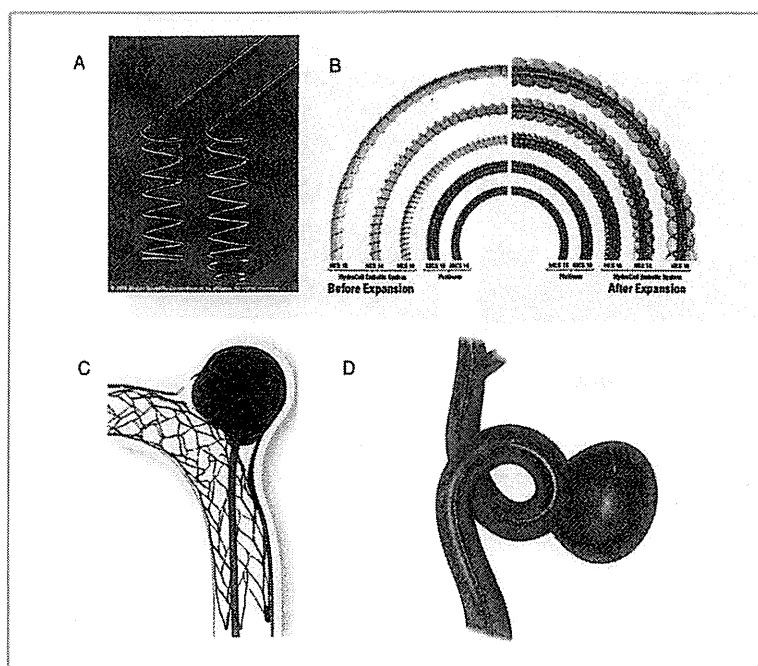


図1 脳動脈瘤塞栓用デバイス

A : Guglielmi's detachable coil (ストライカー社), B : Hydrogel coil (テルモ社)
C : Enterprise™ VRD (コッドマン社), D : Flow-diverter (国内未承認)

23.7%, クリッピング術群では30.6%であり, コイル塞栓術群で有意に予後が良好であった ($p=0.0019$). この結果は世界中の脳神経外科医に大きな衝撃を与え, ささまざまな議論が呼び起こされた. 当時, コイル塞栓術後は再発により長期予後が不良となる可能性が指摘されたが, 2005年に長期フォローの結果が発表され⁹⁾, コイル塞栓術後の再出血はごく少数であり, 5年後もコイル塞栓術群の死亡率が有意に低いことが示された. この結果から, 両者が可能な破裂脳動脈瘤においてはコイル塞栓術が第一選択となっている.

さてその後, 塞栓術後の再開通を減らす目的で表面に加工を施したコイルが開発された. Hydrogel coil (テルモ社) はコイルの表面を吸水性高分子ポリマーで覆ったもので, 留置後にポリマーが膨張して閉塞率を向

上させる仕組みである (図1B). 本コイルはRCTで通常のコイルよりも再開通を減らすと報告されており⁹⁾, わが国において追試が行われている. 一方, Matrixコイル (ストライカー社) は外科手術に用いる吸収系の素材 (polyglycolic acid/lactide : PGLA) でコイルの表面を覆い, 生体反応を促進することを目的としている⁷⁾. ただし, これらのコイルは通常のコイルに比べると操作性にやや劣るため塞栓度自体が低下してしまうという弱点があり, 操作性の向上を目指して改良が続けられている.

コイル塞栓術においては, 動脈瘤のネックが狭い方がコイルの逸脱が起きにくいという適応となる. しかしその後, 母血管でバルーンを拡張しつつコイルを挿入するリモデリングテクニックと呼ばれる方法が報

告された⁸⁾. この方法は血管損傷に注意が必要なものの簡便であり, 世界的に広く普及した. その後, 脳動脈瘤塞栓用ステントが開発され (図1C), コイル塞栓術の適応はさらに拡大したが, 術後に抗血小板薬の継続が必要となるといった欠点もあり, 現在もその適応が議論されている.

一方, 新しい方法として母血管に目の細かいステント (flow-diverter) を留置して動脈瘤への血流を減らし血栓化させる治療が開発された¹⁰⁾ (図1D). 大型動脈瘤に対する効果が期待されており, わが国への導入も間近である.

以上のように, 脳血管内治療は動脈瘤治療において必須のオプションとなった. 今後もデバイスの進歩とともにさらに適応が拡大するものと予想される.

脳動脈瘤に対する血管内治療

脳動脈瘤 (arteriovenous malformation : AVM) は外科的摘出に際して制御困難な出血が発生しやすく, 脳神経外科領域において治療困難な疾患の一つであった. このため早くから血管内治療が試みられてきたが, いまだ塞栓術単独での根治率は低く, 摘出術や定位放射線治療前の補助手技として行われることが多い¹¹⁾.

AVMに対する塞栓物質としてはシアノアクリレート系接着剤であるn-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) が広く使われてきたが, カテーテルの接着を来しやすいという欠点があり, わが国においては保険適応と

