

原著

脳底動脈閉塞に対する ADAPT 手技を第一選択とした血栓回収療法における
予後良好因子の検討

櫻井 卓¹、荻野 達也¹、立田 泰之¹、進藤 孝一郎¹、遠藤 英樹²、上山 憲
司¹、大里 俊明¹、中村 博彦¹

1)中村記念病院 脳神経外科

2)中村記念南病院 脳神経外科

連絡著者

櫻井卓 中村記念病院 脳神経外科

住所：〒060-8570 札幌市中央区南一条西 14 丁目

電話番号：011-231-8555

メールアドレス：franzf400@gmail.com

6)キーワード：血栓回収療法，脳底動脈閉塞， ADAPT

7) 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。

要旨

【目的】脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法は、十分な科学的根拠は示されず、再開通が得られたとしても予後不良となる症例が多いとされている。そこで、今回当院における脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法の成績を後方視的に評価し、予後良好因子について検討した。

【方法】2016年1月から2020年4月に当施設にて脳底動脈閉塞に対し ADAPT 手技を第一選択として血栓回収療法を施行した連続 22 症例を対象とした。対象を予後良好群 (mRS \leq 2) と予後不良群 (mRS \geq 3) に分けて比較を行い、単変量解析において有意差を認めた項目について ROC 解析を行い、Cutoff 値を求めた。

【結果】症例は 22 例で、年齢平均値 \pm SD、治療前の NIHSS 中央値 (IQR)、治療前 pc-ASPECTS 中央値 (IQR) はそれぞれ 76 \pm 10 歳、21(8-31)、8(5-9) であった。単変量解析において統計学的に有意差を認めた予後良好因子は、年齢、治療前 NIHSS、治療前 pc-ASPECTS であった。ROC 解析を行うと、年齢、治療前 pc-ASPECTS、治療前 NIHSS はそれぞれ、AUC:0.782, cutoff < 74, P=0.028、AUC:0.850, cutoff \geq 7, P=0.006、AUC:0.803, Cutoff < 19, P=0.018 であり有意な予後予測因子であった。

【結語】本研究において、74 歳未満や pc-ASPECTS \geq 7 や NIHSS < 19 は脳底動脈閉塞に対する ADAPT 手技による血栓回収療法において有意な予後良好因子であった。

緒言

前方循環系の主幹動脈閉塞による急性脳梗塞に対する血栓回収療法の有効性を示す Randomized Controlled Trial (RCT)はこれまでも複数報告されており、確立された治療となっている¹⁾⁻⁷⁾。しかし、脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法は、十分な科学的根拠は示されておらず、再開通が得られたとしても予後不良となる症例が多いとされている⁸⁾。そこで、今回当院における脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法の成績を後方視的に評価し、予後予測因子について検討した。

対象と方法

2016年1月から2020年4月に当施設にて脳底動脈閉塞に対し血栓回収療法を施行した連続22症例を対象とした。治療適応は発症6時間以内で、MRAにて脳底動脈閉塞が確認された症例とした。MRIにて広範囲な脳幹・小脳梗塞(中脳・橋・片側の小脳において2/3以上の領域の脳梗塞)を認める症例、出血性変化を認める症例は除外した。recombinant tissue type-plasminogen activator(rt-PA)の適応時間内で、投与可能な場合はrt-PA投与を先行して行なった。

閉塞部位に関してはArcherらの基準に従いproximal, mid, distalに分類した⁹⁾。MRI評価はDWI画像によるposterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score(pc-ASPECTS)で行ない¹⁰⁾、側副血行路の評価はMRAにおけるPosterior Circulation Collateral Score(PC-CS)を用いて行なった¹¹⁾。

手技は局所麻酔下に行なった。吸引カテーテルを用いたa direct aspiration first pass technique(ADAPT)を第一選択とし、吸引カテーテルを閉塞部位ま

で到達できなかった場合や、3パス以上の ADAPT 手技で再開通が得られなかった場合、ステントレトリバーの併用を行なった。

再開通の評価は Thrombolysis in Cerebral Infarction(TICI)分類を用いて行ない、TICI \geq 2b を有効再開通とした。転帰の評価は 90 日後の modified Rankin Scale(mRS)を用いて行ない、90 日後 mRS \leq 2 を予後良好群、mRS \geq 3 を予後不良群と定義した。安全性評価は 90 日後までの死亡、症候性頭蓋内出血 (National Institute of Health Stroke Score, NIHSS4 点以上の悪化) で評価した。

