

原著論文

## 血栓回収術中に **rescue treatment** が必要となる可能性を予測する術前因子

石黒 太一<sup>1</sup>、川島 明次<sup>1</sup>、野村 俊介<sup>1</sup>、橋本 和敏<sup>1</sup>、程塚 研一<sup>1</sup>、川俣 貴一<sup>2</sup>

1. 東京女子医科大学八千代医療センター 脳神経外科

2. 東京女子医科大学 脳神経外科

連絡著者

石黒 太一

東京女子医科大学八千代医療センター 脳神経外科

〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96

TEL: 047-450-6000

E mail: taichi-i@umin.ac.jp

Key words: Mechanical thrombectomy, Percutaneous transluminal angioplasty, Pretherapeutic factor, Rescue treatment, Stenting

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いたします。

**【要旨】**

目的: 血栓回収術中に percutaneous transluminal angioplasty や stenting の rescue treatment (RT) が必要となる可能性を予測し得る術前因子の検討を行った。

方法: 過去 5 年間に当院で血栓回収術を行った急性脳主幹動脈閉塞症患者につき、術前の神経所見、基礎疾患、血液検査所見、MRI 所見を後方視的に調査。RT 施行群 23 例、非 RT 施行群 118 例の 2 群間でそれぞれを比較し、RT 群に特徴的な所見を解析。

結果: 以下有意差を認めた 4 項目に関して RT 群 / 非 RT 群での頻度はそれぞれ 1. 心房細動 8.7% / 71.1%、2. 糖尿病 39.1% / 19.5%、3. susceptibility vessel sign (SVS) 17.4% / 66.1%、4. tapered occlusion 所見 47.8% / 11.9% であった。また血漿 BNP 値は 2 群間で有意差を認め、70pg/ml 未満で RT 群の特異度 83.5%であった。

結論: 心房細動や SVS を認めない事、BNP 低値、糖尿病や tapered occlusion 所見の存在は、術中 RT が必要となる可能性を示唆する術前因子であると考えられた。

## 【緒言】

近年 aspiration catheter や stent retriever の台頭により急性脳主幹動脈閉塞症に対する血栓回収術は標準手技となりつつあり、機序の大半を占める心原性塞栓症に対しては必ずしも熟練した治療医が術者でなくとも良好な成績を得られるようになってきている。<sup>1</sup> ただし atherothrombotic brain infarction (ATBI)や脳動脈解離を機序とする急性脳主幹動脈閉塞症に対しては、責任血管の狭窄部位に対して percutaneous transluminal angioplasty (PTA)や stenting といった rescue treatment (RT)が必要となる事が多く、対応可能な治療医の早期介入が求められる。<sup>2,3</sup> 血栓回収術を円滑に行うべく術前の病型鑑別は重要であるが、これを明確に判断する consensus はいまだ得られていないのが現状である。

本研究では、血栓回収術前の限られた時間で得られる診察・検査所見から、術中に RT を要する病型を予測し得る因子を調査すべく、自験例のうち RT を行った群と行わなかった群で術前の各種所見を比較検討した。この結果を考察とともに報告する。

## 【方法】

2014年4月から2019年12月の期間において、初診時に急性脳主幹動脈閉塞症による超急性期脳梗塞と診断し、血栓回収術を施行した患者連続149名を対象とした。血栓回収術中に PTA や stent 留置を行った症例を rescue treatment (RT)群、それ以外(機械的破砕や、aspiration catheter、stent retriever のみ使用した症例)を非 RT 群とした。RT の適応は閉塞血管もしくはその近位部に高度狭窄(頸部頸動脈で NASCET 70%以上、頭蓋内動脈で WASID 70%以上)<sup>4</sup>を認め、遠位血流障害の原因と判断した症例に施行した。血液検査項目の不足や MRI を撮影していないなどで後述の項目が評価不能であった8例を除外した。(Fig.1) RT 群および心原性塞栓を主とする非 RT 群の2群につき、それぞれ血栓回収術前の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、risk factor(心房細動、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、慢性腎臓病、冠動脈疾患、虚血性脳卒中の有無)、血液検査所見(brain natriuretic peptide (BNP), D-dimer, hemoglobin A1c)、MRI 所見

