

1) 論文種別

原著

2) 論文タイトル

急性期頭蓋内内頸動脈閉塞症に対する機械的血栓回収療法：中大脳動脈閉塞症との比較による検討

3) 全員の著者名

田之上 俊介 1, 大石 英則 1,2, 寺西 功輔 2, 野中 宣秀 3, 山本宗孝 2

4) 著者全員の所属施設・部署

1 順天堂大学医学部 脳神経血管内治療学講座, 2 同 脳神経外科, 3 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経外科

5) 連絡著者の氏名・連絡先

田之上 俊介

順天堂大学医学部 脳神経血管内治療学講座

〒 113-8421 東京都 文京区本郷 2-1-1

03-3813-3111

shun.tano77@gmail.com

6) キーワード

mechanical thrombectomy, internal carotid artery occlusion, stroke

7) 宣言

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 (Abstract)

目的

頭蓋内内頸動脈閉塞に対する機械的血栓回収療法について、中大脳動脈閉塞と比較し、その病態把握と今後の課題について検討した。

方法

2014～15年に頭蓋内内頸動脈閉塞(14例)と中大脳動脈閉塞(14例)に対し Penumbra system, TrevoProVue, Solitaire FR を用いて行った機械的血栓回収療法 28例を後方視的に検討した。主要評価項目は30日後ないし退院時の modified Rankin scale (mRS) とした。

結果

発症から来院までの時間や画像所見に有意差はないが、来院時 NIHSS は頭蓋内内頸動脈閉塞群の方が高かった。(21 vs 16, $p = 0.028$) 良好な再開通率は各群 78% だったが、良好な転帰はそれぞれ 14.3%、42.9%、死亡率 29%、7.1% で、頭蓋内内頸動脈閉塞群の方が転帰不良だった。(p = 0.04)

結論

頭蓋内内頸動脈閉塞は機械的血栓回収療法により良好な再開通が得られても機能予後は不良だった。中大脳動脈閉塞よりも急速な神

経脱落症候の進行が示唆され、さらに早くて良好な再開通が望まれる。

緒言

発症から 6 時間以内の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法が患者転帰を改善するという **randomised controlled trial (RCT)**¹⁻³⁾ が報告された。これにより、機械的血栓回収療法がますます盛んに行われているが、先の **RCT** の症例の約 70% が中大脳動脈閉塞で内頸動脈閉塞は 25~30% にとどまる。従来から内頸動脈閉塞、特に頭蓋内内頸動脈閉塞による急性期脳梗塞は患者転帰が非常に悪く^{4,5)}、機械的血栓回収療法を行うようになった現在でも転帰不良例は多い印象がある⁶⁾。

そこで中大脳動脈閉塞に対する機械的血栓回収療法の転帰と比較することで頭蓋内内頸動脈閉塞の病態を把握し今後の課題について検討することとした。

対象と方法

2014 年 6 月から 2015 年 5 月までの 1 年間に当院及び関連施設において機械的血栓回収療法を施行した頭蓋内内頸動脈閉塞ないし中大脳動脈閉塞による急性期脳梗塞のうち、**ASPECTS** 5 点以下、複数病変 (**tandem occlusion**) を有する症例を除外した 28 例 を対象とした。

我々の治療プロトコールでは、頭部 **MRI** により主幹動脈閉塞を確認した後、発症から 4.5 時間以内であれば速やかに血管内治療へ移行した。また、発症から 4.5 時間を超過していても 8 時間以内、**Diffusion-Perfusion mismatch** が存在、かつ **DWI-ASPECTS** 6 点以上の場合

には血管内治療を行った。DWI-ASPECTS の評価は 2 名（内 1 名は脳卒中専門医）以上で行い、淡い high intensity signal など評価が分かれるような病変については脳卒中専門医の評価を優先した。MRI を撮影できない場合には、CT にて評価・診断した。rt-PA 静注療法は禁忌項目に該当しなければ来院後速やかに行ったが、それによる機械的血栓回収療法の遅れがないよう特に効果判定時間は設定しなかった。

手技は全例局所麻酔下に行った。原則、大腿動脈経由に 9 Fr バルーン付きガイディングカテーテルを病変側の総頸動脈または内頸動脈に留置後、Penumbra system (Penumbra, Oakland, CA, USA), ないし、TrepoProVue (Stryker, Fremont, CA, USA) や Solitaire FR (ev3, Irvine, CA, USA) のいずれかを用いた。Penumbra system は、Penumbra 5 MAX ACE / 3 MAX カテーテルを用いて、direct aspiration technique (ADAPT technique⁷⁾) による吸引を行った。Stent-Retriever を用いる場合にはガイディングカテーテルのバルーンを inflation させた状態でステントを展開し吸引しながら血栓を回収した。デバイスの選択は術者が判断し、良好な再開通が得られない場合には適宜デバイスの変更も行った。rt-PA 静注療法を行っていない場合のみ全身へパリン化を行い、術中は活性化凝固時間をコントロール値の 2 倍以上に延長維持した。