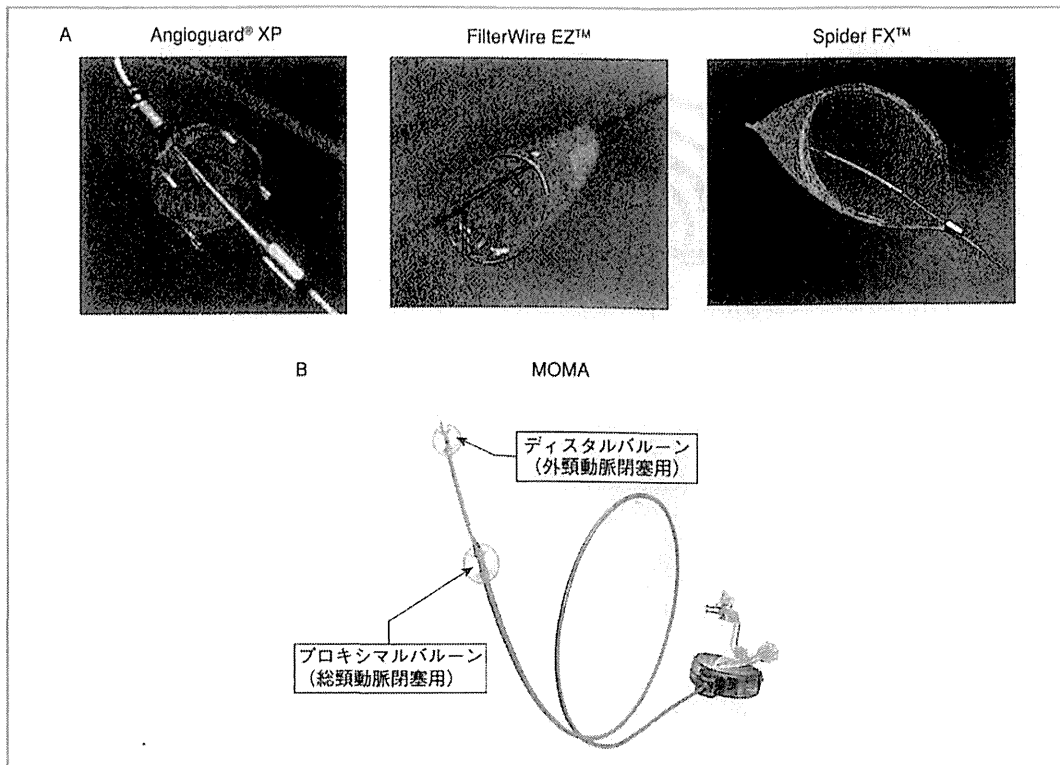


図2 頸動脈ステント留置術における脳保護デバイス

なっていない。一方、Onyxは溶媒であるdimethyl sulfoxide (DMSO)が血中に拡散することで析出するビニル樹脂ethylene vinyl alcohol (EVOH)であり、わが国で承認されている。Onyxはカテーテルの接着性がないことが利点であり、カテーテルの先端部にプラグと呼ばれるOnyxの塊を形成し、逆流を防ぎつつゆっくりと注入するplug-and-push法が行われる。この方法では従来のシンプルな注入法に比べ、広範囲のナイダスを塞栓できると報告されている¹²⁾。わが国においてはOnyxの使用は摘出術を前提とした場合に限定されているが、今後は海外と同様、塞栓術単独治療や定位放射線治療の前処置としても認可されることが期待される。

頸動脈狭窄症に対する血管内治療

頸動脈狭窄症に対しては複数のRCTにおいて頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)の有効性が確立している。しかし、日本では早くから頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting: CAS)が行われてきた。これは、日本人では頸動脈分岐部が欧米人より高位であることからCEAの普及が遅れたことなどが原因と考えられる。エビデンスに関しては、まずCEAの高リスク例においてCASの非劣性がRCTによって証明された¹³⁾。一方、通常リスク例を対象とした場合、欧州のRCTではCEAの優位性が示

されたが、米国のCREST試験では非劣性が証明された¹⁴⁾。わが国ではCRESTの公表以降から、CASを施行する施設が増加している。

一方、MRIやエコーなどによるプラーク画像の所見を適応の参考とす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CAS後の虚血イベントが有意に多く¹⁵⁾、CEAを適応することにより全体の合併症が減ることを示した¹⁶⁾。また、ソフトプラーク例においてはフィルターでなく(図2A)、近位バルーン(図2B)の方が塞栓症予防に優れることが報告されている¹⁷⁾。

以上のように、わが国では中等度以上の頸動脈狭窄を認めた場合には、プラーク画像診断を含めた精査

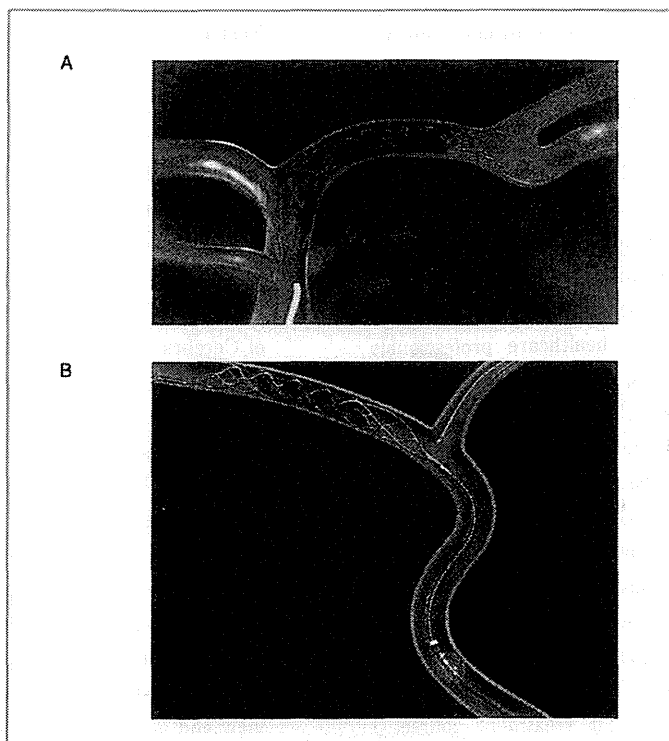


図3 ステント型血栓回収デバイス
 A : Solitaire™ FR (コヴィディエン社)
 B : Trevo® ProVue Retriever (ストライカー社)

を行い、CEAとCASが選ばれる傾向にある。しかし内科的治療の進歩も目覚ましく、特に無症候性病変については適応を見直すべきであるという見解もある¹⁹⁾。頸動脈狭窄症治療の治療適応決定については今後さらなる検討を要すると考えられる。

脳動脈急性閉塞に対する 血管内治療

1980年代後半からマイクロカテーテルを閉塞血管に誘導し、血栓溶解剤であるウロキナーゼを動注する局所線溶療法が開始された。わが国で行われたRCTであるMELT-Japan試験において、90日後のmRS 0～

1では血管内治療が優位であることが示された。しかし、2005年の組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator : t-PA)静注療法の認可により血管内治療を行う機会は激減した。その後t-PA静注療法は全国に急速に普及したが、適応率が低く無効例が多いという問題点が明らかとなってきた。一方、脳血栓回収デバイスとしてメルシーリトリーバーとペナンブラシテムが相次いで承認された。適応が発症から8時間以内と長く、また高率に血管再開通が得られるものの、2013年に発表された3つのRCTではその有効性が証明されなかった^{19)~21)}。しかしステント型血栓回収機器(図3A, B)をはじめ、新た