(Alberta Stroke Programme Early CT Score on diffusion weighted imaging (DWI-ASPECTS)<sup>5</sup>, T2\* での susceptibility vessel sign (SVS), Time-of-flight (TOF)MRA での tapered occlusion)を後方視的に調査した。各所見を 2 群間で比較検討し、RT 群に特徴的な因子を解析した。

2 群間の比較は  $\chi^2$  乗検定もしくは Fisher の検定を使用した。連続変数は正規分布するものは平均±標準偏差で示し t 検定を用いて比較、非正規分布のものは中央値[四分位範囲]で示し Wilcoxon 検定を用いて比較した。p 値は 0.05 未満を有意とした。BNP 値に関して receiver operator characteristic (ROC)曲線を作成し、Youden index を用いて cutoff 値、感度、特異度、area under the curve (AUC)を算出した。MRI での SVS および tapered occlusion の有無は、他の臨床情報を blind 化し、本研究に関与しない脳神経外科医 3 名が判定した (Fleiss の  $\kappa$  値=0.699)。統計学的処理は JMP pro ver.14 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

## 【結果】

計 141 例のうち、RT 群は 23 例(16.3%)、非 RT 群は 118 例(83.7%)であった。RT 群のうち 10 例は頸部頸動脈狭窄に対して RT を必要とした。また、13 例は頭蓋内主幹動脈に高度狭窄を認め、RT を必要とした。RT 群のうち 21 例は ATBI と思われたが、2 例は発症時に強い頭痛を伴っていたことと stenting で速やかな血管拡張を得られたことから脳動脈解離の可能性が高いと考えた。

Table 1 に患者背景、術前に知り得た基礎疾患の有病率、血液検査および MRI 所見を示した。年齢、性別、術前の NIHSS は RT 群と非 RT 群で有意差を認めなかったが、閉塞血管に関しては非 RT 群で中大脳動脈の割合が多い傾向を認めた。基礎疾患に関して、RT 群において糖尿病の有病率が有意に高く(39.1%対 19.5%,  $p=0.04$ )、また脂質異常症と虚血性脳卒中の既往が多い傾向にあった。一方、非 RT 群において、心房細動の有病率が有意に高かった(8.7%対 71.1%,  $p<0.001$ )。高血圧、虚血性心疾患等は 2 群間で有意差を認めなかった。血液検査所見では、RT 群において血漿 BNP の値が有意に低く(中央値 34.9pg/ml 対 165.2pg/ml,  $p<0.001$ )、一方 D-dimer や HbA1c の値は 2 群間で有意差を認めなかった。MRI 所見では、RT 群において TOF MRA で

の tapered occlusion 所見が有意に多く(47.8%対 11.9%,  $p<0.001$ )、非 RT 群において T2\*での SVS 所見が有意に多かった(17.4%対 66.1%,  $p<0.001$ )。2 群間の DWI-ASPECTS に有意差は認めなかった。

Figure 2 に BNP を独立変数、RT 群を陽性とした ROC 曲線を示した。AUC は 0.83 であった。BNP 値の cutoff は 69.2pg/ml であり、この時の RT 群の感度は 86.9%、特異度は 83.5%であった。

