

急性期脳梗塞に対する血管内治療 —新たな時代における脳神経内科医の役割—

杉生 憲志^{1)*}

要旨：急性期脳梗塞に対する血管内治療は近年、高いエビデンスを有し、行うべき治療・患者さんに提供すべき医療となり、急速にニーズが高まっているが、全国的に見ると治療医が充足しているとは言い難い。本稿では、これまでの本邦における血管内治療の変遷を紹介するとともに、急性期脳卒中治療に貢献したいという高い志を持った内科の先生方に、新時代を迎えた脳卒中医療にいかに関与していただくかのメッセージを送りたい。

(臨床神経 2019;59:173-176)

Key words：血栓回収療法，ステント，エビデンス，t-PA

1. はじめに

かつて日本における死因として第1位であった脳卒中は、予防や治療の発展に伴い、がん・心臓病・肺炎につぐ第4位まで下がっていたが、平成29年のデータでは再度肺炎を抜き第3位となっている¹⁾。脳梗塞はひとたび発症するとADLは著明に低下し、重症な場合には死に至る可能性もある。特に心原性脳塞栓症は主幹動脈閉塞を起こし重症化するケースが多い。そのような主幹動脈の急性期脳梗塞に対して以前より血管内治療が行われてきた。近年では血管内治療デバイスの発展に伴い、治療成績は劇的に向上しており、さらには適応患者も拡大していることから、急性期脳梗塞に対する血管内治療は習得すべき手技となっている。しかし、本邦で急性期脳梗塞に対する血管内治療に携わる医師の多くは脳神経外科医であり、脳神経内科医（脳卒中内科医）の数は十分とはいえない。そこで本稿では筆者が第56回日本神経学会学術大会で行った教育講演「急性期脳梗塞に対する血管内治療—新たな時代における脳神経内科医の役割—」に新たな知見を加えてこれまでの本邦における急性期脳梗塞に対する血管内治療の変遷及び新時代の脳卒中治療について紹介するとともに、脳神経内科医に期待を込めてメッセージを送る。

2. 急性期脳梗塞に対する血管内治療の変遷

急性期脳梗塞の外科的治療として以前は、直達手術による embolectomy や extracranial-intracranial (EC-IC) bypass が行われてきたが、侵襲が大きい上に、治療開始までに時間が費やされるため、虚血性細胞障害が不可逆になる危険性は大き

く一般的な治療として普及するには至らなかった。そこで、低侵襲かつ発症から治療開始までの時間の短縮を目指し、1980年代より本邦では急性期脳梗塞に対する血管内治療が行われるようになったが、当初は頸部内頸動脈に挿入された診断カテーテルからウロキナーゼ (UK) を動注する程度であった。1985年に荒木ら²⁾が、1988年には佐藤ら³⁾がUK動注療法の有効性について報告しているが、閉塞血管より離れた近位部からの動注となるため閉塞部位でのUK濃度が十分な線溶活性を発揮するまでに至らず、再開通率は40~50%と低いものであった。1988年に、初めて脳内に安全に挿入可能なマイクロカテーテル (Tracker) が本邦に導入され、マイクロカテーテルを頸部レベルから脳内の血管閉塞部まで挿入することにより局所的な線溶療法が行われるようになった。さらに治療手技の向上とともに、閉塞部の血栓を越えてマイクロカテーテルやマイクロガイドワイヤーを遠位に挿入することによる器械的な血栓破砕術も併用して行われた。さらに、1991年には頭蓋内専用 percutaneous transluminal angioplasty (PTA) バルーン (Stealth) が導入され、脳内動脈硬化性狭窄病変に対する血管形成術が可能となった。当時心臓冠動脈では標準的に行われていた direct PTA に倣って、脳内閉塞血管に対する direct PTA も行われるようになった。そして、UK動注療法の有効性を検証すべく日本初の大規模 study として、MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT)-JAPAN⁴⁾が2002年からスタートした。MELT-JAPANは、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞による超急性期脳梗塞患者を対象に行われた比較試験で、対象患者は114名で平均年齢はUK群:69.9歳、通常薬物治療群:67.3歳であり、術前の National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS) 中央値は両群とも