対象を予後良好群と予後不良群の 2 群に分けて比較し、予後良好因子について検討した。患者因子としては年齢、性別、発症前 mRS、既往症(高血圧症、糖尿病、高脂血症、心房細動、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、冠動脈疾患)、抗血栓薬の服薬歴、治療前 NIHSS、治療前 pc-ASPECTS、PC-CS、閉塞部位、機序を検討した。

治療に関しては、t-PA 投与、穿刺から再開通までの時間(puncture to reperfusion, P2R)、発症から再開通までの時間(onset to reperfusion, O2R)、治療デバイス、TICI \geq 2b の再開通、症候性頭蓋内出血について検討した。

統計学的検討は、SPSS version 23.0(IBM corp., New York, USA)を用い、Mann Whiteny test, Chi-square test, Fisher exact test を行なった。単変量解析において有意差を認めた項目について Receiver Operating Characteristic Curve(ROC 曲線)での分析を行い、Cutoff 値を求めた。なお、Cutoff 値の算出においては ROC 曲線の左上隅からの最小距離となる点とした。

本研究は、当院の倫理委員会にて審査を受け、承認を受けている。

結果

対象患者の患者因子と臨床経過を Table.1 に示す。22 症例の年齢の平均値 (± standard deviation, SD) は 76 ± 10 歳であり、男性が 12 例 (55%) であった。治療前の NIHSS 中央値 (Interquartile Range, IQR) は 21 (8-31)、治療前 pc-ASPECTS 中央値 (IQR) は 8 (5-9)、PC-CS 中央値 (IQR) は 5 (4-6) であった。閉塞部位は mid が 4 例 (18%) で、distal が 18 例 (82%) であった。機序は塞栓症が 21 例 (95%) で、血栓症が 1 例 (1%) であった。

手技としては、全例 ADAPT 手技を第一選択として行っており、吸引カテーテルを閉塞部位まで到達することが出来なかった 1 例のみ stent retriever を用いて治療した。

TICI \geq 2b の有効再開通は 18 例 (82%) で得られていた。90 日後 mRS \leq 2 の予後良好群は 9 例 (41%) であった。90 日後までの死亡は 2 例 (9%) 認め、症候性頭蓋内出血は認めなかった。

対象を予後良好群 (mRS \leq 2) と予後不良群 (mRS \geq 3) に分けて比較を行い、統計学的に有意差 ($p < 0.05$) を認めた予後良好因子は、年齢、治療前 NIHSS、治療前 pc-ASPECTS であった。その他の項目では有意差は認めなかった。

年齢は、予後良好群の平均 \pm SD が 70 ± 10 で、予後不良群の平均 \pm SD が 79 ± 8 であり、予後良好群で有意に年齢が低かった。治療前 NIHSS は、予後良好群の中央値 (IQR) が 8 (4-16) で、予後不良群が 27 (21-31) であり、予後良好群で有意に治療前 NIHSS が低かった。治療前 pc-ASPECTS は、予後良好群の中央値 (IQR) が 8 (8-9) で、予後不良群が 5 (4-6) であり、予後良好群で有意に治療前 pc-ASPECTS が高かった。

単変量解析において有意差を認めた、年齢、治療前 pc-ASPECTS、治療前 NIHSS について ROC 解析を行なった。年齢においては AUC:0.782, 95%CI:0.575-0.989, P 値:0.028, cutoff 値は 74 であり、感度 84.6%、特異度 66.7%であった(Figure 1.)。pc-ASPECTS においては AUC:0.850, 95%CI:0.682-1.000, P 値:0.006, cutoff 値は 7 であり、感度 88.9%、特異度 84.6%であった(Figure 2.)。NIHSS においては AUC:0.803, 95%CI:0.604-1.000, P 値:0.018, cutoff 値は 19 であり、感度 76.9%、特異度 77.8%であった(Figure 3.)。74 歳未満,pc-ASPECTS \geq 7,NIHSS $<$ 19 が有意な予後予測因子であった。