なデバイスが導入され血管開通率がさらに上昇している。このため世界中で複数のランダム化比較試験が開始されており、わが国でもRESCUE-Japan RCTが開始された。このうち、オランダのMR CLEAN試験で血管内治療の有効性が初めて確認され、大きな注目を集めている。



以上、脳卒中における血管内治療の歴史と最近の進歩について概観した。血管内治療は低侵襲であるため高齢者や合併症を有する患者にも施行可能であり、続々と新たなデバイスが開発されている。このため本領域において今後さらに重要な役割を果たすようになると思われる。

文献

- 1) Higashida RT, Halbach VV, Barnwell SL, et al: Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: results of percutaneous balloon embolization in 84 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 11: 633-640, 1990
- 2) Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75: 1-7, 1991
- 3) Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75: 8-14, 1991
- 4) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative

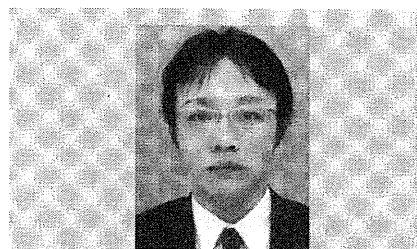
- Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* **360**: 1267-1274, 2002
- 5) Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al: ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* **8**: 427-433, 2009
 - 6) White PM, Lewis SC, Gholkar A, et al: HELPS trial collaborators. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet* **377**: 1655-1662, 2011
 - 7) Murayama Y, Viñuela F, Ishii A, et al: Initial clinical experience with matrix detachable coils for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* **105**: 192-199, 2006
 - 8) Moret J, Cognard C, Weill A, et al: The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. *Interv Neuroradiol* **3**: 21-35, 1997
 - 9) Kallmes DF, Ding YH, Dai D, et al: A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke* **38**: 2346-2352, 2007
 - 10) Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, et al: Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery* **62**: 1115-1120, 2008
 - 11) Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, et al: Stroke Council, American Stroke Association. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Circulation* **103**: 2644-2657, 2001
 - 12) Saatici I, Geyik S, Yavuz K, et al: Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg* **115**: 78-88, 2011
 - 13) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al: Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351**: 1493-1501, 2004
 - 14) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al: CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **363**: 11-23, 2010
 - 15) Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, et al: High-intensity signal on time-of-flight magnetic resonance angiography indicates carotid plaques at high risk for cerebral embolism during stenting. *Stroke* **42**: 3132-3137, 2011
 - 16) Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, et al: Selection of carotid artery stenting or endarterectomy based on magnetic resonance plaque imaging reduced periprocedural adverse events. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**: 1082-1087, 2013
 - 17) Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, et al: The PROFI study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* **59**: 1383-1389, 2012
 - 18) Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* **40**: e573-e583, 2009
 - 19) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al: SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **368**: 2433-2434, 2013
 - 20) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, 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
 - 21) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al: MR RESCUE Investigators: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* **368**: 914-923, 2013

急性期脳梗塞に対する 血管内治療

Endovascular treatment for acute stroke

徳田 良・吉村 紳一

兵庫医科大学脳神経外科学講座



徳田 良 (とくだ りょう)

2009年埼玉医科大学医学部卒業。'09年兵庫医科大学病院初期研修医。'11年兵庫医科大学病院脳神経外科入局。研究テーマ：急性期脳梗塞の薬剤治療に関する研究、神経再生に関する基礎的研究

Key Words: acute stroke, stent retriever, tissue plasminogen activator, randomized controlled trial

■はじめに

2005年に組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue Plasminogen Activator: rt-PA) 静注療法が日本でも認可され、これまで5万例以上の治療が行われてきた。当初は発症3時間以内の症例が適応であったが、ECASS IIIの結果をもとに我が国でも2009年9月より発症4.5時間以内に適応が拡大された。

しかし発症から時間を経て来院する例や禁忌例が多く、rt-PA静注療法の施行率は5%前後で推移している。また脳主幹動脈閉塞例においては無効例が多く、これらに対する救済療法として血管内治療による血栓回収療法が注目され始めた。

まずMerciリトリーバー、Penumbraシステムなどの機械的血栓除去術が保険収載され、その後、SolitaireやTrevoなどのステント型血栓回収デバイスが承認された。最近ではステント型デバイスによる良好な治療成績が報告されている (表1)。

2013年に血管内治療に関して3つのランダム化比較試験が発表され¹⁾³⁾、いずれも血管内治療の有効性は示されていなかったが、2014年末に報告されたランダム化試験MR CLEAN⁴⁾では有効性が示された。本稿では脳梗塞急性期血行再開療法の現状と問題点について解説する。

■現行の血栓回収療法について

1) 局所線溶療法

米国で実施されたPROACT IIを受けて、我が国でもウロキナーゼ動注に関するランダム化試験 (MELT Japan研究) が行われ、その有効性が示唆された¹⁾。しかしその後、エビデンスレベルの高いrt-PA静注療法が承認されたことで動注療法はほとんど行われなくなった。

2) Merci リトリーバー

わが国では2010年に認可された初めての血栓回収デバイスであり、先端にあるコイル型ループで血栓を絡め取り回収する。適応症例は、rt-PA静注療法が無効または非適応で、発症8時間以内の脳主幹動脈閉塞症例である。Merciリトリーバーは米国で行われた前向き研究であるMulti MERCI trialにおいて、良好な再開通とされるThrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI): 2-3は68%、90日後の予後良好例 (modified Rankin Scale (mRS): 0-2) は36%と報告された。

血栓の組成が回収に適したものであれば短時間での回収が期待されるものの、出血性合併症が多いことも報告されており、国内15施設で施行された119例の初期周術期成績においては症候性くも膜下出血が2.6%、画像上でクモ膜下出血を認めたものは21.9%であったと報告されている⁵⁾。

■Ryo Tokuda, Shinichi Yoshimura
Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine

表1 新規血栓回収デバイスの治療成績テクニック

研究名	Multi	Penumbra		Trevو 2 試験		ADAPT FAST Study		
	MERCI trial (n=164)	Pivotal stroke trial (n=125)	SWIFT 試験 (n=58)	Merci (n=55)	Trevo (n=88)	Merci (n=90)	ACE (n=44)	5MAX (n=44)
使用デバイス	Merci	Penumbra	Solitaire	Merci	Trevo	Merci	ACE	5MAX
再開通率(TIMI2-3)	68%	81.0%	89%	67%	92%	77%	97.8%*	95.5%*
症候性頭蓋内出血	9.8%	11.2%	2%	11%	7%	9%	0%	0%
予後良好例 (mRS0-2)	36%	25%	58%	33%	40%	22%	50%	34%

