

1) 原著

2) 90歳代の超高齢者に対する急性期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](mailto:abyssinian1225@gmail.com))

6) endovascular thrombectomy, acute stroke, nonagenarians

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]90歳以上の超高齢者はRCTの対象から除外されており、90歳以上の主幹動脈閉塞症に対する血栓回収療法の有用性は明らかではない。当院で施行した90歳代の血栓回収療法の治療成績について有効性および安全性について検討した。

[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症例のうち、発症前 modified Rankin scale (mRS)スコアが0-2である80歳以上の症例を対象とし、80歳代の Octogenarians (O群) および、90歳代の Nonagenarians (N群) の2群にわけ後方視的に解析した。

[結果]O群34例、N群11例が対象であった。N群では女性の割合が有意に高く(47.0% vs 90.9%;  $p<0.05$ )、発症前 mRS 0-1の割合は有意に低かった(91.1% vs 63.6%;  $p<0.05$ )。有効再開通率には差がなく(71.0% vs 81.8%;  $p=0.46$ )、転帰良好の割合も差を認めなかった(26.4 vs 27.2%;  $p=0.95$ )。[結論]80歳代と比較して、出血性合併症を増加させることなく、安全に治療が可能であった。発症前ADLが自立していれば、4人に1人は良好な転帰が得られ、80歳代と同等の治療有効性が期待できる可能性がある。

## 緒言

複数のRCTのメタ解析<sup>1-5)</sup>にて、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、DAWN<sup>6)</sup>,DIFFUSE3<sup>7)</sup>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施行すべき標準治療となっている。

また、高齢化が進んでいる我が国では、90歳以上の超高齢者における主幹動脈閉塞症例に対し血栓回収療法を行うことが近年増加している。HERMES studyのサブ解析において、80歳代に対する血栓回収療法の有効性が示されている一方で<sup>8)</sup>、90歳以上の超高齢者に関しては報告も限られており、有用性については明らかではない。そこで、当院で施行した90歳代の血栓回収療法における有効性および安全性について検討した。

### **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80歳以上の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞症例のうち、①発症前のmodified Rankin scale (mRS)スコアが0-2、②発症または最終未発症から16時間以内(ただし、発症から6~16時間の場合では、NIHSS<sup>9)</sup>10点未満の症例は除く)、③DWI-The Alberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS)スコア<sup>10)</sup>で5点以上、④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を満たした症例を対象とし、後方視的に検討した。

対象の初期画像評価は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。また、t-PA静注療法適性指針に則り、適応があれば行うこととした。

インフォームドコンセントは血管内治療専門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)、Trevor 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<sup>11)</sup> で行い、有効再開通は TICI 2 b 以上と定義した。

#### 解析方法

80 歳代の Octogenarians (O 群) と 90 歳代の Nonagenarians (N 群) の 2 群に分けて比較検討した。

神経所見は入院時および発症 1 週間目の時点で National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアで評価した。また、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。

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。統計学的な有意差は  $P < 0.05$  とした。なお、本検討は本院倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: シ病一発 18 号、承認日: 2019 年 8 月 16 日)。

#### 結果

対象期間内に血栓回収療法を施行した 80 歳以上の主幹動脈閉塞症例は 57 例であった。そのうち、発症前 mRS が 3 以上の 7 例、発症から 6 時間以降で NIHSS 10 点未満の 2 例、および DWI-ASPECTS 5 点未満の 3 例を除いた 45 例が解析対象となり、O 群は 34 例、N 群は 11 例であっ

た。

Table 1 に O 群と N 群の患者背景を提示する。N 群では女性の割合が有意に高く (47.0% vs 90.9%;  $p < 0.05$ )、発症前 mRS (中央値) は O 群で 0 (0-1)、N 群では 1 (1-2)であり、前者が有意に低い値であった ( $p < 0.05$ )。その他、危険因子、脳梗塞病型、閉塞血管、来院時 NIHSS、DWI-ASPECTS、IV-tPA の併用割合のいずれも両群間で差を認めなかった。

