

原著 Original Article

タイトル

機械的血栓回収療法を行った院内発症急性脳主幹動脈閉塞症の特徴と治療成績

著者

松原功明¹, 平松亮¹, 矢木亮吉¹, 大西宏之^{1,2}, 宮地茂^{1,3}, 二村元¹, 辻優一郎¹,
朴陽太¹, 川端信司¹, 黒岩敏彦¹

著者所属

¹大阪医科大学 脳神経外科・脳血管内治療科

²大西脳神経外科病院 脳神経外科

³愛知医科大学 脳血管内治療センター

連絡著者 連絡先

松原功明

大阪医科大学 脳神経外科・脳血管内治療科

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7

TEL: 072-683-1221, FAX: 072-681-1674, E-mail: neu147@osaka-med.ac.jp

Key words

in-hospital stroke; ischemic stroke; large vessel occlusion; mechanical
thrombectomy

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「JNET」に投稿するにあたり、筆頭演者、
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

機械的血栓回収療法を行った院内発症脳主幹動脈閉塞症（LVO）について調査した。

方法

2016年1月-2018年7月に血栓回収療法を行った院内発症LVO10例（平均年齢78.6歳）を後方視的に検討した。時間経過や血栓回収療法の成績を市中発症13例（平均年齢78.3歳）と比較した。

結果

院内発症LVOの最終健在確認から発見までの時間は中央値60分であり、市中発症LVOの最終健在確認から病院到着までの時間（中央値225分）より短かった。発見から脳血管内治療チームへのコンサルトまでの時間は中央値50分だった。院内発症LVOの発見から穿刺までの時間は中央値130分で、市中発症の到着から穿刺までの時間は中央値150分と差がなかった。TICI 2B-3達成率は、院内70%・市中発症85%だった。退院時mRS 0-2は院内30%・市中23%、退院時mRS 5-6は院内40%・市中15%だった。

結語

院内発症LVOの最終健在確認から発見/再開通までの時間は、市中発症LVOの最終健在確認から到着/再開通までの時間より短いにも関わらず、予後良好例は両群で同等で予後不良例は院内発症で多く、予後には基礎疾患が影響していた。

本文

緒言

急性脳主幹動脈閉塞 (large vessel occlusion: LVO) による虚血性脳卒中に対し血栓回収療法の有効性が示され¹⁾、積極的に行われるようになった。急性 LVO は市中発症で救急搬送される症例が多いが、医療機関に入院中に発症する院内発症例も存在する。急性 LVO に対する血栓回収療法では再開通までの時間短縮が求められており²⁾、迅速な対応が必要である。しかし、院内発症 LVO は救急搬送例に比べ不慣れなスタッフが対応することが多く、診断・検査・治療いずれの段階においても順調に進まないことがある。今回、当施設で急性期血栓回収療法を行った院内発症急性 LVO について後方視的に調査した。また院内発症 LVO と市中発症 LVO の結果と比較検討した。

対象と方法

2016年1月-2018年7月の2年7ヵ月間にA大学附属病院(約880床の二次救急医療機関)において、急性期機械的血栓回収療法を行ったLVO 34例のうち、院内発症LVO 10例(平均78.6歳、男性6例・女性4例、最年少65歳-最年長92歳)について後方視的に調査した。同期間に救急搬送された市中発症LVO 13例(平均78.3歳、男性8例・女性5例、最年少45才-最年長87歳)と比較検討した。他院からの転院搬送8例(市中発症の転送4例、他院の院内発症の転送4例)、発症24時間以上経過していた1例、血栓回収療法後の術後再閉塞1例、脳動脈瘤コイル塞栓術中に発生した1例の合計11例は除外した。

調査項目は、院内発症LVOでは、入院診療科と入院の原因となった疾患及び併存疾患、手術や検査等の関与する要因、脳血管内治療チームへの連絡までの経緯を調べた。血栓回収療法に関わる時間経過については、最終健在確認時間、発見時間(市中発症例では到着時間)、動脈穿刺の時間、再開通の時間から、それぞれの所要時間を調べた。症例によっては一部正確な時間が分からない項目があったため、得られるデータの範囲で解析した。また、急性期血栓回収療法に関する情報と成績についても調査した。閉塞血管、病因、

NIHSS、ASPECTS、血栓回収デバイス、TICI 2B-3 達成率、合併症、退院時 mRS を調べた。結果は中央値(四分位範囲)で表した。統計解析は Mann-Whitney の U 検定とカイ 2 乗検定を用いた。統計ソフトは Statcel Ver2.0 (OMS Ltd., Tokyo, Japan)を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

