

## 脳梗塞急性期治療の現状そしてこれから：脳血管内治療

岩田 智則<sup>1)</sup>

要旨：脳血管内治療は近年めざましい進化を遂げており、主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期での脳血管内治療は効果的な治療であり、重要な治療選択肢の1つである。しかし、現状では標準的内科治療（rt-PA 静注療法をふくむ）に対する脳血管内治療の優越性を示す臨床試験（RCT）はない。今後は、脳血管内治療の対象患者を適切に決定し、今まで以上に再開通までの時間を短縮し、再開通率を上げる必要がある。適切な画像診断をもちいた適応基準と新しい経皮経管的脳血栓回収機器：カテーテルデバイスをもとに、脳梗塞急性期における脳血管内治療の有効性のエビデンスがえられることを期待する。

（臨床神経 2014;54:1200-1202）

Key words：脳血管内治療，脳梗塞急性期，RCT，経皮経管的脳血栓回収機器

## はじめに

脳血管内治療は近年めざましい進化を遂げており、対象疾患が拡大していく傾向にある。主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期での脳血管内治療は効果的な治療である。とくに rt-PA 静注療法禁忌症例や発症後 4.5～8 時間の症例におけるカテーテルによる緊急血行再建術は、重要な治療選択肢の1つである。主幹動脈閉塞をともなう脳梗塞の予後は、急性期再開通の有無に大きな影響を受ける。既報告で、脳血管内治療は rt-PA 静注療法より再開通率が高いとされている。しかし、脳血管内治療の高い再開通率にもかかわらず、その後の長期臨床転帰に直結していないのが現状である。また標準的内科治療（rt-PA 静注療法をふくむ）に対する脳血管内治療の優越性を示す臨床試験（RCT）もない。今、主幹動脈閉塞をともなう脳梗塞急性期における脳血管内治療のあり方が問われている。

## 動注血栓溶解療法

多施設共同ランダム化比較試験（RCT）として 1998 年に PROACT 試験があり、続いて 1999 年に PROACT II 試験が米国より報告された。本邦からも RCT である MELT-Japan が 2007 年に報告された。上記 3 つの臨床試験の共通点は発症 6 時間以内の MCA 閉塞症、プロウロキナーゼおよびウロキナーゼの使用、CT のみで患者選択をおこなった事である。上記 3 つの臨床試験をふくめたメタ解析でも動注血栓溶解療法の有用性が報告された（予後良好（mRS ≤ 2）の患者の割合：治療群 43% vs. 対照群 31%， $p = 0.01$ ）<sup>1)</sup>。ただし、本邦では血栓溶解薬の動脈内投与は承認されていない。

## 機械的血栓除去術

（経皮経管的脳血栓回収機器：第一世代デバイス）

2008 年に米国より報告された Multi MERCI 試験（多施設単群臨床試験）では、Merci リトリーバー<sup>®</sup>（Stryker 社）を使用した結果、再開通率が 69% で、予後良好（mRS ≤ 2）の患者の割合は 34% であり、予後と再開通率との関連性があると報告された<sup>2)</sup>。2009 年に米国より報告された Penumbra Pivotal Stroke 試験（多施設単群臨床試験）では、Penumbra システム<sup>®</sup>（Penumbra 社）を使用した結果、高い再開通率 82% であったが、予後良好（mRS ≤ 2）の患者の割合は 25% であった<sup>3)</sup>。上記 2 つの臨床試験の共通点は発症 8 時間以内、脳内主幹動脈閉塞症（ICA/MCA/VA-BA 閉塞）、NIHSS ≥ 8、rt-PA 静注療法適応外または無効例で患者選択を行なった事である。経皮経管的脳血栓回収機器として Merci リトリーバー<sup>®</sup> が 2010 年に本邦で最初に承認され、続いて 2011 年に Penumbra システム<sup>®</sup> が承認された。

（経皮経管的脳血栓回収機器：次世代デバイス）

迅速な血流回復が期待される新クラスの医療機器であるステント型の経皮経管的脳血栓回収機器が開発された。2012 年に米国より報告された SWIFT 試験（ランダム化比較試験）では、Solitaire<sup>™</sup>（Covidien 社）は第一世代の血栓回収機器：Merci リトリーバー<sup>®</sup> に比較し、より高い再開通達成率がえられ（Solitaire<sup>™</sup> 群 61% vs. Merci リトリーバー<sup>®</sup> 群 30%， $p < 0.01$ ）、良好な臨床転帰がえられたと報告した（予後良好の患者の割合：Solitaire<sup>™</sup> 群 69% vs. Merci リトリーバー<sup>®</sup> 群 30%， $p < 0.01$ ）<sup>4)</sup>。同年に米国より報告された TEREVO2 試験（ランダム化比較試験）でも、Trevor<sup>®</sup>（Stryker 社）は第一世代の血栓回収機器：Merci リトリーバー<sup>®</sup> に比較し、よりすぐれた再

<sup>1)</sup> 湘南鎌倉総合病院 脳卒中センター 脳卒中診療科 [〒 247-8533 神奈川県鎌倉市岡本 1370-1] (受付日：2014 年 5 月 23 日)