#### 【代表症例】

82 歳、女性。左片麻痺と右共同偏視を呈し、発症 2 時間で当院救急搬送された。基礎疾患に高血圧、糖尿病、高脂血症を有し、近位内科で投薬治療を受けていた。来院時 Glasgow coma scale は E3V4M6 で、NIHSS 14/点であった。血液検査上 BNP 28.1pg/ml, HbA1c 6.3%, D-dimer 0.9ng/ml であった。MRI 上 DWI-ASPECTS 9/11 点、TOF MRA では右中大脳動脈 M1 部に tapered occlusion 所見を認めた。(Fig. 3A) T2\*で SVS は陰性であった。(Fig. 3B) Recombinant tissue-type plasminogen activator 投与とともに、血栓回収術を施行した。9Fr. balloon 付き guiding catheter を頸部内頸動脈に留置し撮影すると、右 M1 は高度狭窄病変であることが判明し、ATBI と診断。(Fig. 3C) 2.0×9mm の PTA balloon で血管拡張術を施行し、末梢の良好な再開通を得た。(Fig. 3D, E) 30 分待機後も再狭窄を認めず、手技を終了した。術後症状は改善し、7 日後の MRA では右中大脳動脈に狭窄が残存するものの、末梢の血流信号は良好であった。(Fig. F) 90 日後の modified Rankin scale は 3 に回復した。

#### 【考察】

本研究の結果、心房細動および糖尿病の有無、BNP 値、SVS および tapered occlusion 所見の有無において RT 群、非 RT 群両群での有意差を認めた。これより、1. 心房細動なし、2. 糖尿病あり、3. BNP 70pg/ml 未満、4. SVS なし、5. tapered occlusion あり、の 5 項目のうち、5 項目全てを満たす場合は RT 群の特異度 100%であった。また、4 項目以上を認める場合 RT 群の感度 52.2%、

特異度 90.7%であり、RT のための専門医や機材の準備を行う指標として適していると考ええる。

Rescue treatment が必要となる病型の大半は atherothrombotic brain infarction である。ATBI による血管閉塞は狭窄部の plaque 増大や破綻による血栓形成による機序と、artery to artery embolism による遠位血管閉塞の機序が原因となる。<sup>3</sup> 過去の文献上 ATBI に多くみられる risk factor として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患などが挙げられるが、特に脳梗塞の既往や一過性脳虚血発作の存在が特徴的であるとされる。<sup>6-8</sup> 本研究では、RT 群で糖尿病の有病率が有意に多く、また脂質異常症および虚血性脳卒中の既往が多い傾向にあり、過去の報告と一致していた。一方、心房細動は心原性脳梗塞の主な原因であるが、ATBI 症例でも約 11%で合併するとの報告がある。<sup>9</sup> 本研究でも RT 群で 2 例心房細動を有する症例があったように、心房細動があるからといって全てが心原性脳梗塞であるとは限らないことに注意が必要である。

本研究の結果、BNP 高値は非 RT 群を強く示唆する結果であった。BNP は通常、心不全の診断や重症度、治療効果のパラメーターとして広く用いられているが、心原性脳梗塞でも有意に上昇することが報告されている。<sup>10</sup> BNP は心房細動例でも高値を示すだけでなく、発作性心房細動においても心房細動の出現時に速やかに上昇すると言われており、来院時に洞調律であっても BNP が上昇していれば発作性心房細動により心原性塞栓を起こした可能性を示唆する。<sup>11</sup> したがって、BNP が高値である症例は非 RT 群である可能性が高いと言える。一方、RT 群患者も基礎疾患に心疾患を有すると BNP 高値を示すが、非 RT 群に比べると BNP 上昇の値は軽度であり、RT 群の 87.0%が 70pg/ml 未満であった。逆に BNP 値が低い非 RT 群として、担癌患者の Trousseau 症候群や、抗リン脂質抗体症候群を基礎疾患に持つ症例があった。なお、他に ATBI を示唆する血液検査として D-dimer や HbA1c の高値が報告されているが、本研究では RT 群、非 RT 群での有意差を認めなかった。<sup>12 13</sup>

MRI 上の所見も非常に有用である。SVS は T2\* (gradient recalled echo)において塞栓子を低信号で描出するものであり、CT 上の hyperdense MCA sign よりも感度が高いと言われている。<sup>14</sup> SVS の存在は心原性塞栓を示唆するマーカーであり、心原性塞栓の約 72.5~77.5%で認められる。<sup>15</sup>

