

MERCIRITリーバーによる 血栓回収術後のくも膜下出血についての検討

早川幹人¹⁾ 神谷雄己²⁾ 鶴田和太郎¹⁾ 原 貴行³⁾ 上坂義和⁴⁾ 松丸祐司¹⁾

Subarachnoid hemorrhage after endovascular mechanical thrombectomy using the MERCI retriever

Mikito HAYAKAWA¹⁾ Yuki KAMIYA²⁾ Wataro TSURUTA¹⁾ Takayuki HARA³⁾
Yoshikazu UESAKA⁴⁾ Yuji MATSUMARU¹⁾

- 1) Department of Endovascular Neurosurgery, Toranomon Hospital
2) Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital
3) Department of Neurosurgery, Toranomon Hospital
4) Department of Neurology, Toranomon Hospital

●Abstract●

Objective: The aim was to determine the frequency of and contributing factors related to subarachnoid hemorrhage (SAH) after mechanical thrombectomy using the MERCI retriever in acute ischemic stroke patients.

Methods: Data collected from the records of acute ischemic stroke patients treated within an 8-hour time window by an intracranial endovascular revascularization technique involving the use of the MERCI retriever were analyzed retrospectively.

Results: Twenty-three consecutive acute ischemic stroke patients with intracranial major-vessel occlusion were treated at our department between April 2009 and February 2012. The MERCI retriever was used in 12 patients (52.2%). There was a non-significant trend for increasing SAH in the MERCI group compared with the non-MERCI group (5 of 12 patients, 41.7% vs. 1 of 11 patients, 9.1%, $p=0.155$). There were no symptomatic intracranial hemorrhages. The total number of passes of the MERCI retriever through the occluded vessel was significantly greater in the SAH subgroup than in the non-SAH subgroup (average 3.6 vs. 1.6 times, $p=0.038$).

Conclusion: SAH after mechanical thrombectomy using the MERCI retriever was associated with the total number of passes through the occluded vessel. The absence of symptomatic intracranial hemorrhages in this study implies that the use of the MERCI retriever in endovascular therapy is safe. However, to ensure the safety of MERCI retriever use in endovascular therapy, the number of passes might have to be limited to 2 or 3 times.

●Key Words●

mechanical thrombectomy, MERCI retriever, ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage

1) 虎の門病院 脳神経血管内治療科

2) 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

3) 虎の門病院 脳神経外科

4) 虎の門病院 神経内科

<連絡先: 早川幹人 〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2 E-mail: mikito-h@jc4.so-net.ne.jp >

(Received April 10, 2012 : Accepted August 13, 2012)

はじめに

急性期脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収機器として、2010年10月にMERCIRITリーバー (Concentric

Medical, Mountain View, CA, USA, 以下 MERCI) の保険償還が開始され、large-volume center における初期治療成績が坂井ら⁷⁾ により報告されたが、くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage ; SAH) の発症率が21.9% (症

候性 SAH は 3.5%) にのぼっていたことが明らかとなった。当科でも 2010 年 7 月の MERCI 使用開始以降、術後の SAH を経験¹⁾したため、MERCI を用いた血管内治療における SAH に関連する因子を検討し、報告する。

対象と方法

当科における急性期頭蓋内・外主幹動脈閉塞に対する血管再建療法は、日本脳卒中学会「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針」⁶⁾ に則り経静脈的血栓溶解療法 (intravenous tissue plasminogen activator ; IV t-PA) を優先し、血管内治療は IV t-PA 禁忌または無効 [IV t-PA 終了時症状の改善に乏しく MR angiography (MRA) で責任病変の再開通なし] 例に対し考慮している。血管内治療は原則的に、1) NIH stroke scale (NIHSS) 8 点以上、あるいは内科治療抵抗性に症状が動揺・進行し、2) 症状と MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image ; DWI) で描出された梗塞巣に明らかな乖離があり、3) 前方循環では DWI による Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (DWI-ASPECTS) 6 点以上 (10 点法)、後方循環では脳幹梗塞巣が広範でない (体積で 50% 未満) 症例に対し、局所麻酔 (または軽度の鎮静の併用) 下に、血栓溶解薬を用いない機械的再開通手技を行っている。

2009 年 4 月～2012 年 2 月の期間に、発症 8 時間以内に血管内治療を行った急性期頭蓋内主幹動脈閉塞連続例を対象として、MERCI 使用の有無と SAH を含む頭蓋内出血 (intracranial hemorrhage ; ICH) 発症の関連について検討した。ICH は術後 36 時間以内に頭部単純 CT にて評価し、ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) 基準に基づく hemorrhagic infarction (HI) -1, 2, parenchymal hematoma (PH) -1, 2, および SAH に分類、術前と比較して NIHSS 4 点以上の悪化を伴うものを症候性とした。