考察

脳底動脈閉塞の自然歴は非常に予後不良で致死率が高いことが報告されてきた。Schonewille らの報告¹²⁾では、抗血栓薬による内科治療のみでは、平均観察期間 28 日間において、mRS \leq 3 の割合は 21%で、mortality は 40%とされている。そのような脳底動脈閉塞の重篤性・高い致死率を考慮し、当院では積極的に血栓回収療法を行ってきた。

今回の研究において、有効再開通は 82%で得られており、予後良好群は 41%、死亡が 9%という結果は、これまでの脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法の報告と同等の結果であった¹³⁾¹⁴⁾。

これまでの脳底動脈閉塞の自然歴の報告と比較すると有効な治療であることが示唆されるが、今回の研究においては脳底動脈閉塞症の全症例に対し血栓回収療法を施行しており、内科治療との比較を行ったわけではないため、治療の有効性については評価できない。これまでに、脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法と内科治療の比較はいくつか報告されている。

前向き登録研究として、BASILAR 研究が報告されている¹⁵⁾。この研究では発症 24 時間以内の脳底動脈閉塞を対象とし、内科治療群と血栓回収療法群に分け、主要評価項目は 90 日後の mRS とし、副次評価項目は 90 日後の mRS0-3 として評価しており、90 日後の mRS \leq 3 の割合は、血管内治療群では 32.0%に対し内科治療群は 9.3%であり、血栓回収療法群で有意に良好であったと報告している。また、安全評価項目は症候性頭蓋内出血と 90 日後の死亡率で評価しているが、症候性頭蓋内出血を増加させることなく、死亡率も低下しており、血栓回収療法の有用性と安全性が示唆されている。

しかし、脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法と内科治療を比較した RCT である、BEST 試験¹⁶⁾においては、主要評価項目を 90 日後の mRS \leq 3 として評価し、結果は血栓回収療法群で 42.4%、内科治療群で 32.3%であり、有用性を示すことができなかった。しかし、この試験においては、治療の cross over を認めており、内科治療群に振り分けられた患者のうち、22%は血栓回収療法群に移っており、実際に行われた治療で分けた As-treated 解析では、90 日後の mRS \leq 3 は血栓回収療法群で 46.8%、内科治療群で 24.1%であり、血栓回収療法群で有意に転帰良好であった。as-treated 解析の結果によれば血栓回収療法の有用性が示唆されている。

このように、脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法に関して、これまでに有効性は示唆されており、安全に治療可能であるとの報告が多いが、エビデンスとしては不十分であるのが現状である。脳底動脈閉塞による脳梗塞が、症例による重症度のばらつきが大きいことや、疾患の重篤性が高いことが原因として考えられる。

以上のような現状を踏まえ、今回我々は脳底動脈閉塞に対する血栓回収療法における、予後良好因子について検討した。単変量解析において有意差を認められた予後良好因子は、年齢、治療前 NIHSS、治療前 pc-ASPECTS であった。NIHSS と pc-ASPECTS を予後良好因子として挙げている報告は、これまでも散見されている。Nagel らは¹⁷⁾、予後良好群を 90 日後の mRS \leq 2 とし、予後良好因子として pc-ASPECTS \geq 8 を報告している。Yoon らは¹⁸⁾、90 日後の mRS \leq 2 に関連する項目として pc-ASPECTS \geq 7 を報告しており、low NIHSS と high pc-ASPECTS が予後良好因子であったと報告している。また、Luo らは¹⁹⁾、90 日後の mRS \leq 2 に関連する項目として NIHSS $<$ 22 と pc-ASPECTS \geq 6 を報告している。これらの報告はいずれも stent retriever 単独や combined technique 等を第一選択とした血栓回収療法の予後予測因子の検討であったが、今回我々は ADAPT 手技を第一選択とした血栓回収療法における予後予測因子を検討した。

ROC 解析の結果は 74 歳未満, pc-ASPECTS \geq 7, NIHSS $<$ 19 が予後良好因子となった。脳底動脈閉塞による脳梗塞に対する血栓回収療法では、再開通が得られたとしても予後不良となる症例は認めているが、74 歳未満、pc-ASPECTS \geq 7、NIHSS $<$ 19 の症例に対しては、90 日後 mRS \leq 2 の良好な予後が期待できる為、積極的な治療介入を考慮しても良いと考えられた。

