

論文掲載形式の区分

原著

題名

Low-volume centerにおける急性期血栓回収療法の成績  
-device毎の再開通時間、再開通率の検討-

Clinical results of intra-arterial therapy in a low-volume stroke center:  
comparison of workflow times and recanalization rate between three  
devices

著者名

小柳正臣 小林環 江夏怜 織田雅 齊木雅章

Masaomi Koyanagi, Tamaki Kobayashi, Rei Enatsu, Masashi Oda,  
Masaaki Saiki

著者全員の所属機関・部署名

独立行政法人国立病院機構姫路医療センター 脳神経外科

Department of Neurosurgery, National Hospital Organization  
Himeji Medical Center

筆頭著者の連絡先

670-8520 兵庫県姫路市本町68番地

Tel: 079-225-3211; Fax: 079-223-8310

メールアドレス: koyanagm@gmail.com

68 Honnmachi, Himeji, Hyogo 670-8520, Japan

Tel: +81-79-225-3211; Fax: +81-79-223-8310

E-mail: koyanagm@gmail.com

key words

stroke, thrombectomy, learning curve

『本論文を,日本脳神経血管内治療学会機関誌「Journal of Neuroendovascular Therapy (脳神経血管内治療)」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】経皮的脳血栓回収療法では、より短時間で高い再開通率を達成する事が重要である。年間10症例以下のlow-volume centerでは、習熟までの回数が短く、再開通率が良好な治療機器の選択が重要である。現在使用可能な3種類の血栓回収機器の再開通率および再開通までの時間を比較し、適切な治療機器の選択について検討を行った。

【方法】当院でMerciリトリーバー（MR）が初めて使用された2012年2月より2014年8月の間に急性期経皮的脳血栓回収療法を施行した19症例を対象。手技時間はガイディングカテーテル留置から再開通までの時間（GRT）とした。

【結果】MRが3症例、Penumbraシステム（PS）が11症例、ステントリトリーバー（SR）が5症例であった。TICI 2B以上の再開通を得た症例はMRで0%、PSで36.3%、SRで100%と有意差を認めた（ $p=0.009$ ）。GRTの中央値はMRで66分、PSで81分、SRで22分と有意差を認めた（ $p=0.016$ ）。

【結論】low-volume centerにおける血栓回収機器としてはステントリトリーバーが有用であると考えられた。

## **Abstract**

**Objectives:** Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke needs to be achieved in the shortest possible workflow time and with a high recanalization rate. The steeper learning curve for this procedure is essential not only for comprehensive stroke centers, but also for low-volume stroke centers, in which the annual number of mechanical thrombectomies is less than 10 cases. We retrospectively evaluated the workflow times and successful recanalization rates of three types of devices for mechanical thrombectomies; the Merci Retriever (MR), the Penumbra System (PS), and the Stent Retriever (SR). We concomitantly assessed the learning curves for each device in this procedure.

**Methods:** We retrospectively reviewed 19 patients who presented to our stroke center and underwent mechanical thrombectomy between February 2012 and August 2014. Time intervals between the placement of a guiding catheter and recanalization or final angiography (guide-to-recanalization time; GRT) were calculated from the time-stamped images.

**Results:** Three cases were treated with MR, 11 with PS, and five with SR. Successful recanalization rate (as indicated by Thrombolysis in Cerebral Infarction scale grade 2B or 3) demonstrated a statistically significant difference between the three devices (0% in

MR, 36.3% in PS, and 100% in SR;  $p = 0.009$ ). The median GRT was 66, 81, and 22 minutes for MR, PS, and SR, respectively; a statistically significant difference was noted between these groups ( $p = 0.016$ ).

**Conclusions:** The use of SR in mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke seems suitable for the low-volume center because of a steeper learning curve than the other two devices.

## 緒言

脳主幹動脈急性閉塞は非常に予後不良である<sup>1)</sup>。発症4.5時間以内の急性期脳梗塞ではアルテプラーゼ静注療法は予後を改善することが知られているが<sup>2)</sup>、大きな血栓の場合、効果が弱く、主幹動脈近位部の再開通率は低いことが報告されている<sup>3)</sup>。血栓回収機器による経皮的脳血栓回収療法は、アルテプラーゼ静注単独療法に比して近位側の大きな血栓を早期に回収し、再開通を得ることができる利点があり、脳主幹動脈急性閉塞症に対してアルテプラーゼ静注単独療法群と、アルテプラーゼ静注療法に血管内治療による経皮的脳血栓回収療法を追加した群を比較したMR CLEAN、EXTEND-IA、ESCAPE、SWIFT PRIME、REVACASTといった臨床試験において、経皮的脳血栓回収療法を追加した群の方が治療成績良好であること

