

## Title page

### 原著論文

急性閉塞で発症した椎骨脳底動脈狭窄症例への経皮的血管形成術/ステント留置術の初期成績

佐々木夏一<sup>1,2</sup>、今村博敏<sup>1</sup>、谷正一<sup>1</sup>、足立秀光<sup>1</sup>、福光龍<sup>1</sup>、春原匡<sup>1</sup>、福井伸行<sup>1</sup>、大村佳大<sup>1</sup>、福田竜丸<sup>1</sup>、秋山智明<sup>1</sup>、重安将志<sup>1</sup>、梶浦晋司<sup>1</sup>、堀井亮<sup>1</sup>、朝倉健登<sup>1</sup>、坂井信幸<sup>1</sup>

1. 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
2. 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

### 著者連絡先

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

佐々木夏一

nsasaki@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Tel.: 075-751-3459

Key word: vertebrobasilar occlusion, atherosclerotic change, ATBI, acute phase, PTA/PTAS

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関紙 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】

**目的：**アテローム血栓性脳梗塞(ATBI)で発症した椎骨脳底動脈閉塞は内科的治療にも転帰不良な病態であるが、急性期経皮的血管形成術/ステント留置術(PTA/PTAS)のエビデンスも確立されておらず、その報告数も少ない。当院での同疾患への治療成績をまとめ、その有効性、安全性について検討した。**方法：**2010年3月から2018年12月までのATBIで発症した椎骨脳底動脈閉塞症例へ急性期PTA/PTAS術を行った発症前 modified Rankin Scale (mRS) 0-2 の19例を後方視的に検討した。予後評価は術後90日時点とした。**結果：**予後良好群(modified Rankin Scale,mRS:0-2)は8例、不良群(mRS:3-6)は11例であった。両群間において患者背景因子で有意差は認められなかった。術前 National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS) score について予後と相関が認められた(中央値:9.5 vs 35,  $p=0.002$ )。再開通の有無は予後改善に関連する傾向であったが( $p=0.10$ )、PTAとPTASの治療別では予後との関連を認めなかった( $p=0.65$ )。**結論：**後方循環において急性期PTA/PTASによる再開通は転帰改善の必要条件と考えられ、PTAのみでは再開通が得られない際はPTASも考慮しても良いと考えられた。

## 【緒言】

2017年の脳卒中ガイドライン追補では、主幹動脈閉塞への機械的血栓回収療法は発症6時間以内の急性期でグレードAの推奨となったのに対し、急性期の経皮的血管形成術/ステント留置術(PTA/PTAS)は依然レベル4のエビデンスであり、治療の推奨グレードは2009年と変わらないC1の位置付けである。ガイドライン上の文言は、治療について2009年の「十分な科学的根拠はない」から2015年は「考慮しても良い」と一定の前進があるものの、エビデンス構築は現在進行形である<sup>1),2)</sup>。現時点でエビデンスは観察研究が主であるが、後方循環症例についてはまとまった報告は依然少ない<sup>3-8)</sup>。しかし、椎骨脳底動脈閉塞で発症したアテローム血栓性脳梗塞(ATBI)症例の内科的治療の結果は必ずしも良好なものではなく、当院では積極的に急性期PTA/PTASを行ってきた。過去の治療成績を検討し、予後関連因子や有効性、安全性などについて報告する。

## 【対象と方法】

当院における2010年3月から2018年12月までの期間、急性閉塞で発症した椎骨脳底動脈狭窄症例へ急性期PTA/PTAS手技を施行した発症前mRS0-2の19例について後方視的に検討した。

当院では、CTAもしくはMRAで急性閉塞が疑われた症例は基本的に全例DSAを施行している。前方循環については、Clinical-diffusion weighted image (DWI) mismatch, Perfusion weighted image (PWI)-DWI mismatchがない際、再開通療法を行わず保存的加療を選択することが一般的であるが、後方循環においては画像からmismatchを判定することはしばしば困難であり、極めて症状が軽微な場合を除