* Thrombolysis In Cerebral Ischemia (TICI 2b または 3) での再開通の割合

3) Penumbraシステム

日本では2011年に認可された血栓吸引デバイスである(メディコスヒラタ)(図1)。本デバイスを用いた前向き研究によると、TIMI 2-3の再開通率は82%、予後良好例(mRS 0-2)は25%であり、治療前の良好なCT所見と5時間以内の再開通が予後良好因子であったと報告されている⁶⁾。

本デバイスは、目的血管と再灌流カテーテル先端部とのサイズ差が少ないほど、吸引力が高まり末梢塞栓を起こしにくくなるため、目的血管と適合するサイズ選択が重要となる。大径の054カテーテルを使用したThe SPEED studyにおいては、血栓吸引に要した時間は従来のシステムを用いた45分に対して18分(中央値)と有意に短く、再開通率(TIMI 2-3)も92%と高いことが報告された⁷⁾。

最新の5 MAX ACEは従来シリーズより柔軟性が高く内腔も広いため、病変部までの到達時間が短縮され、本カテーテル単体での血栓除去が可能となった。また、吸引カテーテルの先端に詰まった血栓をカテーテルごと回収するテクニック(ADAPTテクニック、図1)が提唱され、再開通率の向上に大きく貢献している。本テクニックの登録研究であるADAPT FAST Studyでは、穿刺から再開通までが35.6分、mRS0-2は50%、完全再開通に相当するThrombolysis In Cerebral Ischemia (TICI) 3が61.4%と極めて高い再開通率が報告されており、ACEカテーテルで特にその効果が顕著であった⁸⁾(表1)。

4) スtent型血栓回収デバイス

最近、最も注目されているデバイスである。閉塞部位に一時的にstentを留置・展開して約5分程度、血栓にstentが切り込むのを待ち、stentごと回収する。本デバイスでは短時間に高率に再開通が得られることが知られている。

現在はSolitaire FR(コビディエン社)とTrevو ProVue(日本ストライカー社)(図2)が使用可能であ

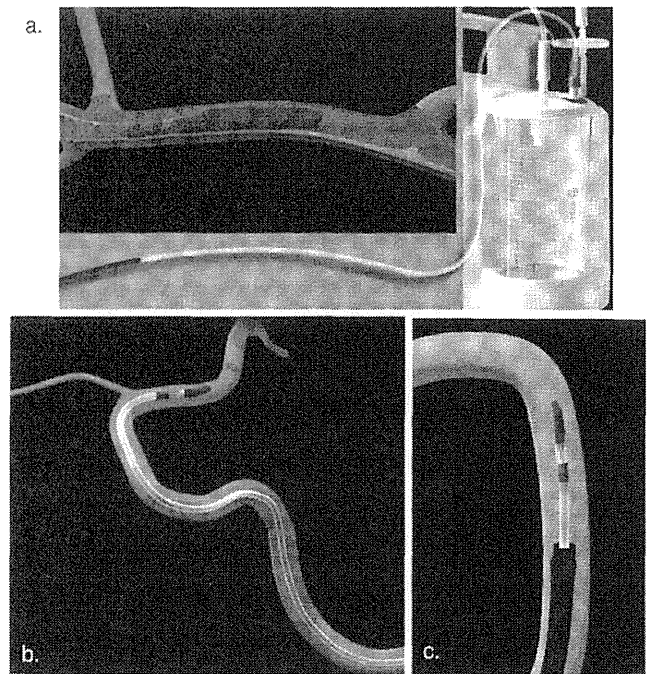


図1 Penumbra systemでの血栓吸引(ADAPTテクニック)

り、それぞれMerciとの比較試験が行われた^{9, 10)}(表1)。

1) SWIFT 試験⁹⁾

MerciリトリーバーとSolitaireの治療効果を比較する多施設前向きランダム化比較試験である。主要項目である症候性頭蓋内出血を伴わない再開通率はSolitaire群で有意に高く(60.1% vs. 24.1%, p=0.0001)、3ヶ月後の転帰良好例(mRS 0-2)もSolitaire群で有意に高かった(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の優位性と非劣性が示された。

2) Trevo 2試験¹⁰⁾

MerciリトリーバーとTrevоの治療効果を比較する多施設前向きランダム化比較試験である。デバ

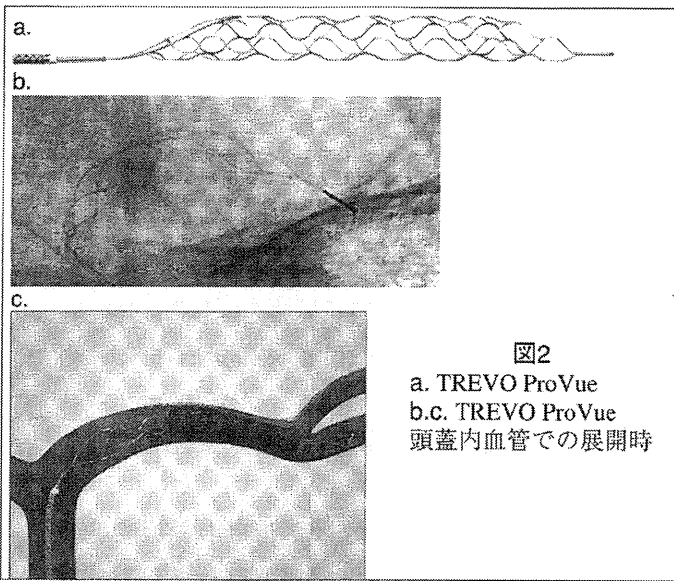


図2
a. TREVO ProVue
b.c. TREVO ProVue
頭蓋内血管での展開時

イス単独での再開通率 (TICI 2-3) の割合は Trevo群で有意に高く (86% vs. 60%, $p < 0.0001$), 3ヶ月後の転帰良好例も Trevo群で有意に高かった (40% vs. 22%, $p = 0.013$)。また, 症候性頭蓋内出血などの出血性病変や死亡率についての有意差は認めなかった。