Table 2 に治療内容・治療成績を提示する。TICI2b 以上の有効再開率および発症から再開までの時間経過に差はなかった。O 群では stent retriever と Penumbra を併用した割合が高い傾向にあったが、有意差はなかった (38.2% vs 9.0%;  $p = 0.069$ ) Table 3 に臨床転帰を提示する。NIHSS スコア (治療 1 週間後)、退院時 mRS、入院期間、症候性頭蓋内出血の割合、いずれも差はなかった。

Figure.1 に各群における発症前と退院時の mRS を示す。N 群では発症前 mRS 0-1 の割合が有意に低かったが (91.1% vs 63.6%;  $p < 0.05$ )、退院時 mRS 0-2 の転帰良好例の割合は 2 群間で差を認めなかった (26.4% vs 27.2%;  $p = 0.53$ )。

Figure.2 および Figure.3 で治療前後での mRS および NIHSS の推移を示す。入院時から退院時にかけての mRS の推移に差はなかった [3.5(2-4) vs 3(1.5-4);  $p = 0.32$ ] (Table.3、Figure.2)。また、入院時および発症 1 週間後の時点での NIHSS の改善点数にも差はなかった [-4(-11-0) vs -6(-11.5-+3);  $p = 0.48$ ] (Table.3、Figure.3)。

## 考察

90 歳以上の超高齢者に対する血栓回収療法の成績に関しては少数の後

方視的な報告があるのみで、有用性については一定の見解が得られていない。本研究では、90歳代の超高齢者における血栓回収療法の治療成績について検討した。

一般的に高齢者の主幹動脈閉塞症例の転帰は若年者より予後不良である。一方、HERMES studyのサブ解析において、80歳代においても血栓回収療法の有効性が示されている<sup>8)</sup>。しかし、1歳年齢を重ねるにつれて5.1%ずつ転帰不良のリスクが増大していき、若年者(18-89歳)と比べて、90歳以上では転帰不良となるリスクが5倍であると報告されている<sup>12)</sup>。年齢自体が3ヶ月後のmRSを規定する予後因子といえる<sup>13)</sup>。当検討では、N群で90.9%を女性が占め、O群よりその割合が有意に高かった。それは、女性の平均余命が長く、高齢脳卒中患者で女性が多いという事実と一致している<sup>14)</sup>。

血栓回収適性使用指針第3版では発症前mRS 0-1を対象としているが、超高齢者では発症前のADL(activities of daily living)が低下していることが多いため、本検討では発症前ADLが自立していたmRS 0-2の症例を解析対象とした。90歳以上の主幹動脈閉塞に対する血栓回収術の成績に関する過去の文献においては、発症前0-2の患者を解析対象としている報告が多かった<sup>15-18)</sup>。

*L.Mayer*らは、同様の検討で90歳以上の超高齢者79例(発症前mRS 0-2が対象)の治療成績を報告しているが、90日後のmRS 0-2の割合が16.0%であった<sup>15)</sup>。また*Sussman. ES*らは超高齢者29例(発症前mRS 0-2が対象)のうち、転帰良好の割合が12.5%であったと報告している<sup>17)</sup>。本検討では、27.2%(3/11)で良好な転帰を得ており、症例数は少ないが、良好な成績であった。

一方、過去の 80 歳代での meta-analysis において、TICI2b 以上の有効再開通率は 72-85%と報告されており、O 群ではやや低い値であったが、転帰良好の割合は 20-31%とされ、本検討と同等であった<sup>8,19,20)</sup>。