き再開通を目指す方針としている。ATBIと断定できない症例では、再開通療法はまず stent retriever を使用した手技を行っている。ATBI 症例と判明した場合、急性期の基本手技は PTA のみであるが、治療中に再閉塞を繰り返す場合や解離を疑う症例では抗血小板剤 2 剤を loading(アスピリン 200mg, クロピトグレル 300mg)した上で、適応外使用ではあるが stent 留置を行っている。術後は、出血性梗塞などの合併症例を除き、抗血小板薬 2 剤を継続し、術直後はアルガトロバン (60mg/day)を 2 日間継続している。術後評価は 1 週間以内を目処に DSA を行い、その後も適宜 MRA でフォローアップし、半年後に DSA を再検している。

本研究では、全例の予後を明らかにするとともに、mRS0-2 を予後良好群、mRS3-6 を不良群として、既往症など患者背景因子、治療前の baseline として術前の posterior circulation acute stroke prognosis early CT score (pc-ASPECTS)、術前 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score、発症から治療介入までの時間、閉塞部位、さらに、治療方法、治療結果と予後の相関を比較した。尚、閉塞部位が脳底動脈の場合、脳底動脈を 3 分割し、遠位部、中央部、近位部とした。また発症から治療介入の時間は、3 日以上かけて緩徐に進行した症例については 3 日(72 時間)とした。統計解析は JMP software (ver.10; SAS Institute)を使用した。予後良好群、不良群の両群間の性別、各種既往症の割合比較および治療方法、治療結果と予後との相関は Fisher 正確確率検定にて、年齢、NIHSS score、pc-ASPECTS、発症から治療開始までの時間は Mann-Whitney U 検定にて解析した。 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

## 【結果】

19例は対象期間の急性期再開通療法全体(552例)の3%、後方循環障害症例(64例)の中では30%であった(**Fig. 1**)。全19例は、男性15例、女性4例、平均年齢は67.2歳(中央値70歳、42-85歳)であった(**Table 1**)。治療後90日時点での評価は、予後良好群(mRS 0-2)8例、予後不良群(mRS 3-6)11例であった(**Fig. 2**)。全体の既往症として高血圧が最も多くみられた(89%)。また、発症から治療介入までの時間は平均約23時間であり、6時間以内の症例が31%(6/19)と少なかった。有意狭窄を有する閉塞箇所は10例が椎骨動脈に、9例が脳底動脈に見られたが、脳底動脈遠位部には認めなかった。また治療法は10例がPTAのみ、9例でPTASが行われており、これらの治療により thrombolysis in cerebral ischemia (TICI)2b以上の再開通は15例(79%)で得られ、TICI2a以下は4例であった(**Table 2**)。Stent留置に至った症例の多くが、PTAにも関わらず再開通が得られない、またはPTAによる解離が生じた症例であり、PTAには Gateway(Stryker, Kalamazoo, MI, USA)を全例で使用し、ステント留置はいずれも適応外使用であるが、coronary stentを使用していることが多かった(**Fig. 3**)。治療後の出血性合併症はSIST-MOST分類の Hemorrhagic Infarction(HI)2が2例で認められたのみであった。急性期PTAを施行した10例のうち、2例が再狭窄により症候化し、それぞれ3ヶ月後と7ヶ月後に Wingspan(Stryker, Kalamazoo, MI, USA)留置を行い、それぞれ mRS1 および2と mRSを悪化させることなく良好な転帰をたどっていた(**Fig. 4**)。