*Corresponding author: 岡山大学大学院脳神経外科 [〒700-8558 岡山市北区鹿田町2丁目5]

¹⁾ 岡山大学大学院脳神経外科

(Received December 5, 2018; Accepted January 16, 2019; Published online in J-STAGE on March 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001257

14 点であった。研究進行中の 2005 年に、tissue-type Plasminogen Activator (t-PA) が認可され倫理的、科学的理由により残念ながら早期に中止された。MELT-JAPAN の結果は一次エンドポイントである 90 日後 modified Rankin Scale (mRS) 0~2 は UK 群 : 49.1%, 対照群 : 38.6% と UK 群の方が良好であったが、有意差には至らなかった (odds 比 : 1.54 ; 95% 信頼区間 0.73~3.23, $P = 0.345$)。しかし二次エンドポイントである 90 日後 mRS 0~1 に関しては UK 群 : 42.1%, 対照群 : 22.8% と有意に高く (odds 比 : 2.46 ; 1.09~5.54, $P = 0.045$)。90 日後の NIHSS 0~1 も UK 群で有意に高かった (35.1% VS 14.0%, odds 比 : 3.311 ; 1.334~8.183, $P = 0.017$)。結論として、UK 動注による一次エンドポイントの有意な有効性は確認できなかったが、従来の薬物療法に比べ通常の日常生活及び活動は改善される可能性が非常に高いことが示唆され、2009 年の脳卒中治療ガイドラインではグレード B として掲載された。上述の t-PA 静注療法は発症 3 時間以内 (後に 4.5 時間以内) の患者の第一選択の治療としてグレード A と評価されたため、UK 動注による局所線溶解療法は、t-PA 静注療法適応外患者や無効例に対する second best の治療として長らく認識されていた。一方で、この期間中にも海外では血栓を回収する新たな血管内デバイスの開発が進んでいた。それまでの血管内治療法では、血栓溶解療法にしろ血栓粉碎による再開通療法にしろ、閉塞部の再開通は一定の確率で得られるものの、血栓塞栓を遠位血管にさらに飛ばしてしまう可能性があるため、血栓塞栓を捕捉して完全に回収することで再開通を得ようとするコンセプトである。

新時代の幕開けとして 2010 年に MERCI デバイスが、2011 年に Penumbra system が本邦に導入され本格的に血栓回収療法が始まった。これらのデバイスは血栓を捕捉ないしは吸引して回収するため、血栓を遠位に飛散させずに再開通させることができるという点において、従来の血栓溶解・粉碎術と一線を画しており効果が期待された。さらにその適応は t-PA 非適応・無効例で、発症後 8 時間以内まで可能なため救済療法として大きな期待が寄せられた。しかしながら MERCI デバイスは我が国での登録調査においてはその有効性が示唆された⁵⁾。一方で、2013 年にホノルルで開催された International Stroke Conference (ICS) における三つの randomized Controlled Trial (RCT) (IMS III, MR RESCUE, Synthesis Expansion)^{6)~8)} で有効性が示されなかった。その原因として①研究デザインの不備として主幹動脈閉塞が確認されていなかった、②デバイスの問題として再開通率が低かった、③再開通までの時間がかかりすぎたことが考えられた。またデバイスが非常に固く、血栓回収の際にくも膜下出血が多く認められたことも問題となった。そもそも、これらの研究が発表された 2013 年には MERCI デバイスはすでに過去のデバイスとして諸外国ではもう使用されなくなっていた。

その後、新たな血栓回収デバイスであるステントリトリーバー (Solitaire & Trevo) が 2014 年から導入された。これらは血栓内でステントを展開し、ステントストラットを血栓に食い込ませることで把持し、血栓ごとステントを回収するデ