結語

当院における脳底動脈閉塞に対する ADAPT 手技を第一選択とした血栓回収療法の成績を後方視的に評価し、予後予測因子について検討した。74 歳未満、pc-ASPECTS \geq 7、NIHSS $<$ 19 は有意な予後予測因子であり、そのような症例においては、良好な予後が期待できると考えられた。

利益相反の開示

筆頭著者及び共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) Baekhemer 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) 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.
- 3) 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.
- 4) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al: Stent-retriever thrombectomy after intravenous tPA vs. tPA alone in stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2285–2295.
- 5) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2296–2306.
- 6) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21.
- 7) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al: Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018; 378: 708-718.

- 8) Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, et al: Mechanical recanalization in basilar artery occlusion: the ENDOSTROKE study. *Ann Neurol* 2015; 77: 415-424.
- 9) Archer CR, Horenstein S: Basilar artery occlusion: clinical and radiological correlation. *Stroke* 1977;8 :383-390.
- 10) Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, et al: Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke* 2008; 39: 2485-2490.
- 11) van der Hoeven EJ, McVerry F, Vos JA, et al: Collateral flow predicts outcome after basilar artery occlusion: the posterior circulation collateral score. *Int J Stroke* 2016; 11: 768-775.
- 12) Schonewille WJ, Algra A, Serena J, Molina CA, et al: Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1238-1241.
- 13) van Houwelingen RC, Luijckx GJ, Mazuri A, et al: Safety and outcome of intra-arterial treatment for basilar artery occlusion. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1225-1230.
- 14) Gory B, Eldesouky I, Sivan-Hoffmann R, et al: Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: an observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 520-525.
- 15)riting Group for the BG, Zi W, Qiu Z, et al: Assessment of Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion via a Nationwide Prospective Registry. *JAMA Neurol* 2020; 77: 561-573

16) Liu X, Dai Q, Ye R, et al: Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST) : an open-label , randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 115-122.

17) Nagel S, Herweh C, Köhrmann M, et al: MRI in patients with acute basilar artery occlusion – DWI lesion scoring is an independent predictor of outcome. *Int J Stroke* 2012; 7:282-288.

18) Yoon W, Kim SK, Heo TW, et al: Predictors of good outcome after stent-retriever thrombectomy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* 2015;46: 2972-2975.

19) Luo G, Mo D, Tong X, et al: Factors associated with 90-day outcomes of patients with acute posterior circulation stroke treated by mechanical thrombectomy. *World Neurosurg* 2018; 109: e318-328.

Table.1 Clinical Characteristics of Patients with Good and Poor Outcomes

	All Patients (n=22)	Good Outcome (n=9)	Poor Outcome (n=13)	P value
Age(y), mean (SD)	75 (10)	70 (10)	79 (8)	0.025
Male sex (%)	12 (55)	4 (44)	8 (62)	NS
Hypertension (%)	9 (41)	3 (33)	6 (46)	NS
Diabetes mellitus (%)	5 (23)	1 (11)	4 (31)	NS
Dyslipidemia (%)	2 (9)	2 (22)	0	NS
Atrial fibrillation (%)	10 (45)	4 (44)	6 (46)	NS
Old cerebral infarction (%)	5 (23)	1 (11)	4 (31)	NS
Old cerebral hemorrhage (%)	1 (5)	0	1 (8)	NS
Coronary heart disease (%)	1 (5)	0	1 (8)	NS
Anticoagulant drug (%)	9 (41)	3 (33)	6 (46)	NS
Basline mRS (%)				NS
0	11 (50)	8 (89)	3 (23)	
1	1 (5)	1 (11)	0	
2	4 (18)	0	4 (31)	
3	2 (9)	0	2 (15)	
4	4 (18)	0	4 (31)	
Admission NIHSS, median (IQR)	21 (8-31)	8 (4-16)	27 (21-31)	0.017
DWI pc-ASPECTS, median (IQR)	8 (5-9)	8 (8-9)	5 (4-6)	0.001
DWI pc-ASPECTS, ≥ 7 (%)	12 (55)	9(100)	3 (23)	<0.001
Median PC-CS (IQR)	5 (4-6)	6 (4-6)	4 (4-5)	NS
Location of occlusion (%)				NS
mid BA	4 (18)	2 (22)	2 (15)	
distal BA	18 (82)	7 (78)	11 (85)	
Stroke cause (%)				NS
Carotid embolism	21 (95)	9 (100)	12 (92)	
Atherosclerosis	1 (5)	0	1 (8)	
IV-tPA use (%)	7 (32)	4 (44)	3 (23)	NS
Time course				
Median Time from P to R (IQR), min	30 (23-41)	30 (9-40)	34 (24-40)	NS
Median Time from O to R (IQR), min	179 (128-235)	157 (138-276)	188 (139-229)	NS
Device (%)				NS
aspiration tube	21 (95)	9 (100)	12 (92)	
stent retriever	1 (5)	0	1 (8)	
mTICI _{2b} or 3 (%)	18 (82)	9 (100)	9 (69)	NS
Clinical outcome				
mRS ≤ 2 after 90days	9 (41)			
mRS6 after 90 days	2 (9)			
Symptomatic hemorrhage	0	0	0	

