

1) 原著

2) 急性期脳梗塞再開通治療におけるガイディングカテーテルを中心とした治療デバイス改変効果の検討

3) 三木一徳 1, 相澤有輝 1, 2, 藤井照子 1, 2, 唐鎌淳 2, 藤田恭平 3, 佐々木好幸 4, 根本繁 1, 壽美田一貴 1

4) 1 東京医科歯科大学血管内治療科, 2 東京医科歯科大学脳神経外科, 3 東京医科歯科大学脳神経内科, 4 東京医科歯科大学統合研究機構 医療イノベーション推進センター

5) 連絡先著者: 三木一徳

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

E-mail: miki.evs@tmd.ac.jp

Tel: +81-3-5803-4088, Fax: +81-3-5803-0384

6) balloon guiding catheter, acute ischemic stroke, thrombectomy

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】前方循環系脳梗塞の血栓回収治療での100cmバルーンガイディングカテーテル (BGC) と40cmシースの有効性を検討した。【方法】血栓回収治療を施行した連続77例について、上記デバイスを使用した2018年2月以降のL-BGC群 (n=24) とそれ以前のS-BGC群 (n=53) に分け、内頸動脈へのBGC到達時間と到達率、手技時間、有効再開通率、転機などを後方視的に検討した。【結果】両群でIVtPA以外の背景因子に差は無く、治療手技はL-BGC群で吸引カテーテルとステントリトリーバーを併用するCombined technique (CoT) が22例 (91.6%) であった。BGC到達時間はL-BGC群で19分から13分と有意に短縮し、到達率はS-BGC群は87%であったが、L-BGC群では全例到達できた。手技時間は90分から44分、有効再開通率は72%から96%と有意に改善し、転機良好は49%から63%と改善傾向を認めた。多変量解析ではCoTの手技が再開通率、手技時間の改善に関連した。【結論】デバイス改変による、速く安定的なアクセスルート確保が、CoT導入に伴う治療効果改善の一助となった。

本文

【緒言】

近年の主幹動脈閉塞による脳梗塞治療においては、選択的脳血栓回収による再開通治療の成否が予後良好の転機に関連していることが複数の大規模臨床試験で証明されている¹⁻⁵。このため再開通治療の効果を高めるためのいくつかの方法が検討されている中で、バルーンガイディングカテーテル (Balloon-guiding catheter: BGC) による近位血流コントロールは再開通率を高め、手技時間を短くし、遠位塞栓を予防し、転帰を

改善する方法として有効であることが示されている⁶⁻⁸。さらに近年ではBGCの留置位置を内頸動脈本幹のより遠位に留置できた場合の方が再開通率や手技時間の短縮に寄与するとの報告が見られる⁹。当施設では急性期血栓回収治療において、長さの不足のため内頸動脈本幹へのBGC留置ができず治療不成功に終わった症例経験を機に、内頸動脈遠位へのBGC留置を確実にを行うため、2018年より100cmのBGCと40cmロングシースを組み合わせて標準使用している。本研究ではこのデバイスの有効性を検討するとともに、治療結果の改善に関与した背景因子や治療手技などについての解析を行った。

【対象と方法】

対象症例として2011年1月から2019年6月にかけて、当院にて前方循環の主幹動脈閉塞による脳梗塞に対して、血管内治療による急性期再開通治療を行った連続77例を解析対象とした。2011年1月から2018年1月までは、通常の90cmのBGC（Optimo9Fr、東海メディカル、東京）と通常の25cmシースを用い、吸引カテーテル（Penumbra 5MAX, Penumbra ACE60, Penumbra ACE68, メディコスヒラタ、東京）もしくはステントリトリーバー（Trevo, Stryker, 東京）（SolitaireFR, Medtronic, 東京）単体使用を第一選択として治療を行っており、この期間の53例をShort BGC使用群（S-BGC群）とした。2018年2月以降は、通常より長い100cm BGC（Optimo9Fr、東海メディカル、東京）と40cmロングシース（メディキットスーパーシース, メディキット、東京）を全例で使用した。またこの期間ではAspiration-Retriever Technique for Stroke