■問題点

1) ランダム化比較試験の結果

これまで述べてきたように, 血管内治療の治療成績が比較的高いことを報告する文献が多いものの, 2013年に相次いで発表された3つのランダム化比較試験では, いずれも血管内治療の有効性は示されず, 否定的な報告であった。以下に各試験の内容と結果について概要をまとめる¹⁾。

①SYNTHESIS Expansion試験¹⁾

本試験は発症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療法のいずれかに割り付けたランダム化比較試験で, 1次エンドポイントは3ヶ月後のmRS 0-1と定義されたが, その割合は両群間で差を認めなかった。一方, 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療法群2.75時間 ($p < 0.001$) と血管内治療群において約1時間の遅れを認めた。また本試験は割り付け前に主幹動脈閉塞が確認されていなかったために, 1割程度の症例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。以上のように本試験においてはそのデザインと行われた手技の両方に問題があったと考

えられる¹⁾。

②IMS III試験²⁾

本試験は, NIHSS 10点以上で発症後3時間以内の急性期脳梗塞患者に対し, rt-PA (0.6mg/kg) を40分かけて静脈内投与し, その時点で改善が得られない場合, そのままrt-PA静注療法を継続する群 (rt-PA群) と血管内治療を行う群 (血管内治療群) に振り分けた。血管内治療群では血管内超音波カテーテルであるEKOS, Merciリトリーバー, Penumbraシステムなどが用いられた。本試験では900例の登録を目指していたが, 有効性が見いだせないという判断で, 656例の登録時点で中止となった。結果は, 予後良好例, 死亡率, 症候性頭蓋内出血のいずれの項目でも両群間に有意差は認められなかった。

本試験では血管閉塞が確認されていなかったことが最大の問題点と考えられるが, それ以外にも使用デバイスが旧式であったこと, rt-PA静注開始から血管内治療開始までに127分と時間がかかったことなどが, 否定的な結果に影響したと考えられる¹⁾。

③MR RESCUE試験³⁾

本試験ではMRI灌流画像を撮像しており, 1) 血栓除去を施行した患者の機能予後が改善する, 2) 広いペナンプラを確認できた患者 (ペナンプラ群) では機械的血栓除去への反応性が高い, という2つの仮説を検証する目的で実施された。対象はNIHSS 6点以上で発症から8時間以内の前方循環の主幹動脈閉塞患者を, MerciリトリーバーまたはPenumbraシステムを用いた機械的血栓除去と標準療法の2群にランダムに割り付けた試験である。主要評価項目の90日後のmRSは全体解析で機械的血栓除去群と標準療法群の間に有意差を認めず, ペナンプラ群と非ペナンプラ群に分けた解析でも同様であった。

本試験は, 主幹動脈閉塞が割り付け前にMRAで確認されており, 我が国の臨床例に近いプロトコルであったが, 穿刺までの平均時間が発症から6.2時間と長かったことや再開通率が低かったことが, 血管内治療の有効性を示せなかった原因と考えられる¹⁾。

表2 MR CLEANサマリー

mRS*	Intervention (n=233)	Control (n=267)
0	3%	0%
1	9%	6%
2	21%	13%
3	18%	16%
4	22%	30%
5	6%	12%
6	21%	22%

*: mRS: modified Rankin scale

このように、これらの試験は試験デザインそのものに問題があったこと、血管内治療開始までの時間が長かったこと、さらには使用されたデバイスが旧式のものであったことなどが血管内治療の有効性を示せなかった原因と考えられた。

一方、最近ではさらに良好な再開通が得られるステント型血栓回収デバイスが導入されたことから、上述の要素を改善したランダム化試験が複数行われている。ごく最近、そのうちのひとつMR CLEAN⁴⁾という試験が血管内治療の有効性を示したので紹介する。

MR CLEAN⁴⁾

本試験はオランダで行われた多施設ランダム化試験であり、90日後に神経学的機能と画像がブラインドで評価された。登録基準は、1) 急性期脳梗塞、2) 頭蓋内前方循環閉塞 (CTAで確認)、3) 発症から6時間以内に血管内治療が可能、4) 18歳以上、5) NIHSS 2点以上、であった。治療法は閉塞部位までマイクロカテーテルを誘導し、ステント型血栓回収機器や吸引、血栓溶解薬、またはこれらの両者を行った。主要評価項目は90日後のmRSであり、副次評価項目は1) 24時間後、1週間後、退院時のNIHSS、2) 90日後のBarthel index、3) 90日後のEuroQoLSDであった。予後の判定は割り付けを知り得ない研究者が電話インタビューにてレポートを作成し、中央でさらに2名のレビューアーが判定した。

結果、全502例中、2例が参加を拒否し、血管内治療に233例、対照群に267例が割り付けされた。血管内治療群のうち、17例は血管撮影に至らず、20例は検査のみで終了した。最終的に196例が血管内治療を受けたが、結果は233例で判定された。対照群では1例が血管内治療を受けたが、267例が解析対象となった。主要評価項目においては血管内

治療群ではmRS 0-2が33%、対照群では19%で、オッズ比は1.67 (95% CI: 1.21 to 2.30)であった (表2)。重篤な有害事象は血管内治療群で47%、対照群で42%と高かったが、この中には肺炎が11%と15%ずつ含まれていた。頭蓋内出血は血管内治療群で6.0%、対照群で5.2%と有意差を認めなかったが、新たな領域の脳梗塞は血管内治療群で5.6%、対照群では0.4%であった。

以上のように本試験は血管内治療の有効性が示された初めてのランダム化試験となった。ステント型血栓回収デバイスが全体の97%に用いられたことも特筆に値する。本試験はイスタンブールで開催されたWorld Stroke Congressで発表され、*New Eng J Med*に掲載された⁴⁾。本試験の結果を受け、米国を中心としたランダム化試験が中間解析などを行っており、2015年早々にその結果が公表される見込みである。

2) 今後の課題

我が国においては未だrt-PA静注療法の施行率が5%前後と低いため、まず脳梗塞急性期治療の有効性に関する啓蒙活動をさらに強化する必要があると考えられる。また、発症から病院受診までの時間、さらにはその後の血管再開通までの時間を短縮する努力が求められる。一方で血管内治療の施行可能施設は未だ限定されており、当教室ではまず搬入施設でrt-PAの静注療法を行い (ドリップ)、重症例や主幹動脈に閉塞がある症例は転送し (シップ)、兵庫医科大学病院で脳血管内治療専門医が血栓を摘出する (リトリーブ) という連携システムを関連3施設で行っている。全国にこのような連携システムの普及が求められる。