機械的血栓回収療法を行った院内発症急性 LVO 10 例の結果を Table 1 に示す。

入院診療科及び入院時疾患と院内発症 LVO の要因

入院診療科は循環器内科が最も多く 6 例(60%)であった。入院病名の内訳は、心不全 3 例・急性心筋梗塞 1 例・たこつぼ型心筋症 1 例・徐脈性心房細動に対するペースメーカー留置後 1 例(ペースメーカー留置手術のためエドキサバンを中止していた)であった。その他の入院診療科は、泌尿器科、消化器内科、耳鼻咽喉科、血液内科が各 1 例であった。泌尿器科の 1 例は膀胱癌で入院中であった。心房細動の既往があり、経尿道的膀胱腫瘍切除術後でエドキサバンを中止していた。消化器内科の 1 例は胆管炎で入院中であった。虚血性心疾患の既往があり、内視鏡的逆行性胆管膵管造影後でアスピリンを中止していた。耳鼻咽喉科の 1 例は、上顎癌に対する動注化学療法中に発生した医原性の塞栓症であった。血液内科の 1 例は、白血病による播種性血管内凝固症候群に起因する血栓症であった。

LVO の発症機序は、心原性塞栓症が 8 例(80%)、医原性塞栓症が 1 例(10%)、その他の血栓症が 1 例(10%)であった。基礎疾患として心疾患を伴った患者は 7 例(80%)、悪性腫瘍は 4 例(40%)であった。侵襲的処置(外科手術 2 件、ERCP 1 件)のために抗凝固薬または抗血小板剤を中止していたケースが 3 例あった。

t-PA 使用は 2 例(20%)で、発見から t-PA 投与開始までの時間は 110 分と 255 分であった。なお、市中発症では 13 例中 3 例

(23%)で t-PA 投与を行った。t-PA を使用しなかった院内発症 8 例の理由は、手術後または侵襲的処置後が 4 例、発症時刻不明が 1 例、血小板低値が 1 例、血管撮影室内での発症であったため直ちに血栓回収療法を行ったものが 1 例であり、t-PA の適応があったが t-PA の準備や投与に時間を要するため血栓回収療法を優先したものが 1 例であった。発症時間不明な症例は起床時に発見されたものであり、最終健在確認が午前 0 時 20 分に看護師による夜間巡視で、発見が午前 8 時の朝の巡視であった (Case 9)。

発見から脳血管内治療チームへの連絡までの経緯

全例でまず各入院診療科の担当医による初期対応が行われ、その後に脳血管内治療チームに診察依頼があった。すべて CT または MRI の画像検査施行後に連絡があった。発見から脳血管内治療チームへのコンサルトまでの時間は中央値 50 分(四分位範囲 85)であった。意識障害で発症した脳底動脈閉塞の 1 例のみ脳卒中の診断がつかず診察依頼が遅れた。この症例は心筋梗塞で循環器内科入院中の患者でペースメーカーが留置されており MRI が施行できなかった。CT のみでは診断が難しく、脳血管内治療チームへのコンサルトまで 120 分を要した。発見から大腿動脈穿刺までの時間は 230 分、穿刺から再開通までの時間は 25 分だったが最終的に死亡の転帰となった (Case 4)。

発見、治療、再開通までの時間経過

時間経過の結果は中央値(四分位範囲)で示す。院内発症の最終健在確認/発症から発見までの時間は中央値 60 分 (40)であり、市中発症の最終健在確認/発症から病院到着までの時間 225 分(327.5)と比べると有意に短かった($p=0.040$)。院内発症と市中発症の時間経過を比較すると、発見または到着から動脈穿刺までの時間は、院内 130 分 (65) vs 市中 150 分 (82.5) ($p=0.838$)、穿刺から再開通までの時間は院内 35 分(25) vs 市中 80 分 (46.25) ($p=0.037$)、最終健在確認から再開通までの時間は、院内 240 分

(75) vs 市中 495 分 (350)であった ($p=0.059$)。発見/到着から再開通までの時間は院内 180 分(95) vs 市中 255 分 (115) ($p=0.289$)であった。