(ARTS)¹⁰をはじめとする、吸引カテーテルとステントリトリーバーを両方使用する血栓回収手技(Combined technique: CoT)を第一選択手技として施行した。この期間の24例をLong BGC使用群(L-BGC群)としてS-BGC群と比較検討を行った。S-BGC群で標準使用していたinnerカテーテルは125cm 6FrJB2型診断カテーテル(メディキット、東京)でガイドワイヤーはラジフォーカス0.035inch(テルモ、東京)で、血管選択性や蛇行の程度、大動脈弓形状typeなど状況に応じてSimons型やN2型を選択し、ガイドワイヤーはstiff・half-stiffのタイプも使用した。L-BGC群になりinnerカテーテルを130cm 6Fr仕様のものにし、さらにBGC留置まではコネクタに止血弁を使用することによりinnerカテーテルの約5cmの先端長を余分に確保した。カテーテル先端形状とガイドワイヤーの硬さの選択の基準は変化させず、症例に応じて同様に行った。BGC留置後、吸引カテーテルの長さが足りなくなる場合は短いT型コネクタを使用するなどの工夫を行った。

患者背景として年齢、性別、閉塞血管部位、来院時National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)、TOAST分類による脳梗塞病型、rtPA静注療法施行の有無、病変左右、大動脈弓形状、治療手技内容などを後方視的に検討した。大動脈大動脈弓形状については治療時の透視・ビデオ動画、搬入時の胸部造影CTを参照し、typeIからtypeIIIに分類した。

治療の手技内容については主に再開通が得られた手技を主要治療とし、CoTのほか、吸引カテーテル単独による血栓吸引(Aspiration catheter)ステントリトリーバー単独による血栓回収(Simple stent

retriever)、局所線溶療法やバルーン血管形成術などその他の治療 (Others) の4つに分類した。

カテーテル留置の評価項目として、穿刺から内頸動脈へBGC留置が完了し確認造影を行うまでの時間を計測し、BGC inserting timeと定義した。(診断血管造影を先行させた場合は治療用ロングシースへの交換からBGCの留置までを、内頸動脈に到達不可能な場合は総頸動脈留置で治療開始までの時間を計測した。) またBGCが内頸動脈本幹まで到達できた割合を内頸動脈到達率として評価した。

その他の評価項目については、治療手技の評価として穿刺-再開通時間 (Puncture to recanalization time: PtoR)、画像的再開通評価としてthrombolysis in cerebral infarction grade (TICI grade)で行い、TICI2b以上を有効再開通 (Successful Recanalization: SR) とした。臨床転機の評価として3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS)について検討し、mRS 0-2を転機良好とした。さらにSR及びPtoRに関連した要因の評価のため、臨床的に関連すると考えられる因子を用いて多変量解析を行った。

統計解析には JMP14.0 (SAS Institute)を用い、各項目の分布に有意差があるかを Mann-Whitney U 検定、 χ^2 検定、Post-hoc test (Turkey-Kramer 検定)、及び Cochran-Armitage 傾向検定を行って単変量解析を行い $p < 0.05$ を有意差ありとした。多変量解析については、SRに関連した因子についてはロジスティック回帰分析を、PtoRについては重回帰分析を行った。

なお本研究は後方視的臨床研究として当施設の倫理審査委員会の承認を受けている。

【結果】

S-BGC群/L-BGC群の両群背景を比較した結果、年齢、性別、脳梗塞病型、病変左右、閉塞血管部位、発症時NIHSS、大動脈弓形状には有意な差を認めなかったが、tPA静注療法施行の有無についてはS-BGC群で有意に多かった (Table 1)。

