

1) 原著

2) 急性期脳梗塞での転院搬送例に対する血栓回収療法の治療成績

3) 辻 優一郎, 三木 貴徳, 垣田 寛人, 佐藤 公俊, 吉田 享司, 清水 史
記

4) 医療法人清人会 シミズ病院 脳神経外科

5) 辻 優一郎 (医療法人清人会シミズ病院 脳神経外科: 615-8237 京
都府京都市西京区山田中吉見町 11-2 TEL: 075-381-5161 Mail:
abyssinian1225@gmail.com)

6) endovascular thrombectomy, acute stroke, transfer, secondary
medical service area

7) 本論文を, 日本脳神経血管内治療学会 機関誌 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.

和文要旨

[目的] 急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の普及には地域差があるため、救急搬送システムや、転送時の病院間連携が課題である。当院における血栓回収療法の治療成績について後方視的に検討した。

[方法] 2016年1月から2019年3月までに当院で血栓回収療法を施行した連続122症例を対象とし、直接搬送群(Direct)と転院搬送群(Transfer)の2群にわけ後方視的に解析した。

[結果] Direct群93例、Transfer群29例が対象であった。Onset to door time(O2D)は(73 [45-200] 分 vs 158 [75-283] 分、 $P=0.80$)とTransfer群で時間を要したが、有意差はなかった。一方、Door to reperfusion time(D2R)は(139 [113-165] 分 vs 106 [82-135] 分、 $P=0.001$)とTransfer群で有意に短かった。発症から再開通までの時間に差はなく(220 [160-343] 分 vs 256 [213-400] 分、 $P=0.60$)、退院時mRS 0-2の転帰良好の割合も2群間に差はなかった(38.7% vs 41.3%、 $P=0.79$)。

[結論] 転院搬送例に対する血栓回収療法は直接搬送例と同等の成績を得られる可能性がある。病院間連携の構築により、更なる治療成績の向上、および地域格差の縮小が期待される。

緒言

複数のRCTのメタ解析¹⁻⁵⁾にて、急性期脳梗塞に対してtissue plasminogen activator(t-PA)療法に血栓回収療法を併用する方が転帰良好群の割合が高いことが示された。また、DAWN⁶⁾, DIFFUZE3⁷⁾の結果から、血栓回収療法の適応時間が拡大しており、適応を有する症例において試行すべき標準治療となっている。

一方で、血栓回収療法を担う医師数や施設に地域差があり、血栓回収療法が施行できない施設に搬送された主幹動脈閉塞症例は、血栓回収療法が可能な病院へ迅速に転院搬送する必要がある。血栓回収療法の適応症例に対し、t-PA療法開始後に血栓回収療法実施可能施設に転送する Drip, Ship and Retrieve の有用性が報告されている⁸⁾。

発症から診断、穿刺、再開通までの時間が短いほど、臨床転帰が良くなると報告されているが⁹⁻¹¹⁾、転院搬送は直接搬送より発症から再開通までに時間を要するため、90 日後の転帰良好群の割合が有意に低いという報告¹²⁾もあり、“Drip & Ship”と“Mother ship”の優劣は確定していない。

今回の検討では、当院での転送症例における血栓回収療法の治療成績について後方視的に検討した。

対象と方法

2016 年 1 月から 2019 年 3 月までに当院で血栓回収療法を施行した連続 122 症例を対象とし、直接搬送症例（Direct 群）と転院搬送症例（Transfer 群）の 2 群に分けて検討した。初期画像評価は MRI を第一選択として施行しているが、MRI 禁忌もしくは撮影まで時間を要する場合は CT/CT angiography で代用した。当院では救急初療室、MRI・CT 検査室および血管撮影室は隣接している。

血栓回収療法の適応は、発症または最終未発症から 8 時間以内、DWI-The Alberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS)スコアで 5 点以上、閉塞部位が内頸動脈 ICA、中大脳動脈 M1-M2、脳底動脈 BA、または後大脳動脈 P1 を満たすものを対象とした。

直接搬送症例への対応

救急隊から搬入依頼の連絡を受け、救急初療室で受け入れを行った。搬入後、MRI を第一選択とした画像評価にて適応判断を行い、血管撮影室へ移動した。なお、当施設へ搬入する救急隊では主幹動脈閉塞を判別するスコアリングは導入されていない。