主要評価項目は 30 日後ないし退院時の mRS (modified Rankin scale)⁸⁾ とした。良好な転帰は mRS 0-2 とし、良好な再開通は TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) scale⁹⁾ 2b 以上とした。

統計解析

頭蓋内内頸動脈閉塞群・中大脳動脈閉塞群の2群間の比較には Mann-Whitney U 検定、群間の比率の比較には Fisher の正確検定を行い、p 値 5% 未満を統計学的有意差ありとした。

結果

頭蓋内内頸動脈閉塞群および中大脳動脈閉塞群はそれぞれ 14 例あり、その詳細を table 1 に示す。頭蓋内内頸動脈閉塞群 14 例のうち、12 例 (85.7%) が内頸動脈先端部閉塞だった。患者の平均年齢には有意差は認めなかったが、男性の割合が頭蓋内内頸動脈閉塞群の方で高かった ($p = 0.006$)。また、来院時の DWI-ASPECTS はともに 8 点で有意差はないが、NIHSS は頭蓋内内頸動脈閉塞群 21 点で中大脳動脈閉塞群 16 点より中央値で 5 点高かった ($p = 0.028$)。rt-PA 静注療法は頭蓋内内頸動脈閉塞群 11 例 (78.5%)、中大脳動脈閉塞群 9 例 (64.3%) に行った。側副血行路は、頭蓋内内頸動脈閉塞群のうち内頸動脈先端部閉塞の中の 4 例、中大脳動脈閉塞群の 1 例で評価できていないが、評価し得た内頸動脈先端部閉塞 8 例のうち 3 例 (37.5%) は後大脳動脈側頭葉枝からわずかな leptomeningeal anastomosis を認めた。その他の頭蓋内内頸動脈閉塞群のうち、1 例は前交通動脈を介した cross flow、もう 1 例は後交通動脈を介した cross flow により循環遅延は認めるものの中大脳動脈が末梢まで描出されていた。一方、中大脳動脈閉塞群では 13 例のうち 12 例 (92.3%) で前大脳動脈ないし後大脳動脈から中大脳動脈領域への leptomeningeal

anastomosis を認め、1 例 (7.7%) は M3 まで、3 例 (23.1%) は M2 までが描出される程の側副血行路が発達していた。

機械的血栓回収療法を終了するまでの時間経過を Table 2 に示す。頭蓋内内頸動脈閉塞群および中大脳動脈閉塞群の発症から来院までの時間は、それぞれ 50 分、55 分。発症から再開通までの時間は、それぞれ 293.5 分、290.5 分といずれも有意差を認めなかった。rt-PA 静注療法を行えた場合の発症から静注開始までの時間はそれぞれ 135 分、115 分であった ($p = 0.68$)。その他の時間経過に統計学的有意差はない。

退院時ないし 1 ヶ月後の mRS は頭蓋内内頸動脈閉塞群 4.4、中大脳動脈群 3.1 で頭蓋内内頸動脈閉塞群の方が転帰不良だった ($p = 0.04$)。良好な転帰はそれぞれ 14.3%、42.9%、死亡率はそれぞれ 29%、7.1% だった。また、良好な再開通はともに 78.6% で得られ、どちらも 1 例 (7.1%) の症候性頭蓋内出血を来した。(Table 3) 使用デバイスによる比較では、Penumbra system を頭蓋内内頸動脈閉塞群 10 例 (71.4%)、中大脳動脈閉塞群 8 例 (57.1%) で第一選択とし、Penumbra system だけの単独成功率はそれぞれ 3 例 (30%)、2 例 (33.3%)、手技時間は 62 分、50.5 分だった。一方、Stent-Retriever を頭蓋内内頸動脈閉塞群 4 例 (28.6%)、中大脳動脈閉塞群 6 例 (42.9%) で第一選択とし、単独成功率はそれぞれ 2 例 (50%)、2 例 (33.3%)、手技時間は 80 分、64 分だった。いずれも統計学的有意差は生じていない。

