

論文種別

原著

論文タイトル

急性期脳梗塞主幹動脈閉塞症例に対する血管内治療

-door to puncture time 短縮の試み-

Endovascular therapy for acute ischemic stroke

-Reducing door to puncture time-

著者名

諸藤陽一^{1,3}、堀江信貴^{1,3}、立石洋平^{2,3}、森川実⁴、定方英作^{1,3}、
出雲剛^{1,3}、辻野彰^{2,3}、松尾孝之^{1,3}

Yoichi Morofuji^{1,3}, Nobutaka Horie^{1,3}, Yohei Tateishi^{2,3}, Minoru
Morikawa⁴, Eisaku Sadakata^{1,3}, Tsuyoshi Izumo^{1,3}, Akira Tsujino^{2,3},
Takayuki Matsuo^{1,3}

著者全員の所属機関・部署

長崎大学病院 脳神経外科¹

長崎大学病院 脳神経内科²

長崎大学病院 脳卒中センター³

長崎大学病院 放射線科⁴

Department of Neurosurgery, Nagasaki University Graduate School of

Biomedical Sciences¹

Department of Neurology and Strokeology, Nagasaki University

Graduate School of Biomedical Sciences²

Stroke Center, Nagasaki University Hospital³

Department of Radiology, Nagasaki University Graduate School of

Biomedical Sciences⁴

連絡著者の氏名・連絡先

諸藤 陽一

長崎大学病院 脳神経外科

〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1

Tel: 095-819-7375; Fax: 095-819-7378

Email: yoichi51@hotmail.com

Yoichi Morofuji

Department of Neurosurgery, Nagasaki University Hospital

1-7-1 Sakamoto, Nagasaki City, Nagasaki 852-8501, Japan

Tel: +81-95-819-7375; Fax: +81-95-819-7378

Email: yoichi51@hotmail.com

Key words

acute ischemic stroke, door to puncture time, endovascular
therapy

『本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関紙「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。』

急性期脳梗塞主幹動脈閉塞症例に対する血管内治療

-door to puncture time 短縮の試み-

Endovascular therapy for acute ischemic stroke -Reducing door to puncture time-

和文要旨

【目的】脳梗塞急性期治療では、再開通までにかかる時間をいかに短縮するかが重要である。我々は door to puncture time (DTP) を短縮すべく治療プロトコルを変更した。この方針変更が当院の脳梗塞治療に与えた影響を検討することを目的とした。

【方法】2012年1月以降当院へ搬送された脳梗塞急性期633症例を対象とし、方針変更前359例と方針変更後274例に分けて、血管内治療施行率、DTP、転帰を後方視的に比較検討した。

【結果】方針変更後、脳梗塞急性期における血管内治療施行率は増加（14.9% vs. 9.4%, $p = 0.03$ ）し、DTPも有意に短縮（78分 vs. 108分, $p = 0.003$ ）していた。発症90日後の転帰は両群で差を認めなかった。

【結論】脳梗塞急性期症例で主幹動脈閉塞が疑われる患者においてはMRI撮影前に血管内治療医へ連絡を行い、MRI施行中早期に血管内治療の施行決断及びセットアップを開始することで、DTPが30分短縮した。脳卒中診療に関わる全てのスタッフが脳梗塞急性期再開通療法の重要性を認識し、協力体制を敷くことが重要であると考えられた。

緒言

急性脳主幹動脈閉塞症は早急な再開通が得られなければ、永続的な脳組織の損傷をきたし、予後不良である。発症 4.5 時間以内の急性期脳梗塞では tissue plasminogen activator (tPA) 静注療法の適応であり、患者の転帰を改善するが、脳主幹動脈近位部の再開通率は低いとされている¹⁾。一方、近年の血管内治療機器の進歩により、経皮的脳血栓回収機器として、Penumbra システム (Penumbra, Alabama, CA, USA)、Solitaire FR (Covidien, Irvine, CA, USA)、Trevor ProVue Retriever (Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA)などが開発され、脳主幹動脈近位部の血栓に対しても再開通させることが可能となってきた。MR CLEAN、EXTEND-IA、ESCAPE、SWIFT PRIME、REVACAST といった臨床試験において、tPA 静注療法単独群より血栓回収療法を追加した群のほうが治療成績良好であることが相次いで報告され、本邦においても標準治療となってきている²⁻⁶⁾。上記臨床試験では、発症から再開通までの時間を短縮するように計画されており、tPA 静注療法のみならず、血栓回収療法においても発症－再灌流時間 (onset to reperfusion time: OTR)、来院－治療開始 (穿刺) 時間 (door to puncture time: DTP) の短縮が重要であることが示されている²⁻⁶⁾。