機械的血栓回収療法の成績

院内発症の血栓回収療法のデータを示す。閉塞血管部位は内頸動脈が 3 例, 中大脳動脈が 5 例, 脳底動脈と後大脳動脈が 1 例ずつであった。血栓回収に用いたデバイスは、ステントリトリーバーが 5 例、Penumbra system が 4 例、その他 1 例であった。TICI 2B-3 の再開通が得られたのは 7 例 (70%)であった。穿刺から再開通までの時間は中央値 35 分であった。院内での発症という特殊な状況を考慮し、ASPECTS 4 と低い症例にも治療が行われていた (Case7)。合併症は、1 例で症候性のくも膜下出血があり(10%)、無症候性の脳内出血とくも膜下出血が 1 例ずつあった。他に手技に関連した合併症はみとめなかった。退院時の mRS は、mRS 0-2 が 3 例 (30%)、mRS3-4 が 3 例 (30%)、mRS 5-6 が 4 例 (40%)であった。mRS 5-6 となった理由は、起床時に見つかり発見が遅れた症例 1 例、意識障害で発症し診断が遅れた脳底動脈閉塞 1 例, 原疾患の悪化 (心不全の悪化 1 例、白血病の進行 1 例)であった。

院内発症 LVO の結果を市中発症と比較した (院内発症 vs 市中発症)(Table 2)。NIHSS は中央値 16 (7) vs 15 (4.5) ($p=0.733$) で、ASPECTS は中央値 8 (1.5) vs 7.0 (2.0) ($p=0.337$)、TICI 2B-3 達成率は 70.0% vs 84.6% ($p=0.37$)、合併症率は 10.0% vs 7.7% ($p=0.69$)、退院時 mRS 0-2 の割合は 30.0% vs 23.1% ($p=0.54$)、mRS 5-6 では 40.0% vs 15.4% ($p=0.20$) であった (Fig.1)。

考察

院内発症 LVO の原因

院内発症 LVO の機序は心原性塞栓症がほとんどであり、入院診療

科は循環器内科が最も多かった。一般的に心原性脳塞栓は急性期 LVO の原因の大部分を占めており、血栓回収療法の対象となる患者が多い。したがって、その原因となる心房細動・心不全・心筋梗塞を有する患者が入院している循環器内科において院内発症 LVO が多かったのは想定どおりの結果であった。LVO 以外も含めた院内発症脳梗塞の背景因子を調べたこれまでのレジストリやレビューでも心疾患が最も多かった。それ以外の基礎疾患として、悪性腫瘍や血液疾患が挙げられている。また、LVO に関連する因子として、手術後、抗凝固剤や抗血小板剤の中断、血圧低下による低灌流、医原性の血栓塞栓症が挙げられている³⁻⁶⁾。本シリーズでもほぼ同様の結果であり、単一の要因だけではなく、様々なこれらの要因が組み合わさって引き起こされていた。

院内発症 LVO と治療の時間経過

本シリーズでは、院内発症の最終健在確認から発見までと、市中発症の最終健在確認から病院到着までの時間を比較すると、前者の方が短かった。睡眠中の発症例を除けば院内発症では早期に発見されやすい。また発見された時点から介入が開始となるため、初期対応までの時間は短くなる。この差によって、最終健在確認から再開通までの時間も院内発症 LVO で短かった。

院内発症と市中発症で、発見または到着から動脈穿刺までの時間経過に差がなかった。両群で差がなかった理由は市中発症 LVO で到着から穿刺までの時間が長かったことが挙げられる。経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第 3 版 2018 年 3 月では、来院から動脈穿刺までの時間の合理的な目標が 75 分以内、理想的な時間が 60 分以内とされている⁷⁾。市中発症で到着から穿刺まで 150 分という時間は当施設での救急対応の遅れが示された。当院では急性期脳卒中に対する診療体制の整備が進んでおらず、市中発症 LVO に対する診療体制の課題が浮き彫りとなった。したがって、院内発症で発見から穿刺まで 130 分という時間経過は満足できるものではないと考える。これまでの報告では、院内発症脳梗塞は市中発症脳梗塞より検査や治療までの時間が長くかかるとされており、LVO

でも同様である。その主な原因は、脳卒中診療に不慣れな医療スタッフが初期対応することである。脳卒中の知識不足や緊急性への認識が低いことから、診断が遅れたり、CT/MRI 検査の施行が遅れたり、脳卒中治療チームへの連絡が遅れたりする。病棟から CT/MRI/血管造影室までの距離が救急部門に比べて離れていること、特に夜間に対応できる人員が少ないことがあり、搬送に時間がかかることも原因に挙げられている^{3,4,6,8,9)}。院内発症用 stroke alert program を作成することで院内発症虚血性脳卒中の認知や評価までの時間が短縮したという報告や^{10,11)}、早く脳卒中専門医に相談したほうが予後はよかったという報告がある¹²⁾。本研究では、脳血管内治療チームへのコンサルトまでの時間は中央値 50 分(四分位範囲 85)であった。この時間を短縮すれば動脈穿刺までの時間を短縮できると考えられ、そのためには院内発症脳卒中に対するプロトコル作成や院内連携システムの構築が必要であり今後の課題である。特に院内発症 LVO に対する対策として循環器内科との連携は重要である。