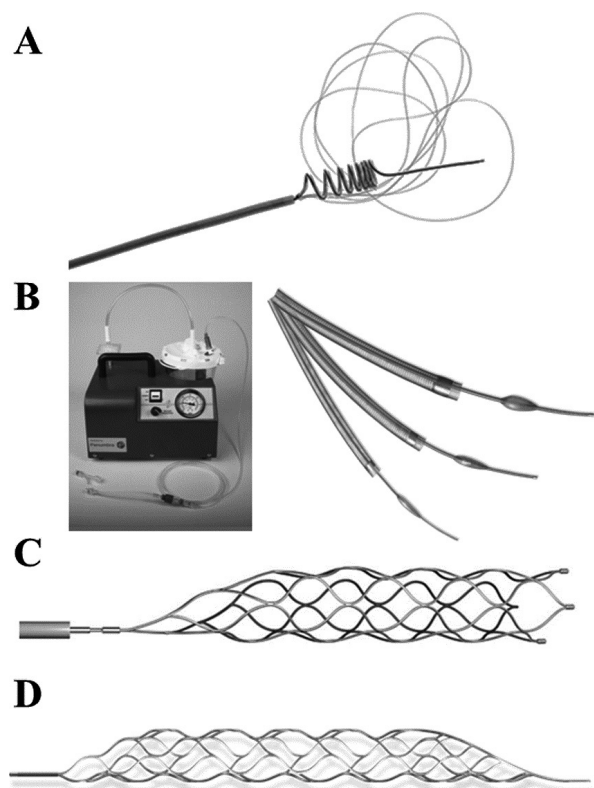


Fig. 1 経皮経管的脳血栓回収機器。

A: Merci リトリーバー® (Stryker 社), B: Penumbra システム® (Penumbra 社), C: Solitaire™ (Covidien 社), D: Trevo® (Stryker 社)。

開通達成率がえられ(Trevo® 群 86% vs. Merci リトリーバー® 群 60%,  $p < 0.01$ ), 良好な臨床転帰がえられたと報告した(予後良好の患者の割合: 治療群 40% vs. 対照群 22%,  $p = 0.013$ )<sup>5)</sup>。上記 2 つの臨床試験の共通点は発症 8 時間以内, 脳内主幹動脈閉塞症 (ICA/MCA/VA-BA 閉塞), NIHSS  $\geq 8$ , rt-PA 静注療法適応外または無効例を対象にランダム化比較試験を行った事である。本邦でも次世代型の脳血栓回収機器として Solitaire™, Trevo® が共に 2014 年に承認された。

#### 脳血管内治療と標準的内科治療 (rt-PA 静注療法をふくむ) を比較した RCT

rt-PA 静注療法と rt-PA 静注療法にひき続いての脳血管内治療, rt-PA 静注療法と脳血管内治療, 標準的内科治療 (rt-PA 静注療法をふくむ) と脳血管内治療を各々 2 群で比較した 3 つの RCT の結果が 2013 年に報告された<sup>6)~8)</sup>。3 つの RCT で, 標準的内科治療 (rt-PA 静注療法をふくむ) に対する脳血管内治療の優越性を示せなかった<sup>6)~8)</sup>。しかし 3 つの RCT には, 閉塞血管不明な症例への脳血管内治療, 術者 (施設) 選択, 脳血管内治療のデバイス選択 (ステント型の経皮経管的脳血栓回収機器の使用頻度の低さ), 低い最開通率, 脳血管内治療開始までの時間の遅延など, 研究デザインをふくめた多くの問題点があった。

#### 最後に

脳血管内治療において術者の経験が転帰に影響するとの報告もあり<sup>9)</sup>, これから RCT をおこなうのであれば, 他の脳血管内治療 (脳動脈瘤コイル塞栓術, 頸動脈ステント留置術) の臨床試験を参考にし, 再開通治療の経験症例数を踏まえた施設/術者基準を設けることも必要かもしれない。更に, 脳血管内治療を真に必要とする対象患者を適切に選択する事こそがもっとも重要であり, 単純 CT と NIHSS 点数だけで脳血管内治療を決定してはならず, 正しい選択基準を確立させる必要が有る。その上で, 今まで以上に再開通までの時間を短縮し, 再開通率を上げる必要がある。最新の経皮経管的脳血栓回収機器: カテーテルデバイスを使用し再開通率を上げ, 再開通までの時間を早めることが非常に重要である。現在, ステント型の経皮経管的脳血栓回収機器を使用した脳血管内治療の有効性を検討する臨床試験 (RCT) が, 世界中で進行している<sup>10)</sup>。適切な画像診断をもちいた適応基準と新しい経皮経管的脳血栓回収機器: カテーテルデバイスをもとに, 脳梗塞急性期における脳血管内治療の有効性のエビデンスがえられることを期待する。

謝辞: 本稿をご校閲いただいた湘南鎌倉総合病院脳卒中センター森貴久センター長に深謝いたします。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932-937.
- 2) Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
- 3) Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-2768.
- 4) 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;380:1241-1249.
- 5) 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;380:1231-1240.
- 6) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
- 7) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:904-913.
- 8) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging

- selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
- 9) Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011; 28:1338-1343.
- 10) Grossman AW, Broderick JP. Advances and challenges in treatment and prevention of ischemic stroke. *Ann Neurol* 2013;74:363-372.

### Abstract

## Current and future prospects of endovascular treatment for acute ischemic stroke

Tomonori Iwata, M.D., F.A.H.A.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Stroke Treatment, Shonan Kamakura General Hospital Stroke Center

Recently, remarkable progress has been made in the field of endovascular treatment, and endovascular treatment for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion has been an effective and therapeutic option. However, there is no randomized control trial as to superiority of endovascular treatment for acute ischemic stroke compared to the standard treatment including intravenous rt-PA. Inclusion criteria for the performance of endovascular treatment for acute ischemic stroke will need to be defined more precisely, and high rates of fast recanalization will be needed in future. We expect the evidence that endovascular treatment for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion is superior to standard treatment by the detailed images of the brain, more strict indications and novel endovascular devices such as percutaneous transluminal mechanical thrombectomy devices.

(*Clin Neurol* 2014;54:1200-1202)

**Key words:** endovascular treatment, acute ischemic stroke, RCT, percutaneous transluminal mechanical thrombectomy devices

---