治療手技について、S-BGC群ではCoTが5例、Aspiration catheterが16例、Simple stent retrieverが18例、Othersが14例であった。これに対し、L-BGC群では22例がCoTで治療を行っていた。各手技の平均pass数についても算出したが、L-BGC群では有意に少なかった。(Table1)

BGC inserting timeについてS-BGC群では平均値21.9分、中央値19分、L-BGC群では平均値14.9分、中央値13分と有意な短縮 ($P=0.0137$) を認めた。BGC inserting timeについては大動脈弓形状がtypeIからtypeIIIとなるに従って延長する傾向が有意に認められた (Figure1) 内頸動脈到達率についてS-BGC群では46例 (87.3%) にとどまり、7例で内頸動脈への到達が不可能であったのに対し、有意差はないもののL-BGC群は全例 (100%) では内頸動脈本幹幹までBGCが到達できていた。

(Table 2)

内頸動脈への到達が不可能であった7例の臨床情報を提示した。いずれも大動脈の蛇行、大動脈弓の強いtypeIII形状やBovine型分岐などの異常血管走行を示すケースであった。(Table3)全長が不足したことが原因でBGCが内頸動脈に到達できなかった2例について症例提示を行う。1例目は左MCA M1閉塞の心原性塞栓症の78歳男性。大動脈弓はtypeIII形状で182cmの高身長であり、90cmBGCを全長使用しても頸動脈分岐部までしか

届かず、ここからM1閉塞部にSolitaireを展開して血栓回収を行い1passでTICI2aの再開通をえたが残存血栓以遠にMarksmanを進めることができず終了となった。そのほかにも、大動脈弓から総腸骨動脈全体に極めて強い蛇行があった症例で、90cmBGCでは先端が総頸動脈までしか届かず、embolization of new territory (ENT) を起こした症例があった。(Figure2)

PtoRについてはS-BGC群では平均値94.2分、中央値90分、L-BGC群では平均値46.5分、中央値44分と有意な短縮 ($P=0.0001$) が認められた。再開通率についてTICI 2b以上のSRはS-BGC群の72%に対し、L-BGC群では96%と有意に多かった ($P=0.0156$)。臨床転機については3ヶ月後のmRS 0-2の予後良好群はS-BGC群49%に対して、L-BGC群64%となり有意差はなかったものの改善の傾向が認められた。(Table 2) 年齢、閉塞血管部位、脳梗塞病型、大動脈弓形状、内頸動脈到達率、手術手技 (Simple stent retriever、CoT) のうちSRに最も関連する因子をロジスティック回帰分析で検討したところ、回帰は $P=0.0011$, 擬似決定係数は0.3397と有意で、CoTでの治療のみが有意な関連を認め、L-BGC群のガイディングカテーテルとロングシース使用の改変には関連が見られなかった。PtoRについては重回帰分析を行い、回帰は $P=0.0018$, $R^2=0.2095$ と有意で、結果は同様にCoTでの治療のみが有意な関連を認めた。(Table4)

【考察】

脳主幹動脈閉塞を伴う急性期虚血性脳卒中においては、発症から再開通までの時間が予後に相関し、一刻も早い再開通が望まれる¹¹⁾。今回我々は100cm BGCと40cmロングシースを組み合わせることで、

早く、安定的なアクセスルートの確保ができた。これに加え、今回のCoTのような歴史的な手技の洗練・工夫を組み合わせることで、pass回数の少ない確実な再開通が得られ、結果的にSRやPtoRなどの治療効果の改善に結びついたと考えられる。

脳梗塞急性期血栓回収術では大動脈弓TypeⅢの症例などを中心に約2割程度の症例でBGC誘導困難の症例が存在すると報告されている¹²。今回我々が定義したBGC inserting timeを全77症例で病変の左右、大動脈弓形状などの背景因子別で解析した結果では、大動脈弓がtypeⅢになるに従って有意に延長していた。(Figure 1)

