

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

「脳卒中の急性期診療提供体制の変革に係る実態把握及び有効性等の検証のための研究」  
-茨城県における急性期脳卒中診療の実態:急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療、  
および COVID-19 流行の影響についての研究-

研究分担者 松丸 祐司 筑波大学医学医療系 脳神経外科 脳卒中予防・治療学講座 教授

研究要旨

昨年度に引き続き、茨城県における急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内再開通療法の診療実態を明らかにするための多施設共同観察研究(RICOVERY2)を行った。本年度は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行が、血管内再開通療法に与えた影響を明らかにするため、RICOVERY2 登録例を2018~19年(pre-COVID 期)と2020年(COVID 期)に分け、患者背景・治療内容・時間経過、機能転帰を後方視的に検討した。Pre-COVID 期 456例、COVID 期 250例が対象となり、COVID 期において血管内再開通療法施行件数は減少せず、重症度、有効再開通率、症候性頭蓋内出血発症率に群間差は認めなかったが、COVID 期で広範梗塞例は少なく(ASPECTS/pc-ASPECTS $\leq$ 5: 17.5% vs 10.9%,  $p=0.024$ )、来院-穿刺時間(中央値 70分 vs 82.5分,  $p<0.001$ )および発症-再灌流時間(中央値 254分 vs 283分,  $p=0.016$ )は有意に遅延していた。退院時の転帰良好獲得率は COVID 期で有意に高率(25.3% vs 32.4%,  $p=0.043$ )であったが、多変量解析では COVID 期と転帰良好獲得率の有意な関連は認めなかった(OR 1.466, 95%CI 0.906-2.372)。COVID 期において、広範梗塞例が有意に少なかったことから、茨城県では、血管内再開通療法の「積極的」な治療適応がやや「厳格」になったことで、COVID 期においても転帰良好獲得率は悪化なく維持された可能性が考えられる。

本研究結果は、わが国における急性期脳主幹動脈閉塞の診療体制整備およびコロナ禍の急性期脳卒中診療体制の構築にあたり、重要な知見を提供するものである。

A. 研究目的

急性期脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法は、内科治療に優る転帰改善効果が証明され、「標準治療」の地位が確立されたが、茨城県における急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内再開通療法の実態を明らかにする目的で、2015年~17年の症例を対象とした多施設観察研究である「茨城県における急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療の実態 後ろ向き/前向き調査 Registry of Ibaraki endovascular COnsortium for acute major VEssel occlusion and Reperfusion therapY (RICOVERY)」に

引き続き、2018年~20年を対象としたRICOVERY2を行っている。

2020年は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が流行したことで、脳卒中診療体制に様々な負担・変化が生じたと考えられたことから、COVID-19流行時の急性期血管内再開通療法の実態を明らかにするために、RICOVERY2の登録症例について検討を行った。

B. 研究方法

茨城県で血管内再開通療法を施行可能な施設

において、2018年1月1日から2020年12月31日までの3年間、発症24時間以内に血管内再開通療法を施行された症例のうち、3年間の症例登録が充足した参加施設の症例を対象とし、2018～19年(pre-COVID期)と2020年(COVID期)に分け、患者背景・治療内容・時間経過、機能転帰を後方視的に検討した。加えて、COVID期と転帰良好(退院時 modified Rankin Scale [mRS] スコア $\leq$ 2)獲得率の関連について多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省、平成26年12月22日)」を遵守し、個人情報に十分に配慮し、個人情報の保護を厳守しながら、研究を進めている。本研究は当院および参加各施設の院内倫理委員会で承認されたものである。

### C. 研究結果

14施設より集積された、発症24時間以内に血管内再開通療法を受けた院外発症の脳卒中症例706例(Pre-COVID期456例、COVID期250例)を対象とした。COVID期における血管内再開通療法施行件数の減少はなく、平均年齢はpre-COVID期75.7 $\pm$ 12.3歳、COVID期76.4 $\pm$ 12.4歳( $p=0.403$ )と差は認めなかったが、COVID期で女性の割合が多く(36.8% vs 46.2%,  $P=0.016$ )、転送例は減少(15.4% vs 8.8%,  $p=0.016$ )していた。が39.6%を占め、転送例は143例(14.3%)であり、入院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)スコア中央値は各期19(四分位範囲[interquartile range: IQR] 各13-24, 12-25.75)と同様であったが、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)/ posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS)中央値はCOVID期で高値(ASPECTS/pc-ASPECTS  $\leq$ 5: 17.5% vs 10.9%,  $p=0.024$ )であった。有効再開通率(85.5% vs 80.8%,  $p=0.109$ )および症候性頭蓋内

