

急性期脳梗塞に対する新たな治療戦略

～脳梗塞治療と脳血管内治療の進歩がもたらしたもの～

研修医 原田 薫
救命救急センター 松本 学
脳神経外科 中野 真

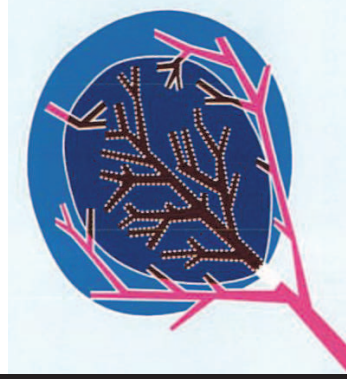
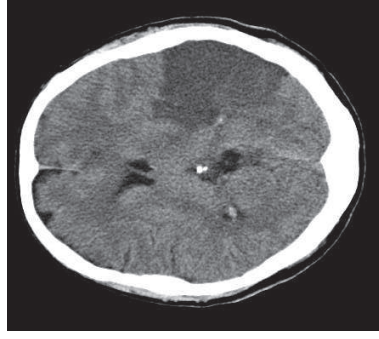


YPCH

Emergency and
Crit Care Medical Center

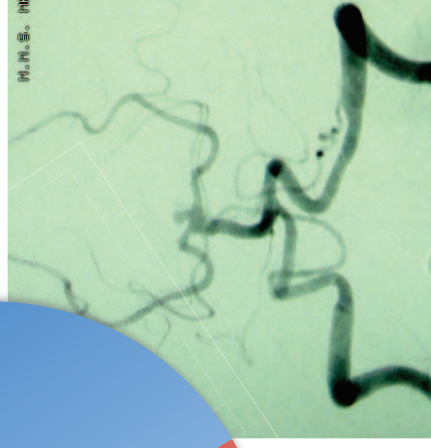
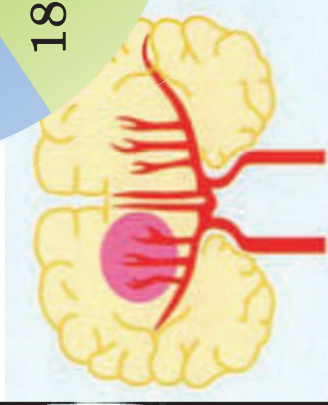
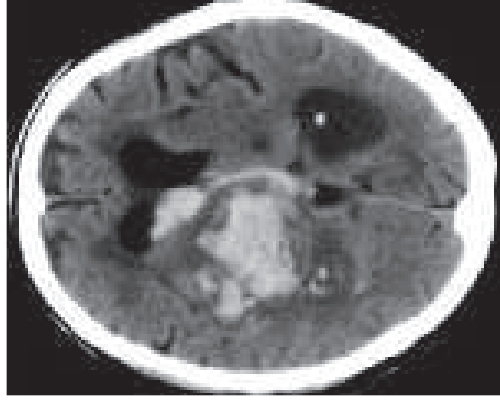
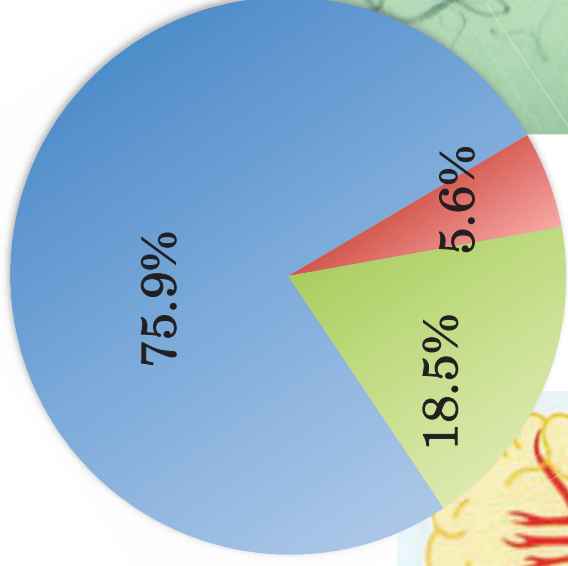


【脳卒中とは?】 (＝脳血管障害)

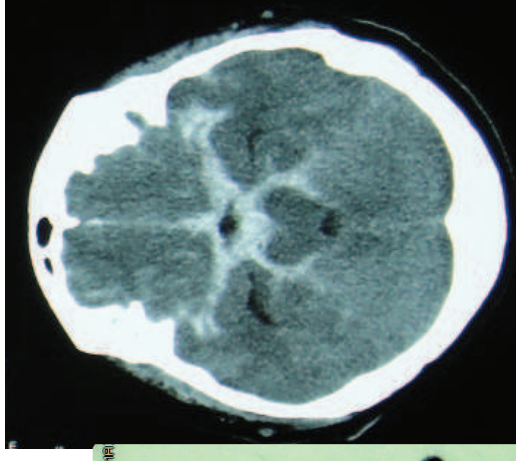


脳梗塞 (虚血性脳血管障害)

脳出血 (脳内血腫)