考察

脳梗塞を呈した頭蓋内内頸動脈閉塞の最大の予後良好因子は再開通とされている¹⁰⁾。従来の報告では **rt-PA** 静注療法単独では再開通率 **4.4-12.5%**^{11,12)} に留まり、中大脳動脈閉塞症例における同再開通率 **51.7%**¹³⁾ と比べても低かった。そこで、再開通率を高めるために血栓溶解薬の動注療法^{5,11,14)} や外科的血栓除去¹⁵⁾ などがこれまで行われてきたが、これらが内頸動脈閉塞、特に内頸動脈先端部閉塞の予後を著明に改善したという報告はなかった。今回の検討では、再開通率 **78.5%** とこれまでの血栓溶解薬動注療法での再開通率 **62-63%**^{14,16)} に比し良好な結果は得られたが、良好な転帰 **14.3%**、死亡率 **29%** であり **rt-PA** 静注療法や血栓溶解薬動注療法での従来の報告^{11,14)} (良好な転帰 **16.6-19.2%**、死亡率 **30.8-41.7%**) と大きく変わらなかった。中大脳動脈閉塞群と発症からの時間経過や良好な再開通率が同様であるにも関わらず機能予後が不良だったということも踏まえると、良好な再開通だけでは良好な予後を得るためには不十分であると言える。また、来院時すでに神経脱落症候 (NIHSS) が重篤であるということは、頭蓋内内頸動脈閉塞は中大脳動脈閉塞に比し発症後急速に不可逆的な神経脱落症候が進行していることが考えられた。

前大脳動脈や後大脳動脈から **leptomeningeal anastomosis** を介し中大脳動脈領域まで及ぶ側副血行路の存在も予後良好因子の一つとされている¹⁷⁻¹⁹⁾。今回、評価し得た頭蓋内内頸動脈閉塞群のうち内頸動脈先端部閉塞では、皮質枝がわずかに見られる程度の **leptomeningeal anastomosis** の描出を **37.5%** に認めるのみで側副血行路の発達は不良だった。一方、中大脳動脈閉塞群ではそのほとんどに **leptomeningeal**

anastomosis の描出を認め、約 30% はM2/3 領域まで発達していた。血管内治療による再開通療法後、側副血行路が発達していない群の方が脳梗塞範囲が拡大しやすいとされる¹⁷⁾。したがって、この

leptomeningeal anastomosis の発達の違いが内頸動脈閉塞における急速な神経脱落症候の進行と機能予後不良の要因の一つであると考えられる。また、内頸動脈先端部閉塞時には前脈絡叢動脈やレンズ核線条体動脈なども閉塞するため、基底核や内包などの梗塞により重度の神経脱落症候が生じる。このことも上記要因の一つであると考えられる。

欧米のガイドライン²⁰⁾では、来院から画像診断まで 25 分以内、穿刺まで 120 分以内、穿刺から再開通まで 90 分以内を推奨しているが、我々の検討においてはそれぞれ 33 分、143 分、64 分だった。今回の検討は、機械的血栓回収療法を行った各施設の経験がまだ少ない時期であり、各種デバイスの導入初期だったことも考慮すると妥当な治療成績であると考えられる。しかしながら、急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の有効性を示した RCT の一つである EXTEND-IA²⁾では、それぞれ 20 分、113 分、43 分であり、来院後から再開通までの時間に今回の検討と約 50 分の時間差が生じている。一般に、再開通までに要する時間が 30 分遅れると早期頭蓋内出血や死亡率の上昇と転帰不良になるとされ^{21,22)}、特に内頸動脈閉塞においては上述の通り神経脱落症候の進行が早い可能性があるので更なる時間短縮が望まれる。今回の検討では手技時間が 60 分前後、第一選択としたデバイス単独での成功率は約 50% だったが、良好な治療成績を来した報告では、手技時間 33-43 分、Penumrba

system や Stent-Retriever 単独での成功率は 78-82% であり^{2,3,7)}、まだまだ技術的な改善の余地がある。また、来院から穿刺までの時間短縮も必要だが、これは病院の規模・設備・動線・人員などにより最適な診療システムは異なるので、実態に即したシステムを構築する必要がある。

今回の検討は症例数が少なく、今後更に症例を重ねた検討が必要となる。また機能予後の評価時期が発症 30 日で他の報告に比し早く、機能予後の判断には長期的追跡が必要である。しかしながら、発症 30 日の時点ですでに頭蓋内内頸動脈閉塞の死亡率および重症率は著明に高く、これ以降の機能予後の大幅な改善は考えにくい。少なくとも短期的には頭蓋内内頸動脈閉塞の機能予後は機械的血栓回収療法を行っても不良であると言える。

したがって、頭蓋内内頸動脈閉塞の予後改善には良好な再開通は必須ではあるが、中大脳動脈閉塞よりもできるだけ早期に再開通することも重要である。

結語

頭蓋内内頸動脈閉塞に起因する急性期脳梗塞は、機械的血栓回収療法を行い良好な再開通が得られても機能予後は不良だった。中大脳閉塞と比較すると急速に神経脱落症候が進行することが示唆され、機能予後改善のためにはさらに早くて良好な再開通が望まれる。