予後良好群と不良群の両群間での比較では、患者背景因子においては、

有意差を認めた項目はなかったが、慢性腎不全で相関傾向がみられた ( $p=0.10$ )。baseline の検討では、pc-ASPECTS について両群間で有意差は見られず、NIHSS score は予後良好群で有意に低く (中央値: 9.5 vs 35,  $p=0.002$ )、術前 NIHSS は予後関連因子であった。また有意狭窄を有する閉塞箇所の分布に両群間で傾向はみられなかった (**Table 1**)。また PTA と PTAS の治療別で予後の割合に差はなかったが ( $p=0.65$ )、TICI2b 以上の有効再開通が得られた場合は TICI2a 以下の結果の場合と比べ予後良好群の割合が多い傾向にあった ( $p=0.10$ ) (**Table 2**)。

#### 【考察】

今回、動脈硬化危険因子が治療後の予後にも関連するか検討したが、統計学的に有意な項目は指摘できなかった。ただし、慢性腎不全については予後と一定の相関傾向が見られた。これは、治療時の造影剤使用の影響や腎不全そのものが血圧や血糖値、コレステロール値と異なり入院後も薬剤でコントロールができないことが、治療後の回復過程に影響を与えているのかもしれない。閉塞部位について予後との相関は指摘できなかったが、全症例で閉塞部位が脳底動脈中部より近位に位置しており、Lee らにより同様の報告がされている<sup>9)</sup>。術前 NIHSS score の高値は予後不良の関連因子との結果であったが、術前の pc-ASPECTS には差は見られなかった。このことは、脳に不可逆的な変化が徐々に進行する中、脳幹部や視床に既に広範な影響が出現し始めていることを NIHSS score が画像変化より顕著に反映している結果と推察される。発症から治療開始までの時間と予後との相関は指摘できず、むしろ予後良好群の方が経過時間は長かった。後方循環の ATBI

は緩徐に症状が悪化していく症例が少なくないため発症から来院までの時間は全体として長くなる傾向にあると考えられ、上記の NIHSS と予後との相関を合わせると、特に予後良好群は緩徐に進行し NIHSS score が低い段階で来院しているのに対し、予後不良群では急速に状態が悪化していることが予想される。

### 有効性と安全性

全体における予後良好群は 42%(8/19)であった。これは本研究と同様の症例の観察研究を行った Gao らの報告でも予後良好群は 46%であり<sup>5)</sup>、同等の成績である。また塞栓症を含めた椎骨脳底動脈閉塞への RCT 研究である BEST study では、実際の intervention 治療群で mRS0-2 は 39%であり、こちらも同研究と同等の成績であった<sup>10)</sup>。一方で BEST study は、術前 pc-ASPECTS の中央値は 8 であり、本研究(中央値:6)より高値であった。Lee らの報告では、椎骨脳底動脈閉塞症例のうち ATBI 群と塞栓性梗塞群の 2 群間では、有意差はないものの ATBI 群の方が 90 日後 mRS 0-2 の割合が高く、また塞栓性梗塞群の方が脳底動脈遠位部閉塞および両側視床梗塞が有意に多かった<sup>9)</sup>。これらの結果から BEST study は塞栓症症例の影響を受けた結果、術前 pc-ASPECTS が高値にも関わらず本研究と同等の成績となっていることが推測される。TICI2b 以上の再開通が得られた 15 例は、8 例が 90 日後の mRS0-2 と、再開通により 53%(8/15)の半数以上が転帰良好となっている(**Table 2**)。特に TICI2a 以下の 4 例については、予後良好群は皆無であった。再開通の有無で予後割合に差を認める傾向にあり、予後症例数が少ないものの、ATBI 発症による椎骨脳底動脈閉塞には IVR による再開通達成が転帰改善のための必要条件であると考えられた。

また全体で mortality は 3 例 (15%) であり、Gao らの報告は 15%、Lee らの報告でも ATBI 群は 13% と同等であった<sup>5),9)</sup>。PTA と PTAS の治療別では予後に差はなく、当院の経験では急性期 PTAS が PTA と比較して安全性で劣ることはなかった (**Table 2**)。ただし、急性期 PTAS を行った 9 症例のうち半年以後の画像再検は mRS3 以上の 4 例のみであり、長期的な patent については言及できていない。後方循環での ATBI 症例は後遺症が重篤である傾向が強く、フォローアップが難しいことが影響している。本研究の成績は 90 日後と初期評価であり、有効性や再発率を論じる上で、より長期間での評価の集積が今後必要と言える。