また、脳梗塞発症前後における mRS の変化および治療前後の NIHSS の改善度には 2 群間で差がなく、80 歳代と同等の治療効果が得られる可能性がある。

有効再開通を得ることは重要な予後因子の 1 つであるが<sup>21)</sup>、90 歳代では有効再開通率が 69-79%と報告されている<sup>15-17)</sup>。高齢者では血管蛇行・屈曲の影響によりガイディングカテーテルを遠位まで誘導することに難渋し、閉塞部へのアクセスが困難で時間を要するため、若年者と比べ再開通率が低い傾向にある。また、高齢者では若年者より側副血行路が発達していないため、転帰不良に繋がりやすい<sup>22)</sup>。急性期脳梗塞に対する IV-tPA 単独の治療においても、90 歳以上の超高齢者に対する治療成績の報告は限られており、Mateen らは 80 歳代と 90 歳代との比較で、IV-tPA による症候性頭蓋内出血や死亡率に差がなかったと報告している<sup>23)</sup>。

90 歳代に対する血栓回収療法後の症候性頭蓋内出血の発生率は 5.1-21.4%と報告されており<sup>15-17)</sup>、出血性合併症のリスクが 80 歳代の 2 倍であるという報告<sup>17)</sup>がある一方、本研究では 90 歳代に対して t-PA を 63% の症例で使用していたが、症候性頭蓋内出血は認めなかった。本研究からは 90 歳代であっても t-PA 併用下の血栓回収療法は比較的安全に施行可能と考えられるが、症例数が少なく今後の蓄積が必要である。

今回の検討では 2 つの制限がある。第 1 に後方視的な検討であり、高齢者に対する血栓回収術の適応判断および、治療デバイスに選択バイアスが存在していること、第 2 に単一施設の検討であり、N 群の症例数が

11例と少ないことがあげられる。

今後、90歳代においても血栓回収療法の有効性を示すためには、前向き無作為試験が必要と考えられる。

## 結語

90歳代の超高齢者での急性期脳梗塞における血栓回収療法の治療成績について検討した。80歳代と比較して、出血性合併症を増加させることなく、安全に治療が可能であった。本研究から、発症前ADLが自立していれば、4人に1人は良好な転帰が得られ、80歳代と同等の治療有効性が期待できる可能性がある。今後も90歳代における、さらなる症例の蓄積と検討が必要である。**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) Goyal M, Memon 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(10029): 1723–1731.
- 9) Lyden PD, Lu M, Levine SR, *et al.* A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke.*2001;32(6):1310–7.
- 10) Barber Pa, Demchuk AM, Zhang j, *et al.* Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early Ct Score. *Lancet.*2000;355: 1670–74

- 11) Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*.2013;44(9):2650–63.
- 12) Khan MA, Barid GL, Miler D, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in nonagenarians compared with younger patients in a multicenter cohort. *J Neurointerv Surg*. 2017; 9: 727–31.
- 13) Duffis EJ, He W, Prestigiacomo CJ, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in octogenarians compared with younger patients: a meta-analysis. *Int J Stroke*. 2014;9:308–312.
- 14) Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:6–13.
- 15) Meyer.L, Alexandrou M, Leischner H, et al. Mechanical thrombectomy in nonagenarians with acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg*. 2019;0:1–5.
- 16) Möhlenbruch M, Pfaff J, Schönenberger S, et al. Endovascular stroke treatment of nonagenarians. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:299–303.
- 17) Sussman ES, Martin B, Mlynash M, et al. Thrombectomy for acute ischemic stroke in nonagenarians compared with octogenarians. *J NeuroIntervent Surg* 2019;0:1–5.
- 18) Daniel A, Bradley A, Shashvat M, at al. Final infarct volume of <math><10\text{cm}^3</math> is a strong predictor of return to home in nonagenarians undergoing mechanical thrombectomy. *World Neurosurgery* 2018; 119:941–946.