我々は 2014 年 1 月より DTP の短縮を目指し、急性期脳梗塞患者で脳主幹動脈閉塞症例の治療プロトコルを変更した。今回この治療プロトコル変更が当院の脳梗塞急性期治療に与えた影響を検討した。

対象と方法

2012年1月より2015年5月の間に当院へ搬送された最終無事確認時刻より24時間以内の急性期脳梗塞患者633症例を対象とした。我々は従来、急性期脳梗塞が疑われる患者のスクリーニングには **magnetic resonance imaging (MRI)** を用いてきたが、2014年1月より脳主幹動脈閉塞症例に対する治療プロトコルを変更した。治療プロトコル変更前はMRIにてtPA静注療法の適応を判断した後、tPA静注療法の効果判定の評価を行うために観察時間をおき、症例によっては血管内治療前にCTを施行していた。プロトコル変更後はそれらを廃止し、さらに主幹動脈閉塞が疑われる症例においてはMRI撮影前に血管内治療医へ連絡を行うこととした。MRIにて脳主幹動脈閉塞が確認された場合、tPA静注療法と血管内治療の施行を同時に決定、血管造影室のセットアップを開始し、tPA静注療法を施行しながら、血管内治療を行う方針とした。治療プロトコル変更前後のワークフローの比較を示す (Figure)。本研究では、この治療プロトコル変更が当院での脳梗塞急性期治療に与えた影響を後方視的に検討した。検討項目としては、患者背景、血管内治療施行率、来院－画像診断時間 (door to image time: DTI)、来院－tPA開始時間 (door to needle time: DTN)、OTR、血管内治療施行症例のDTP、血管内治療デバイスの種類、Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) 2b以上の良好な再開通率、治療後の症候性頭蓋内出血の有無、発症90日後のmodified Rankin scale (mRS) とした。なお、wake up strokeなど発症時刻が明らかでない場合、MRI FLAIRを含めた画像評価で適応を判断し血管内治療

を施行したため、最終無事確認時刻より 24 時間以内を対象とした。発症時刻不明例は最終無事確認時刻を onset として OTR を検討した。統計解析には GraphPad PRISM ver. 5 (GraphPad Software, Inc.) を使用した。年齢、NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)、DTP については t-test を、血管内治療施行率を含めた他の因子については Fisher's exact test を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

結果

治療プロトコール変更前 (2012 年 1 月 - 2013 年 12 月) に当院へ搬送された発症 24 時間以内の脳梗塞急性期患者 359 例中 34 例 (9.4%) において、血栓回収療法が施行されていたのに対し、方針変更後 (2014 年 1 月 - 2015 年 5 月) は 274 例中 41 例 (14.9%) であり、治療プロトコール変更後の血管内治療施行率は有意に上昇していた ($p = 0.03$)。血管内治療前に当院にて MRI が行われなかった症例を除外し、方針変更前 29 例、変更後 36 例を解析対象とし、比較・検討を行った。その結果を Table に示す。年齢、男女比、搬送時の NIHSS、tPA 静注療法施行率、閉塞血管は治療プロトコール変更前後で統計学的有意差は認めなかった。なお、対象症例において、tPA 静注療法施行後血管内治療準備中に完全再開通し、血管内治療を行わなかった症例は認めなかった。本研究の主目的である DTP の中央値は治療プロトコール変更前 108 分、変更後 78 分で 30 分の短縮を認めた ($p = 0.003$)。tPA 施行の有無に分けて解析すると、tPA 施行群で 31 分、tPA 未施行群で 25 分の短縮であった。さ

らに DTI は 5 分、DTN は 9 分短縮していた。また、TICI 2b+3 の良好な再開通率はプロトコール変更前 37.9%に対し、変更後 72.2%と統計学的有意に上昇していたが、発症 90 日後の転帰良好群 (mRS 0-2) は両群で差を認めなかった。

考察

本研究では、脳梗塞急性期症例で主幹動脈閉塞が疑われる患者においては MRI 撮影前に血管内治療医へ連絡を行い、MRI 撮影中に血管内治療の施行を決定するとともに血管造影室のセットアップも開始するよう治療プロトコールを変更した。また、tPA 静注療法の効果判定を待たずに血管内治療を行うこととした。この変更により tPA 静注療法施行中の患者においても迅速に血管内治療への移行することが可能となり、DTP が約 30 分短縮されるとともに血管内治療施行率の上昇を認めた。