文 献

- 1) Ciccone A, *et al*: *N Engl J Med* 368:2433-2434, 2013.
- 2) Broderick JP, *et al*: *N Engl J Med* 368:893-903, 2013.
- 3) Kidwell CS, *et al*: *N Engl J Med* 368:914-923, 2013.
- 4) Berkhemer OA, *et al*: *N Engl J Med* 372:11-20, 2015.
- 5) 坂井信幸ほか: *JNET* 5:23-31, 2011.
- 6) Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators: *Stroke* 42:93-97, 2011.
- 7) Frei D, *et al*: *J Neurointerv Surg* 5 suppl 1: i74-76, 2013.
- 8) Turk AS, *et al*: ADAPT FAST Study: *J NeuroIntervent Surg*. 6:260-264, 2014.
- 9) Saver JL, *et al*: *Lancet* 380:1241-1249, 2012.
- 10) Nogueira RG, *et al*: *Lancet* 380:1231-1240, 2012.
- 11) Yoshimura S, *et al*: *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23:e295-298, 2014.

Medical Tribune

2015年2月26日 Vol.48, No.9

株式会社メディカルトリビューン 東京都千代田区有明2-1-30 イタリア文化会館ビル5F 〒100-0005
 印刷/発行/発行所 〒100-0005 東京都千代田区有明2-1-30 イタリア文化会館ビル5F 〒100-0005
 印刷/発行/発行所 〒100-0005 東京都千代田区有明2-1-30 イタリア文化会館ビル5F 〒100-0005

ISC 2015 脳梗塞急性期に血管内治療が有効 3件のRCTで従来治療を上回る成績

脳梗塞の急性期治療で近年注目される血管内治療。中でも新世代型デバイスを用いた機械的血栓回収療法は、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)静注療法が無効あるいは適応外の患者に対する治療の切り札として期待が寄せられている。こうした中、国際脳卒中学会(ISC)2015(2月11~13日、米ナッシュビル)では、ステント型リトリーバーを中心としたデバイスによる機械的血栓回収療法の成績が従来治療を上回ったとする3件の国際多施設共同ランダム化比較試験(RCT)の結果が報告された。

2年前のISC発表のRCTでは期待に反する結果に

脳梗塞の急性期治療では、血栓を絡め取ったり、吸引したりして回収するデバイスを用いた血管内治療が、t-PA静注療法が無効または適応外の患者の治療で有望視されていた。しかし、2013年に発表されたIMS3など複数の血管内治療に関するRCTでは従来治療を上回る有効性を示すには至らなかった。

その原因として考えられたのは①再開通率の低さ②再開通までの時間の長さ③画像検査により血管内治療の効果が見込める患者を選別していないなどであった。その後、これらの問題を踏まえて実施されたMR CLEAN試験(N Engl J Med 2015; 372: 11-20)では、画像検査で前大脳動脈領域の近位部に閉塞が確認され、発症から6時間以内に治療が可能な患者を対象にステント型リトリーバーによる治療を中心とした血管内治療と従来治療を比較。その結果、血管内治療による機能的予後の改善と安全性が確認された。

今回発表されたESCAPE、EXTEND-IA、SWIFT PRIMEの3試験は、いずれもMR CLEANの成績発表を受け、事前に定義されていた有効性の境界値を上回っていたために早期中止となった。なお、ESCAPEとEXTEND-IAの結果はN Engl J Med(2015年2月11

〈表〉3試験の主な結果

ESCAPE		
	機能的自立	死亡率
対照群	29.3%	19.0%
血管内治療群	53.0%	10.4%
P値	P<0.001	P=0.04
EXTEND-IA		
	再開通率	神経学的改善 ¹⁾
t-PA単独群	37%	37%
Solitaire et t-PA群	100%	80%
P値	P<0.001	P=0.002
SWIFT PRIME		
	機能的自立	死亡率
t-PA単独群	35.5%	12.4%
Solitaire et t-PA群	60.2%	9.2%
P値	P=0.0008	P=0.50

¹⁾90日後のmRS 0~2。 ²⁾3日後にNIHSSが8ポイント以上低下または3日後のmRSが0または1

日オンライン版)にも掲載された。

全ての年齢層でベネフィットを確認

3試験の主な結果は表の通り。このうち最も大規模なESCAPEでは、北米や韓国などの22施設において、CTとCT血管造影(CTA)による検査で前方循環の動脈近位部閉塞が確認され、発症から12時間以内の患者316例が登録された。梗塞の中心部が大きいか、側副血行が不良な患者は除外された。

血管内治療群(165例)では特定の治療法の指定はなかったが、86.1%がステント型リトリーバーを用いた治療であった。対照群(150例)ではガイドラインに準じた標準治療が実施された。血管内治療群の72.7%、対照群の78.6%がt-PA静注療法を受けた。

その結果、主要評価項目の機能的自立(90日後のmodified Rankin Scale(mRS) 0~2点(症状なし~軽度障害のみ))の割合は対照群に比べて血管内治療群で有意に高く、90日後の死亡率は対照群に比べて血管内治療群で有意に低かった。一方、症候性頭蓋内出血は対照群2.7%、血管内治療群3.6%で有意差はなく(P=0.75)。こうした血管内治療のベネフィットは全てのサブグループおよび年齢層(最高齢は93歳)で認められた。

世界の脳卒中治療にインパクト

ESCAPEの研究責任者でカナダ・University of CalgaryのMichael D. Hill氏は「虚血性脳卒中の急性期治療を根本から変える結果。世界の脳卒中治療にインパクトを与えるだろう」とコメント。好成績をもたらした3つの要因として①血管内治療の有効性が見込まれる患者を画像検査で選定②良好なチームワークによる迅速な治療③最新技術の導入による高い再開通率を挙げた。なお、同試験では血管内治療群における画像検査からカテーテル挿入までの時間は51分、再開通までの時間は84分で、発症から再開通ま

での時間は241分(それぞれ中央値)であった。

一方、EXTEND-IAとSWIFT PRIMEでは、CT灌流画像検査あるいはCTA、MRAなどを閉じた画像検査により脳主幹動脈の閉塞や梗塞中心部の大きさが確認された患者を対象に、ステント型リトリーバー(Solitaire FRまたはSolitaire 2)+t-PA静注療法とt-PA静注療法単独を比較。いずれの試験でも、血管内治療の追加による神経学的・機能的改善が認められた。また、EXTEND-IAではSolitaire+t-PA静注療法群における24時間後の再開通率が100%に達した。