- 19) Hilditch CA, Nicholson P, Murad MH, *et al.* Endovascular management of acute stroke in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39:887-91.
- 20) Barral M, lassalle I, Dargazanli C, *et al.* Predictors of favorable outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke in octogenarians. *J Neuroradiol* 2018;45:211-6.
- 21) Sardar P, Chatterjee S, Giri J, *et al.* Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur heart J* 2015;36:2373-80.
- 22) Arsava EM, Vural A, Akpınar E, *et al.* The detrimental effect of aging on leptomeningeal collaterals in ischemic stroke. *J stroke Cerebrovasc Dis.*2014; 23(3):421-6.
- 23) Mateen FJ, Buchan AM, Hill MD. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians versus nonagenarians. *Stroke* 2010;41: 1833-5.

#### 図表の説明

Fig.1: Distribution of Modified Rankin Scale at pre-stroke and at discharge in Octogenarians and Nonagenarians.

Fig.2: Comparison between pre-stroke and at discharge modified Rankin Scale(mRS) scores of Octogenarians and Nonagenarians.

Fig.3: Comparison between at admission and at day7 scores of National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) of Octogenarians and Nonagenarians.

Table 1 Baseline characteristics

Variables	Octogenarians n=34	Nonagenarians n=11	<i>P</i> value
Age, median (IQR), y	84.5 (81-88)	92 (91-93.5)	<0.05
Female, n (%)	16 (47.0)	10 (90.9)	<0.05
Pre-stroke mRS 0-1, n (%)	31 (91.1)	7 (63.6)	<0.05
Risk factors, n (%)			
Hypertension	27 (79.4)	8 (72.7)	0.68
Diabetes	3 (8.8)	0 (0)	0.56
Dyslipidemia	8 (23.5)	3 (27.2)	0.80
Atrial fibrillation	22 (64.7)	8 (72.7)	0.62
Stroke subtype, n (%)			
Cardiogenic embolism	21 (61.7)	8 (72.7)	0.50
large artery atherosclerosis	3 (8.8)	0 (0)	0.30
Unknown	10 (29.4)	3 (27.2)	0.89
Clinical characteristics, median (IQR)			
NIHSS	17.5 (13-23)	18 (14.5-24)	0.63
DWI-ASPECTS	7 (6-9)	8 (7.5-9.5)	0.30
Occlusive artery, n (%)			
ICA	9 (26.4)	4 (36.3)	0.52
MCA M1	14 (41.1)	6 (54.5)	0.43
MCA M2	8 (23.5)	1 (9.0)	0.29
BA	2 (5.8)	0 (0)	0.41
IV-tPA therapy, n (%)	20 (58.8)	7 (63.6)	0.77

IQR; interquartile range, CI; 95% confidence interval, mRS; modified Rankin Scale, NIHSS; National Institute of Health Stroke Scale, DWI-ASPECTS; diffusion-weighted MRI Alberta Stroke Program Early CT Score, ICA: Internal carotid artery, MCA; Middle cerebral artery, BA; Basilar artery, tPA; tissue plasminogen activator,

Table 2 Endovascular thrombectomy results

Variables	Octogenarians n=34	Nonagenarians n=11	<i>P</i> value
Devices, n (%)			
Stent retriever	15 (44.1)	7 (63.6)	0.26
Penumbra	3 (8.8)	2 (18.1)	0.39
Both	13 (38.2)	1 (9.0)	0.069
Others	2 (5.8)	1 (9.0)	0.71
TICI, n (%)			
0	3 (8.8)	2 (18.1)	0.39
2a	7 (20.5)	0 (0)	0.10
2b	7 (20.5)	4 (36.3)	0.28
3	17 (50.0)	5 (45.4)	0.79
Successful reperfusion, n (%)	24(70.5)	9 (81.8)	0.46
Number of passes, median (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.36
Time parameters, median (IQR)			
Puncture to reperfusion time	67.5 (39-84)	48 (36-70)	0.34
Onset to reperfusion time	249 (196-337)	254 (195-368)	0.95