院内発症 LVO に対する機械的血栓回収療法

院内発症 LVO では、入院の契機となった疾患または手術や侵襲的処置により t-PA 療法が適用できない症例が多く、血栓回収療法の役割は大きい^{13,14)}。本シリーズでの院内発症 LVO に対する機械的血栓回収療法の手技や周術期の治療結果は市中発症と差がなく、院内発症 LVO においても血栓回収療法は有効な治療法である。今回、穿刺から再開通までの時間が院内発症 LVO で有意に短く、有意差はなかったが発見/到着から再開通までの時間も院内発症 LVO で短かった。この違いは、市中発症 LVO で、穿刺から再開通まで中央値 80 分を要していることが原因と考えられた。市中発症 LVO には、穿刺から再開通まで 2 時間以上の長時間を要した症例が複数含まれている等、症例数の少なさと症例間のばらつきによる影響と考えられた。

院内発症 LVO と市中発症とで、退院時 mRS 0-2 は差がなかったが、退院時 mRS 5-6 は院内発症 LVO のほうが多かった。血栓回収

療法を行った院内発症 LVO は、市中発症と比べて死亡が多く自宅退院も少なかったとの過去の報告があり、入院の契機となった基礎疾患の影響が大きいと考えられている^{13,14)}。本シリーズでも、院内発症 LVO は、最終健在確認から発見までの時間は市中発症の最終健在確認から病院到着までの時間と比べ有意に短く、介入から再開通までの時間も短かったにも関わらず、予後良好が同程度で予後不良が多かった。これまでの報告と同様に、この結果は予後に関連する基礎疾患を有する患者が多かったことが理由と考えられた。

研究の限界

本シリーズの問題点として、血栓回収療法を施行した院内発症 LVO のみを後方視的に調査したが、血栓回収療法を行わなかった院内発症 LVO や軽症例を含む院内発症脳卒中全体の把握ができていないことが挙げられる。このような症例は担当診療科または神経内科で対応されていると推測されるが、血栓回収療法の適応となる LVO が潜在的に存在している可能性もある。他には、後方視的な調査であるためデータの信頼性が劣ること、統計的検討を行うには症例数が少ないことが挙げられる。

結語

急性期血栓回収療法を行った院内発症 LVO は循環器内科入院中の発症が多かった。院内発症 LVO の主な基礎疾患は心疾患と悪性腫瘍であった。侵襲的処置に伴う抗血小板剤/抗凝固剤の中断が原因の一つとなっていた。院内発症 LVO の発見から血栓回収療法開始までの経過時間は市中発症の来院から穿刺までの時間と差がなかった。院内発症 LVO の最終健在確認から発見/再開通までの時間は、市中発症 LVO の最終健在確認から到着/再開通までの時間より短いにも関わらず、予後良好例は両群で同等、予後不良例は院内発症 LVO で多かった。その理由として、院内発症 LVO に伴う基礎疾患の影響が考えられた。

利益相反

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

References

- 1) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-1731.
- 2) 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: 1279-1288.
- 3) Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2: 741-746.
- 4) Cumbler E. In-hospital ischemic stroke. *Neurohospitalist* 2015; 5: 173-181.
- 5) Farooq MU, Reeves MJ, Gargano J, et al. In-hospital stroke in a statewide stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 12-20.
- 6) Vera R, Lago A, Fuentes B, et al. In-hospital stroke: a multicenter prospective registry. *Eur J Neurol* 2011; 18: 170-176.
- 7) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会. 経皮経管の脳血栓回収用機器 適正使用指針 第3版 2018. 脳卒中(*Jpn J Stroke*) 2018; 40: 285-309.
- 8) Alberts MJ, Brass LM, Perry A, et al. Evaluation times for patients with in-hospital strokes. *Stroke* 1993; 24: 1817-1822.
- 9) Masjuan J, Simal P, Fuentes B, et al. In-hospital stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2008; 39: 2614-2616.
- 10) Cumbler E, Anderson T, Neumann R, et al. Stroke alert program improves recognition and evaluation time of in-hospital ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 494-496.