また、MERCI 使用例においては、SAH 発症と各因子 [年齢、性別、病型、重症度、DWI-ASPECTS、閉塞血管、IV t-PA 有無、病前抗血栓療法、術前/中へパリン投与の有無および投与量、MERCI 以外の血管内治療手技の併用、使用した MERCI デバイス、MERCI 展開部位、MERCI の総病変通過回数、発症 - 穿刺時間、手技時間、発症 - 手技終了 (再開通) 時間、再開通 (thrombolysis in cerebral infarction ; TICI grade 2a, 2b, 3) の有無] の関連について検討した。

いずれの検討も後方視的に行い、各群間の比較には、カテゴリカル変数は Fisher の正確確率検定、連続変数は Student t 検定を用いて統計解析し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、対象症例数が少数であるため、多変量解析は行わなかった。統計解析には IBM SPSS statistic 20 を使用した。

結果

1. MERCI 使用と SAH を含む ICH 発症の関連について
2009 年 4 月～2012 年 2 月の期間に、発症 8 時間以内に血管内治療を行った急性期頭蓋内主幹動脈閉塞例は連続 23 例 (男性 19 例、平均年齢 67.3 ± 11.5 歳) (Table 1) で、同時期に発症 7 日以内に頭蓋内・外主幹動脈閉塞に対して血管再建 (IV t-PA のみ施行した症例も含む) を施行した連続 54 例の 42.6% であった。

閉塞部位は頭蓋内内頸動脈 (internal carotid artery ; ICA) が 3 例で、中大脳動脈 (middle cerebral artery ; MCA) M1 が 14 例、M2 が 7 例、頸部 ICA と MCA の同時閉塞 (いわゆる tandem occlusion) は 5 例であった。後方循環の閉塞例は認めなかった。臨床病型では心原性脳塞栓症が 13 例 (56.5%) と最多で、平均 NIHSS は 16.3 ± 5.6 (5～27) 点、MRI は全例撮影可能で平均 DWI-ASPECTS は 7.5 ± 1.8 (2～10) 点であった。IV t-PA は 10 例 (43.5%) で血管内治療に先行して行われ、血管内治療手技は MERCI が 12 例 (52.2%) に用いられた。MERCI 以外の機械的再開通手技としては、Goose-Neck microsnare (Microvena, White Bear Lake, MN, USA) を用いた Loop-extraction technique¹⁰⁾ や Soutenir (朝日インテック、愛知) を用いた血栓回収療法 (2 例)、経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty ; PTA) 用バルーンを用いた PTA や血栓破砕術 (8 例)、頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting ; CAS) (4 例)、頭蓋内ステント留置術 (3 例) が施行され、2011 年 9 月以降は Penumbra system (Penumbra, Inc. Alameda, CA, USA) も併用された (5 例) (重複あり)。ウロキナーゼ等の血栓溶解薬を用いた経動脈的血栓溶解療法は行われなかった。

SAH を含む ICH の有無について、MERCI 使用群 (12 例) と MERCI 非使用群 (11 例) で比較した (Table 1)。両群で年齢、性別、病型、重症度、DWI-ASPECTS、閉塞部位、周術期の抗血栓療法などに有意差はなかったものの、MERCI 非使用群の IV t-PA 先行頻度は 63.6%

Table 1 Characteristics and results of patients who underwent endovascular revascularization within an 8-hour time window