IQR; interquartile range, TICI; Thrombolysis in Cerebral Infarction

Table 3 Clinical outcomes

Variables	Octogenarians n=34	Nonagenarians n=11	<i>P</i> value
Clinical outcomes			
mRS 0-2, n (%)	9 (26.4)	3 (27.2)	0.95
mRS 3-5, n (%)	19 (55.8)	7 (63.6)	0.65
mRS 6, n (%)	6 (17.6)	1 (9.0)	0.49
mRS at discharge, median (IQR)	4 (2.2-4.7)	4 (2.5-5)	0.82
mRS shift from baseline, median (IQR)	3.5 (2-4)	3 (1.5-4)	0.32
NIHSS at day7, median (IQR)	8 (4-20)	9 (4.5-23.5)	0.68
NIHSS shift at day7, median (IQR)	-4 (-11-0)	-6 (-11.5-3)	0.48
Length of stay, median (IQR)	22 (10.5-37)	23 (16.5-33)	0.73
Reperfusion hemorrhage			
Any type of hemorrhage, n (%)	9 (26.4)	1 (9.0)	0.22
Symptomatic ICH, n (%)	2 (5.8)	0 (0)	0.41

mRS; modified Rankin Scale, IQR; interquartile range, ICH; intracranial cerebral hemorrhage

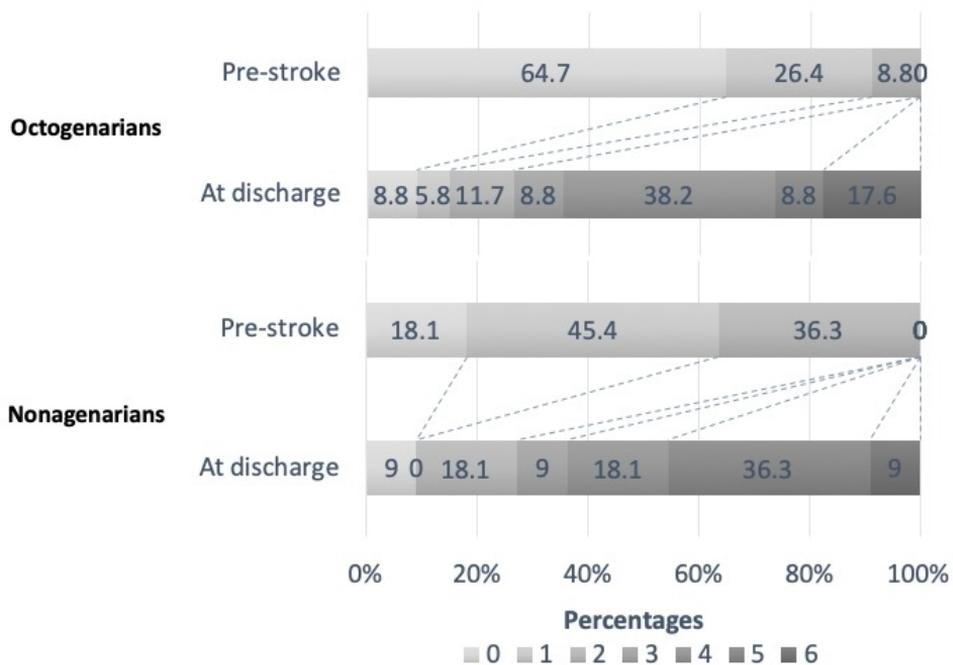


Figure 1

254x190mm (72 x 72 DPI)