BGCを内頸動脈に留置することの重要性として、近位内頸動脈の閉塞による完全な血流コントロールで回収血栓のENTのリスクを減らせること¹³、吸引カテーテルを安定して遠位に進めやすくすること、マイクロカテーテルで病変通過する時の操作性が改善することなどが挙げられ¹⁴、近年の検討では内頸動脈のより遠位にカテーテルが到達できた方が有意に再開通率を改善すると報告されている⁹。今回は100cmBGCに加えて、さらにロングシースを併用することで、腹部大動脈での蛇行による長さの損失が補正され、ガイディングカテーテルの支持性・操作性を増すことで、ガイディングカテーテルの速やかな遠位到達性を向上させることに有用であったと考える。今回の検討ではBGC先端の最終到達位置に細かい記録がない例が多く、比較検討は行えなかったが、内頸動脈に到達できなかった7例はいずれも下行大動脈も含めた血管の強い蛇行性によりBCG長に余裕がなかったことが伺われる症例であった。逆にL-BGC群ではBGC長に明らかな余裕があり、より遠位の頸動脈管入口部近傍までBGCを進めることが可能であった例が散見され、結果的に吸引カテー

テルやマイクロカテーテルの操作性に好影響を与えた可能性があると考えた。

一方で内頸動脈遠位の細血管径部位までBGCを進め、ここでBGCのバルーン拡張を行うことは動脈解離などの合併症のリスクを増やす可能性があるが¹⁵⁻¹⁷、今回の検討ではこのような動脈解離性の合併症は認めなかった。通常より10cm長いBGCを使用することにより、内頸動脈への留置の際のインナーカテーテルとの長さの差や、吸引カテーテルの先端有効長が減少するため、吸引カテーテル長が足りなくなり、これによって今回我々が主に用いたARTSやContinuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE)¹⁸などに代表されるCoTの手技の有効性を損なう可能性が危惧されたが、今回我々の検討では、多くの例で先に述べたデバイスの工夫で、手技を問題なく完遂できた。特にL-BGC群にはM2病変も多かったが、再開通のpass数は少なく治療成績は向上する結果であった (Table1およびTable2) ため、今回のデバイスの組み合わせによるCoTは有効な方法であり、従来手技よりも治療結果の有意な改善に寄与したと考えられる。

本研究では機能回復の臨床転帰について改善傾向は見られたものの有意差は認めなかった。これはL-BGC群に発症前NIHSSの大きい重症例が多い傾向があり、結果的にmRS6となる例が多かったことなど、血栓回収治療の適応拡大による患者選択の時代的変遷による影響もあると考えられた。

本研究のlimitationとして、あくまで後方視的研究であり研究対象期間が長期間にわたるため、血管内治療手技の変遷・進歩による効果による歴史的なバイアス、術者の技術向上によるバイアスなどの影響が強

いことが否定できなかった。統計学的には2つのBGC群の治療時期に重なりが無い場合、治療時期を交絡要因として調整できなかった可能性がある。また、再開通率の明瞭な向上にもかかわらず、転機の有意な改善を得られなかったことは、症例サイズの大きさや比較群間の背景の均等性などが十分ではない可能性がある。

【結語】

100cmBGCと40cmのロングシース併用によるデバイス改変により、早く安定的なアクセスルートの確保が可能になった。治療効果の改善については、CoTの手技導入による影響が最も大きく、今回のBGCとシースも含めた、これらの複合的なデバイス改変が治療効果の改善をもたらしたと考える。

【利益相反開示】

著者全員は日本内科学会、日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しております。本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

【文献】

1. 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.
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. 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.
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. 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.
6. Chueh J-Y, Kühn AL, Puri AS, et al. Reduction in Distal Emboli With Proximal Flow Control During Mechanical Thrombectomy. *Stroke.* 2013;44:1396–1401.
7. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, et al. Balloon Guide Catheter Improves Revascularization and Clinical Outcomes With the Solitaire Device. *Stroke.* 2014;45:141–145.
8. Matsumoto H, Nishiyama H, Tetsuo Y, et al. Initial clinical experience using the two-stage aspiration technique

(TSAT) with proximal flow arrest by a balloon guiding catheter for acute ischemic stroke of the anterior circulation. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:1160–1165.