脳梗塞急性期治療においては、発症から再灌流までの時間 (ORT) を短縮することが重要である。近年発表された 5 つの臨床試験においても、主幹動脈閉塞の確認及び ORT を短縮するように計画され、良好な結果が得られている²⁻⁶⁾。これらの結果を受け、2015 年に American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) の脳梗塞急性期に対する血管内治療のガイドラインが改定された。血栓回収療法適応患者には tPA 静注療法を強く推奨した上で、閉塞血管が内頸動脈もしくは中大脳動脈 M1 で、発症 6 時間以内であれば、ステントレトリバーを使用した血管内治療を行うべきであると推奨されている (Class I, Level of Evidence A)⁷⁾。

我々は本研究以前より、来院から tPA 静注療法開始までの時間 (Door to Needle: DTN) 短縮の試みを行ってきた⁸⁾。具体的には、①脳卒中ホットラインの導入、②救急外来搬入時の神経学的評価の迅速化および検査の簡素化、③脳卒中 MRI プロトコールの作製、④看護師主導による tPA 静注療法の 4 つに集約される。脳卒中ホットライン導入により、脳卒中診療医が情報を受けた時点もしくは診察した時点で tPA 静注療法・血管内治療の可能性を判断し、血管内治療チームへの応援要請が可能となった。診療体制が異なる海外からの報告ではあるが、早期に血管内治療チームに連絡がいくことで、DTP が中央値で 36 分短縮したことが報告されている⁹⁾。患者が救急部に搬入されてから MRI による画像検査までに体重測定、採血、静脈ルート確保、診察を脳卒中診療医及び救急部看護師が同時並行で行うことを基本とし、心電図や胸写などの検査は頭部画像評価後に行うことで時間短縮に努めている。tPA 静注療法における検討では、心電図、胸写を省略することで、それぞれ 6 分、13 分の時間短縮が得られるとされている¹⁰⁾。当院の脳卒中 MRI プロトコールでは、diffusion-weighted imaging (DWI)、3D time-of-flight MR angiography (MRA)、T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)、T2 star-weighted MR angiography (SWAN)、3D arterial spin labeling perfusion imaging (ASL) の順に施行し、合計撮影時間は約 20 分としている。この MRI プロトコールに対応できることが、放射線技師が当直できる要件の一つとなっているため、夜間及び休日においても画像検査が遅延することなく行える体制になっている。本研究の結果として、DTP の短縮だけでなく DTI

及び DTN の短縮も得られたが、これは当院でのこれまでの tPA 静注療法における DTN 短縮に対する取り組みが前提にあり、その院内整備が進んできたためと考えている。医師だけでなく、看護師、放射線技師、検査技師、事務員を含めた院内スタッフが脳梗塞急性期治療における早期再開通の重要性をすでに十分理解しており、血栓回収療法においても協力が得られたことが DTP 短縮にも寄与したと考えられる。

また、本研究では血管内治療の施行決定を来院後早期に行うことによって、脳梗塞急性期患者全体における血管内治療施行率もプロトコル変更後 9.4% から 14.9% に上昇していた。これは院内体制の整備、スタッフの意識向上に加え血管内治療医が早期に治療方針決定に関わるようになったことも関与していると考えている。更にプロトコル変更後に高い再開通率 (TICI 2b+3 ; 72.2%) が得られているが、これは当院でステントレトリーバーを使用可能となったのが、プロトコル変更後であるためであり、本研究が影響したとは考えていない。しかし、血管内治療対象患者が増加し、DTP が短縮され、さらに再開通率も上昇しているにも関わらず、90 日後の転帰良好例は両群で有意差を認めなかった。これはステントレトリーバーの登場により高い再開通率が得られるようになったため、その適応が広がったことも影響しているかもしれない。プロトコル変更後、元々不全麻痺などの神経学的脱落徴候を有している脳梗塞再発症例や担癌患者に対しても積極的に血管内治療を行っており、発症前 mRS3-4 である患者が 4 例含まれていた。その結果、良好な再開通が得られても、90 日後の転帰良好につながらない症例が存在し

ていた。

本研究の限界として、単一施設の後向き研究であり、症例数も少ないことがあげられる。また、研究期間内に使用可能な脳血栓回収機器が異なっていたことも問題である。今後も新たな脳血栓回収機器が登場することが期待されるなか、OTRを短縮し、転帰良好例を増加させるための院内体制、治療プロトコール作成が重要になってくると考えられる。