<sup>16</sup> 本研究では、SVS は心原性塞栓の約 70%で認めており、過去の報告と同等であった。しかし、RT 群においても約 20%で SVS を認めており、SVS があるからといって RT 群が否定できるわけではないことに注意が必要である。同様に、TOF MRA における閉塞血管の tapered occlusion(先細り様閉塞)所見は、RT 群を示唆する所見である。Tapered occlusion は ATBI において plaque が求心的に血管内腔を狭窄している様子や、解離によって真腔の血流が途絶していく様子を表していると言われている。<sup>17</sup> 過去の研究では tapered occlusion は ATBI 症例の約 55%、非 ATBI 症例の約 18%で認めるとの報告がある。<sup>18</sup> 本研究でも、RT 群で tapered occlusion の所見が有意に多く認められたが、非 RT 群の一部の症例でも認めていた。

以上のように、各所見一つだけをもって RT が必要かどうかを予測するのは困難である。しかし、前述のように各所見を総合して判断すると高率に RT が必要かどうかを予測できると考える。今後さらに症例を重ね、予測効果の検証および精度の向上が必要である。

### 【結語】

本研究の結果、急性脳主幹動脈閉塞症患者の術前所見において心房細動や SVS を認めないこと、BNP 70pg/ml 未満、糖尿病や血管の tapered occlusion 所見の存在は血栓回収術中に rescue treatment が必要となることを示唆する因子であり、早期に専門医の治療介入や機材の準備を要する指標として有用であると考えられた。

### 【利益相反の開示】

本研究に関して、筆頭著者および共著者全員において開示すべき利益相反はない。

### 【Ethics approval】

本研究は筆頭著者施設の倫理審査委員会での承認を得て、立案および実施した(承認番号 5074)。対象症例の情報取得は opt-out 方式で行い、個人を識別できない形で使用した。

**【参考文献】**

1. 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: 2285-95.
2. Toyoda K, Koga M, Hayakawa M, et al. Acute reperfusion therapy and stroke care in Asia after successful endovascular trials. *Stroke* 2015;46:1474-81.
3. Baek J-H, Kim BM, Heo JH, et al. Outcomes of Endovascular Treatment for Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Large Vessel Occlusion. *Stroke* 2018;49:2699-705.
4. Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR American journal of neuroradiology* 2000;21:643-46.
5. Nezu T, Koga M, Kimura K, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010;75:555-61.
6. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. *Eur J Neurol* 2005;12:218-22.
7. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet* 2014;383:984-98
8. Lee JS, Hong JM, Kim JS. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Acute Intracranial Atherosclerosis-related Occlusions. *J Stroke* 2017;19:143-51.
9. Benbir G, Uluduz D, Ince B, et al. Atherothrombotic ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Clinical neurology and neurosurgery* 2007;109:485-90.
10. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke* 2015;46:1187-95.
11. Naya T, Yukiiri K, Hosomi N, et al. Brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke with paroxysmal atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:434-40.
12. Zi W-J, Shuai J. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke. *PloS one* 2014;9:e86465-e65.

13. Fukui S, Imazeki R, Amano Y, et al. Common and specific risk factors for ischemic stroke in elderly: Differences based on type of ischemic stroke and aging. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;380:85-91.
14. Flacke S, Urbach H, Keller E, et al. Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology* 2000;215:476-82.
15. Cho K-H, Kim JS, Kwon SU, et al. Significance of susceptibility vessel sign on T2\*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes. *Stroke* 2005;36:2379-83.
16. Kim SK, Yoon W, Heo TW, et al. Negative Susceptibility Vessel Sign and Underlying Intracranial Atherosclerotic Stenosis in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *American Journal of Neuroradiology* 2015;36:1266-71.
17. Pillai JJ, Lanzieri CF, Trinidad SB, et al. Initial angiographic appearance of intracranial vascular occlusions in acute stroke as a predictor of outcome of thrombolysis: initial experience. *Radiology* 2001;218:733-38.
18. Garcia-Bermejo P, Patro SN, Ahmed AZ, et al. Baseline Occlusion Angiographic Appearance on Mechanical Thrombectomy Suggests Underlying Etiology and Outcome. *Front Neurol* 2019;10:499-99.