	All	MERCI (+)	MERCI (-)	p
n	23	12	11	
Age, y	67.3 ± 11.5 (48-89)	65.8 ± 11.8 (48-89)	68.9 ± 11.6 (53-88)	0.536
Male, %	19 (82.6)	9 (75.0)	10 (90.9)	0.59
Stroke subtypes, %				
cardioembolic brain infarction	13 (56.5)	6 (50)	7 (63.6)	0.68
atherothrombotic brain infarction	3	2	1	1
dissection	3	1	2	0.59
other/unknown	4	1	3	0.59
Baseline NIHSS score	16.3 ± 5.6 (5-25)	17.5 ± 5.82 (6-25)	15.0 ± 5.27 (5-23)	0.292
DWI-ASPECTS	7.5 ± 1.8 (2-10)	7.08 ± 2.23 (2-10)	7.91 ± 1.14 (6-10)	0.274
Occluded vessel, %				
extracranial ICA	5 (21.7)	3 (25)	2 (18.2)	1
intracranial ICA	3 (13.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	1
M1	14 (60.9)	9 (75)	5 (45.5)	0.214
M2	7 (30.4)	2 (16.7)	5 (45.5)	0.193
vertebro-basilar	0	0	0	
tandem occlusion, %	5 (21.7)	3 (25)	2 (18.2)	1
IV t-PA, %	10 (43.5)	3 (25.0)	7 (63.6)	0.1
Premorbid oral antithrombotic medications, %	8 (34.8)	4 (33.3)	4 (36.4)	1
oral antiplatelets	7 (30.4)	3 (25)	4 (36.4)	0.667
oral anticoagulants	1 (4.3)	1 (8.3)	0	
Intra/postprocedural loading of dual antiplatelets, %	9 (39.1)	4 (33.3)	5 (45.5)	0.68
Pre/intraprocedural heparin use, %	22 (95.7)	11 (91.7)	11 (100)	1
Heparin dose, units		4333 ± 1969 (0-8000)	4727 ± 2149 (2000-9000)	0.653
Endovascular techniques, %				
MERC	12 (52.2)	12 (100)	0	
devices/procedures other than MERCI	19 (82.6)	8 (75)	11 (100)	
intracranial devices/procedures other than MERCI	18 (78.3)	7 (58.3)	11 (100)	
thrombectomy other than MERCI	2	0	2	
intracranial stenting	3	2	1	1
Penumbra system	5	2	3	0.64
angioplasty/mechanical clot disruption	8	3	5	0.4
piercing	2	0	2	0.478
carotid artery stenting	4	2	2	1
Onset-to-puncture time, min.	236.7 ± 92.9 (83-400)	205.8 ± 93.7 (83-400)	270.3 ± 83.4 (90-390)	0.096
Procedure duration time, min.	123.7 ± 63.8 (43-319)	138.7 ± 70.0 (43-319)	107.3 ± 54.7 (60-244)	0.242
Onset-to-recanalization (end of procedure) time, min.	360.3 ± 111.7 (154-558)	344.5 ± 124.1 (184-558)	377.5 ± 99.4 (154-500)	0.487
Final recanalization (TICI 2a, 2b, 3), %	18 (78.3)	7 (58.3)	11 (100)	0.037
Symptomatic ICH	0	0	0	
Asymptomatic, %				
SAH alone	4 (17.4)	4 (33.3)	0	0.093
SAH+HI/PH	2 (8.7)	1 (SAH+PH-1) (8.3)	1 (SAH+PH-2) (9.1)	
SAH total	6 (26.1)	5 (41.7)	1 (9.1)	0.155
HI/PH alone	4 (17.4)	2 (HI-2, PH-1) (16.7)	2 (HI-1, PH-1) (18.2)	
All ICH, %	10 (43.5)	7 (58.3)	3 (27.3)	0.214

と MERCI 使用群の 25% に比べて高く ($p=0.1$), 発症 - 穿刺時間は平均 270.3 分と MERCI 使用群の平均 205.8 分に比べて遅い傾向 ($p=0.096$) にあった. TICI grade 2a 以上の有効再開通は MERCI 非使用群で 100% と, MERCI 使用群の 58.3% に比し有意 ($p=0.037$) に高率であった.

両群とも症候性 ICH は認めなかった. 無症候性 ICH は MERCI 使用群 7 例 (52.8%), MERCI 非使用群 3 例

(27.3%) と, MERCI 使用群で有意ではないものの ($p=0.214$) 高率であった. SAH に限ると MERCI 使用群で 5 例 (41.7%) と, MERCI 非使用群の 1 例 (9.1%) と比較して, やはり有意ではないが ($p=0.155$), その発症率の差は拡大した. 特に HI/PH を合併しない単独 SAH については, MERCI 非使用群では見られなかったのに対し MERCI 使用群では 4 例 (33.3%) に認められ, MERCI 使用群で頻度が高い傾向 ($p=0.093$) がみられた.

Table 2 Characteristics and results of patients who underwent thrombectomy using the MERCI retriever