出血発症率(7.2% vs 6.0%,  $p=0.532$ )に有意差を認めなかった。時間経過では、COVID期において来院-穿刺時間(中央値70分 vs 82.5分,  $p<0.001$ )および発症-再灌流時間(中央値254分 vs 283分,  $p=0.016$ )は有意に遅延していた。転帰良好獲得率はCOVID期で有意に高く(25.3% vs 32.4%,  $p=0.043$ )、死亡率は同等(13.6% vs 13.2%,  $p=0.874$ )であった。

転帰良好に関連する因子について多重ロジスティック回帰分析を用いて解析したところ、病前mRS低値(OR 0.63)、入院時NIHSSスコア低値(OR 0.91)、ASPECTS/pc-ASPECTS高値(OR 1.289)、有効再開通(OR 3.893)、症候性頭蓋内出血なし(OR 0.152)が独立して関連したが、COVID期の有意な関連は認めなかった(OR 1.466, 95%CI 0.906-2.372)。

### D. 考察

米国では、外出自粛を含む行動指針の発出後に全自動灌流画像解析ソフトウェアRAPIDの施行件数が39%減少し、脳卒中症例数の大幅な低下が示唆された<sup>1</sup>。実際、米国の急患受診数を捕捉したNational Syndromic Surveillance Programでは、緊急事態宣言後10週間で脳卒中症例数が23%減少していた<sup>2</sup>。Julyら<sup>3</sup>は、9研究(59233例)のメタ解析により、COVID-19流行後、脳卒中疑い例の救急対応件数、再灌流療法施行数、血栓回収療法(mechanical thrombectomy: MT)施行数が各64%、69%、78%に低下したことを明らかにしている。SVIN COVID-19 Global Stroke Registryによる40カ国187施設の検討<sup>4</sup>では、COVID-19流行初期3カ月は直前の3か月に比し脳卒中、MT施行数とも各19.2%、12.7%減少し、アルテプラーゼ静注療法(intravenous tissue plasminogen activator: IV rt-PA)施行数も、70カ国457施設参加の検討<sup>5</sup>で13.2%減少していた。

Ishaqueらによる37研究(375657例)のメタ解析<sup>6</sup>では、脳卒中、脳梗塞、IV rt-PA施行数、MT施行数はいずれもCOVID-19流行期に減少した(各

26.0%、25.3%、27.2%、20%)が、IV rt-PA 適用率は減少せず(OR 0.98)、MT 適用率はむしろ増加していた(OR 1.11)。Katsanosらの46研究(129491例)のメタ解析<sup>7</sup>では、COVID-19流行期の症例はNIHSS高値(平均相違 0.55)でLVOが多く(OR 1.63)、MT 施行率が上昇(OR 1.24)していた。症例数は、軽症脳梗塞・一過性脳虚血発作のみ減少し、中等症以上の脳梗塞、脳出血、SAHは減少しなかったとの報告<sup>8,9</sup>もあり、Ishaqueらのメタ解析<sup>6</sup>では、症例数の減少は軽症例で顕著であった(軽症例 40% vs 中等症/重症例 25~29%)。

Hajduら<sup>10</sup>の国際多施設共同研究(8カ国17施設よりMT 施行1600例を集積)では、MT 施行数の32%減少とともに、発症-穿刺時間が約50分遅延していた。Nawabiら<sup>11</sup>の38研究(COVID-19流行期6109例、非流行期14637例)のメタ解析では、発症(最終健常確認)-来院時間は20.9%延長も、来院-画像、来院-IV rt-PA、来院-穿刺時間には有意な遅延を認めなかった。来院-再灌流時間は19.7%延長しており、来院の遅延で血栓が再開通し難い性状となり(硬化や二次血栓形成など)、手技に時間がかかった可能性が考察されている。米国14施設(脳梗塞2955例)の検討<sup>12</sup>では、来院-IV rt-PA開始時間は、流行期(2020年3-7月)は前年同時期に比し4分(中央値42分 vs 46分、 $p=0.03$ )遅延したが、来院-穿刺時間は遅延しなかった(中央値100分 vs 102分、 $p=0.82$ )。