### 【Figure legends】

Fig.1 Study flow diagram. After excluding eight patients because of absent clinical data, the 141 patients with large vessel occlusion who underwent mechanical thrombectomy were divided into rescue treatment (+) group (23 patients) and (-) group (141 patients).

Fig.2 Receiver operator characteristic curves for prediction of being rescue treatment (+) group

based on the value of plasma brain natriuretic peptide (BNP). The cutoff value of BNP was 69.2pg/ml, and the sensitivity for being rescue treatment (+) group was 86.9% and the specificity 83.5%.

Fig.3 Initial time-of-flight MRA reveals tapered occlusion at the M1 segment of the right middle cerebral artery (MCA) (A). Axial T2\* gradient-echo imaging reveals a negative susceptibility vessel sign at the occluded portion (B). Right internal carotid artery (ICA) injections (anteroposterior view) identifies a severe stenosis in the right M1 segment (C). Angioplasty using the 2.0×9mm balloon (D) improved caliber of the right M1 segment, and angiography demonstrates thrombolysis in cerebral infarction 3 flow grade restoration (E). MRA after treatment shows remained mild stenosis at the M1 segment but a good signal intensity of the right MCA (F).

**Table 1 Patient characteristics (n=141)**

	RT(+)	RT(-)	P value
<b>Case number</b>	23	118	
<b>Age, mean (SD)</b>	72.1 (10.4)	73.7 (11.0)	0.55
<b>Female, n (%)</b>	6 (26.1)	33 (28.0)	0.54
<b>NIHSS, median (IQR)</b>	15 (10.5-19.5)	18 (13-20)	0.28
<b>Occlusion vessel, n (%)</b>			
<i>ICA</i>	13 (56.5)	52 (44.1)	
<i>MCA</i>	6 (26.1)	57 (48.3)	0.07
<i>VA, BA</i>	4 (17.4)	9 (7.6)	
<b>Risk factors, n (%)</b>			
<i>Af</i>	2 (8.7)	84 (71.1)	<b>&lt;0.001</b>
<i>DM</i>	9 (39.1)	23 (19.5)	<b>0.04</b>
<i>Hypertension</i>	18 (78.3)	74 (62.7)	0.15
<i>Dyslipidemia</i>	9 (39.1)	26 (22.0)	0.08
<i>Current smoking</i>	6 (26.1)	16 (13.6)	0.13
<i>CKD</i>	5 (21.7)	15 (12.7)	0.26
<i>Coronary disease</i>	8 (34.8)	38 (32.2)	0.81
<i>Ischemic stroke</i>	8 (34.8)	21 (17.8)	0.07
<b>Laboratory data</b>			
<i>BNP (pg/ml), median (IQR)</i>	34.9 (18.3-57.9)	165.2 (94.6-308.6)	<b>&lt;0.001</b>
<i>BNP&lt;70pg/ml, n (%)</i>	20 (87.0)	19 (16.1)	<b>&lt;0.001</b>
<i>D-dimer (ng/ml), median (IQR)</i>	1.1 (0.5-2.8)	1.6 (0.9-3.0)	0.17
<i>HbA1c (%), median (IQR)</i>	5.9 (5.6-6.6)	5.9 (5.6-6.2)	0.84
<b>MRI findings</b>			
<i>DWI-ASPECTS</i>	8 (7-9)	8 (5-9)	0.17
<i>SVS</i>	4 (17.4)	78 (66.1)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Tapered occlusion</i>	11 (47.8)	14 (11.9)	<b>&lt;0.001</b>
<p>Af, atrial fibrillation, BA, basilar artery; BNP, brain natriuretic peptide; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; DWI-ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score on diffusion weighted imaging; IQR, interquartile ranges; HbA1c, hemoglobin A1C; ICA, Internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SVS, susceptibility vessel sign; VA, vertebral artery</p>			