	SAH (+)	SAH (-)	p
n	5	7	
Age, y	73.8 ± 12.3 (60-89)	60.1 ± 7.9 (48-71)	0.069
Male, %	2 (40)	7 (100)	0.045
Stroke subtypes, %			
cardioembolic brain infarction	3 (60)	3 (42.9)	1
atherothrombotic brain infarction	0	2	0.47
dissection	0	1	1
other/unknown	2	1	0.523
Baseline NIHSS score	15.2 ± 5.1 (8-22)	19.1 ± 6.1 (6-25)	0.252
DWI-ASPECTS	8.6 ± 0.89 (8-10)	6.0 ± 2.31 (2-9)	0.026
Occluded vessel, %			
extracranial ICA	0	3 (42.9)	0.205
intracranial ICA	0	2 (28.6)	0.47
M1	4 (80)	5 (71.4)	1
M2	1 (20)	1 (14.3)	1
vertebro-basilar	0	0	
tandem occlusion, %	0	3 (42.9)	0.205
IV t-PA, %	2 (40)	1 (14.3)	0.523
Premorbid oral antithrombotic medications, %	3 (60)	1 (14.3)	0.222
oral antiplatelets	2 (40)	1 (14.3)	0.523
oral anticoagulants	1 (20)	0	
Intra/postprocedural loading of dual antiplatelets, %	2 (40)	2 (28.6)	1
Pre/intraprocedural heparin use, %	4 (80)	7 (100)	0.417
Heparin dose, units	4000 ± 2915 (0-8000)	4571 ± 1134 (3000-6000)	0.695
Endovascular techniques, %			
devices/procedures other than MERCI	3 (60)	5 (71.4)	1
intracranial device/procedure other than MERCI	3 (60)	4 (57.1)	1
thrombectomy other than MERCI	0	0	
intracranial stenting	2	0	0.152
Penumbra system	1	1	1
angioplasty/mechanical clot disruption	0	3	0.205
piercing	0	0	
carotid artery stenting	0	2	0.47
MERCI devices			
2.0Firm	4	4	0.576
2.0Soft	1	1	1
2.5Firm	2	0	0.152
2.5Soft	2	3	1
3.0Firm	0	0	
3.0Soft	0	0	
MERCI-deployed vessel, %			1
M1	2 (40)	3 (42.9)	
M2 and its branches	3 (60)	4 (57.1)	
Total number of passes	3.6 ± 1.52 (2-5)	1.57 ± 0.53 (1-2)	0.038
Onset-to-puncture time, min.	197.0 ± 92.98 (90-300)	212.1 ± 101.1 (83-400)	0.794
Procedure duration time, min.	144.4 ± 40.2 (93-190)	134.6 ± 88.7 (43-319)	0.802
Onset-to-recanalization (or end of procedure) time, min.	341.4 ± 102.7 (210-490)	346.7 ± 145.5 (184-558)	0.942
Final recanalization (TICI 2a, 2b, 3), %	4 (80)	3 (42.9)	0.293

MERCI 非使用群の SAH はマイクロガイドワイヤーによる血管穿孔で生じ、PH-2 を合併したものであったが、MERCI 使用群では HI/PH を合併しない単独 SAH 例が 5 例中 4 例 (80%) を占め、術中にその原因を明確に把握することはできなかった。

2. MERCI 使用群における SAH 発症に関連する因子について (Table 2)

SAH は 12 例中 5 例 (41.7%, 当科で頭蓋内血管に MERCI を使用した 1・2・5・9・12 例目) に発生した。病型、重症度、閉塞部位、IV t-PA 先行の有無、周術期抗血栓療法、MERCI 以外の併用手技、使用した MERCI

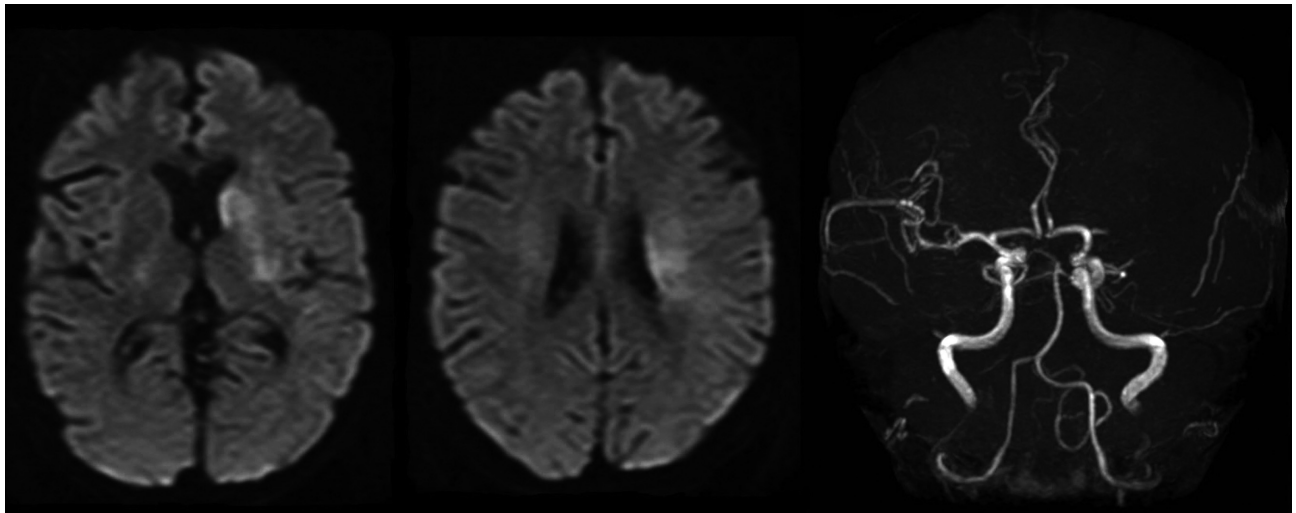


Fig. 1 MRI diffusion-weighted images and MRA image on admission

Diffusion-weighted images show ischemic changes in the left putamen, caudate head, and corona radiata. MRA shows left middle cerebral artery occlusion at its proximal portion.