#### 治療方針について

急性期 PTAS においては、いずれの stent も適応外使用となるが、当院では確実な血管拡張を得るために、balloon expandable stent である coronary stent を多用していた (**Fig. 3**)。自験例では全て bare metal stent の使用であるが、循環器内科領域での薬剤溶出性ステント (DES) の発展により、bare metal stent の入手は今後困難である。DES の頭蓋内狭窄への留置は比較的安全であることが、systematic review により報告されているものの<sup>11)</sup>、まだエビデンスは確立されておらず、早期の確立が期待される。一方、本研究での Wingspan の急性期の使用は 1 例のみだが、Wingspan の国内製造販売後調査 (JAPAN PMS) において、2014 年 6 月から 2016 年 7 月の期間で 305 例の登録があり、うち椎骨脳底動脈症例は 26.7% であり、周術期 (30 日以内) 全脳卒中/死亡は 7.2% であった。内訳を見ると、推奨基準である内科治療抵抗性、狭窄率 50% 以上、発症 7 日以降を満たしている症例では全脳卒中/死亡は 3.3% である一方、適応外の使用症例では 31% となっている。また



WEAVE trialにおいても、Wingspan 使用群の周術期(3日以内)全脳卒中/死亡は2.6%とSAMMPRISやVISSITと比較して非常に良好な成績であったが<sup>12-14)</sup>、これも厳格な適応基準の遵守により達成されたものであり、一方で適応外使用では周術期(3日以内)全脳卒中/死亡が23.9%と不良な成績となっている。これらの結果と本研究結果を合わせると、後方循環におけるATBI発症の主幹動脈閉塞/狭窄症例には再開通が重要であるが、急性期PTASはPTAだけでは閉塞を繰り返す症例、PTAによる動脈解離が発生した症例など早期再閉塞リスクの極めて高い症例に限るべきで、PTAのみを基本方針とすることが肝要と考えられる。PTA後、厳重な内科的管理と慎重なフォローアップを行い、必要があればWEAVE trialの基準に準じてstent留置を行うことが、治療リスクを最小化する方法と思われた。尚、自験例でも慢性期にWingspan留置に至った2例は、いずれもWEAVE trialに準じた基準を満たしていた。

#### 【結論】

過去の報告と同様にATBIで発症した椎骨脳底動脈閉塞症例において、当院の治療成績では、急性期PTA/PTAS加療による再開通療法は有効であり、転帰改善の必要条件と言えた。エビデンスから急性期PTASの適応は慎重に検討するべきであるが、当院の成績ではPTA群と比較して転帰に有意差はなく、早期再閉塞リスクが高い際は考慮しても良いと考えられる。しかし、安全性を言及するためには長期的に観察できた症例の集積がさらに必要である。

#### 【利益相反の開示】

今村博敏は、株式会社 Stryker および株式会社 Medtronic Japan より講演料として謝金を受けている。

坂井信幸は、株式会社 Terumo より研究資金の援助を受けている。

また、株式会社 Biomedical Solutions、株式会社 Johnson & Johnson、株式会社 Medtronic Japan、株式会社 Penumbra、株式会社 Stryker Japan、株式会社 Terumo より講演料等の謝金を受けている。

この論文執筆に際して、筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

#### 【文献】

1. The Joint Committee on Guidelines for the Management of Stroke: [Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2015] . Tokyo, Kyowo kikaku, 2015, 69-70(in Japanese)
2. The Joint Committee on Guidelines for the Management of Stroke:[Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2015 (Supplement 2017)] . Tokyo, Kyowo kikaku, 2017, 69-70, (25-27) (in Japanese)
3. Baek JH, Kim BM, Kim DJ, et al. Stenting as a Rescue Treatment after Failure of Mechanical Thrombectomy for Anterior Circulation Large Artery Occlusion. *Stroke*. 2016;47(9):2360-2363.
4. Behme D, Weber W, Mpotsaris A. Acute Basilar Artery Occlusion with Underlying High-Grade Basilar Artery Stenosis: Multimodal Endovascular Therapy in a Series of Seven Patients. *Clin Neuroradiol*. 2015;25(3):267-274.