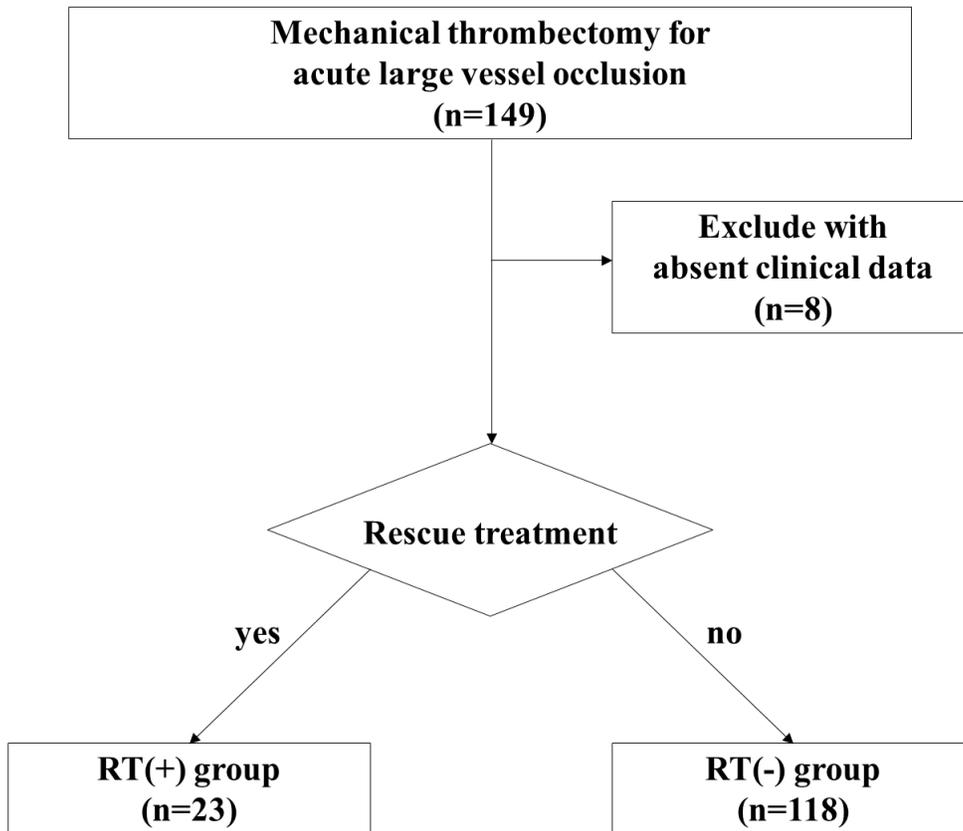


Figure1

329x329mm (96 x 96 DPI)