- 11) Koge J, Matsumoto S, Nakahara I, et al. Improving treatment times for patients with in-hospital stroke using a standardized protocol. *J Neurol Sci* 2017; 381: 68-73.
- 12) Manawadu D, Choyi J, Kalra L. The impact of early specialist management on outcomes of patients with in-hospital stroke. *PLoS One* 2014; 9(8): e104758.
- 13) Emiru T, Adil MM, Suri MF, et al. Thrombolytic treatment for in-hospital ischemic strokes in United States. *J Vasc Interv Neurol* 2014; 7: 28-34.
- 14) Moradiya Y, Levine SR. Comparison of short-term outcomes of thrombolysis for in-hospital stroke and out-of-hospital stroke in United States. *Stroke* 2013; 44: 1903-1908.

Figure legends

Figure 1

Distribution of scores on the modified Rankin Scale at discharge.

Table 1

Summary of in-hospital acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion and results of mechanical thrombectomy.

Table 2

Results of mechanical thrombectomy in comparison between in-hospital and community-onset ischemic stroke due to large vessel occlusion.

Case	Age	Sex	Department of Admission	Disease for Hospitalization	Intervention/ Examination	Etiology	Occlusion Site	IV t-PA	NIHSS	ASPECTS	LKW to Detection Time (min)	Detection to Puncture Time (min)	Puncture to Recanalization Time (min)	Detection to Recanalization Time (min)	Device	TICI Grade	Complication	mRS at Discharge
1	65	F	Cardiology	Heart failure		Cardio-embolism	R MCA (M1)	(-)	20	8	60	120	20	140	Penumbra	3	Asymptomatic ICH	2
2	85	M	Cardiology	Atrial fibrillation	Pace maker implantation*	Cardio-embolism	R ICA top	(-)	18	10	60	155	35	190	Penumbra	3	(-)	1
3	67	F	Otolaryngology	Maxillary cancer	Arterial infusion chemotherapy	Iatrogenic	R MCA (M2)	(-)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Trevo→ Penumbra	2A	(-)	4
4	78	F	Cardiology	Acute myocardial infarction		Cardio-embolism	BA	(+)	NA	NA	20	230	25	255	Solitaire	3	(-)	6
5	69	M	Cardiology	Heart failure		Cardio-embolism	R ICA	(-)	NA	NA	60	60	30	90	Solitaire	2B	(-)	2
6	91	F	Gastroenterology	Cholangitis	ERCP*	Cardio-embolism	Bil ICA	(+)	NA	8	15	270	45	315	Penumbra	2A	Asymptomatic SAH	5
7	81	M	Cardiology	Heart failure		Cardio-embolism	R MCA (M1)	(-)	11	4	150	100	20	120	Penumbra	3	(-)	6
8	78	M	Urology	Bladder cancer	TuR-Bt*	Cardio-embolism	L MCA (M2)	(-)	7	10	15	130	50	180	Microcatheter	2A	(-)	3
9	80	M	Cardiology	Takotsubo cardiomyopathy (Gingival cancer)		Cardio-embolism	L PCA (P1)	(-)	16	NA	460	100	65	165	Trevo	3	SAH	4
10	92	M	Hematology	DIC due to Leukemia		Thrombo-embolic	R MCA (M1)	(-)	NA	8	60	165	70	235	Trevo	2B	(-)	6

Table. 1 Summary of in-hospital acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion and results of mechanical thrombectomy

DIC: disseminated intravascular coagulation; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Tur-Bt: transurethral resection of bladder tumor; R: right; L: left; Bil: bilateral; MCA: middle cerebral artery; ICA: internal carotid artery; BA: basilar artery; PCA: posterior cerebral artery; IV: intravenous; t-PA: tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NA: not available; ASPECTS: Alberta Stroke Programme Early CT Score; LKW: last known well; TICI: thrombolysis in cerebral infarction; ICH: intracerebral hemorrhage; SAH: subarachnoid hemorrhage; mRS: modified Rankin Scale

*Anticoagulant/antiplatelet agents were discontinued before intervention/examination.