5. Gao F, Lo WT, Sun X, et al. Combined use of mechanical thrombectomy with angioplasty and stenting for acute basilar occlusions with underlying severe intracranial vertebrobasilar stenosis: Preliminary experience from a single Chinese center. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(10):1947-1952.
6. Morales A, Parry PV, Jadhav A, et al. A novel route of revascularization in basilar artery occlusion and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:1-6.
7. Ohe Y, Dembo T, Horiuchi Y, et al. Clinical review of 28 patients with basilar artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(4):358-363.
8. Wajima D, Aketa S, Nakagawa I, et al. Effectiveness of Intracranial Percutaneous Transluminal Angioplasty or Stenting for Atherosclerotic Vertebrobasilar Artery Occlusion in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *World Neurosurg.* 2017;97:253-260.
9. Lee YY, Yoon W, Kim SK, et al. Acute basilar artery occlusion: Differences in characteristics and outcomes after endovascular therapy between patients with and without underlying severe atherosclerotic stenosis. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(8):1600-1604.
10. Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*

- Neurol.* 2020;19(2):115-122.
11. Ye G, Yin X, Yang X, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stent for the intracranial atherosclerotic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2019;59:112-118.
  12. Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, et al. WEAVE Trial: Final Results in 152 On-Label Patients. *Stroke.* 2019;50(4):889-894.
  13. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365(11):993-1003.
  14. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: The VISSIT randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(12):1240-1248.

【図表の説明】

Fig. 1 : Flowchart

Fig. 2 : Scores on the Modified Rankin Scale at 90 days  
Fig. 3 : The causes for stenting and the detail of stent.

Fig. 4 : Representative case. A case of 49 years old woman who had been the state of agitation was 5 at NIHSS score. A) Initial angiography injected synchronously from right internal artery and left vertebral artery demonstrated the left vertebral artery occlusion (*white arrow*) and retrograde flow at basilar artery (*black arrow*) via posterior communicating artery. B) The image after PTA. Note that the true occlusion site was the proximal basilar artery, where PTA had been performed (*white arrowhead*). C) Cerebral angiography at three-month after first procedure showed re-stenosis in proximal basilar artery. The patient recognized dizziness at that time. D) The image just after PTAS. Re-stenosis have not occurred for 2 years after PTAS.

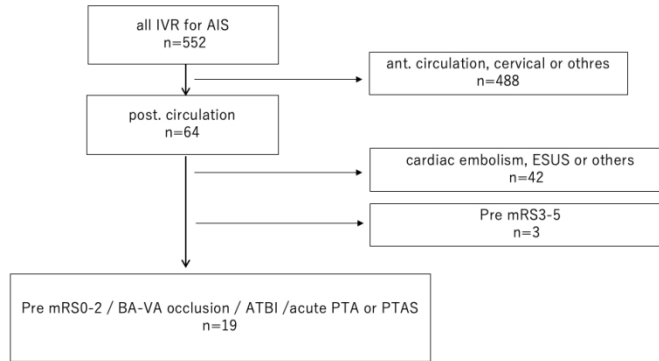


Fig. 1:Flowchart

338x190mm (108 x 108 DPI)