9. Jeong DE, Kim JW, Kim BM, et al. Impact of Balloon-Guiding Catheter Location on Recanalization in Patients with Acute Stroke Treated by Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40:840–844.

10. Massari F, Henninger N, Lozano JD, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol.* 2016;22:325–332.

11. Saver JL, Goyal M, Van Der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1279.

12. Tokunaga S, Tsurusaki Y, Sambongi Y, et al. Balloon-inflation Anchoring Technique for Insertion of a Guiding Catheter in Acute Mechanical Thrombectomy. *Journal of Neuroendovascular Therapy.* 2017;11:53–58.

13. Velasco A, Buerke B, Stracke CP, et al. Comparison of a Balloon Guide Catheter and a Non-Balloon Guide Catheter for Mechanical Thrombectomy. *Radiology.* 2016;280:169–176.

14. Kim SH, Choi JH, Kang MJ, et al. Efficacy of Combining Proximal Balloon Guiding Catheter and Distal Access Catheter in Thrombectomy with Stent Retriever for Anterior Circulation Ischemic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62:405–413.

15. Goeggel Simonetti B, Hulliger J, Mathier E, et al. Iatrogenic Vessel Dissection in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol.* 2019;29:143–151.
16. Akpınar S, Yılmaz G. Dissection of Extracranial Internal Carotid Artery Due to Balloon Guiding Catheter Resulting in Asymptomatic Internal Carotid Artery Occlusion. *Iran J Radiol.* 2016;13:e28209.
17. Paramasivam S, Leesch W, Fifi J, et al. Iatrogenic dissection during neurointerventional procedures: a retrospective analysis. *J Neurointerv Surg.* 2012;4:331–335.
18. McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, et al. Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): a technique which improves outcomes. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:1154–1159.

【図表の説明】

Figure 1

There are significant differences in BGC inserting time between aortic arch typeⅢ and typeⅡ ($P=0,0007$), between typeⅡ and typeⅠ ($P=0.0167$).

Figure 2

- A) Case 6 on the Table4
- B) Initial DSA
- C) Final DSA

Table 1

Comparison of Baseline characteristic / Main procedure between S-BGC and L-BGC group

	S-BGC group (n=53)	L-BGC group (n=24)	P value
Age	68.0 ± 13.9	68.3 ± 14.7	0.5312
Female	34 (64%)	17 (71%)	0.6132
Stroke etiology (CES)	43 (81%)	17 (71%)	0.3771
Lesion side (Left)	25 (47%)	13 (54%)	0.6280
Occlusion location			0.2441
ICA	19 (36%)	4 (17%)	
ICA+MCA M1	1 (2%)	2 (8%)	
ICA+MCA M2	2 (4%)	2 (8%)	
MCA M1	19 (36%)	9 (38%)	
MCA M2	12 (23%)	7 (29%)	
Initial NIHSS (mean)	17.2 ± 6.6	19.1 ± 7.5	0.8769
Aortic Arch type			0.8829
typel	19 (36%)	7 (29%)	
typell	23 (43%)	13 (54%)	
typelll	11 (19%)	4 (17%)	
IVrtPA	28 (52%)	6 (25%)	0.0275 *
Main Procedure			0.0001 *
Combined technique	5 (9%)	22 (92%)	
Simple stent retriever	18 (34%)	0 (0%)	
Aspiration catheter	16 (30%)	1 (4%)	
Others (PTA,LIF)	14 (26%)	1 (4%)	
Pass number (average)	1.77	1.30	0.0138 *
Combined technique	1.20	1.27	
Simple stent retriever	1.83	-	
Aspiration catheter	1.94	2.00	