転院搬送症例への対応

転院依頼は病院間の脳卒中ホットライン、または地域連携室および病院事務を介した電話連絡により行われた。同法人関連の 2 施設からの転送症例では、MRI (DWI,FLAIR,MRA) の画像情報を転院前より院内 LAN 使用して共有可能であった。また、その他の施設との画像共有システムはなく、当院到着後に前医画像を評価し、症例により当院で画像検査を追加した。閉塞血管が明らかな適応症例は、画像再評価は省略し、血管撮影室に入室した。一方、閉塞血管または適応が明らかでない症例は MRI もしくは CT/CTA 検査を行い、血管撮影室へ入室した。インフォームドコンセントは当院到着後、血管内治療医もしくは上級医が患者本人もしくはその家族に説明を行い、同意を得た。

血栓回収療法

血栓回収療法は全例局所麻酔下に施行した。アクセスルートは右鼠径部穿刺とし、バルーン付ガイディングカテーテルを原則使用することとした。Solitaire FR (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)、Trevo Provue (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) などの stent retriever を第一選択としているが、1 pass で再開通が得られない場合や適宜症例に応じて Penumbra system (Penumbra, Inc. Alameda, CA, USA) を併用した。再開

通の評価は Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grade で行い、有効再開通は TICI 2 b 以上と定義した。

解析方法

2 群間で患者背景、治療方法、再開通率、時間因子、頭蓋内出血の有無、臨床転帰を比較した。

神経所見は National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアで評価した。転帰良好の規定は当院退院時もしくは転院時 Modified Rankin Scale (mRS) 0-2 とした。転送時の病院間距離は Google マップを使用して算出した。

2 群間の比較は Chi-squared 検定と Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。統計処理ソフトは JMP10.0 (SAS Institute, Inc. NC, USA) を使用した。統計学的有意差は $P < 0.05$ とした。本検討は当院倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: シ病一発 13 号、承認日: 2019 年 6 月 24 日)。

結果

Direct 群 93 例、Transfer 群 29 例が対象であった。ただし、Transfer 群 29 例のうち、12 例は他院で入院加療中の症例で、2 例は前医外来受診時に発症した症例であった。また計 13 施設から転院搬送が行われており、転送距離は中央値で 7.2(1.4-12.2)km であった。転送症例に対し全例に血栓回収療法を施行したが、来院時の DWI ASPECTS 低値であった 1 例は当研究の対象から除外した。

Table 1 に Direct 群と Transfer 群の患者背景を提示する。Transfer 群

では他院にて脳梗塞や心不全に対する加療中の患者が含まれており、発症前 mRS 0-1 の割合が低かったが有意差はなく (88.1% vs 75.8%、 $P = 0.09$)、その他有意差を認める項目はなかった。Direct 群で t-PA 療法を併用したのは 53 例 (56.9%) であったが、そのうち NIHSS 値が 4 点以下の軽症例や外傷の既往などの慎重投与に該当した 9 例、および緊急 CAS を念頭に抗血小板剤 2 剤を初めから loading 投与した 2 例では t-PA は投与せず、治療を行った。また、Transfer 群では 12 例 (41.3%) に t-PA 療法を施行したが、前医で t-PA 療法を施行され転送された (Drip & Ship) 症例は 1 例であった。

Table 2 および Fig. 1 に Direct 群と Transfer 群の時間経過を提示する。Onset to door time (O2D) は (73 [45-200] 分 vs 158 [75-283] 分、 $P = 0.80$) (時間は中央値および四分位範囲で記載、以下同様) と Transfer 群で時間を要したが、有意差はなかった。一方、Door to reperfusion time (D2R) は (139 [113-165] 分 vs 106 [82-135] 分、 $P = 0.001$) と Transfer 群で有意に短かった。また、O2R は (220 [160-343] 分 vs 256 [213-400] 分、 $P = 0.60$) であり、差がなかった。TICI2b 以上の再灌流には差がなく (78.0 % vs 82.7%、 $P = 0.61$)、退院時 mRS 0-2 の転帰良好の割合は両群間に有意差はなかった (38.7 % vs 41.3%、 $P = 0.79$ 、Table 2、Figure 2)。