バイスである。本デバイスの有効性に関しては MERCI との比較で RCT が行われ、血管再開通率、転帰ともに良好であることが確認された⁹⁾。この結果を受けて全世界で前方循環閉塞による急性期脳梗塞患者を対象に様々な RCT が行われ、オランダより発表された MR-CLEAN¹⁰⁾ により初めてステント使用による血管内治療の有効性が示された。さらに立て続けに ESCAPE¹¹⁾、EXTEND-IA¹²⁾、SWIFT PRIME¹³⁾、REVASCAT¹⁴⁾ と四つの RCT により有効性が示された。これら五つの研究はその詳細は異なるものの、内科治療群と内科治療+ステントを使用した血管内治療併用群を比較したもので、すべての研究で血管内治療を併用した方が有意に成績が良好であった。これら五つの RCT をメタ解析した HERMES study¹⁵⁾ によると、対象患者は 1,287 例 (血管内治療群 : 634 例 + 対照群 653 例) であり、年齢中央値は両群とも 67.3 歳であった。術前の NIHSS 中央値は血管内治療群 : 17 (14~20) 点、対照群 : 17 (13~21) 点であった。結果としては、血管内治療群は対照群と比較し、90 日後の後遺障害を有意に低減し (odds 比 : 2.49 ; 1.76~3.53, $P < 0.0001$)、機能的転帰 (mRS 0~1) についても血管内治療群 : 26.9%, 対照群 : 12.9% と有意差を認めた (odds 比 : 2.72 ; 1.99~3.71, $P < 0.0001$)。また血栓を吸引回収する Penumbra system についても内腔の拡大やカテーテル誘導性の改良に伴い治療成績は向上しており、The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) study¹⁶⁾ により A Direct Aspiration First Pass Technique (ADAPT) のステントリトリーバーに対する非劣性が示された。

このように 2013 年には EBM 上否定された血管内治療であるが、わずか 2 年後の 2015 年には一転してその有用性が認められ、脳梗塞超急性期に行うべき治療、患者さんに提供すべき医療となり、その環境は一変した。この 2015 年こそ、脳卒中新時代の幕開けと言える。一方で、これまで蓄積されてきたエビデンスのほとんどが前方循環 (特に ICA-M1) に限定されており、後方循環に関してはまだ明確なエビデンスはないこと、ほとんどの RCT の研究デザインが t-PA 静注を含む内科治療群 vs 内科治療+血栓回収療法併用群を比較して、後者の成績が良かったと言う点に留意すべきである。つまり現時点での標準的な考え方としては、4.5 時間以内 t-PA 静注療法が第一選択の内科的治療であり、適応があればこれを優先させる、そして適応外患者と t-PA 無効例には速やかに血栓回収療法を行う、また後方循環症例にも前方循環に準じて慎重に治療を選択する。すでに、後方循環に関する研究や、t-PA 静注をスキップして直ちに血栓回収療法を行う研究が海外では進行しており、その結果発表が注目される。

最近 (2018 年) の大きな話題として、治療適応時間の拡大があげられる。すなわち、これまで発症 6~8 時間以内が血栓回収療法の therapeutic time window とされてきたが、脳灌流画像を駆使して、適応時間を延長しようとする試みである。まず、DAWN trial¹⁷⁾ により、臨床症状と画像所見 (MRI DWI or CT perfusion) とのミスマッチが存在する患者のみに限定されるが、発症から 6~24 時間であっても血管内治療の有効性が示された。さらに DEFUSE-3¹⁸⁾ においても発症から 6~

