

## ＜シンポジウム(3)-3-3＞脳梗塞急性期治療の最前線

### 脳卒中の脳血管内治療の最前線

山上 宏<sup>1)</sup> 坂井 信幸<sup>2)</sup>

**要旨：**脳主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞において、rt-PA 静注療法が禁忌もしくは無効なばあいに血管内治療の有効性が期待されている。血管内治療の方法として、ウロキナーゼなどをもちいた局所線溶療法、Merci リトリーバーや Penumbra システムによる機械的血栓回収療法などがある。2013年に発表された IMS3, SYNTHESIS, MR RESCUE の3つの試験では、血管内治療の従来治療に対する優越性が示されなかったが、これらの試験結果から多くの問題点が提議されている。今後、血管内治療の有効性を示すためには、適切な症例の選択、より再開通率の高いデバイスと、再開通までの時間短縮がとくに重要と考えられる。

(臨床神経 2013;53:1166-1168)

Key words : 急性期脳梗塞, 血管内治療, 再灌流療法, 血栓溶解療法

#### 急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の限界

急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法 (IV rt-PA) は、多くのエビデンスによって有効性が証明された治療法であり、適応症例に対しては必ずおこなうべきである。しかしながら、内頸動脈や中大脳動脈起始部閉塞例に対する IV rt-PA では、閉塞血管の再開通率や予後の改善率が低いことが報告されている<sup>1)2)</sup>。また、rt-PA は出血性合併症の危険性から、多くの禁忌項目や慎重投与項目が存在し、投与可能時間も発症から 4.5 時間以内に限られる。したがって、このような脳主幹動脈閉塞例に対しては、なんらかの追加治療により早期再開通を図り、患者の予後改善をめざす必要がある。

#### 急性期脳梗塞に対する脳血管内治療の手法

主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する血管内治療 (endovascular therapy; EVT) として、マイクロカテーテルをもちいて閉塞血管に直接線溶剤を投与する局所線溶療法、バルーンマイクロカテーテルをもちいて血栓を破碎する血管形成術と、機械的血栓回収療法がある。

局所線溶療法は、発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞例においてその有効性が示されており<sup>3)</sup>、米国および日本の脳卒中治療ガイドラインでは、このような症例で IV rt-PA 適応外のばあいの治療法として推奨されている。線溶剤をもちいずに血管に閉塞した血栓を回収する機械的血栓回収療法として、我が国では 2010 年 10 月に Merci リトリーバー、2011 年 10 月に Penumbra システムが保険収載され、すでに多くの症例で使用されている。主幹動脈閉塞例においては、閉塞血管の

再開通が予後の改善に強く影響し、機械的血栓回収療法により再開通率は大きく改善した<sup>4)</sup>。

#### 血管内治療のエビデンス

これまで、急性期脳梗塞に対する EVT の有効性を証明した比較試験はなかったが、2013年に相次いで3つの試験結果が報告された (Table 1)。

IMS (Interventional Management of Stroke) 3 試験<sup>5)</sup> は、発症 3 時間以内の急性期脳梗塞例を対象とし、IV rt-PA 単独群と IV rt-PA + EVT 併用群との比較試験で 900 例を目標に 2006 年に開始された。しかしながら、2012 年 4 月に 656 例が登録された時点で、安全性モニタリング委員会の勧告により中止が決定した。主要評価項目である 90 日後の mRS 0-2 の割合は、両群間で差が無く (40.8% vs 38.7%,  $P = 0.25$ )、rt-PA 静注療法に血管内治療を追加する有用性が示されなかった。サブ解析では、治療前の NIHSS  $\geq 20$  の重症例や、治療前に CTA で主幹動脈閉塞が確認された例において、EVT 併用群で予後良好例が多い傾向にあった。EVT 群では、発症から穿刺までに平均 208 分、手技終了まで平均 325 分を要し、灌流領域の半分以上の再灌流が得られたのは 40% 程度の例に過ぎなかった。

SYNHTESIS Expansion<sup>6)</sup> は、発症 4.5 時間以内の急性期脳梗塞に対する EVT と IV rt-PA 療法との有効性を比較する目的で行われたランダム化比較試験であるが、結果として 3 ヶ月後の予後良好例 (mRS 0-1) は二群間で有意差がみとめられなかった (30.4% vs 34.8%,  $P = 0.16$ )。また、発症から治療開始までの時間は EVT 群で IV rt-PA 療法群よりも有意に長かった (3.75 時間 vs 2.75 時間,  $P < 0.001$ )。

<sup>1)</sup> 国立循環器病研究センター脳神経内科 [〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5 丁目 7-1]

<sup>2)</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科, 総合脳卒中センター

(受付日: 2013 年 5 月 31 日)

Table 1 急性期脳梗塞に対する血管内治療と標準治療の比較試験

	IMS3 文献5	SYNTHESIS 文献5	MR RESCUE 文献8
対象	発症 3 時間以内 主幹動脈閉塞の有無は問わず	発症 4.5 時間以内 主幹動脈閉塞の有無は問わず	発症 8 時間以内 内頸動脈または中大脳動脈閉塞例
治療	IV rt-PA (0.6 mg/kg) + EVT vs IV rt-PA (0.9 mg/kg)	EVT vs IV rt-PA (0.9 mg/kg)	EVT vs 標準治療 (IV rt-PA ふくむ)
EVT 群における 再開通率	TICI $\geq$ 2a 65~81% TICI $\geq$ 2b 23~44%	論文中に記載無し	TICI $\geq$ 2a 67% TICI $\geq$ 2b 27%
EVT 群における 治療開始までの時間	平均 249.4 分	中央値 225 分	平均 372 分
主要評価項目	90 日後 mRS 0-2	90 日後 mRS 0-1	90 日後 mRS の平均
結果	EVT 追加群 40.8% IV rt-PA 単独群 38.7% (P = 0.25)	EVT 群 30.4% IV rt-PA 群 34.8% P = 0.16	EVT 群 3.9 標準治療群 3.9 P = 0.99

TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction スコア (2a は灌流領域の半分以下, 2b は半分以上の部分再開通), EVT: endovascular therapy, IV rt-PA: intravenous rt-PA.