Transfer 群において前医で主幹動脈閉塞の診断がついて転送された症例は 37.9% (11/29) であった。そのうち、9 例では当院転送後の画像評価を省略し、D2R は 75 (65-112) 分であった。一方、2 例は MRI (DWI, FLAIR) で再評価後に血栓回収療法を行っており、D2R は 90 (88-92) 分であった。

Transfer 群を転送距離別に分けると、10km 未満が 18 例、20km 未満が 7 例、20km 以上が 4 例であり、そのうち二次医療圏を超えた転送症例は 11 例であった。10km 未満と 20km 未満では、O2D は (114[70-227]min vs 175[138-322] min、 $P=0.08$) であり、20km 未満の群で時間を要する傾向にあった。20km 以上の群では O2D は 251(120-372)min とさらに時間を要した (Figure 3)。

また、10km 未満と 20km 未満では、O2R は (252[214-351]min vs 270[211-407] min、 $P=0.45$) であり、差がなかった。10km 未満と 20km 以上で比較すると、(252[214-351] vs 348[220-461] min、 $P=0.34$) と 20km 以上の群で、時間を要したが有意差はなかった (Figure 3)。

一方、転送距離別に退院時 mRS を比較したところ、転送距離によって転帰に差は見られず、二次医療圏を超えた転送例の 36% (4/11 例) で転帰良好であった (Figure 4)。

考察

転院搬送例は直接搬送例と比較して転帰不良であるとする報告が散見される^{4,12)}。STRATIS registry では Comprehensive Stroke Center (CSC) への直接搬送は Primary Stroke Center (PSC) を経由してからの転院搬送に比べ、O2R が短く、90 日後の転帰良好例が有意に多いと報告している¹²⁾。転院搬送例がすべて直接搬送されたと仮定すると、血栓回収療法は 91 分早く開始できると試算されており、CSC への直接搬送体制の整備の必要性が示唆された。また、SWIFT PRIME のサブ解析でも、同様に直接搬送の有用性が示されている⁴⁾。また、Drip & Ship は症候性頭蓋内出血が多く (5.7%)、院内死亡率が高い (10.9%) という指摘もある^{13,14)}。

一方で我々の検討では、Direct 群と Transfer 群間で転帰良好の割合に差はなかった。これは O2R に差がなかったことが原因の 1 つと考えられる。Hiyama や Aoki らも、転院搬送において O2R を同等にすることで、転帰良好の割合に差を認めなかったと報告している。当検討では、Drip & Ship 症例が 1 例のみであったが、転送例における O2R および mRS 0-2 の転帰良好の割合は過去の国内の報告と同等の成績であった^{8,15)}。

Transfer 群の 38%では搬送後の画像検査を省略することで、D2P・D2R が短縮した。その他の時間短縮の要因としては、転送症例に関して患者情報（画像データや既往歴など）を医師・看護師・病院事務で搬送前から共有することで、血管内治療医は血管撮影室でシースやガイディングカテーテルなどのデバイスの準備したうえで待機可能であること。また、来院から血管撮影室入室までの流れ、必要な検査について予め指示できること、さらに看護師などのコメディカルスタッフも治療にむけて物品や薬剤の準備が可能であることがあげられる。転送例の時間短縮へのプロトコールも報告されていることから¹⁵⁾、当院においても転送例に関するプロトコール作成が必要と考えている。転送距離が 20km を超えると臨床転帰が不良であるという報告があるが¹⁶⁾、本検討において O2R および転帰良好の割合に差がなかった要因として、転送距離の中央値が 7.2km と比較的距離が短いことがあげられる。一方、転送距離が長くなると、O2D・O2R も長くなる傾向にあり、今後症例数が増えれば、転送距離により予後に差が出る可能性もある。

Transfer 群では Drip & Ship 症例は 1 例のみであったが、これは前医が t-PA 対応可能な脳卒中専門施設ではないことが関係している。脳卒中専門医不在の地域病院でも t-PA 療法を実施するために 2018 年の

AHA/ASA ガイドライン¹⁷⁾では telestroke network の構築が推奨されている。Telemedicine を使用して t-PA を開始した後に転送し、血栓回収療法を行う報告もされており¹⁸⁾、今後の検討課題である。