16時間以内の場合であっても、適切に症例を選択すれば同様に血管内治療が有効であることが示され、急性期脳梗塞に対する血管内治療の適応は拡大している。

3. 脳卒中新時代に脳神経内科医（脳卒中内科医）に期待すること

脳卒中がチーム医療であると認識されるようになって久しい。特に急性期脳梗塞の初療には救急医、看護師、診療X線技師、臨床検査技師等も含めて多くのマンパワーが必要であるが、本邦では歴史的に脳卒中を専門に診る内科医が不足しており、脳神経外科医が脳梗塞治療を主に担当することが多かった。近年ではt-PA静注療法の導入以降、脳神経内科医が急性期脳梗塞に携わる機会が増え、脳卒中に対する貢献は非常に大きなものとなっている。ただし、脳血管内治療に直接携わる脳神経内科医はまだまだ少なく、実際に脳神経血管内治療専門医における脳神経内科医が占める割合は、最新のデータ（2017年）によると6.5%程度でしかない。当然ながら脳神経血管内治療専門医の資格を持っていないとしても、実臨床で急性期脳梗塞に対して血管内治療に携わっている脳神経内科医もいるだろうが、まだ少数と思われる。そのため急性期脳梗塞における脳神経外科医の負担はまだ多く、今後の脳神経内科医の血管内治療への貢献が必要と考えられる。内科医にとって外科的要素を持つ血管内治療手技への抵抗はあるかもしれないが、血栓回収療法は脳神経血管内治療の中では比較的simpleで取り組みやすい領域である。脳動脈瘤や硬膜動静脈瘻/動静脈奇形と比較すれば繊細な技術や経験、詳細な解剖学的知識は必要なく、脳神経血管内治療医の視点からは基本手技の一つであり、適切な訓練を受ければ比較的早期に術者となれる領域と言える。しかし血栓回収療法は何よりもスピードが重要（当然安全性が担保されたうえで）であり、術者による手技時間の差が大きく予後に影響する可能性がある。診断脳血管撮影から基礎的なマイクロカテーテルの技術習得及び向上のためには経験豊富な指導医のいるhigh volume centerでの集中的なトレーニングが望まれる。

EBM上認められ、脳梗塞超急性期に行うべき治療、患者さんに提供すべき医療となったことから、年々血栓回収療法の件数は増加している。一方で、地域によっては脳神経血管内治療医の不足は顕著であり、この治療の恩恵を受けない地区が全国に存在するのが現状である。そのため今後脳神経内科医には、1) 脳卒中の初療医として積極的に関わりt-PA静注療法を行った上で、血管内治療を見極め血管内治療医と連携して時期を逃さず患者引き継ぎを行う（これだけでも脳梗塞を主担当してきた脳神経外科医・脳神経血管内治療医には大きな貢献となる）、もしくは2) 初療からt-PA静注、血管内治療まで自分自身で関与し、現状で考え得る脳梗塞治療を全て行うなど、積極的な血管内治療への介入を期待を込めてほしい。志のある脳神経内科医（脳卒中内科医）の急性期脳梗塞治療への積極的な参入をお待ちしております。

※著者に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部 編. 平成29年人口動態統計. 東京; 2017.
- 2) 荒木 攻, 松永守雄, 小林修一ら. 頸部および頭蓋内主幹動脈閉塞急性期に対するウロキナーゼ局所持続動注の経験. 脳外 1985;13:165-171.
- 3) 佐藤浩一, 岩野健造, 上田 伸ら. 頭蓋内主幹動脈. 閉塞急性期症例に対するウロキナーゼ動注療法の試み. 脳外 1988;16:67-72.
- 4) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. The MELT Japan Study Group: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. Stroke 2007;38:2633-2639.
- 5) Yoshimura S, Sakai N, Okada Y, et al. Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)-Japan registry investigators: Efficacy of endovascular treatment for acute cerebral large-vessel occlusion: analysis of nationwide prospective registry. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23:1183-1190.
- 6) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Interventional Management of Stroke (IMS) III investigators: 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. SYNTHESIS Expansion investigators: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:904-913.
- 8) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. MR RESCUE Investigators: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:914-923.
- 9) Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. TREVO 2 trialists: 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.
- 10) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. MR CLEAN investigators: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.
- 11) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. ESCAPE Trial investigators: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:1019-1030.
- 12) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. EXTEND-IA investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009-1018.
- 13) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. SWIFT PRIME investigators: stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015;372:2285-2295.
- 14) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. REVASCAT trial investigators: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-2306.
- 15) Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy

- versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Nueurol* 2018;17:47-53.
- 16) Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:443-452.
- 17) Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-1147.
- 18) 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.

Abstract

Endovascular therapy for acute stroke—An important role of neurologists—

Kenji Sugi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine

Previous randomized clinical trials have revealed significant benefit of the endovascular thrombectomy for the patients with acute ischemic stroke. In this short communication, I would like to introduce the history of endovascular treatment for acute ischemic stroke in Japan, and give a positive message to the neurologists who might contribute to the treatment for acute ischemic stroke.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:173-176)

Key words: thrombectomy, stent, Evidence-Based Medicine, t-PA