CES: cardiogenic embolic stroke

ICA: internal carotid artery

MCA: middle cerebral artery

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

IVrtPA: intravenous recombinant tissue plasminogen activator

Table 2**Comparison of catheterization results, procedural/clinical outcomes between S-BGC and L-BGC group**

	S-BGC group (n=53)	L-BGC group (n=24)	P value
BCG inserting time (median)(min)	19	13	0.0137 *
ICA catheterization rate	46 (87%)	24 (100%)	0.0861
Puncture-to-recanalization time (median)(min)	90	44	0.0001 *
Successful recanalization rate	38 (72%)	23 (96%)	0.0156 *
Good clinical outcome	26 (49%)	15 (63%)	0.2735

Table 3

Summary of seven cases who failed IC catheterization in S-BCG group

Case No.	Age/ Gender	side	Lesion	Etiology	GC/inner	Anatomical feature	BCG inserting time	Procedure	PtoR	TICI	90D mRS
1	60 F	R	ICT	CES	9FrBGC / 6FrN2	Aorta type III	30	Penumbra	60	0	4
2	76 F	R	ICT	CES	9FrBGC / 5FrSimons	Aorta type III, Aorta tortuosity	53	Penumbra	96	2a	5
3	81 F	L	M2	CES	9FrBGC / 6FrN2	Aorta+ CCA tortuosity	24	Oters (LIF)	127	2a	4
4	88 F	L	M2	CES	9FrBGC / 5FrSimons	Bovine, Aorta tortuosity	19	Oters (LIF)	62	2a	3
5	98 M	L	ICT	CES	9FrBGC / 6FrJB2	Aorta type III, Aorta tortuosity	25	Conbined	39	3	6
6	75 M	L	M1	CES	9FrBGC /6FrJB2	Aorta type III, Tall (182cm)	19	Stent retriever	56	2a	2
7	68 M	R	M1	CES	9FrBGC / 6FrJB2	Aorta tortuosity	18	Conbined	55	2a	3

CC: common carotid artery

Table 4

Multivariable Analyses for Successful Recanalization (SR) and Puncture-to-recanalization time (PtoR)

	Univariate Logistic Regression Analyses for SR		Multivariate Logistic Regression Analyses for SR		Multivariate Linear Regression Analysis for PtoR	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value	Scaled estimates	P value
Age	1.0400 (0.9925 - 1.0898)	0.0998	1.0513 (0.9778 - 1.1302)	0.1760	9.9380	0.1450
Occlusion location (ICA)	0.7400 (0.2257 - 2.4612)	0.6192	0.4347 (0.0942 - 2.0063)	0.2857	-1.9664	0.4627
Stroke etiology (CES)	1.1666 (0.2882 - 4.7226)	0.8289	0.6330 (0.0979 - 0.9230)	0.6310	-0.3122	0.9040
Aortic Arch type (typeIII)	1.6859 (0.4517 - 6.2914)	0.4369	1.1627 (0.1772 - 7.6277)	0.8752	0.4590	0.8375
ICA catheterization (success)	0.1398 (0.0274 - 0.7133)	0.0180 *	0.0953 (0.0058 - 1.5461)	0.0982	0.1030	0.9836
L-BCG group	0.1211 (0.0149 - 0.9823)	0.0481 *	0.7517 (0.0468 - 12.0825)	0.5878	4.6251	0.2973
Procedure						
Simple stent retriever	0.2238 (0.0271 - 1.8467)	0.1644	0.1155 (0.0114 - 1.1760)	0.0683	-4.3899	0.2052
Combined technique	0.0867 (0.0107 - 0.7009)	0.0218 *	0.0248 (0.0014 - 0.4522)	0.0126 *	-9.8084	0.0209 *