が報告され<sup>4-8)</sup>、経皮的脳血栓回収療法は本邦においても標準治療となりつつある。

経皮的脳血栓回収療法を含めた脳血管内治療には、その他の外科的手技同様、デバイスの使用に関してラーニングカーブが存在することが報告されている<sup>9)</sup>。本邦では欧米に比して症例の集中が少なく、そのため、直達手術や脳血管内治療が一定数以上あり、高度の脳卒中診療が提供可能な包括的脳卒中センターは限られており、その整備を求められている<sup>10)</sup>。こうした現状から、本邦では米国で包括的脳卒中センターに求められる年間10症例以上の経皮的脳血栓回収療法<sup>11)</sup>を満たすことができないlow-volume centerで加療される機会も多いと考えられる。low-volume centerでは治療経験数が限られるために、習熟までの回数が短く、再開通率が良好な、つまりラーニングカーブが急である治療機器の選択が特に重要であると思われる。

今回我々は、現在、本邦において薬事承認されている脳血栓回収機器である、Merciリトリーバー（Concentric Medical, Mountain View, CA, USA）、Penumbraシステム（Penumbra, Alameda, CA, USA）、ステントリトリーバーであるSolitaire FR（Covidien, Irvine, CA, USA）の初期治療経験を後方視的に解析し、デバイスごとの再開通までの時間、再開通率、さらにその習熟の経過を検討し、より適切な治療機器の選択について考察を行った。

方法

当院で Merci リトリーバーが初めて使用された2012年2月より2014年8月の間に、原則として発症8時間以内の脳主幹動脈急性閉塞症において、アルテプラーゼの経静脈投与が適応外、又はアルテプラーゼの経静脈投与により血流再開が得られなかったものを対象として経皮的脳血栓回収療法を施行した症例を対象とした。標的血管の閉塞の程度はTICI分類で行った<sup>12)</sup>。再開通の成功はTICI 2B以上とした。各デバイスの治療時間に関しては、血管撮影時に血管撮影装置に記録される時間を用いて計算を行った。各デバイスの性能を示す、時間的指標としては、症例毎のアクセス困難度のばらつきの影響を減らすために、ガイディングカテーテルが留置されてから再開通までの時間もしくは標的血管の最終血管撮影までの時間 (Guide to revascularization time; GRT) とした。統計解析にはEZR (自治医科大学附属さいたま医療センター <http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmed.html>) を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

## 結果

期間中に19症例に対して経皮的脳血栓回収療法を施行した。年齢の中央値は74.5歳 (interquartile range [IQR] 66.25-78.75)、男性が12例

であった。NIHSSの中央値は19（IQR 12.5-26）であった。7例ではアルテプラゼ静注療法が先行して行われていた。使用したデバイスはMerciリトリーバーが3例、Penumbraシステムが11例、ステントリトリーバーが5例であった。デバイスごとの患者背景をTable 1に示す。いずれのデバイスも導入時からの症例であった。なお、本シリーズにおける術者は複数で、少なくとも一名はJSNET認定専門医を含むチームで行った。Merciリトリーバーは全例Vシリーズ、Penumbraシステムでは初期2例以降はMAXシリーズを用い、6例でADAPT法を併用した<sup>13)</sup>。ステントリトリーバーは5例すべてSolitaire FRを用いた。

再開通の成功率（TICI 2b以上）はMerciリトリーバー群で0例（0%）、Penumbraシステム群で4例（36.3%）、ステントリトリーバー群で5例（100%）であり、統計学的有意差を認めた（ $p=0.009$ ；Fisherの正確検定）。再開通率の症例ごとの推移をFigure 1に示すが、導入当初よりステントリトリーバー群では良好な成績を示していることが示唆された。

GRTは中央値がMerciリトリーバー群で66分、Penumbraシステム群で81分、ステントリトリーバー群で22分であり、統計学的有意差を認めた（ $p=0.016$ ；Kruskal-Wallis検定）。Post hoc検定ではPenumbra



システム群とステントリトリーバー群に有意差を認めた( $p=0.016$ ; Holmの多重検定)。GRTの症例ごとの推移をFigure 2に示すが、導入当初よりステントリトリーバー群では良好な成績を示していることが示唆された。また、導入最初期の3例ではGRTは治療最終時点までに行った治療手技の回数の中央値はMerciリトリーバー群で3回、Penumbraシステム群で3回、ステントリトリーバー群で1回であり、統計学的有意差を認めた( $p=0.033$ ; Kruskal-Wallis検定)。