結語

脳梗塞急性期症例で主幹動脈閉塞が疑われる患者においてはMRI撮影前に血管内治療医へ連絡を行い、MRI施行中早期に血管内治療の施行決断及びセットアップを開始することで、DTPが30分短縮した。脳卒中診療に関わる全てのスタッフが脳梗塞急性期再開通療法の重要性を認識し、協力体制を敷くことが重要である。

謝辞

本研究の遂行にあたり、救命救急センター、脳卒中ケアユニット、脳神経外科及び脳神経内科病棟の看護師、放射線技師、検査技師をはじめ、ご協力頂いた院内のスタッフ皆様に感謝申し上げます。

利益相反開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1 Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948-954.
- 2 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.
- 3 Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018.
- 4 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019–1030.
- 5 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295.
- 6 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306.
- 7 Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46:

3020-3035.

- 8 Tateishi Y, Hamabe J, Kanamoto T, et al. A stroke Code and Cooperation between Doctors and Nurses could Reduce Door-to-Needle Time for Acute Ischemic Stroke. Japanese Journal of Stroke (in press).
- 9 Mehta BP, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, et al. Reducing door-to-puncture times for intra-arterial stroke therapy: a pilot quality improvement project. J Am Heart Assoc. 2014; 3: e000963.
- 10 Schrock JW, Lum M. Drill down analysis of door-to-needle time of acute ischemic stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Am J Emerg Med 2014; 32: 1330-1333.

Figure

Comparison of EVT processes.

ED, emergency department; EVT, endovascular therapy; NI, neurointerventionalist; NS, nurse; tPA, tissue plasminogen activator; RT, radiological technician

Table

Summary of the results.

ICA, internal carotid artery; IQR, interquartile range; IV tPA, intravenous tissue plasminogen activator; MCA, middle cerebral

artery; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction

Table Summary of the results

Patient characteristics	Pre (n = 29)	Post (n = 36)	p value
	Jan 2012-Dec 2013	Jan 2014-May 2015	
Age, median (IQR)	72 (66-83)	77 (68-83)	0.367
Male sex, no. (%)	18 (62.0)	16 (44.4)	0.140
Baseline NIHSS, median (IQR)	15 (11-20)	15 (9-20)	0.881
Prestroke mRS 0-2 no. (%)	29 (100)	32 (88.9)	0.122
DWI-ASPECTS	7 (6-9)	7 (6-9)	0.533
Combined IV tPA, no. (%)	11 (37.9)	15 (41.6)	0.803
Site of vessel occlusion, no. (%)			
ICA	6 (20.6)	9 (25.0)	0.772
MCA	18 (62.0)	19 (52.7)	0.614
Posterior circulation	5 (17.2)	8 (22.2)	0.758
Door to image time (min), median (IQR)	28 (22-35)	23 (16-31)	0.090
Door to needle time (min), median (IQR)	57 (51-57)	48 (43-55)	0.003
Door to puncture time (min), median (IQR)	108 (89-131)	78 (70-94)	0.003
IV tPA (+)	104 (91-150)	73 (69-95)	0.044
IV tPA (-)	108 (88-129)	83 (73-93)	0.039
Onset to revascularization time (min), median (IQR)	305 (251-381)	268 (227-380)	0.065
Endovascular techniques			
IA UK	11	0	
angioplasty	6	3	
MERC1	2	0	
Penumbra system	10	11	
Stent retriever	0	22	
TICI 2b + 3, no. (%)	11 (37.9)	26 (72.2)	0.011
mRS 0-2 at 90 days, no. (%)	18 (62.0)	18 (50.0)	0.452
Death at 90 days, no. (%)	2 (6.9)	2 (5.5)	0.879

DWI-ASPECTS, diffusion weighted imaging-the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; IA UK, intraarterial urokinase injection; ICA, internal carotid artery; IQR, interquartile range; IV tPA, intravenous tissue plasminogen activator; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale; TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction

a. Pre (Jan 2012-Dec 2013)

Stroke Hotline	Patient arrival to ED	Imaging evaluation MRI	Patient in ED		Transfer to suite	Groin Puncture
RT/NS alert	Clinical evaluation	tPA decision NI alert	tPA start/failed	EVT decision Setup Suite		

b. Post (Jan 2014-May 2015)

Stroke Hotline	Patient arrival to ED	Imaging evaluation MRI	Patient in ED	Transfer to suite	Groin Puncture
RT/NS alert	Clinical evaluation NI alert	tPA/EVT decision Setup suite	tPA start		



Time saved