コメント

「ホッフル・ショック」から「ナッシュビル・ホープ」へ
 兵庫医科大学脳神経外科
 主任教授 吉村 幹一

今年ナッシュビルで開催されたISCでは、ついに3件のRCTで急性期脳梗塞に対する血管内治療の有効性が報告された。2013年にホッフルで開催された同学会では効果が証明されず、「ホッフル・ショック」と呼んでいたが、今回このような歴史的瞬間に立ち会えたことは幸運だった。会場で興奮冷めやらぬ状態の中、浮かんだ言葉は「ナッシュビル・ホープ」。今後の血管内治療の普及に期待を込めたフレーズだ。この情報ができるだけ多くの人に知ってもらい、治療の普及に努めていきたい。(次号に吉村氏による詳細な解説記事を掲載)

Contents

国内ニュース

- 第48回日本臨床移植学会
生体腎移植は増加も献腎は減少
-2014年統計報告 7
- 第33回産科シンポジウム 7
- 第8回日本性差医学・医療学会
急性心筋梗塞、慢性心不全、心
房細動で顕著な性差 11

海外ニュース

- SBP 150mmHg超なら強化
降圧療法の開始を 5
- 飲酒者の4割超がアルコールと
の相互作用ある処方薬を服用 16
- 閉経後は体重増加でも骨折リ
スク上昇 19
- 米・臓器移植：過去4半世紀で
200万を超える生存年延長 20

今週の話題

- 難病対策、新たなステージへ
かかりつけ医ができる患者支援は 6

シリーズ

- Circulation Journal 12
- 少子化最前線-産科医療の今 14
- Journal Scan 15
- リレーエッセイ 16
- 本の広場 18
- 医学会総会の見どころ 21
- 感染症発生動向調査 24



日本肥満症予防協会が設立会見

日本肥満症予防協会(理事長=住友病院院長・松澤佑次氏)が設立され、2月12日に記者会見を行った。

肥満症の正しい理解と予防を目指す

現在、日本人におけるBMI 25以上の肥満者の割合は、男性では10~20年前に比べ全年齢層で増加しており、40~60歳では30%を超えている。女性の場合は30~60歳代では10~20年前に比べ減少、20~40歳代ではむしろ低体重が問題とされているが、女性の低体重が次世代の肥満を増やすことが懸念されている。

松澤氏は「日本肥満学会など専門家の間で肥満症やメタボリックシンドロームに関する研究が活発に

行われてきたが、一般人への啓発の機会は少なかった」と同協会設立の背景を説明。「日本で肥満症が大きな問題とならないうちに、予防への取り組みを進める意義は大きい」とし、体重を増加させない健康的な生活習慣の普及に向け、各種活動を行っていききたいと述べた。

公式サイトの立ち上げは3月中旬、本格的な活動開始は4月を予定。関連団体へのニュース配信や地域巡回セミナーでの内臓脂肪測定イベント、「肥満症予防デー」の制定などの企画が予定されている。

日本肥満学会の診断基準では、BMI 25以上で、11の肥満関連疾患のうち1つ以上を合併するか内臓脂肪面積100cm²以上

脳卒中 臨床試験

4件のRCTで有効性を確認 血管内治療のエビデンスはほぼ確立

兵庫医科大学脳神経外科科学講座主任教授 吉村 紳一氏



(編集室から)2月26日号既報のように、国際脳卒中学会(ISC)2015(2月11~13日、米・ナッシュビル)では、脳梗塞の急性期治療における血管内治療の有効性を示す3件のランダム化比較試験(RCT)の結果が報告され、参加者の関心を集めた。わが国の血管内治療の多施設共同研究RESCUE-Japan[®]の主任研究者の1人である兵庫医科大学脳神経外科科学講座主任教授の吉村紳一氏に、これらのRCTで注目すべきポイントとわが国の血管内治療を取り巻く状況について解説してもらった。

◇

今年のISCのキーワードは「ナッシュビル・ホープ」

2013年にホノルルで開催されたISCでは期待されていたIMS-3などの複数の血管内治療のRCTで従来治療を上回る有効性が示されず、同治療に携わる者の間にショックが広がった。このときのことを「ホノルル・ショック」と呼んでいたが、今年のISCでは、ついに3件ものRCTで有効性が認められたとの成績が報告された。現地で興奮冷めやらぬ状態の中、浮かんだ言葉は「ナッシュビル・ホープ」だった。このような歴史的瞬間に立ち会えたことは幸運であった。

これら3件のRCTは、血管内治療の有効性と安全性を示したオランダのRCT、MR CLEANの成績発表を受け、進行中であったものが早期中止となり、中途解析された。ここで、各試験の概要をあらためて紹介する。

「患者の選択」「短時間の治療」「ステント型デバイス」が鍵に

最も登録症例数の多いESCAPEでは①NIHSS[®]5点超②発症後12時間以内③18歳以上、上限なし④CT:ASPECTS[®]5点超⑤CT血管造影(CTA)でICA、M1、全てのM2閉塞⑥中等度~良好な側副路を有する一などの条件を満たした患者が対象とされた。また、同試験ではCTから穿刺まで60分以内、CTから再灌流まで90分以内を目標とし、ステントリテーバーとバルーン付きガイドリングカテーテルの使用が推奨された。

316例が血管内治療群(165例)と対照群(150例)にランダムに割り付けられた。その結果、血管内治療群では対照群に比べて90日後の機能的予後が改善(modified Rankin Scale(mRS))で1ポイント改善のオッズが2.6、 $P < 0.001$ 、図1)。また、予後良好患者(mRS 0~2)も有意に多く認められ

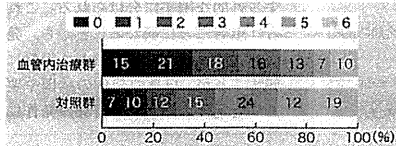
た(53.0% vs. 29.3%, $P < 0.001$)。

同試験を主導したカナダ・University of CalgaryのMichael D. Hill氏らは「血栓回収療法は患者の生命を救い、障害を劇的に改善できるが、それは画像診断で患者を注意深く選択し、極めて短時間に治療を行い、ステント型デバイスを用いた場合に限られる」とコメントした。