また、転送例での O2R を短くする取り組みが過去に報告されている。各施設の取り組みが過去に報告されている。Aoki らは、救急搬送受け入れを CT 室で行い、初療室を経ずに脳血管撮影室へ移動する取り組みを報告している¹⁵⁾。Jadhav らは頭部画像検査を施行せず、脳血管撮影室で搬送を受け入れることで、O2P を短くしている¹⁹⁾。

HERMES study では、“Drip & Ship”の症例が直接搬送と比較して、2 時間以上も発症から再開通まで遅延しており、患者搬送体制の確立が不十分であることが示唆されている²⁰⁾。転送元での診療情報提供書作成や画像データ作成の省略、簡素化を図ることで、時間短縮が期待できるとともに、事前に転送元施設と血栓回収療法の転送プロトコール作成や同意書の共通化などの試みを今後行っていくことで O2D を短縮する必要がある。

本研究では転送症例において全例で EVT を施行したが、転送先で画像の再評価をした際に以下の症例では血栓回収の非適応と判断される可能性があり、転送する際の病院間における注意点と考えられる。具体的な症例としては、症状が改善しており、再開通している症例、次に症状が増悪し、梗塞巣が拡大している症例（DWI-ASPECTS 5 未満）、そして転送に 90 分以上時間を要した症例などがあげられる²¹⁾。

関連学会から脳卒中診療集約化の方針が示されているが、「脳血管内治療専門医不在の医療圏」は 36.5%（61/167）と報告されており、脳血管内治療医の都市部への偏在、地域差があるのが実情であり²²⁾、転院搬送

は格差是正という役割も担っている。

今回の検討では3つの制限がある。第1に Transfer 群の O2D が中央値 158 分と早いこと。前医で入院加療中であった症例や前医外来受診時に発症した症例が含まれていることや、転送距離が比較的短いことが影響し、転送例に対する国内の報告より、O2D が早い結果であった^{8,15)}。第2に Transfer 群には他疾患で入院中であった症例を含んでおり、Pre-mRS 0-1 の割合が低いこと、第3に単一施設での後方視的な検討であることがあげられる。転院搬送例における血栓回収療法は直接搬送例と同等の成績が得られる可能性があり、近隣病院との連携強化を図ることで、更なる時間短縮および治療成績向上が期待される。

結語

転院搬送例における血栓回収療法は直接搬送例と同等の成績が得られる可能性がある。病院間連携の構築により、更なる治療成績の向上および、脳卒中診療の地域格差縮小が期待される。

利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) 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.

- 2) 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.
- 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) 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.
- 5) 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.
- 6) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018; 378:11–21.
- 7) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378:708–718.
- 8) Hiyama N, Yoshimura S, Shirakawa M, et al. Safety and effectiveness of drip, ship, and retrieve paradigm for acute ischemic stroke: a single center experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56:731–736.
- 9) Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al: Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data

from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial.

Lancet Neurol 2014; 13:567–574

- 10) Sun CH, Nogueira RG, Glenn BA, et al. “Picture to puncture”: a novel time metric to enhance outcomes in patients transferred for endovascular reperfusion in acute ischemic stroke. *Circulation* 2013; 127: 1139–1148
- 11) 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
- 12) Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS registry (systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke). *Circulation* 2017;136: 2311–2321.
- 13) Rinaldo L, Brinjikji W, McCutcheon BA, et al. Hospital transfer associated with increased mortality after endovascular revascularization for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1166–1172.
- 14) Sheth KN, Smith EE, Grau-Sepulveda MV, et al: Drip and ship thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: use, temporal trends, and outcomes. *Stroke* 2015; 46: 732–739.
- 15) 青木淳哉、鈴木健太郎、金丸拓也ら：転院搬送例の転帰改善を目指した院内プロトコール迅速化の試み. *臨床神経* 2018; 58: 471–478