## 考察

3種類の血栓回収機器の初期使用経験を検討した本研究において、TICI 2B以上の再開通成功率は各機器間で有意差を認め、ステントリトリーバーが最も再開通率が高かった。またステントリトリーバーは導入初期より再開通率が高かった。ガイディングカテーテルが留置されてから再開通までの時間もしくは標的血管の最終血管撮影までの時間(GRT)に関しては各機器間で有意差を認め、ステントリトリーバーは、Penumbraシステムに比べて有意に短く、しかも導入初期より短い傾向であった。

MR CLEAN<sup>4)</sup>、EXTEND-IA<sup>5)</sup>、ESCAPE<sup>6)</sup>、SWIFT PRIME<sup>7)</sup>、REVACAST<sup>8)</sup>といった急性期脳梗塞に対する経皮的脳血栓回収療法について、一定の有効性、安全性を示したインパクトのある複数の

臨床試験の結果を受け、本邦においても新たに経皮的脳血栓回収療法の導入を検討している施設も多いと予想される。新たな療法の導入の際には、より早期により良好な治療成績が得られるいわゆるラーニングカーブが急である治療法が有利であるが、特に症例の集積が乏しく、年間症例件数の少ないlow-volume centerが多い本邦ではその傾向は顕著であると考えられる。上述の臨床試験において使用された血栓回収機器は、主にステントリトリーバーであるが、本邦では、先行して承認されたMerciリトリーバー、およびPenumbraシステムも使用可能で、どのシステムを使用すべきかを検討することは重要である。

経皮的脳血栓回収療法では、再開通率が高いデバイスであることが求められる。ステントリトリーバーはMerciリトリーバーとのランダム化比較試験である、SWIFT<sup>14)</sup>およびTREVO2<sup>15)</sup>においてMerciリトリーバーに比して再開通率が有意に高いことが示されたが、ステントリトリーバーとPenumbraシステムのランダム化比較試験は渉猟した限り存在しない。また、PenumbraシステムとMerciリトリーバーのランダム化比較試験も同様である。Merciリトリーバー、Penumbraシステムおよびステントリトリーバーの治療成績のメタ解析<sup>16)</sup>ではTIMI2/3もしくはTICI2b/3を再開通の成功とした場合、Merciリトリーバーで59.1%、Penumbraシステムで86.6%、ステントリトリーバーで92.9%であり、Merciリトリーバーに比して、Penumbraシステムもしくはステントリトリーバーの再開通率は高かった。本研究においては機器間の再開通率に有意差を認めたと、

ステントリトリーバーが最も再開通成功率が高かった。再開通までの手技回数も有意差があり、ステントリトリーバーが最も回数が少なかった。文献的にはPenumbraシステムも高い再開通率が得られると報告されており、解離がみられた。

迅速な手技時間は高い再開通成功率のみならず重要である。既出のメタ解析<sup>16)</sup>では、穿刺から再開通までの時間（puncture to recanalization time; PRT）がMerciリトリーバーで平均120分、Penumbraシステムで平均64.8分、ステントリトリーバーで平均54.7分であり、Merciリトリーバーに比して、PenumbraシステムもしくはステントリトリーバーのPRTは短かった。本研究においては手技時間に機器間の有意差を認め、ステントリトリーバーはPenumbraシステムより有意に治療手技時間が短く、再開通成功率と同様に文献的報告と、解離がみられた。

再開通成功率および手技時間に関して、文献と我々の結果との間に解離が両者にみられたが、1つの原因として、各血栓回収機器のラーニングカーブの緩急が異なることがあげられる。本研究では、ステントリトリーバーシステムは導入初期より高い再開通成功率および迅速な手技時間を得ることができているのに比して、MerciリトリーバーおよびPenumbraシステムでは導入初期の成績は良好ではない。Penumbraシステムでは症例経験により、再開通率は徐々に向上し、手技時間は徐々に短くはなっているが、当初より成績良好な、つまりラーニングカーブが急であるステントリトリーバーに比してラーニングカーブが緩いと考えられる。