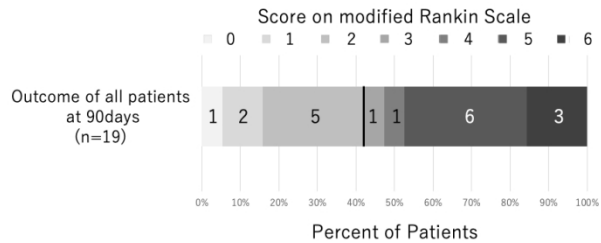


Fig. 2: Scores on the Modified Rankin Scale at 90 days

338x190mm (108 x 108 DPI)

Event leading to stenting		stent	No. of cases
Recoil	5	Integrity®	3
dissection due to PTA	4	MicroDriver®	2
Others	1	Liberte®	1
		Wingspan®	1
		Enterprise®	1
		Enterprise2®	1
		Precise®	1

} Coronary stent

Fig. 3: The causes for stenting and the detail of stent.

338x190mm (108 x 108 DPI)





Fig. 4: Representative case. A case of 49 years old woman who had been the state of agitation was 5 at NIHSS score. A) Initial angiography injected synchronously from right internal artery and left vertebral artery demonstrated the left vertebral artery occlusion (white arrow) and retrograde flow at basilar artery (black arrow) via posterior communicating artery. B) The image after PTA. Note that the true occlusion site was the proximal basilar artery, where PTA had been performed (white arrowhead). C) Cerebral angiography at three-month after first procedure showed re-stenosis in proximal basilar artery. The patient recognized dizziness at that time. D) The image just after PTAS. Re-stenosis have not occurred for 2 years after PTAS.

338x190mm (108 x 108 DPI)

**Table 1** Baseline of the study population

	All (n=19)	mRS0-2 (n=8)	mRS3-6 (n=11)	P value
Male sex	15(79%)	6(75%)	9(82%)	1.0
Age(yr)	67.2(70, 42-85)	65.5 (66, 42-85)	68.5 (73, 45-85)	0.74
Diabetes Mellitus	5 (26%)	2 (25%)	3 (27%)	1.0
Hypertension	17 (89%)	8 (100%)	9 (82%)	0.49
Hyperlipidaemia	10 (59%)	6 (75%)	4 (36%)	0.17
Chronic renal failure	4 (21%)	0 (0%)	4 (36%)	0.10
Hemodialysis	3 (17%)	2 (25%)	1 (9.0%)	0.55
NIHSS score	23.6 (29, 4-40)	12.6 (9.5, 4-29)	31.5 (35, 11-40)	0.002*
pc-ASPECTS	6.4 (6, 3-10)	6.1 (6, 4-9)	6.5 (7.5, 3-10)	0.68
O to P (hr.)	23.1(8.3, 1.4-72)	35.9(29.6, 1.4-72)	13.6 (7, 1.6-72)	0.26
Underlying site of stenosis				
Mid. BA	4 (21%)	2 (25%)	2 (18%)	
Pro. BA	5 (26%)	2 (25%)	3 (27%)	
V4 portion	4 (21%)	2 (25%)	2 (18%)	
V1-3 portion	6 (32%)	2 (25%)	4 (36%)	

Data are mean (median, range) or No. of cases (%)

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

pc-ASPECTS: posterior circulation acute stroke prognosis early CT score

O to P: Onset to puncture time

Mid. BA: middle basilar artery

Pro. BA: proximal basilar artery

\* p<0.05

**Table 2** Procedures and TICI grades

	All (n=19)	mRS0-2 (n=8)	mRS3-6 (n=11)	P value
PTA	10 (53%)	5 (63%)	5 (45%)	0.65
PTAS	9 (47%)	3 (38%)	6 (55%)	
TICI 2a $\geq$	4 (21%)	0 (0%)	4 (36%)	0.10
2b $\leq$	15 (79%)	8 (100%)	7 (64%)	

Data are No. of cases (%)

PTA: percutaneous transluminal angioplasty

PTAS: percutaneous transluminal angioplasty with stent

TICI: thrombolysis in cerebral ischemia