【利益相反開示】

筆頭および共同著者は日本脳神経外科学会への利益相反自己申告を完了しています。本論文に関して筆頭著者に本開示すべき利益相反はありません。共著者 A が開示すべき利益相反は、会議の出席（発表）に対する日本ストライカー・日本メドトロニックからの一企業あたり年間 100 万円以上の支払、寄付講座の代表者として日本ストライカーからの年間 200 万円以上の支払、寄付講座に対する日本メドトロニックからの奨学寄付金年間 200 万円以上の支払です。その他の共著者には利益相反はありません。

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. 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.
3. 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.
4. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, et al. Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion: a systematic review of clinical outcomes. *Stroke.* 2012;43:2362-2368.
5. Fischer U, Mono ML, Schroth G, et al. Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *European journal of neurology.* 2013;20:1017-1024, e1087.
6. Yoshimura S, Egashira Y, Sakai N, Kuwayama N. Retrospective nationwide survey of acute stroke due to large vessel occlusion in Japan: a review of 1,963 patients and the impact of endovascular treatment. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:219-226.
7. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2014;6:260-264.

8. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.
9. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44:2650-2663.
10. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967-973.
11. Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:1977-1986.
12. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41:2254-2258.
13. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*. 2010;41:461-465.
14. Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP, et al. Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74:739-742.
15. Inoue T, Tamura A, Tsutsumi K, Saito I, Saito N. Surgical embolectomy for internal carotid artery terminus occlusion. *Neurosurg Rev*. 2015;38:661-669.

16. Jovin TG, Gupta R, Uchino K, et al. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. *Stroke*. 2005;36:2426-2430.
17. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1789-1797.
18. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCİ) and Multi MERCİ Trials. *Stroke*. 2009;40:3777-3783.
19. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:693-699.
20. Sacks D, Black CM, Cognard C, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intraarterial Catheter-directed Treatment of Acute Ischemic Stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:E0.

21. 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.
22. 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.

図表の説明

Table 1. 入院時の患者背景

来院時 **ASPECTS score** に有意差は見られないにも関わらず、**NIHSS score** ではすでに有意差が見られている。

ICO : Internal carotid artery occlusion, **MCO** : Middle cerebral artery occlusion

IQR : Interquartile range

Table 2. 治療経過

発症から来院までの時間及び再開通までの時間に有意差はない。

Table 3. 転帰

再開通率は両群に有意差は認めないが、30日後の転帰は内頸動脈閉塞群の方が不良で死亡率も高い。

Table 1. 入院時の患者背景

Variable	ICO (N=14)	MCO (N=14)	p value
Age (yr) - Median (IQR*)	72.5 (67 - 81.5)	76 (72 - 83)	0.46
Male sex - n (%)	12 (85.7)	4 (28.5)	0.006
NIHSS score - Median (IQR*)	21 (14 - 22)	16 (10 - 18)	0.028
ASPECTS score - Median (IQR*)	8 (6 - 8)	8 (7 - 10)	0.28
Location of stroke in left hemisphere - n (%)	7 (50)	3 (21.4)	0.24
Treatment with IV alteplase - n (%)	11 (78.5)	9 (64.3)	0.68

ICO : Internal carotid artery occlusion, MCO : Middle cerebral artery occlusion

IQR : Interquartile range

Table 2. 治療経過

	ICO (N=14)	MCO (N=14)	p value
Onset to Door	50 (29 - 75)	55 (16 - 90)	0.93
Door to Picture	33 (24 - 52)	42 (31 - 59)	0.49
Picture to Needle	105 (70 - 146)	95 (60 - 120)	0.60
Needle to Reperfusion	64 (55 - 100)	53 (50 - 90)	0.43
Door to Needle	143 (122 - 167)	143 (106 - 181)	0.78
Door to Reperfusion	231 (191 - 269)	214 (181 - 236)	0.51
Onset to IV alteplase*	135 (124 - 185)	115 (83 - 163)	0.68
Onset to Reperfusion	294 (208 - 342)	291 (238 - 366)	0.57

*IV alteplase は ICO 11 例 , MCO 9 例で使用

Table 3. 転帰

Outcome parameter	ICO (N=14)	MCO (N=14)	p value
TICI (n (%))			1
0 - 2a	3 (21.4)	3 (21.4)	
2b - 3	11 (78.6)	11 (78.6)	
modified Rankin scale at 30days			
median (Interquartile range)	4.4 (4 - 5.8)	3.1 (2 - 4)	0.04
mRS of 0 - 2 (n (%))	2 (14.3)	6 (42.9)	
death (n (%))	5 (29)	1 (7.1)	
symptomatic ICH (n (%))	1 (7.1)	1 (7.1)	