- 16) David WL, Raphael Blanc, Maeva Kyheng, et al. Direct Admission versus Secondary Transfer for Acute Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy: Insights from the Endovascular Treatment in Ischemic Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2019; 7:1-9.
- 17) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
- 18) Kageji T, Obata F, Oka H, et al: Drip-and-Ship Thrombolytic Therapy Supported by the Telestroke System for Acute Ischemic Stroke Patients Living in Medically Under-served Areas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56: 753-758.
- 19) Jadhav AP, Kenmuir CL, Aghaebrahim A, et al. Interfacility transfer directly to the neuroangiography suite in acute ischemic stroke patients undergoing thrombectomy. *Stroke* 2017;48: 1884-1889.
- 20) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a meta analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-1731.
- 21) Sablot D, Dumitrana A, Leibinger F, et al. Futile inter-hospital transfer for mechanical thrombectomy in a semi-rural context: analysis of a 6-year prospective registry. *J NeuroIntervent surg* 2019; 11: 539-544.
- 22) 久門良朗、西川真弘、松本調ら：本邦における脳卒中医療地域格差の現状とその解決策. *脳卒中* 2019; 41: 93-99

図表の説明

Fig.1: Time course of direct group and transfer group.

Legend: Time from onset to door to our hospital was longer than in the Transfer group than direct group. Time from arrival to puncture was significantly shorter in the transfer group than direct group. Thus, time from onset to reperfusion did not differ significantly between direct group and transfer group.

Fig.2: Distribution of Modified Rankin Scale at discharge in direct group and transfer group.

Fig.3: Time course of transfer group classified by transfer distance.

Fig.4: Distribution of Modified Rankin Scale at discharge in transfer group classified by transfer distance

Table 1 Clinical backgrounds in direct group and transfer group.

Variables	Direct n=93	Transfer n=29	<i>P</i> value
Age, median (IQR), y	77.0(69-85)	79.0 (74-86)	0.60
Male sex, n (%)	51 (54.8)	14 (48.2)	0.53
Pre-stroke mRS 0-1, n (%)	82 (88.1)	22 (75.8)	0.097
Occlusive artery, n (%)			
ICA	30 (30.0)	9 (30.0)	1
MCA M1	48 (48.0)	16 (53.3)	0.60
BA	5 (5.3)	3 (10.3)	0.31
Clinical characteristics, median (IQR)			
NIHSS score on admission	17 (12-23)	20 (16-22)	0.16
DWI-ASPECTS	8 (6.5-9)	7 (5-8.2)	0.10
* n	* n=78	* n=22	
IV-tPA therapy, n (%)	53 (56.9)	12 (41.3)	0.14

IQR; interquartile range, mRS; modified Rankin Scale, ICA: Internal carotid Artery, MCA; Middle Cerebral Artery, BA; Basilar artery, NIHSS; National Institute of Health Stroke Scale, DWI-ASPECTS; diffusion-weighted MRI Alberta Stroke Program Early CT Score, tPA; tissue plasminogen activator, TICI; Thrombolysis in Cerebral Infarction

* Number of patients evaluated using DWI-ASPECTS

Table 2 Clinical outcome in direct group and transfer group.

Variables	Direct n=93	Transfer n=29	P value
Time parameters, min, median (IQR)			
Onset to door	73 (45-200)	158 (75-283)	0.80
Door to puncture	80 (63-93)	59 (45-72)	0.001
Door to reperfusion	139 (113-165)	106 (82-135)	0.001
Onset to reperfusion	220 (160-343)	256 (213-400)	0.60
Successful reperfusion (TICI2b\geq), n (%)	73 (78.0)	24 (82.7)	0.61
median mRS at discharge	4 (2-4)	3 (2-4)	0.88
mRS , n (%)			
0-2(independent)	36(38.7)	12(41.3)	0.79
3-5 (disabled)	51(54.8)	15(51.7)	0.76
6 (dead)	6(6.4)	2(6.8)	0.93
Reperfusion hemorrhage, n (%)			
Any type of hemorrhage	21 (22.5)	8 (27.5)	0.58
Symptomatic ICH	2 (2.1)	2 (6.8)	0.21