デバイスの種類, MERCI展開部位, 発症-穿刺時間, 手技時間, 発症-手技終了(再開通)時間, 再開通率の各因子はSAH群・非SAH群の二群間で有意差を認めなかった。SAH群で平均年齢 73.8 ± 12.3 歳と, 非SAH群の 60.1 ± 7.9 歳に比して高齢な傾向($p=0.069$)にあり, 有意に女性が多く(SAH群60%, 非SAH群0%, $p=0.045$), DWI-ASPECTSはSAH群で高値[SAH群 8.6 ± 0.89 (8-10)点, 非SAH群 6.0 ± 2.31 (2-9)点, $p=0.026$]であった。MERCIの総病変通過回数はSAH群で平均 3.6 ± 1.5 (2~5)回, 非SAH群で平均 1.6 ± 0.5 (1~2)回と, SAH群で有意に($p=0.038$)多かった。

症例呈示

症例: 60歳, 女性。

血管内治療までの経過: 他院で乳癌治療中であったが, 右半身脱力, 会話不能を主訴に最終健常確認より1時間30分で当院に救急搬送された。来院時, 右完全片麻痺, 失語, 左方への共同偏視, 右半身感覚障害を認め, NIHSS 20点であった。頭部MRI DWIでは左被殻, 尾状核, 放線冠に高信号域を認め(DWI-ASPECTS 8点), MRAでは左MCA水平部(M1)が近位で途絶していた(Fig. 1)。12誘導心電図は正常洞調律であり発症機序は不明であったが, 諸検査の結果禁忌事項を認めなかったため, エダラボン30mg投与の上で最終健常確認より2時間45分でIV t-PAを開始した。IV t-PA後, 右片麻痺は軽度改善(NIHSS 17点)したものの, 再度撮影し

た頭部MRAでは左M1の血流信号は途絶したままであった。血管内治療の同意取得の上, 最終健常確認より4時間30分で脳血管造影を開始した。

血管内治療 (Fig. 2): 局所麻酔下に4Frロングシースを右総大腿動脈に留置して診断脳血管造影を施行し, 左MCA M1の外側線条体動脈分岐部より近位での閉塞を確認(Fig. 2A)した。シースを9Frロングシースに入れ替え, ヘパリン3000単位を投与した[活性化全血凝固時間(activated clotting time; ACT)は投与前148秒から211秒に延長]。9Fr OPTIMO (東海メディカルプロダクツ, 愛知)をコアキシャルカテーテルを用いて左ICAに留置し, Penumbra Reperfusion Catheter 054をPenumbra Reperfusion Catheter 032とCHIKAI 0.014 200cm (朝日インテック, 愛知)を用いたコアキシャル法で閉塞部へ誘導しようと試みた。ICAが高度に蛇行していたため054は閉塞部に到達しなかったが, 032はCHIKAIに加えbuddy wireとしてTransend EX (Boston Scientific, Natick, MA, USA)を挿入することで閉塞部に到達した(Fig. 2B)ため, separatorを用いながら約10分間吸引を行った。少量の血栓を吸引したものの再開通を得られず, MERCIによる血栓回収を行うこととした。

Merci Microcatheter 150cmを, 閉塞部位を超えてM2前方枝に誘導し, MERCIリトリーバー V2.0 Softにて血栓回収を施行した(Fig. 2C)。少量の血栓が回収されたが, 有効再開通を得られず(TICI grade 1), 引き続きM1遠位部でも血栓回収を行うも同様であった。



Fig. 2 Endovascular procedure

- A : Pre-procedural left internal carotid artery angiogram (anterior-posterior view) shows left middle cerebral artery occlusion.
B : A Penumbra reperfusion catheter 023 is shown deployed at the occluded site of the left middle cerebral artery.
C : The first attempt at thrombectomy using the MERCI retriever. A MERCI retriever V2.0 Firm is deployed at the M2 segment of the left middle cerebral artery.
D : Cone-beam computed tomography images after the fifth attempt at thrombectomy using the MERCI retriever show a high-density area at the left Sylvian fissure, suggesting subarachnoid hemorrhage.
E : Post-procedural left internal carotid artery angiogram shows no recanalization (TICI grade 0).