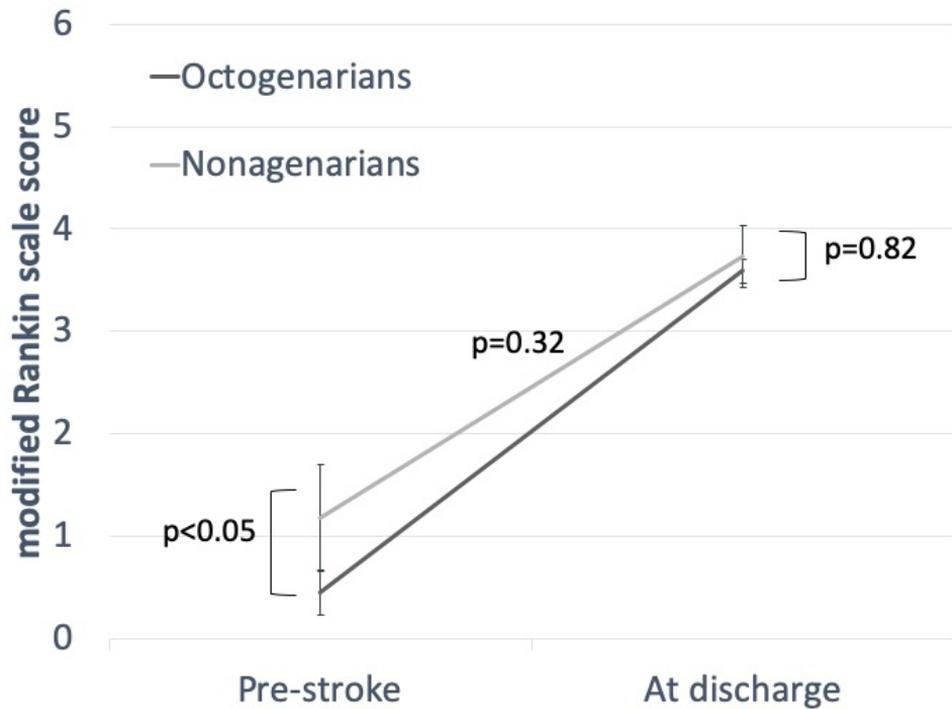


Figure 2

254x190mm (72 x 72 DPI)

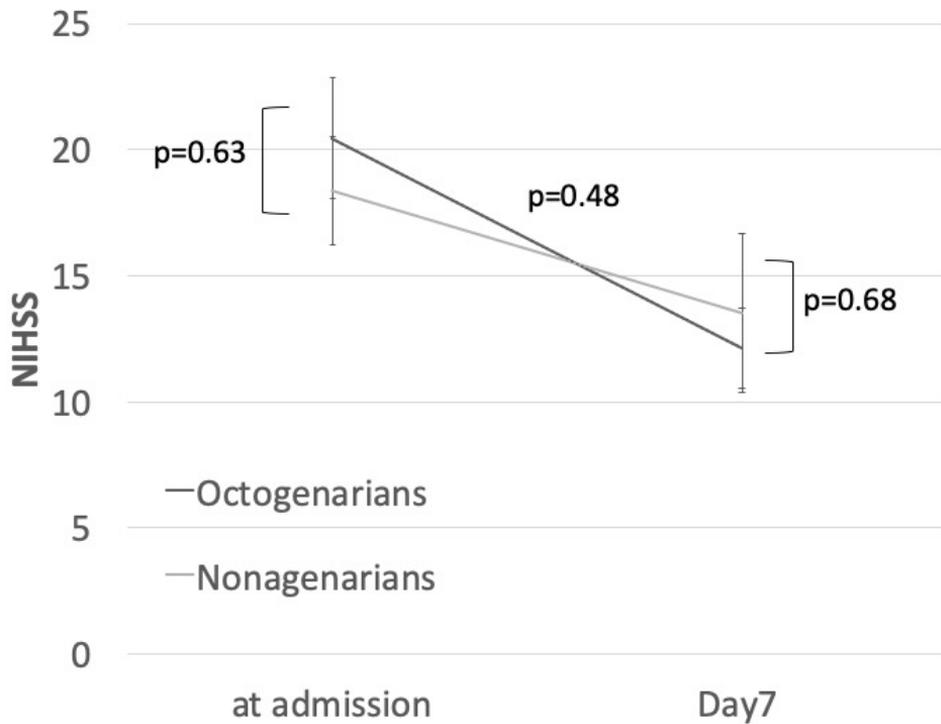


Figure 3

254x190mm (72 x 72 DPI)