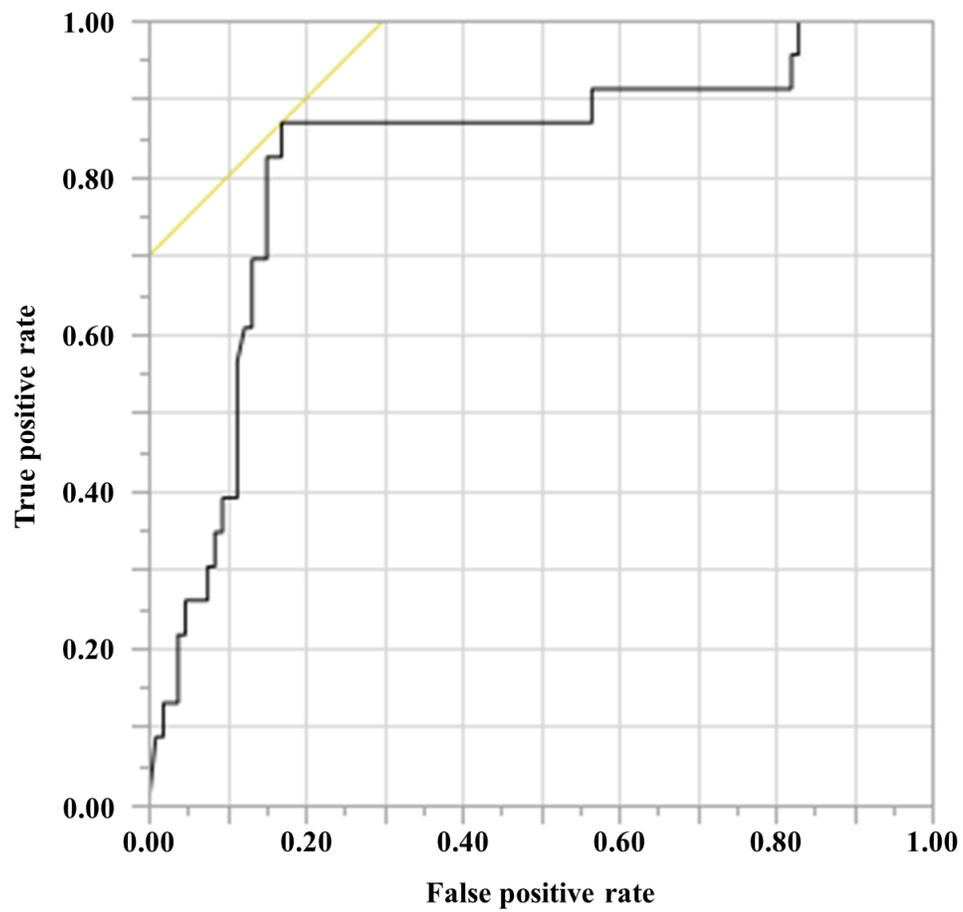


Figure2

329x329mm (96 x 96 DPI)

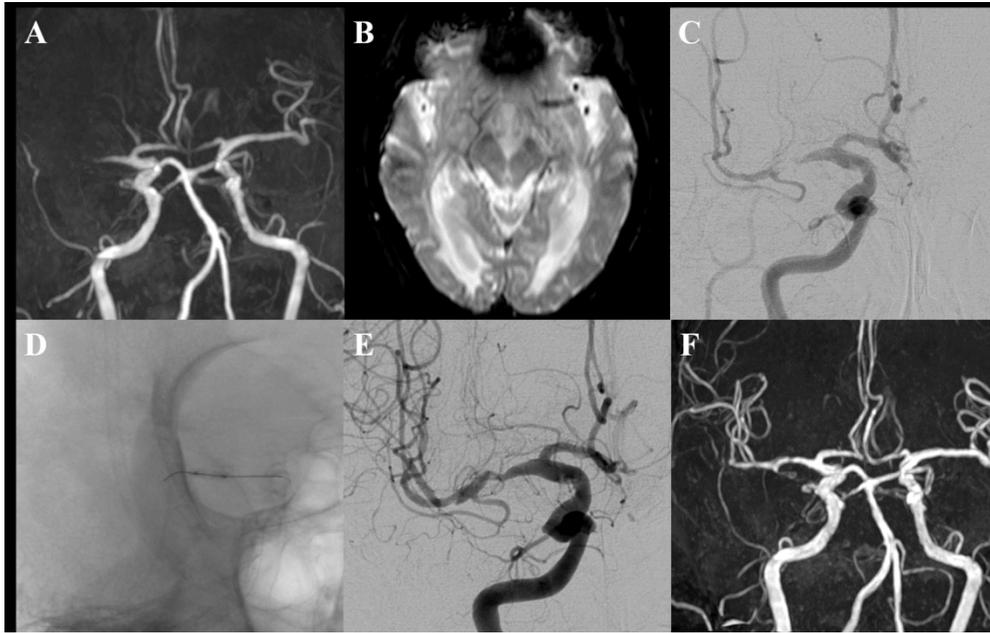


Figure3

303x192mm (150 x 150 DPI)