

当院における急性期脳梗塞に対する治療選択と治療成績：機械的血栓回収療法認可前後の比較

長畑守雄¹⁾ 近藤 礼²⁾ 毛利 渉²⁾ 佐藤慎治²⁾
山木 哲²⁾ 長畑仁子¹⁾ 齋藤伸二郎²⁾ 嘉山孝正³⁾

Indication and outcomes of the reperfusion therapy for acute ischemic stroke patients: comparison between pre- and post-mechanical thrombectomy periods in a single stroke center

Morio NAGAHATA¹⁾ Rei KONDO²⁾ Wataru MOURI²⁾ Shinji SATO²⁾
Tetsu YAMAKI²⁾ Satoko NAGAHATA¹⁾ Shinjiro SAITO²⁾ Takamasa KAYAMA³⁾

1) Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Stroke Center, Yamagata City Hospital SAISEIKAN

2) Department of Neurosurgery, Stroke Center, Yamagata City Hospital SAISEIKAN

3) Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine

●Abstract●

Objective: We investigate the options and outcomes of reperfusion therapy for acute ischemic stroke patients by comparing pre- and post-mechanical thrombectomy (MT) periods in a single stroke center.

Methods: We defined the 10-month period before approval of mechanical thrombectomy in Japan as the pre-MT period, and the next 19 months after approval as the post-MT period. Between these two periods, we compared the number of acute ischemic stroke patients and the outcomes of these patients based on the reperfusion therapy utilized, which includes intravenous rt-PA (IV-tPA), local intra-arterial fibrinolysis (LIF), MT, and conservative therapy.

Results: Of the total patients with cerebral infarction in each period, 44.3% of patients with acute cerebral infarction were admitted to our hospital within 6 hours of onset (pre-MT period) and 52.2% were admitted post-MT. 12.4% (pre-MT) and 25.2% (post-MT) of patients with acute cerebral infarction received IV-tPA therapy. LIF was performed in 5.2% (pre-MT), and MT was performed in 11.6% (post-MT) of acute infarction. Among the patients treated by IV-tPA only, 50.0% achieved a modified Rankin Scale score of ≤ 2 at 30 days during the pre-MT period, and 48.0% achieved this score in the post-MT period. Among the patients who underwent MT, 37.9% achieved a modified Rankin Scale score of ≤ 2 at 90 days during the post-MT period.

Conclusion: After the approval of MT devices, the percentage of early-admission patients increased during the post-MT period in our hospital. The percentage of patients treated with IV-tPA among patients with acute infarction also increased during the post-MT period. MT was performed for 11.6% of patients, and brought a good outcome of mRS ≤ 2 at 90 days in 4.4% of the total number of acute ischemic stroke patients.

●Key Words●

acute ischemic stroke, mechanical thrombectomy, outcome, rt-PA

1) 山形市立病院済生館脳卒中センター 脳・血管放射線科

2) 同 脳神経外科

3) 山形大学医学部 脳神経外科

<連絡先: 長畑守雄 〒990-8533 山形県山形市七日町1-3-26 E-mail: naght@saiseikan.jp>

(Received March 18, 2013 : Accepted September 1, 2013)

緒言

2010年秋にMerci リトリーバルシステム (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA, 以下 Merci) が認可され、翌年にはPenumbra システム (Penumbra Inc, Alameda, CA, USA, 以下 Penumbra) も認可され、本邦においても機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy; MT) が急性期脳梗塞に対する一つの治療オプションとして認知されつつある。当院は二次医療圏 (対象人口約 48 万人) 内脳卒中の約半数が搬送される施設である。Merci 認可以前は、急性期脳梗塞に対してアルテプラザー静注療法 (intra-venous tissue-plasminogen activator; IV-tPA) を急性期再灌流療法の主体とし、ウロキナーゼ動注等による局所線溶療法は限られた症例のみに行っていたが、MT が認可されてからは積極的に本療法を施行してきた。今回我々は MT 認可・導入前後での当院における急性期脳梗塞に対する治療動向と治療成績の変化を検討する。