Figure 1

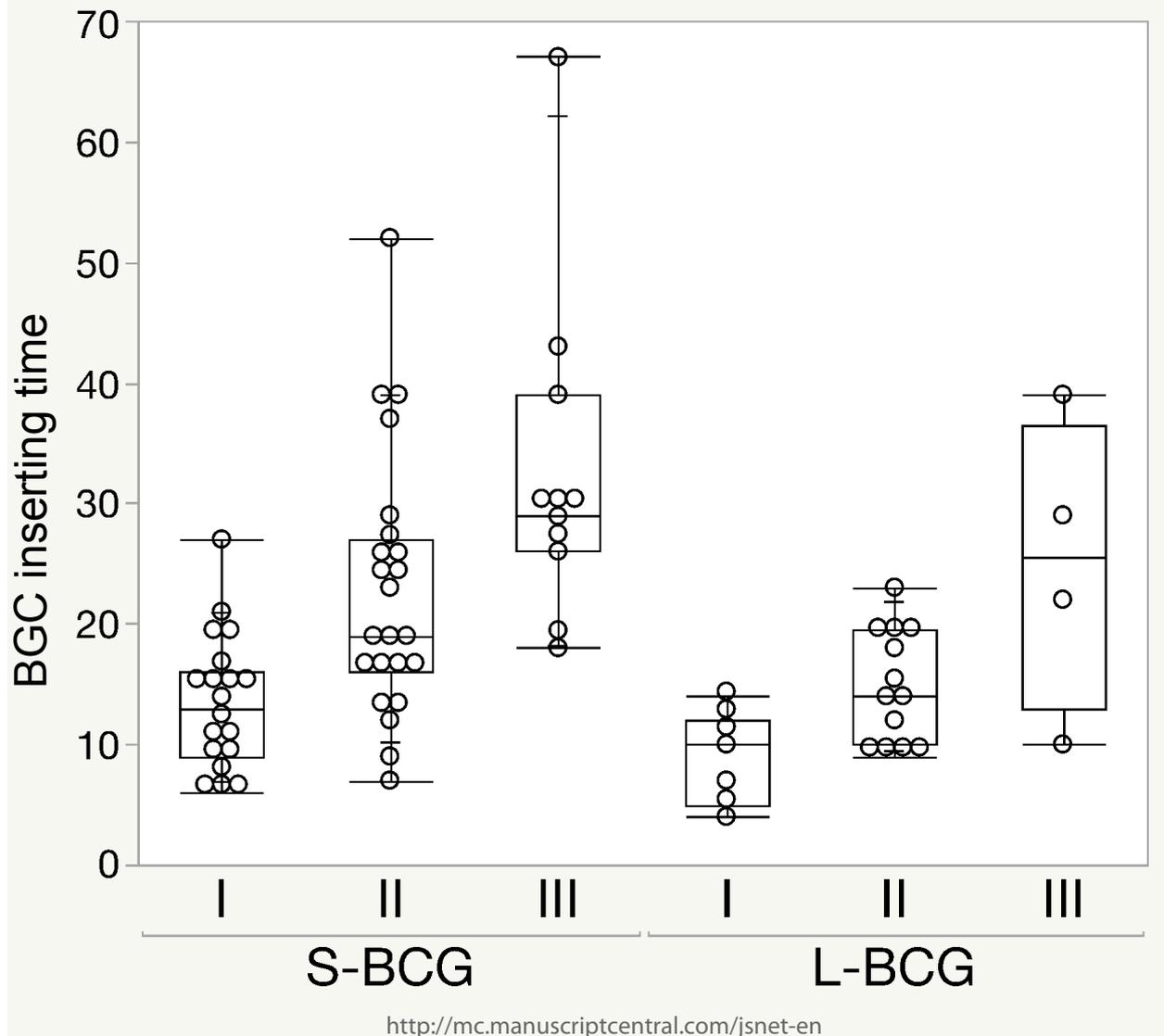


Figure 2