IQR; interquartile range

time process

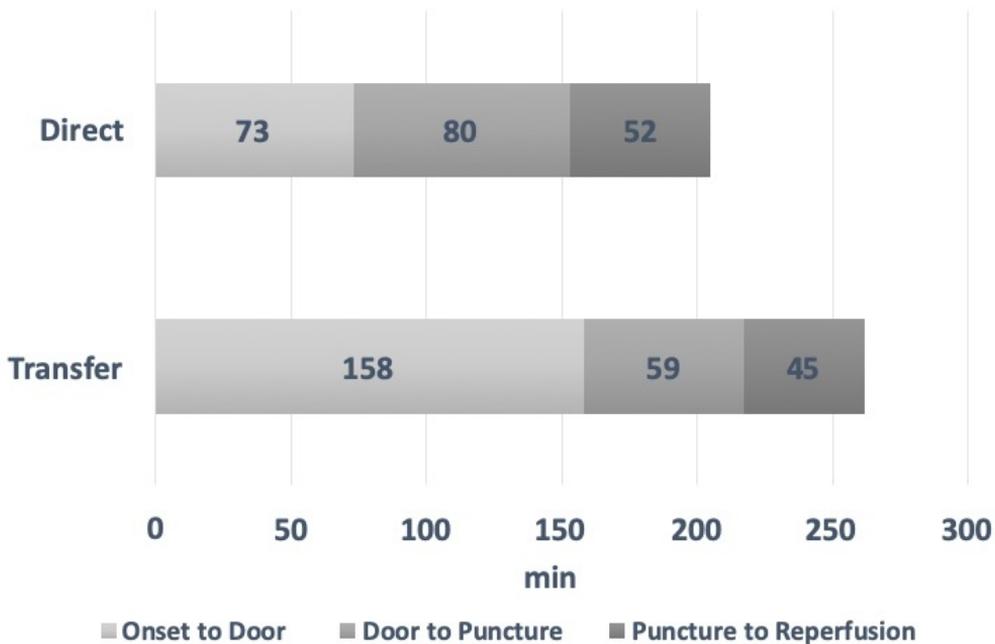


Figure 1

254x190mm (72 x 72 DPI)

Modified Rankin Scale Score

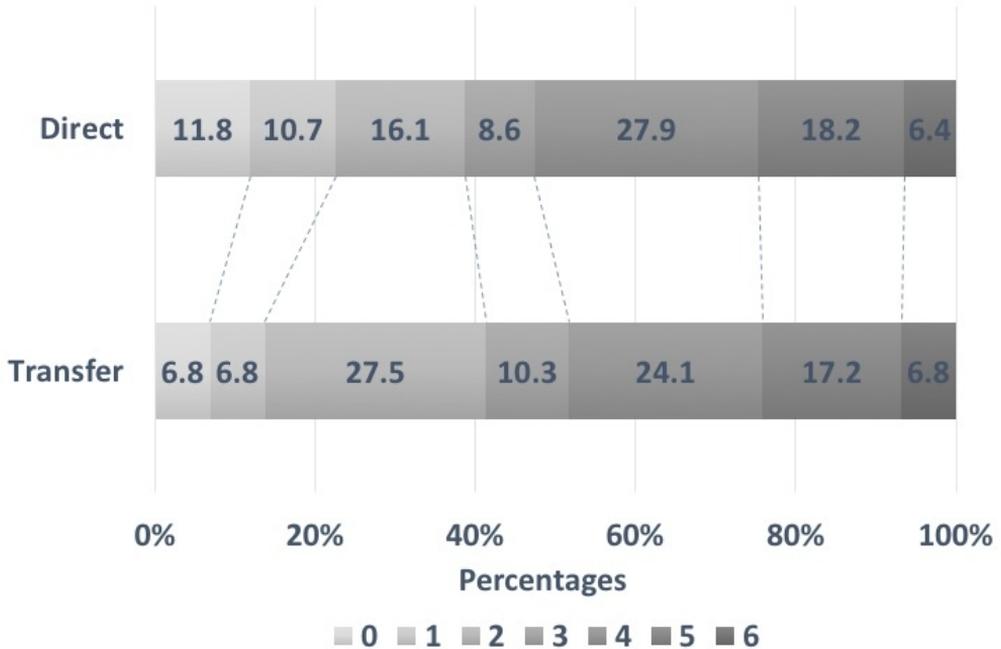


Figure2

254x190mm (72 x 72 DPI)