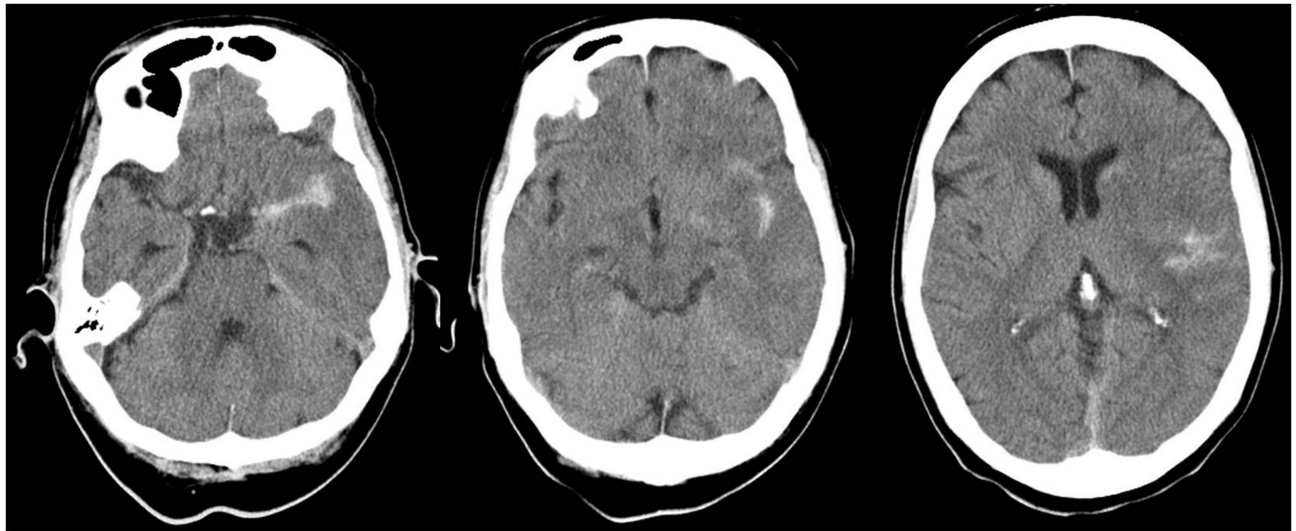


Fig. 3

Post-procedural conventional computed tomography images show a subarachnoid hemorrhage at the left Sylvian fissure.

さらにM2下方枝よりV2.5 Firmにて血栓回収行うも、やはり再開通せず。この時点でCone-beam CTを施行し明らかなICHを示唆する所見を認めなかったため、ヘパリン2000単位を追加投与の上で、M2下方枝、次いでM2上方枝よりV2.0 Firmで血栓回収を行った。総病変通過回数は5回となったが再開通は得られず、再度のCone-beam CTにて左シルビウス裂にSAHを認めた(Fig. 2D)ため、手技を終了した(TICI grade 0, Fig.

2E)。ACTは171秒であったため硫酸プロタミンで中和し、146秒となった。

術後経過：術後の頭部CT (Fig. 3)では、SAHは拡大を認めず無症候性に経過し、経時的に吸収された。神経症状は改善なく(NIHSS 20点)梗塞巣は拡大し、第6病日、modified Rankin scale (mRS) 5の状態での転院となった。

考 察

MERCIによる血栓回収術後にSAHを生じた症例を経験した。SAHは幸い全例無症候性に推移した。MERCI使用後のSAH発症率は41.2%で、MERCI非使用の血行再建療法施行例(SAH発症率9.1%)と比較すると発症率は高率であった。MERCIによるSAH発症率は、Multi MERCI trial⁹⁾では9.9%(11/111例、症候性2.7%、無症候性7.2%)と報告されている。Shiらの単施設報告⁸⁾では14.1%(18/128例、症候性1.6%、無症候性12.5%)で、経動脈的血栓溶解療法施行例では6.5%(2/31例)であったことから有意ではない(p=0.37)もののMERCIの使用によりSAH発症率が上昇する可能性が指摘されている。

MERCI使用後のSAHの危険因子として、Multi MERCI trial⁹⁾ではAbciximab (Glycoprotein IIb/IIIa受容体阻害薬)の使用やMERCI施行前あるいは施行中のt-PA動注が抽出されており、Shiらの検討⁸⁾では急性脳主幹動脈閉塞の血管内治療におけるSAHの危険因子として、高血圧、M1遠位閉塞、MERCI無効例に対する血管形成術、血管穿孔が報告されている。本検討ではMERCI使用後にSAHを生じた症例に対して、Abciximabやt-PAの動注、あるいはMERCI無効例に対するPTAバルーンの追加使用などはなされておらず、術中の血管穿孔も確認されなかった。