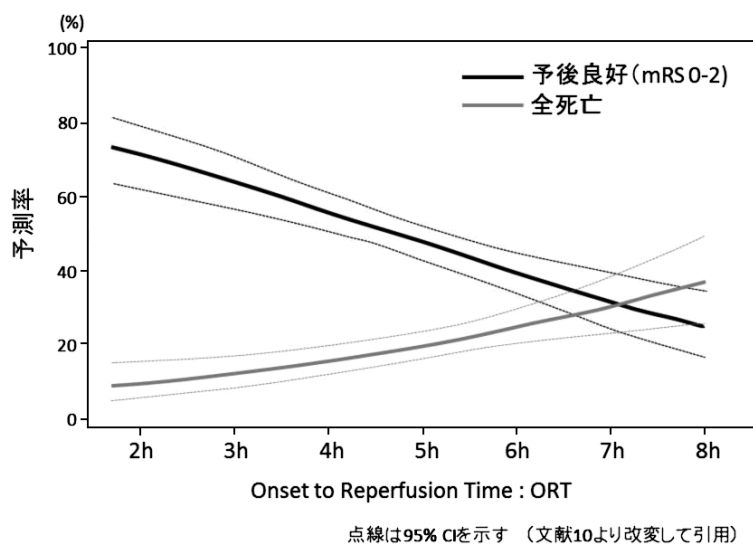


Fig. 1 発症から再灌流までの時間と90日後の予後良好, 死亡の予測率.

MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) 試験<sup>7)</sup>は, 発症 8 時間以内の前方循環系主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞例 118 例を対象として, まずは CT または MRI によってペナンプラ領域の有無を評価し, それぞれを EVT 群と標準治療群 (IV rt-PA をふくむ) にランダム化した試験である. EVT 群では, Merci リトリーバーまたは Penumbra システムによる機械的血栓回収療法がおこなわれ, 発症 6 時間以内であれば rt-PA 動注療法も許容された. 標準治療群では, IV rt-PA をふくむ内科的治療が施行された. 90 日後の mRS (平均値) は, ペナンプラ領域をみとめた例においても (3.9 vs. 3.4; P = 0.23), みとめなかった例においても (4.0 vs. 4.4; P = 0.32), 治療による差がなかった. EVT 群では, 発症から穿刺まで平均 6 時間 21 分を要しており, 灌流領域の半分以上の再開通率はわずか 27% であった.

これら 3 つの試験において, EVT が通常治療に対する優越性を示せなかった原因として, 1) 対象に主幹動脈閉塞がない症例がふくまれていたこと, 2) EVT 群で治療開始や再開通までの時間が長く, 再開通率も低かったこと, 3) ペナンプラ領域の定義が標準化されていないことなどが挙げられる.

### 今後の展望

機械的血栓回収療法にもちいられる機器として, 欧米ではすでにステント型の血栓回収デバイス (ステントリバー) が承認され, 臨床で使用されている. ステントリバーである Solitaire FR や Trevo は, それぞれ Merci リトリーバーとの比較試験がおこなわれ, 再開通率や予後良好例の比率が有意に高く, 手技時間も短いことが示されている<sup>8)9)</sup>. また, 発症から EVT による再灌流までの時間が短いほど, 予後良好

例が増加し死亡例が減少することが、7つの研究の統合解析により報告されている (Fig. 1)<sup>10)</sup>.

今後、急性期脳梗塞に対する血管内治療の有効性を示すためには、主幹動脈 (とくに内頸動脈や中大脳動脈起始部) 閉塞例のみを対象とし、ステントリバーをふくめた再開通率の高い機器をもちいて、より短時間で再開通を達成することが重要であろう。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 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) Hirano T, Sasaki M, Mori E, et al. Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* 2010;41:2828-2833.
- 3) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
- 4) Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-973.
- 5) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
- 6) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
- 7) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
- 8) Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241-1249.
- 9) Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-1240.
- 10) 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.

## Abstract

### Current status of endovascular therapy for acute ischemic stroke

Hiroshi Yamagami, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Nobuyuki Sakai, M.D., D.M.Sc.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>2)</sup>Neurosurgery and KCGH Comprehensive Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital

Endovascular therapy (EVT) is performed in patients with acute ischemic stroke due to major artery occlusion, if they were ineligible of intravenous (IV) rt-PA or failure to achieve reperfusion by IV rt-PA. In Japan, intra-arterial thrombolysis has been generally performed, and mechanical thrombectomy using Merci retriever and Penumbra system are gradually spreading. In 2013, the results of three randomized trials (IMS 3, SYNTHESIS expansion, and MR RESCUE) were published, and they could not prove the usefulness of EVT in patients with acute ischemic stroke compared with standard therapy including IV rt-PA. However, these trials suggested important issues of EVT. Especially, adequate selection of patients, improvement of reperfusion rate, and shorter onset to reperfusion time are needed to establish the usefulness of EVT.

(*Clin Neurol* 2013;53:1166-1168)

**Key words:** acute ischemic stroke, endovascular therapy, reperfusion therapy, thrombolysis