対象と方法

当院では急性期脳梗塞患者の来院時間を発症から 3 時間以内、4~6 時間以内、7~12 時間以内に分けて登録しているため、今回の検討では発症から 6 時間以内に来院した脳梗塞症例を急性期脳梗塞と定義する。検査の結果内頸動脈起始部の急性閉塞性病変が原因と診断された症例は除外した。検討対象期間は 2010 年 1 月から 2012 年 5 月までの 29 か月間で、初期の 2010 年 1~10 月は IV-tPA を主体としていた pre-MT 期とし、次の 19 か月は MT が可能になったので post-MT 期として分類した。全期間を通し IV-tPA は適正治療指針に準拠して施行している。Pre-MT 期にはウロキナーゼ動注等による局所線溶療法も行っていたが、本療法は脳卒中ガイドラインで否定されてはいないものの、当該薬剤の投与方法として動注法が国内で未認可なため比較的限定した症例に対して行ってきた。Post-MT 期で Merci ないし Penumbra の施行にあたっては、原則として 85 歳以下で発症 3 時間以内の IV-tPA の適応外や無効例、あるいは発症から 3 時間以上 6 時間以内に来院した患者に限定して適応を考慮するが、IV-tPA の適応があれば必ず IV-tPA を優先している。また、MT は発症 8 時間以内に手技を施行可能な主幹動脈閉塞症例で ASPECTS-DWI が 6 点以上、かつ MRI で Diffusion/Perfusion mismatch が認めら

れた症例のみを適応とした。具体的には IV-tPA 施行例の場合、急速投与後の点滴投与中に MRI を撮像し、主幹動脈閉塞が確認されれば造影剤投与による灌流強調像を撮像し、脳神経外科医と神経放射線科医が複数で合議して Diffusion/Perfusion mismatch を判定する。合議の結果 MT で救済が期待されるペナンブラ領域があると判断され、かつアルテプラザー投与後 1 時間の判定で効果なしとされた症例のみが速やかに MT へ移行する。

今回の検討で post-MT 期には錐体部内頸動脈の閉塞が 2 例含まれるが、これらに対しては太径のガイディングカテーテルによる血栓吸引が施行されており、その他の急性期再灌流療法と定義した。これら急性期再灌流療法のいずれも施行されなかった症例は脳保護薬や抗血栓薬が適宜投与されており、今回の検討では保存的治療と定義するが、慢性期に施行された頭蓋内外血行再建術や頸部内頸動脈内膜剥離術も保存的治療の範疇に分類した。

各期間における急性期脳梗塞患者数、施行された再灌流療法 (ないしは保存的療法) 毎の重症度 (National Institute of Health Stroke Scale; NIHSS)、30 日後の転帰 (modified Rankin Scale; mRS)、MT に関しては 90 日後の転帰も検討した。

結果

発症から 6 時間以内に来院した急性期脳梗塞症例数は pre-MT 期が 97 例、post-MT 期が 250 例。これはそれぞれの期間中における全脳梗塞患者の 44.3%、52.2% であった。発症から 3 時間以内の超急性期に来院した症例をみると pre-MT 期が 49 例 (全脳梗塞の 22.4%)、post-MT 期が 145 例 (同 30.3%) であった。これら 3 時間以内の超急性期症例に対する IV-tPA の施行数と施行率は pre-MT 期が 12 例 (24.5%)、post-MT 期が 63 例 (43.4%) であった。Pre-MT 期では発症から 6 時間以内に来院した急性期脳梗塞 97 例のうち、局所線溶療法は 5 例に対して施行された。Post-MT 期では急性期脳梗塞 250 例のうち頭蓋内主幹動脈閉塞症例は 79 例。これらに対する MT は Merci 単独が 25 例、Merci + Penumbra が 2 例、Penumbra 単独が 2 例で合計 29 例に対して施行されたが、うち 13 例は先行した IV-tPA の無効例に対するものであった。各期間で選択された治療法ごとの重症度・転帰を Table 1 に示し、MT の手技別一覧を Table 2 に示す。

Table 1 Summary of the objective patients with acute ischemic stroke: performed treatments and outcomes