米国のGet With The Guideline-Strokeの検討<sup>13</sup>では、COVID-19流行前後で来院-CT、来院-IV rt-PA、来院-穿刺時間に大きな変化はなく、院内死亡率も変わらなかった。ドイツ12施設のMT 施行795例の検討<sup>14</sup>でも、病院間転送例で来院-穿刺時間が遅延した以外明らかな症例数減少や時間の遅延は認めず、退院時転帰は同等に維持されていた。

わが国からは、Oharaら<sup>15</sup>が、神戸市の一次脳卒中センター13施設の2020年3~5月の症例数を前年同時期と比較し、脳梗塞は15.4%減少( $p=0.245$ )も、MTは12.1%増加( $p=0.754$ )し、2施設で急性期脳卒中診療が困難となったものの他施設が補完す

ることで、地域の診療体制が維持されたと報告している。東京・多摩地区のTREAT registry<sup>16</sup>では、2020年(235例)のMT 施行例は2019年(242例)に比し、発症-来院時間は遅延(146分 vs 105分、 $p=0.034$ )も来院以降のWorkflowに遅延は認めず、COVID-19流行(2020年)と転帰良好(90日後mRS $\leq 2$ )獲得率に有意な関連は見出されなかった(OR 0.86)。

COVID-19の流行に伴い脳卒中症例数は減少したものの、軽症例の感染懸念による受診控えやCOVID-19診療施設の脳卒中診療制限等が症例数減少の要因と考えられており、受診遅延には、COVID-19流行により救急搬送体制が影響を受けた可能性も考慮されている。

特にMTでは、Protected Code Stroke<sup>17</sup>等の推奨が迅速に発行されたこと等が寄与したためか院内診療体制が維持され、来院以降のworkflowに明らかな遅延はなかった。施設間連携等による地域の急性期脳卒中診療体制の維持と相俟って、MT後の臨床転帰は明らかに悪化しなかったことが見て取れる。

今回行ったRICOVERY2の解析では、COVID期においてMT 施行数の減少は認めず、来院-穿刺時間は遅延したものの、転帰良好獲得率とCOVID期の有意な関連は認めなかった。COVID期において、ASPECTS/pc-ASPECTSが有意に高かったことから、茨城県では、血管内再開通療法の「積極的」な治療適応がやや「厳格」になったことで、COVID期においても転帰良好獲得率は悪化なく維持された可能性が考えられる。

本研究では、茨城県におけるCOVID期の血管内再開通療法の実臨床の実態が明らかとなったが、適応が「厳格化」したことによる急性期脳主幹動脈閉塞例全体の転帰は明らかとなっておらず、さらなる検討を要する。

文献:

1. Kansagra AP, Goyal MS, Hamilton S, et al. Collateral Effect of Covid-19 on Stroke

- Evaluation in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 383: 400-401.
2. Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, et al. Potential Indirect Effects of the COVID-19 Pandemic on Use of Emergency Departments for Acute Life-Threatening Conditions - United States, January-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 795-800.
  3. July J, Pranata R. Impact of the Coronavirus Disease Pandemic on the Number of Strokes and Mechanical Thrombectomies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29: 105185.
  4. Nogueira RG, Abdalkader M, Qureshi MM, et al. Global impact of COVID-19 on stroke care. *Int J Stroke.* 2021; 16: 573-584.
  5. Nogueira RG, Qureshi MM, Abdalkader M, et al. Global Impact of COVID-19 on Stroke Care and IV Thrombolysis. *Neurology.* 2021; 96: e2824-e2838.
  6. Ishaque N, Butt AJ, Kamtchum-Tatuene J, et al. Trends in Stroke Presentations before and during the COVID-19 Pandemic: A Meta-Analysis. *J Stroke.* 2022; 24: 65-78.
  7. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, et al. Changes in Stroke Hospital Care During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2021; 52: 3651-3660
  8. Perry R, Banaras A, Werring DJ, et al. What has caused the fall in stroke admissions during the COVID-19 pandemic? *J Neurol.* 2020; 267: 3457-3458
  9. Diegoli H, Magalhães PSC, Martins SCO, et al. Decrease in Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack, Mild, and Moderate Stroke During the COVID-19 Era. *Stroke.* 2020; 51: 2315-2321.
  10. Hajdu SD, Pittet V, Puccinelli F, et al. Acute Stroke Management During the COVID-19 Pandemic: Does Confinement Impact Eligibility for Endovascular Therapy? *Stroke.* 2020; 51: 2593-2596.
  11. Nawab NLA, Duey AH, Lijgallon JL, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on stroke response times: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2022 Apr 6; neurintsurg-2021-018230. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018230
  12. Elsgler JE, Zha AM, Czap AL, et al. Influence of the COVID-19 Pandemic on Treatment Times for Acute Ischemic Stroke: The Society of Vascular and Interventional Neurology Multicenter Collaboration. *Stroke.* 2021; 52: 40-47
  13. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, et al. Treatment and Outcomes of Patients With Ischemic Stroke During COVID-19: An Analysis From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2021; 52: 3225-3232.
  14. Tiedt S, Bode FJ, Uphaus T, et al. Impact of the COVID-19-pandemic on thrombectomy services in Germany. *Neurol Res Pract.* 2020; 2: 44.
  15. Ohara N, Imamura H, Adachi H, et al. Stroke Systems of Care During the COVID-19 Epidemic in Kobe City. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29: 105343.
  16. Katsumata M, Ota T, Kaneko J, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Time Delay and Functional Outcome of Mechanical Thrombectomy in Tokyo, Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021; 30: 106051.
  17. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, et al. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.

## E. 結論

RICOVERY2からは、茨城県の COVID 期(2020年)における急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内再開通療法の症例数減少や機能転帰悪化は認められなかったが、COVID-19 の流行が急性期脳卒中診療へ与えた影響を正確に知るには、急性期脳主幹動脈閉塞全体(保存治療例も含む)の臨床転帰を明らかにする必要があり、引き続いての検討が必要である。

本研究結果は、今後のわが国における急性期脳主幹動脈閉塞の診療体制整備およびコロナ禍の急性期脳卒中診療体制の構築にあたり、重要な知見を提供するものとなる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 松丸祐司、早川幹人. 脳梗塞の予防と治療主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法の進歩とそれに伴う茨城県脳卒中搬送体制の変更について. 茨城県医師会報. 809号, page 66-69, 2021年4月
2. 早川幹人. 急性期脳卒中の診断と治療 update 2021～血栓回収療法と地域連携～. 医報つくば(2021年)第49号, p58-66, つくば市医師会, 2022年3月18日発行

## 2. 学会発表

1. 早川 幹人, 加藤 徳之, 芳村 雅隆, 池田 剛, 河合 拓也, 河野 能久, 藤田 桂史, 大島 幸亮, 鶴見 有史, 小松 洋治, 粕谷 泰道, 松丸 祐司. 茨城県における急性期血管内再開通療法に対するコロナ禍の影響－RICOVERY 2 研究から－Effect of COVID-19 pandemic on acute stroke endovascular therapy in Ibaraki Prefecture: the RICOVERY 2 study (プレナリーシンポジウム 1 Protected Code Stroke - COVID-19 時代の血栓回収療法). 第 37 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術集会. 2021/11/25-27, 福岡
2. 早川幹人、加藤徳之、芳村雅隆、上村和也、河合拓也、河野能久、藤田桂史、佐藤直昭、中村和弘、佐藤栄志、伊藤嘉朗、丸島愛樹、大島幸亮、鶴見有史、小松洋治、粕谷泰道、松丸祐司. コロナ禍の急性期血管内再開通療法の実態－RICOVERY 2 研究から－(プレナリーシンポジウム 3 COVID と脳卒中). 第 47 回日本脳卒中学会学術集会, 2022/3/17-20, 大阪
3. 早川幹人, 松丸祐司. 茨城県における血栓回収療法と地域連携(招待講演). 第 6 回神奈川脳血栓回収療法セミナー. 2022/4/9, 川崎

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。