1つの原因としてシステムプロフィールの大きさの差が上げられる。高齢者が罹患することが多く、アクセス困難が予想される急性脳主幹動脈閉塞症では、システムのプロフィールの大きさはそのデバイスのアクセシビリティに直接影響し、とくに手技時間に影響を与える。ステントリトリーバーは内径が0.021もしくは0.027インチサイズのマイクロカテーテルを血栓回収機器であるステントリトリーバーの誘導に用いるが、そのサイズのマイクロカテーテルの誘導は通常脳血管内治療を行っている術者にとっては慣れ親しんだ手技である。SWIFTにおいてランダム化する前に初めてSolitaire stentを使用するRoll-in時の13症例と、その後のランダム化したあとの144症例の治療成績を比較すると<sup>17)</sup>、再開通成功率(TIMI 2/3)に有意差を認めず、発症時から再開通までの時間にも有意差を認めなかった。この臨床試験に参加した脳血管内治療医はMerciリトリーバーを用いた経皮的脳血栓回収療法に経験豊富であるが、ステントリトリーバーは未経験であり、経験ある脳血管内治療医にとってステントリトリーバーによる経皮的脳血栓回収療法は経験初期より良好な成績を示すことが報告されている。

一方Penumbraシステムは、ステントリトリーバーに比べ、必要とされる機器のprofileが大きいため、機器の誘導に習熟するために工夫や期間を要し手技時間の延長が生じるのではないかと思われる。例えば、Penumbra 5 Maxは内径が0.054インチと広径の血栓回収吸引カテーテルであり、途中の血管分枝の入口部に引っかかるledge effectを避けるために追加のインナーカテーテルを用いるこ

とが勧められると報告されている<sup>18)</sup>。再開通に関しては、**Penumbra**システムの導入時にはセパレーターを用いて血栓回収を行うことが推奨されてきたが、**ADAPT**法が有効であることが報告され<sup>13)</sup>、本研究でも11例中6例で行っている。しかし治療法の変更により、再度、習熟までの期間を要することになりラーニングカーブを緩めた可能性もある。

本研究では、単一施設の後向き検討であり、症例数も少ないことが問題点としてあげられ、今後症例の蓄積が必要である。ステントリトリーバーに関して、83症例の手技時間（CT撮像から再開通までの時間）の検討<sup>19)</sup>では最後の25例は初期の25例に比べて有意に手技時間が短縮することが報告されており、ラーニングカーブは急であるものの、今後の症例の経験の蓄積により更なる手技時間の短縮が期待されると思われる。

また、検討期間で使用可能なデバイスが異なるといった問題もある。例えばステントリトリーバーに関しても検討期間では**Solitaire FR**のみが用いられており、**Trevo ProVue**（Stryker, Kalamazoo, MI, USA）が使用されていない点があり、ステントリトリーバー全般について述べるには限界があると思われる。さらに、現在使用可能な**Penumbra Ace**（Penumbra）も使用されていない。今後様々なデバイスの進歩が期待され、それに伴い手技時間の短縮および治療成績が向上することが期待される。

いずれにせよ本研究は、症例数が少ないものの、今後脳血栓回収療法を導入しようとする施設にとっては有用な資料となりうると考えられる。

## 結語

本研究においてステントリトリーバーが高い再開通成功率、短い再開通までの時間、さらにそれらが初期段階から得られることから、我々の限られた経験ではあるものの、ラーニングカーブが最も急であることが考えられた。症例集積が少なく、low-volume centerでの加療の機会が多い本邦の現状においては、初期導入時の血栓回収機器としては適切であると考えられた。

## 利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

## 文献

- 1 Endo K, Koga M, Sakai N, et al. Stroke outcomes of Japanese patients with major cerebral artery occlusion in the post-alteplase, pre-MERCI era. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: 805-10

- 2 Emberson JE, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–35.
- 3 Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke* 2007; 38: 948–54.
- 4 Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.
- 5 Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–18.
- 6 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–30.

- 7 Saver JL, Goyal M, Bonafé A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-95
- 8 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-306
- 9 Adamczyk P, Attenello F, Wen G, et al. Mechanical thrombectomy in acute stroke: utilization variances and impact of procedural volume on inpatient mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 1263–9.
- 10 Iihara K, Nishimura K, Kada A, et al. Effects of Comprehensive Stroke Care Capabilities on In-Hospital Mortality of Patients with Ischemic and Hemorrhagic Stroke: J-ASPECT Study. *PLoS ONE* 2014; 9: e96819.
- 11 Grigoryan M, Chaudhry SA, Hassan AE, et al. Neurointerventional procedural volume per hospital in United States: implications for comprehensive stroke center designation. *Stroke* 2012; 43: 1309–14.