Period	pre-MT (10 months)			post-MT (19 months)			
Total number of admitted patients with infarction	219			479			
Acute phase (<6 hours), n	97			250			
Hyper-acute (<3 hours), n	49			145			
Treatment	IV-tPA	LIF	Conservative	IV-tPA alone	M/P (after IV-tPA)	Other	Conservative
Number of patients	12	5	80	50	29 (13)	2	169
NIHSS (median)	2-22 (9.5)	12-27 (17)	0-32 (5)	1-24 (7.5)	3-32 (16)	5, 10	0-40 (3)
mRS0-2@day30, n (%)	6 (50.0%)	2 (40.0%)	49 (61.3%)	24 (48.0%)	7 (24.1%)	1 (50.0%)	123 (72.8%)
mortality@day30, n (%)	1 (8.3%)	2 (40.0%)	3 (3.8%)	6 (12.0%)	5 (17.2%)	0 (0%)	3 (1.8%)
mRS0-2@day90, n (%)					11 (37.9%)		
mortality@day90, n (%)					5 (17.2%)		

IV-tPA: intra-venous tissue-plasminogen activator, LIF: local intraarterial fibrinolysis, M/P: Merci Retrieval System and/or Penumbra Aspiration System, mRS: modified Rankin Scale, MT: mechanical thrombectomy, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

Table 2 Devices for mechanical thrombectomy in the present study

	Merci alone	Merci & Penumbra	Penumbra alone
period	2010/11-2012/7	2012/2-2012/5	2012/4-2012/5
n (M/F)	25 (19/6)	2 (2/0)	2 (1/1)
CE/AT, n	21/4	2/0	2/0
Age (median)	28-85 (72)	55, 76	72, 72
IV-tPA, n (%)	10 (40.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)
ICA/MCA/V-B, n	5/18/4	0/2/0	0/2/0
NIHSS (median)	3-32 (16)	14, 20	15, 17
TICI ($\geq 2A/\geq 2B$), n (%)	19/13 (76.0%/52.0%)	1/0	2/1
mRS0-2@day30, n (%)	6 (24.0%)	0	1
mortality@day30, n (%)	5 (20.0%)	0	0
mRS0-2@day90, n (%)	10 (40.0%)	0	1
mortality@day90, n (%)	5 (20.0%)	0	0

AT: atherothrombosis, CE: cardiogenic embolism, ICA: internal carotid artery, IV-tPA: intra-venous tissue-plasminogen activator, MCA: middle cerebral artery, mRS: modified Rankin Scale, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, TICI: Thrombolysis in Cerebral Ischemia scale, V-B: vertebrobasilar system

Pre-MT 期における IV-tPA で 30 日後自立転帰 (mRS 0-2) が得られたのは 50.0% であった。Pre-MT 期に施行された局所線溶療法は 5 例で、30 日後自立転帰率は 40.0% であった。Post-MT 期に施行された IV-tPA は 63 例だが、投与開始後 1 時間の時点で無効と判定され、かつ主幹動脈閉塞で当院の MT 適応基準を満たした 13 例には MT が追加されたので、post-MT 期に IV-tPA 単独療法が施行されたのは 50 例で、30 日後自立転帰が 48.0% で得られた。Post-MT 期に施行された MT は 29 例で、90 日後自立転帰率は 37.9% であった。

考 察

急性期再灌流療法の要である IV-tPA の対象となる発症から 3 時間以内の超急性期症例が、当院では pre-MT 期に 49 例 (全脳梗塞の 22.4%) であったのが、post-MT 期は 145 例 (同 30.3%) と明らかに増加している。これには Merci の導入と前後して、地域医師会や救急隊、地域住民に対して早期受診の重要性を積極的にアピールしてきた当院の社会的啓発活動の効果が大きいと考えている。

これら超急性期症例に対する IV-tPA の施行率は pre-MT 期に 24.5% であったのが post-MT 期では 43.4% へ

Table 3 Comparison between mechanical thrombectomy alone (non-IV tPA) and mechanical thrombectomy after IV-tPA (failed IV tPA)

	non-IVtPA	failed IVtPA
Number of patients (M/F)	16 (12/4)	13 (10/3)
Age (median)	28-85 (72)	55-81 (72)
ICA/MCA/V-B	4/12/2	1/10/2
NIHSS (median)	4-23 (16.5)	3-32 (15)
mRS0-2/mortality @ day30, n (%)	5/2 (31.3%/12.5%)	2/3 (15.4%/23.1%)
mRS0-2/mortality @ day90, n (%)	7/2 (43.8%/12.5%)	4/4 (30.8%/30.8%)