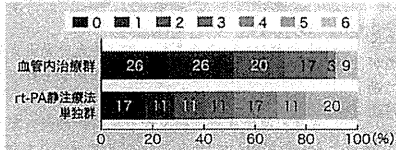
EXTEND IA, SWIFT PRIMEでは全例にrt-PA療法を実施

一方、EXTEND IAはCTAとCT灌流画像で血管内治療の適応例を選択した試験だ。同試験では全例に遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA)静注療法を行った上で、血管内治療を行う群と行わない群にランダムに割り付けた。目標症例数は100例であったが、

〈図1〉ESCAPE: 90日後のmRSスコア



〈図2〉EXTEND IA: 90日後のmRSスコア



(図1, 2ともN Engl J Med 2015年2月11日オンライン版)

前述の理由により70例で早期に終了した。対象は①NIHSSの制限なし②18歳以上、年齢上限なし③発症4.5時間以内④rt-PA静注療法を実施、6時間以内⑤血管内治療を開始可能⑥CTAまたはMRAでICA、M1、M2閉塞を確認⑦CT灌流画像で mismatch ratio 1.2超(Tmax 6秒超)、梗塞のコア < 70mL(脳血流量 < 30%)-の場合とされている。

その結果、通常解析では血管内治療群において、対照群に比べ90日後の機能的予後(mRSスコア)が改善(一般化オッズ比 2.0, $P = 0.006$ 、図2)。また、予後良好患者(mRS 0~2)が有意に多く認められた(71% vs. 40%, $P = 0.01$)。

さらに企業主導の試験であるSWIFT PRIMEでは、rt-PA静注療法を行った患者がステント型リ

テーバーであるSolitaire FRを用いた血管内治療を行う群と行わない群にランダムに割り付けられた。対象は①18~80歳②NIHSS 8~29点③発症4.5時間以内④rt-PA静注療法を実施⑤CT:ASPECTS 6以上⑥CTAまたはMRAで頭蓋内ICAまたはM1閉塞を確認⑦発症6時間以内、画像検査から90分以内に血管内治療開始-を満たす症例。そ

の結果、同試験でも血管内治療群では対照群に比べ予後良好患者(mRS 0~2)が多く認められた(60.2% vs. 35.5%, $P = 0.0008$)。

RESCUE-Japanも中途解析に、日本からの情報発信に期待

これら3件に加え、先のMR CLEANを合わせる4件のRCTで血管内治療の有効性が示され、エビデンスはほぼ確立したと考えている。この情報を広め、急性期脳梗塞に対する血管内治療の普及に努めたい。

なお、わが国でも急性期脳梗塞に対する血管内治療の有効性確認のための研究としてRESCUE-Japan RCTが進行していたが、これらのRCTの成績発表を受け、中途解析に入っている。また、同時に進行していた発症後24時間以内の脳卒中動脈閉塞症についての前向き登録試験(RESCUE-Japan Registry 2)により、リアルワールドの治療成績やRCTの対象とならない椎骨脳底動脈閉塞症などの治療成績が明らかとなる予定だ。わが国からも血管内治療の情報を発信できることに、大きな期待を抱いている。

一方で、現実の課題として治療医の不足が挙げられる。特に夜間や休日には血管内治療が施行できない施設が多い。このため当面は血管内治療が常時可能な施設との連携システムを活用しつつ、長期的には血管内治療専門医を増やすことで治療可能な施設数を増加させる必要がある。

[®]Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)-Japan Registry

[®]米国国立衛生研究所脳卒中スケール

[®]Alberta Stroke Program Early CT Score(CTの早期虚血サインを定量化したスコア法)

循環器 ガイドライン

AHA/ACCの新たな高血圧GL, 2016年に公表へ

米国心臓協会(AHA)は2月17日、AHAと米国心臓病学会(ACC)が主導するガイドライン(GL)作成委員会による高血圧診療GLの改訂作業に着手したと発表した。最終的なGLの公表は2016年になるとの見通しを示した。作成には米国高血圧学会(ASH)や米国老年医学会(AGS)など9つの関連団体が協力するとしている。

「JNC-7の改訂」と説明

AHAによると、新GLは独立したエビデンスレビュー委員会によるクリティカル・クエスチョン(CQ)についてのシステムチェックレビューを経て策定されるという。同GLの位置付けについて、AHAは「2003年に公表された米国立心臓血液研究所(NHLBI)による半高血圧合同委員会第7次報告(JNC-7)の改訂GL」と説

明。今回の発表に際し、2013年12月に発表されたJNC-8に関する言及はなかった。

米国ではJNC-7以降、長年にわたって高血圧の診療GLが改訂されていなかった。しかし2013年11月、AHA/ACC/CDCが治療アルゴリズムを含む高血圧管理の科学的勧告を発表。その翌月にはJNC-8がJAMAに掲載され、さらに同月にASHと国際高血圧学会(ISH)も合同GLを発表した。数か月間に3つの高血圧GLが登場しただけでなく、各GLで高齢者に対する降圧目標などに違いがあることなどから、同国では推奨内容の是非について議論が続いている。

このようなGL乱立の背景にはNHLBIがGL策定アプローチを変更したことがある。当初NHLBIは、JNC-7以降のエビデンスを含めたレ

ビューに基づく新たなGL策定に向け、2008年にJNC-8作成委員会を組織。改訂作業に着手した。しかし2013年6月、「診療GL策定でのアプローチを変更する」との声明を発表。従来のようにNHLBIが主導してGLを策定するのではなく、各専門学会がGLを策定し、NHLBIは情報収集などでそれを支援する役割を果たすとの方針を示した。

その5か月後にはNHLBIが計画し、AHA/ACCが引き継いで策定した心血管疾患予防のための脂質管理などに関する4つのGLが公表された。本来はここで高血圧GLとしてJNC-8も同時に公表される予定であったが、JNC-8作成委員会はこの計画から離れ、独自にGLをJAMAで公表。これに対し、AHA/ACCは「診療GLは政府機関や医学専門家団体によって公表されるものだが、JAMAに掲載された「報告」はいかなる組織による承認も受けていない」と指摘。両学会が新GLを策定するまでは、現行GLはJNC-7であるとの認識を示していた。