- 12 Higashida RT, Furlan AJ. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; 34: e109–37.
- 13 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: 260–4.
- 14 Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9.
- 15 Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–40.
- 16 Almekhlafi MA, Menon BK, Freiheit EA, et al. A Meta-Analysis of Observational Intra-Arterial Stroke Therapy Studies Using the Merci Device, Penumbra System, and Retrievable Stents. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 140–5.
- 17 Sheth SA, Jahan R, Levy EI, et al. Rapid learning curve for Solitaire FR stent retriever therapy: evidence from roll-in and

randomised patients in the SWIFT trial. J Neurointerv Surg 2015 Feb 12. 2015. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011627.[Epub ahead of print]

- 18 Yoo AJ, Frei D, Tateshima S, et al. The Penumbra Stroke System: a technical review. J Neurointerv Surg 2012; 4: 199–205.
- 19 Eesa M, Burns PA, Almekhlafi MA, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire stent: is there a learning curve in achieving rapid recanalization times? J Neurointerv Surg 2014; 6: 649–51.

#### 図の説明

##### Figure 1

Trends of recanalization rates in TICI grade of each three devices.

TICI; thrombolysis in cerebral infarction

##### Figure 2

Trends of workflow time of each three devices.

GRT; guide to revascularization time.

**Table 1****Baseline characteristics of the patients in each group**

<b>Characteristics</b>	<b>Merci N=3</b>	<b>Penumbra N=11</b>	<b>Stent N=5</b>	<b>P value</b>
Age (years)	76.0±2	69.9±9.4	77.6±9.9	0.371
Male (% of patients)	2 (66.7)	7 (63.6)	3 (60.0)	1.000
NIHSS	18.7±7.5	19.4±9.1	18.2±9.3	0.866
DWI-ASPECT	4.3±1.2	6.0±2.1	6.4±3.5	0.549
Intravenous thrombolysis (% of patients)	1 (33.3)	3 (27.3)	3 (60.0)	0.666
Target occlusion location				
Cervical ICA	0	1	0	
Carotid Terminal	2	3	2	
M1	1	4	2	
M2	0	3	1	

Values are the mean ± SD or number (%) of patients.

ASPECT, Alberta Stroke Program Early CT score; DWI, diffusion-weighted imaging; ICA, internal carotid artery; M1, first segment of middle cerebral artery; M2, second segment of middle cerebral artery; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

Fig.1

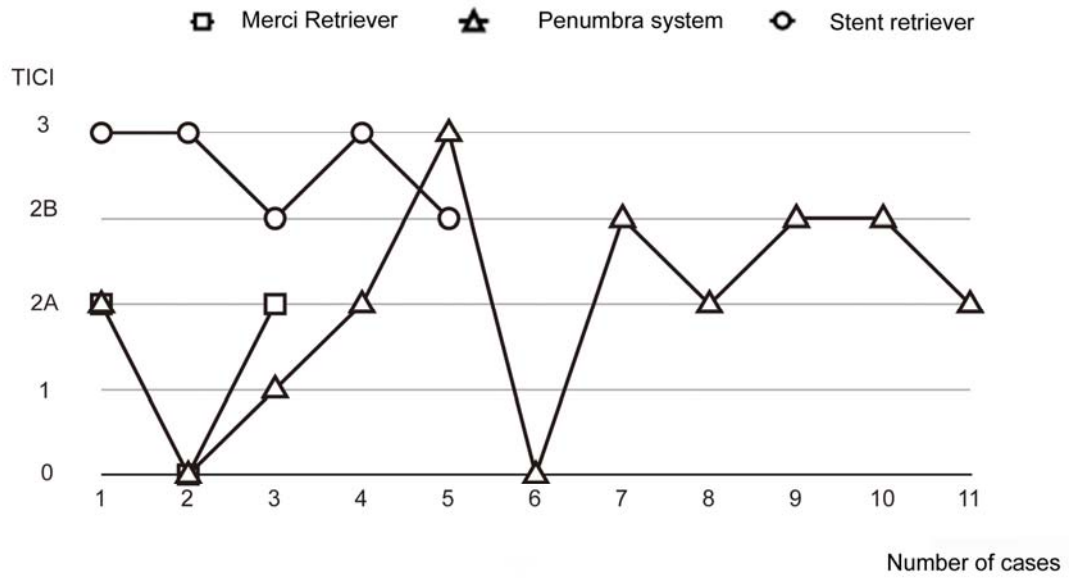


Fig.2