ICA: internal carotid artery, IV-tPA: intra-venous tissue-plasminogen activator, MCA: middle cerebral artery, mRS: modified Rankin Scale, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, V-B: vertebrobasilar system

と大きく上昇している。

これは急性期再灌流療法に対する院内スタッフの認識向上と熟練による積極的介入の増加とともに、post-MT期には超急性期来院群の中でもより早期の来院例が増えたことが影響していると我々は考えている。Merciという呼び易い名称によって、急性期脳梗塞に対する再灌流療法の社会的認知度が高まり、超急性期搬送症例の増加という結果になったとすれば、Merciの意外な副次効果とも言えよう。

6時間以内来院の急性期症例に対する再灌流療法施行率を見るとpre-MT期にはIV-tPA 12例(12.4%)と局所線溶療法5例(5.2%)で17/97例(17.5%)の施行率に過ぎなかったのが、post-MT期では、81/250例(32.4%)が何等かの再灌流療法を受けており、IV-tPAを受けたのは63/250例(25.2%)、MTは29/250例(11.6%)であった。正式に認可されたMTが、以前の局所線溶療法よりも施行率が高くなったのは当然の帰結であり、急性期脳梗塞の患者が再灌流療法を受ける機会はMTによって確実に増加していた。

6時間以内来院の急性期症例に対しての、保存的治療を含めた総合的な転帰を検討すると、pre-MT期は30日後mRS 0-2が57/97例で58.8%。mRS 6は6/97例で6.2%なのに対し、post-MT期では30日後mRS 0-2が155/250例で62.0%。mRS 6は14/250例で5.6%となり、当院ではMTの導入によっても急性期脳梗塞治療の死亡率は上昇しておらず、治療転帰はわずかに改善傾向と言えるかもしれない。

本研究の期間中、MTに用いた器具はMerciが圧倒的に多数であり、Penumbraは非常に少ない(Table 2)。したがって本研究では両者をまとめてMTの治療成績を論じる。Post-MT期におけるMTは急性期症例250

例のうち29例(11.6%)に施行され、90日後自立転帰率37.9%という値は、Merciに関して21-36%^{3,4,6,11,12)}という諸家の報告と遜色ない。今後も血栓回収器具の進歩や術者の経験値向上で、ある程度は転帰の改善が期待できると思われる^{1,5,7,8)}。なお、今回の検討でMTによる自立転帰率は明らかにIV-tPA群よりも劣るが、MTの対象患者群はIV-tPA群よりも重症例であり、許容される値と考える。

本研究におけるMTの死亡率は17.2%。これは国内主要施設におけるMerci導入初期報告⁹⁾よりも高い値であるが、Merciで22-45%とされる海外の報告^{3,4,6,11,12)}よりは低値であり、治療によるmRS 6が欧米よりも少ないという我が国の傾向に当院の成績も合致していると言えよう。

Post-MT期におけるMTの成績をIV-tPAの有無で分けてTable 3に示す。IV-tPAが無効でMTの適応となった(failed IV-tPA)症例群と、最初からMTが選択された(no IV-tPA)症例群とで術前の重症度に差はなく、我々の検討ではno IV-tPA群の90日後自立転帰率/死亡率が43.8%/12.5%であるのに対し、failed IV-tPA群の自立転帰率/死亡率は30.8%/30.8%であった。これはfailed IV-tPA群の転帰がより良好だとする従来の報告¹⁰⁾とは異なるが、本研究は検討母数が圧倒的に少ないのであくまでも当施設での参考値にすぎない。ただし、IV-tPA無効例でも症例を適切に選択してMTを行うことができれば30%の患者に良好な予後が期待できるという数字は大きな意味があると考えられる。Broderickら²⁾はIV-tPA後のMTは転帰に影響しないと報告しているが、彼らは血管内治療の適応判断においてMRIによる救済可能域(いわゆるペナンプラ領域)の評価をしていない。術前にMRIでDiffusion/Perfusion mismatchを判