MERCIによるSAHは、造影で確認できない閉塞(およびその遠位の)血管におけるMERCI展開による血管穿孔⁸⁾、血栓捕捉時・回収時の血管壁への負荷⁸⁾、複数回の病変通過による血管解離⁸⁾、小分枝の引き抜き損傷(personal communication: David Geffen School of Medicine at UCLA, 立嶋 智, 2010年10月14日)等がその発症機序として想定されており、いずれもMERCI独自の、ナイチノールワイヤー/プラチナ合金製の径の一定なループを血管内腔に展開し複数回擦過する、というデバイス・手技特性に基づいた機序である。本検討でも、HI/PHを合併しない単独SAHはMERCI使用例にのみ認められ、少数例の検討ではあるもののlearning curveの影響はみられなかった(SAHは1・2・5・9・12例目に生じ、導入後の初期に集中してはいなかった)ことから、SAHはMERCIのデバイス・手技特性に依存した合併症として捉えてよいと考えられる。

本検討では、MERCI使用例のSAH群は非SAH群に

比し平均DWI-ASPECTSが有意に高く[SAH群8.6±0.9(8-10)点、非SAH群6.0±2.3(2-9)点、p=0.026]、MERCIの総病変通過回数は有意に多い[SAH群3.6±1.5(2-5)回、非SAH群1.6±0.5(1-2)回、p=0.038]結果であった。手技時間はSAH群で約10分間長かったものの有意差には至っていなかった[SAH群144.4±40.2(93-190)分、非SAH群134.6±88.7(43-319)分、p=0.802]。しかし、非SAH群で手技時間が最長(319分)であったtandem occlusionの1例(DWI-ASPECTS8点で、頸部ICA閉塞に対しCASを施行後、M1閉塞に対してMERCIおよびballoon clot disruptionを行い、TICI grade 2bで終了)を除外すると、非SAH群の平均手技時間は103.8±38.8(43-158)分となり、SAH群では非SAH群に比し約40分間、手技時間が延長していた(p=0.126)こととなる。この手技時間の延長はDWI-ASPECTS高値、すなわち術前の梗塞巣体積が小さい症例では虚血性ペナンプラの広範な残存が期待できることから、より積極的に再開通獲得を図るがためにMERCIの総病変通過回数が増加しているという臨床現場の実態を反映したものと捉えることができる。手技時間の延長による虚血病変の拡大がMERCIによるSAH発症になんらかの影響をもたらしている可能性は否定できないものの、本検討では総病変通過回数が有意に多いことが示されており、SAH発症の重要な因子であることが示唆された。Lohら³⁾も頭蓋内ICA/M1/椎骨脳底動脈閉塞97例(115病変)を対象としたMERCIの至適病変通過回数の検討において、4回以上の病変通過施行例では3回以内に比し合併症(SAH、血管解離、空気塞栓、デバイス破損、脳室内出血、血管穿孔)が有意に増加(42.4% vs. 14.8%, p=0.006)したことを見出していることから、MERCIによる血栓回収療法の安全性を高めるためには限られた回数(2または3回)の病変通過で再開通が得られなければ他の再開通手技を選択することが肝要と考えられる。

また、本検討ではSAHと使用したMERCIデバイスおよび展開部位の関連は明らかではなかったが、坂井らの報告⁷⁾では症候性SAHはM1/M2にV2.0 Firmを展開して引き起こされていたことから、強い屈曲部への硬いデバイスの展開は控える、などもSAH回避の上で重要な工夫となる。

本検討では、女性で有意にSAHが増加していた。Lutsepら⁴⁾のMERCI/Multi MERCI trialの事後解析で

は、再開通率、転帰、症候性 ICH に明らかな性差はなかったものの、手技合併症は男性の 4.2% に比し女性では 8.2% と、有意ではないものの約 2 倍の発症率となっていた (オッズ比 0.48, 95% 信頼区間 0.18-1.30)。ICA 終末部および MCA の血管径は女性では男性より有意に細径²⁾ なことも知られており、そのような頭蓋内血管の構造的差異が SAH を含む手技合併症の性差に関与している可能性があるが、未だ少数例の検討であり、今後の研究の蓄積が待たれる。

術前 (病前) および術中の抗血栓療法と SAH の関連は本検討では認められなかった。術中のヘパリン投与については、Nahab ら⁵⁾ は Multi MERCI trial の事後解析を行い、ヘパリン使用例 (中央値 3000 単位投与) では ICH、手技合併症、死亡率等の有意な増加は認めず、ヘパリン使用は転帰良好 (3ヵ月後の mRS 2 以下) の独立した予測因子として、年齢、再開通とともに抽出されたことを報告しており、MERCI 使用時の少量ヘパリン投与の安全性・有効性が示唆されている。一方で、本検討の MERCI SAH 群のうち術中にヘパリンを使用した 4 例では各 3000 単位、4000 単位、5000 単位、8000 単位が投与されており、特に 8000 単位投与例は遅発性に SAH 拡大を生じていた (術直後には硫酸プロタミンによる中和はなされなかった)¹⁾ ことから、その投与の是非および投与量の決定には慎重な検討を要すると思われる。加えて、SAH 出現時にヘパリンの効果が残存している場合にはすみやかに中和を図る必要があろう。