BAO: basilar artery occlusion; IQR: interquartile range; IV-tPA: intravenous tissue-type plasminogen activator; mRS:modified Rankin Scale; NIHSS: National Institute of Health Stroke Score; NS:non significant; O: onset; P: puncture; pc-ASPECTS: Posterior Circulation Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; PC-CS: posterior circulation collateral score; R: recanalization; SD: standard deviation; TICI: thrombolysis in cerebral infarction

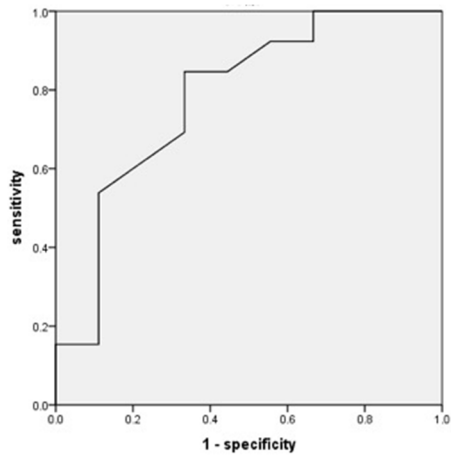


Figure 1. Receiver operating characteristic curve for 90-day good outcome by age.

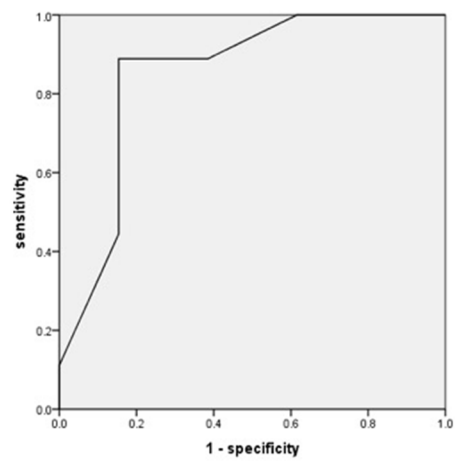


Figure 2. Receiver operating characteristic curve for 90-day good outcome by posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score.

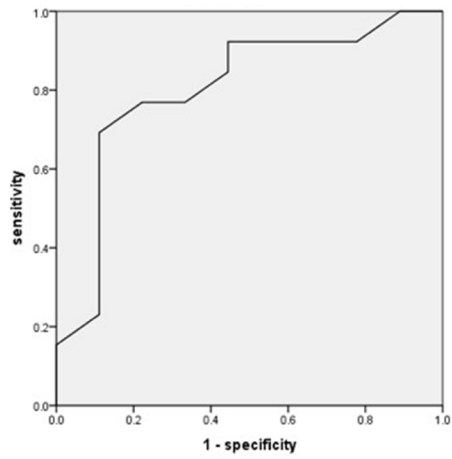


Figure 3. Receiver operating characteristic curve for 90-day good outcome by National Institute of Health Stroke Score.