	In-Hospital Ischemic Stroke (n=10)	Community-Onset Ischemic Stroke (n=13)	P value
Age (mean)	78.6	78.3	NS
Male / Female (number)	6 / 4	8 / 5	NS
Occlusion Site	ICA5, MCA3, BA1, PCA1	ICA4, MCA7, BA1, ICA+MCA1	NS
Etiology	Cardio-embolism 80%	Cardio-embolism 63%	NS
NIHSS*	16 (7)	15 (4.5)	NS
ASPECTS*	8.3 (1.6)	7.0 (2.0)	NS
LWK to Detection/Door Time* (min)	60 (40)	225 (327.5)	0.040
Detection/Door to Puncture Time* (min)	130 (65)	150 (82.5)	NS
Puncture to Recanalization Time* (min)	35 (25)	80 (46.25)	0.037
Detection/Door to Recanalization Time* (min)	180 (95)	255 (115)	NS
LWK to Recanalization Time* (min)	240 (75)	495 (350)	NS
TICI Grade 2B-3	70.0%	84.6%	NS
Symptomatic Complication	10.0%	7.7%	NS
mRS 0-2 at Discharge	30.0%	23.1%	NS
mRS 5-6 at Discharge	40.0%	15.4%	NS

Table 2. Results of mechanical thrombectomy in comparison between in-hospital ischemic stroke and community-onset ischemic stroke.

*Data are presented as median (inter-quartile range). NS; not significant

LWK: last well known; mRS: modified Rankin Scale

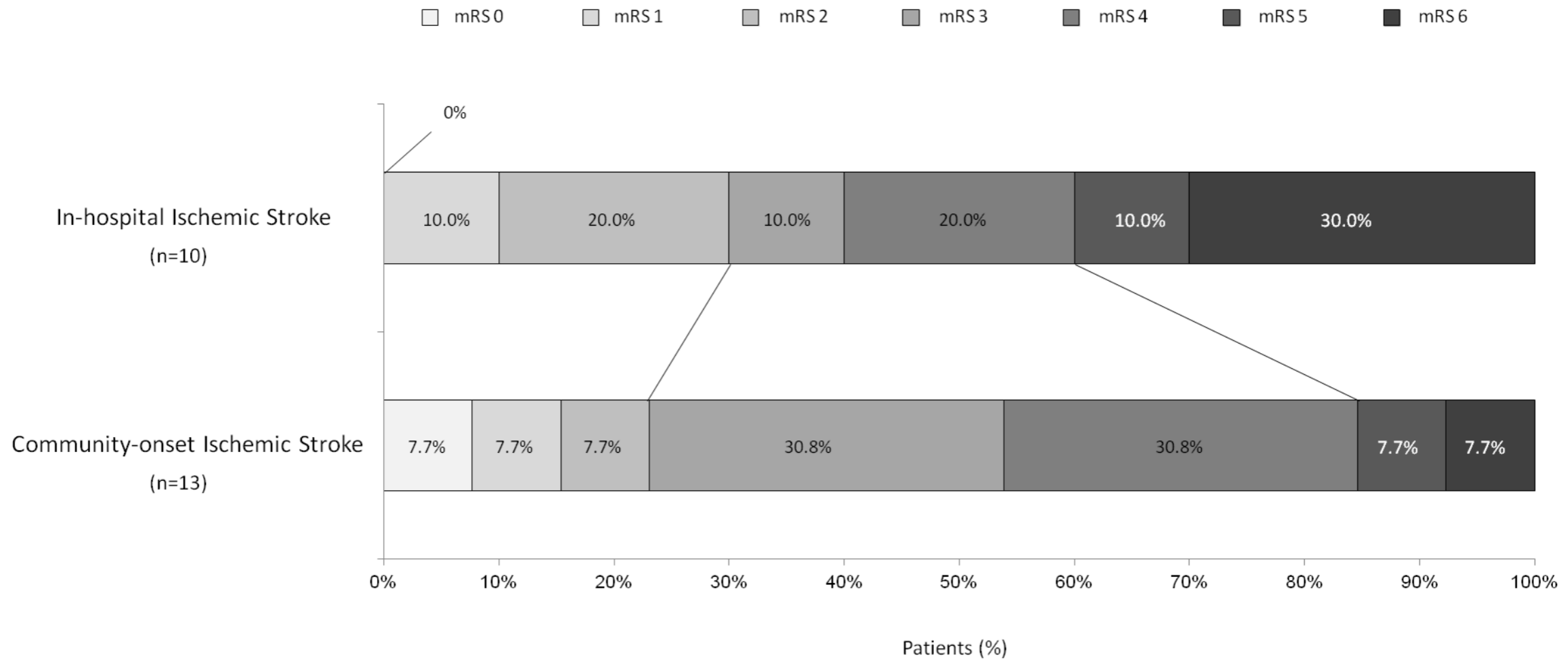


Fig.1