SAH の有無と転帰の関連については今回検討していないが、たとえ無症候性であっても SAH を生じると、術中であれば手技中断を余儀なくされる、術後に判明した場合は、有効再開通に至っていても出血拡大を危惧して急性期二次予防としての抗血栓療法の開始が遅延し転帰がより不良なものとなる、等の影響が懸念される。術後の抗血栓療法は、現実的には術後 1~2 日画像検査で緊密に経過観察して SAH 拡大のないことを確認し、完成梗塞巣の体積も勘案の上で抗血栓療法を開始することになる。しかし、SAH を来した場合の具体的な抗血栓療法管理のプロトコールは確立されておらず、今後の検討課題となる。

結 語

頭蓋内血管に対する MERCI による血栓回収術後に、

41.7% で無症候性 SAH を生じ、MERCI 非使用の SAH 発症率 (9.1%) よりも高率であった。MERCI 使用により SAH を生じた症例は総病変通過回数が平均 3.6 回と、SAH を生じなかった症例の平均 1.6 回に比して有意に多かった。本検討では症候性 ICH は認めず、MERCI による血管内治療は比較的安全性が高いと考えられたが、さらなる安全性の向上のためには、総病変通過回数の上限は本デバイス既定の 6 回ではなく、2 ないし 3 回に留めることを考慮すべきであろう。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) 早川幹人, 神谷雄己, 鶴田和太郎, 他: M2 閉塞に対する MERCI リトリーバーによる血栓回収術後、無症候性くも膜下出血を生じた 1 例. 第 17, 18, 19 回脳血管内治療仙台セミナー講演集「最新デバイスを用いた脳血管内治療」, にゅーろん社, 東京, 2012, (in printing)
- 2) Lindekleiv HM, Valen-Sendstad K, Morgan MK, et al: Sex differences in intracranial arterial bifurcations. *Genet Med* 7:149-155, 2010.
- 3) Loh Y, Jahan R, McArthur DL, et al: Recanalization rates decrease with increasing thrombectomy attempts. *AJNR* 31:935-939, 2010.
- 4) Lutsep HL, Hill MD: Effects of sex on mechanical thrombectomy outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21:240-242, 2012
- 5) Nahab F, Walker GA, Dion JE, et al: Safety of periprocedural heparin in acute ischemic stroke endovascular therapy: The Multi MERCI Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* Jun 1 [Epub ahead of print] 2011.
- 6) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針. 脳卒中 27:327-354, 2005.
- 7) 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, 他: MERCI リトリーバーを用いた急性脳動脈再開通療法 - 我が国における初期周術期成績 -. *JNET* 5:23-31, 2011.
- 8) Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, et al: Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke* 41:2775-2781, 2010.
- 9) Smith WS: Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR* 27:1177-1182, 2006.
- 10) 鶴田和太郎, 松丸祐司, 早川幹人, 他: Loop-extraction technique を用いた血栓回収テクニック. *JNET* 4:171-177, 2010.

要 旨

【目的】 MERCI リトリーバー (MERCİ) を用いた血栓回収術後にくも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage ; SAH) を生じた症例を経験したため, MERCI を用いた血管内治療における SAH に関連する要因を明らかにする。**【方法】** 2009 年 4 月より 2012 年 2 月の間に, 発症 8 時間以内に頭蓋内血管にデバイスを展開し血管内治療を行った急性期頭蓋内主幹動脈閉塞例を対象とし, MERCI 使用と SAH を含む頭蓋内出血 (intracranial hemorrhage ; ICH) の関連, および MERCI 使用例では SAH と関連する要因について, 後方視的に検討した。**【結果】** 対象は 23 例 (男性 19 例, 平均年齢 67.3 歳) で, MERCI は 12 例 (52.2%) に使用された。MERCİ 使用群 (12 例) と非使用群 (11 例) の比較では, 両群とも症候性 ICH は認めず, SAH に限ると MERCI 使用群 5 例 (41.7%), 非使用群 1 例 (9.1%) と MERCI 使用群で高率であった。MERCİ 使用群では SAH 発症例 (5 例) の MERCI の総病変通過回数は平均 3.6 回と SAH 非発症例 (7 例) の平均 1.6 回に比して有意 ($p=0.038$) に多かった。**【結論】** MERCI における SAH 発症は総病変通過回数との関連が示唆された。本検討では症候性 ICH は認めず, MERCI による血管内治療は比較的安全であったが, 総病変通過回数の上限は本デバイスの既定の 6 回ではなく, 2 ないし 3 回に留めることを考慮すべきであろう。