定して厳密にMTの適否を決めるならば、異なった結果になるのではないかと考える。

最後に、脳梗塞患者全体に対する再灌流療法の寄与を検討する。今回 post-MT 期で6時間以内に来院した急性期脳梗塞を母数として30日後転帰で検討すると、IV-tPAで自立した転帰が得られたのは24/250例(9.6%)であった。IV-tPAの適応が発症から4.5時間に拡大されたことにより、この値は今後増加する可能性がある。一方でMTによる自立転帰率は7/250例(2.8%)で、90日後転帰でみると11/250例(4.4%)であった。当院は地域の急性期脳卒中患者の多くが搬送される脳卒中センターで、MTも国内有数の治療数を経験し諸家の報告に劣らない治療成績を得ているにもかかわらず、急性期脳梗塞の患者全体で考えるとMTの恩恵を受けたのは2.8%(90日後転帰で4.4%)であった。この値を本治療法の限界と考えるか可能性と考えるか、今後他施設からの報告を含めて議論が必要である。

結 語

MTの導入前後で、急性期脳梗塞に対する再灌流療法の施行率と治療成績を検討した。当院ではMTの導入後に脳梗塞患者の急性期・超急性期来院数・率が上昇し、IV-tPAの施行数・率も上昇していた。これはMerci導入を機に当院が行った社会的啓発活動の効果が大きいと考えられ、Merci導入の副次効果とも言える。MTの導入後、同療法は急性期脳梗塞患者の11.6%に対して施行され、90日後に自立した転帰が得られたのは治療対象の37.9%で、これは急性期脳梗塞患者の4.4%に相当した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Bose A, Henkes H, Alfke K, et al: The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR* **29**:1409-1413, 2008.
- 2) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Eng J Med*, **368**:893-903, 2013.
- 3) Devlin TG, Baxter BW, Feintuch TA, et al: The Merci Retrieval System for acute stroke: the Southeast Regional Stroke Center experience. *Neurocrit Care* **6**:11-21, 2007.
- 4) Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al: MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* **35**:2848-2854, 2004.
- 5) Grunwald IQ, Walter S, Papanagiotou P, et al: Revascularization in acute ischemic stroke using the penumbra system: the first single center experience. *Eur J Neurol* **16**:1210-1216, 2009.
- 6) Kim D, Jahan R, Starkman S, et al: Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *AJNR* **27**:2048-2052, 2006.
- 7) Kulcsar Z, Bonvin C, Pereira VM, et al: Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR* **31**:628-633, 2010.
- 8) 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.
- 9) 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, 他: MERCI リトリーバーを用いた急性脳動脈再開通療法: 我が国における初期周術期成績. *JNET* **5**:23-31, 2011.
- 10) Shi ZS, Loh Y, Walker G, et al: Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions. *Stroke* **41**, 1185-1192, 2010.
- 11) Smith WS, Sung G, Starkman S, et al: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* **36**:1432-1438, 2005.
- 12) Smith WS, Sung G, Saver J, et al: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* **39**:1205-1212, 2008.

要 旨

【目的】 機械的血栓回収療法（mechanical thrombectomy；MT）導入前後で、当院における急性期脳梗塞に対する治療動向と治療成績の変化を検討する。**【方法】** MT 導入前（pre-MT 期）10ヵ月と MT 導入後（post-MT 期）19ヵ月で、発症から 6 時間以内の急性期脳梗塞患者数、期間中の全脳梗塞患者に占める割合、施行された再灌流療法毎の重症度（National Institute of Health Stroke Scale；NIHSS）と転帰（modified Rankin Scale；mRS）を検討した。**【結果】** 急性期脳梗塞症例数は pre-MT 期が 97（全脳梗塞症例の 44.3%）、post-MT 期が 250（同 52.2%）。これらに対する t-PA 静注療法（intra-venous tissue-plasminogen activator；IV-tPA）の施行率は pre-MT 期が 12.4%、post-MT 期が 25.2% であった。Pre-MT 期における局所線溶療法の施行率は 5.2%、post-MT 期における MT の施行率は 11.6% であった。IV-tPA による 30 日後 mRS 0-2 は pre-MT 期で 50.0%、post-MT 期では 48.0% であった。MT による 90 日後 mRS 0-2 は 37.9% であった。**【結論】** Post-MT 期に IV-tPA の施行率が上昇したのは、早期受診の重要性を訴えてきた当院の社会的啓発活動の効果で、より早期の来院例が増えた影響が大きいと思われた。当院において MT は急性期脳梗塞患者の 11.6% に対して施行され、4.4% で 90 日後 mRS 0-2 の転帰が得られた。