time process

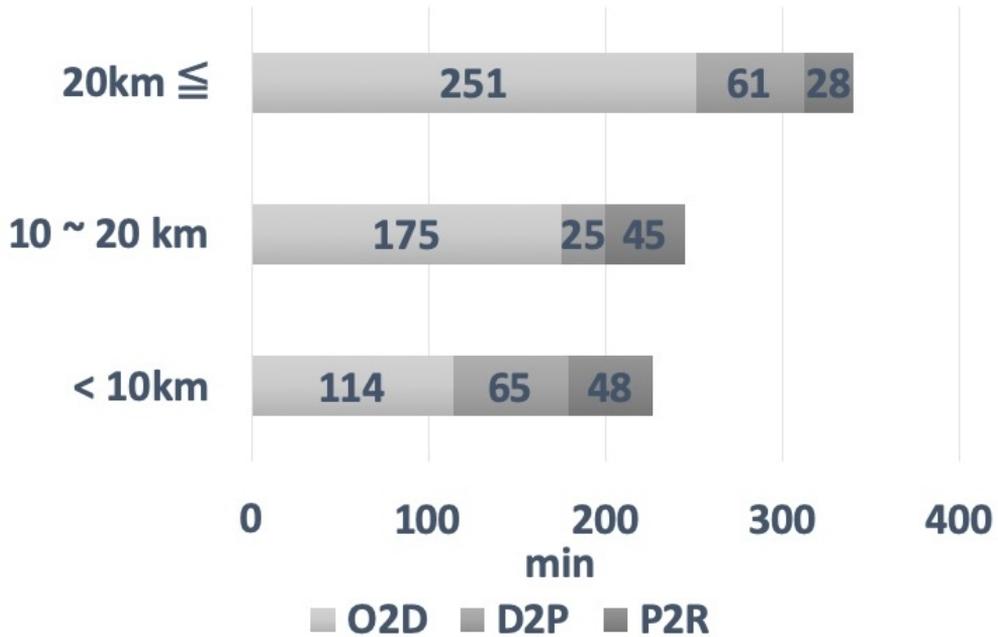


Figure 3

254x190mm (72 x 72 DPI)

Modified Rankin Scale

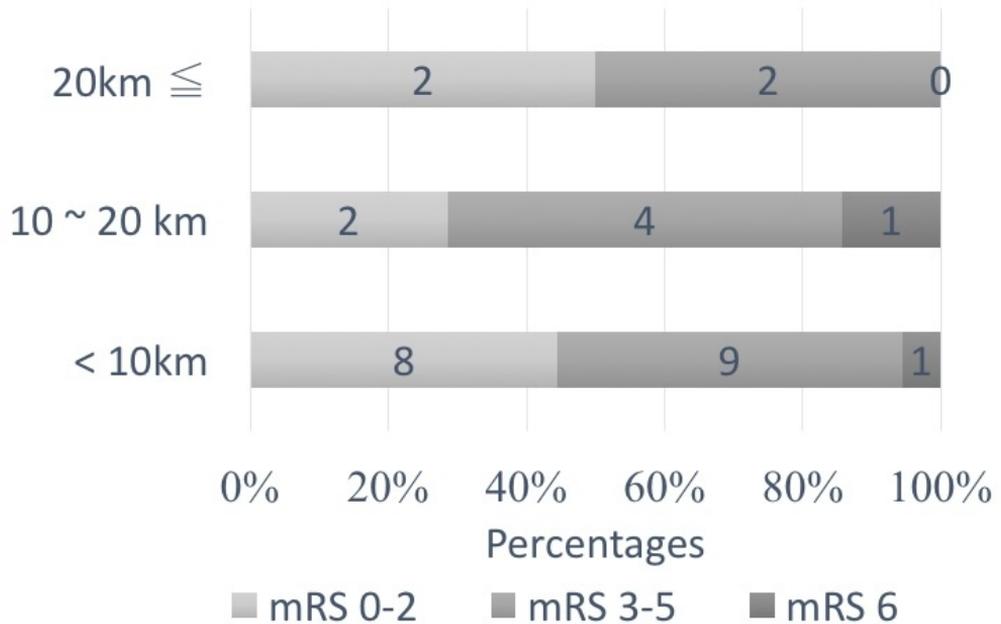


Figure 4

254x190mm (72 x 72 DPI)