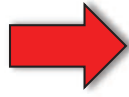
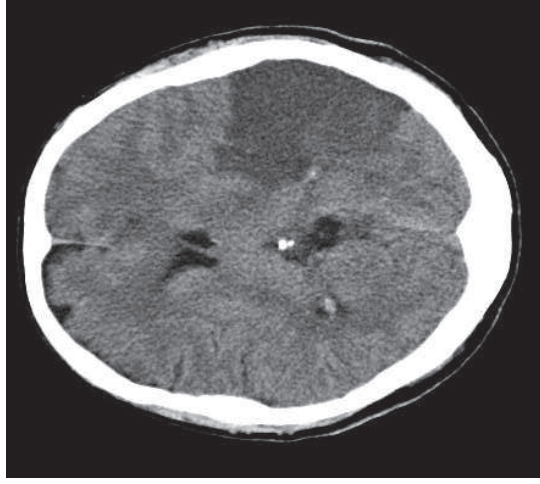
くも膜下出血





【脳卒中の治療法】

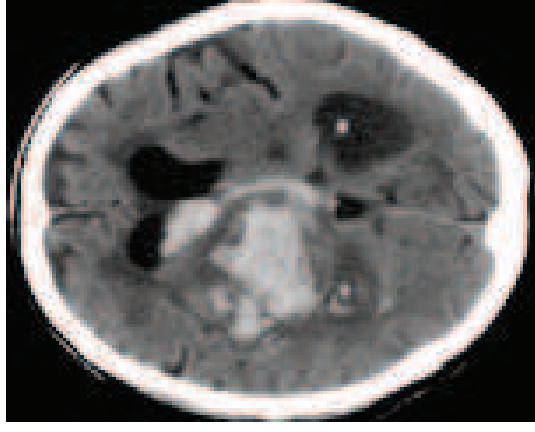
脳梗塞



tPA

※正確には IV-rtPA
血栓溶解剤を静脈から
全身投与する治療

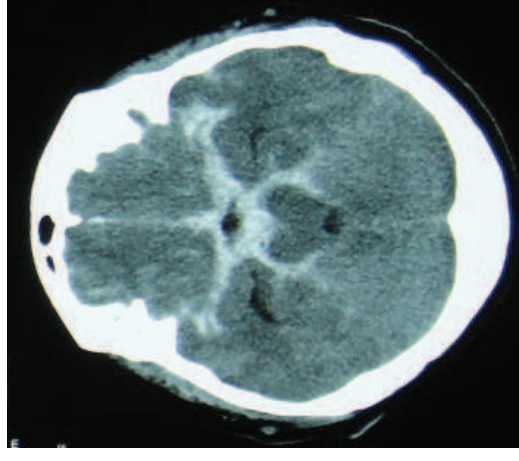
脳出血



手術治療

実際は18%が外科的治療
82%は内科的治療

くも膜下出血



手術治療

82%が外科的治療

* recombinant tissue plasminogen activator



【脳梗塞治療の進歩】

～古典的治療の時代

抗血小板剤、抗凝固薬による再発予防

1995年 NINDS tPA trial

1996年 米FDA認可

2005年 J-ACT

10月 日本においてもIV rt-PA認可

2008年 ECASS III, SITS-ISTR

2009年 AHA/ASA, European Stroke Organization

IV rt-PAの治療時間を発症4.5時間へ延長

2012年 本邦のIV rt-PAの治療時間も発症4.5時間へ



【脳梗塞治療の進歩】

IV rt-PAは優れた治療法だが、対象となるのは全脳梗塞の10.3%である。

- >> 対象外となった患者に対する血行再建が可能とならないか？
- 又、有効性を高め有害事象を減らすことは出来ないか？

血管内治療による急性期脳梗塞に対する期待は高かった
(局所動脈内tPA投与 IA rt-PA、血栓破砕)

MCA(中大脳動脈)閉塞

- MELT-Japan(ウロキナーゼ局所動注/6時間以内)において保存的治療に比べ転帰良好例が有意に多かった。
- IV rt-PAが認可され、その有効性が明らかだったためExpertの治療としての位置付けに留まった。
(IV rt-PAを前提としたOption治療としての有効性が検証されていない)

IC(内頸動脈)閉塞

- IV rt-PAも血管内治療もどちらも転帰不良

BA(脳底動脈)閉塞

- 観察研究において明らかな有効性を認めなかった。
*ただし重症例に血管内治療が行われているため解釈は困難。



【血管内治療の有効性を検証】

1) **IMS III**

(NEJM 2013;368:893-903)

3時間以内にIV rt-PAを受けることの出来た脳梗塞患者に対する追加血管内治療の有効性を検証した。

IV rt-PA後に、内科的治療群と血管撮影＋必要時治療群に2:1に振り分けて比較した。

2) **MR-RESCUE**

(NEJM 2013;368:914-923)

IV rt-PAが有効でなかった又は適応外だった患者に対する血管内治療追加の有効性を検証する試験。

血管内治療追加群と非追加群を比較した。

3) **SYNTHESIS Expansion**

(NEJM 2013;368:904-913)

IV rt-PA適応患者に対し、血管内治療とIV rt-PAのどちらがより有効かを比較した試験



【Honolulu Shock !!】

	症例数	血管内治療		内科治療	90日転帰良好		血管内治療の有効性
		血管内治療	症例数		血管内治療	内科治療	
IMS-III	656	434	222	222	40.8%	38.7%	なし
SYNTHESIS Expansion	362	181	181	181	75.7%	84.0%	なし
MR RESCUE	118	64	54	54	18.8%	20.4%	なし

急性期脳梗塞に対する有効性は否定的な結果となってしまった。

- 再開通させるのに時間がかかってしまう。
- 脳細胞はTime windowが他の臓器より短い。
- 合併症が多く、合併症を上回る有効性が担保できないと
Mass Dataとしては有効性が否定されてしまう。

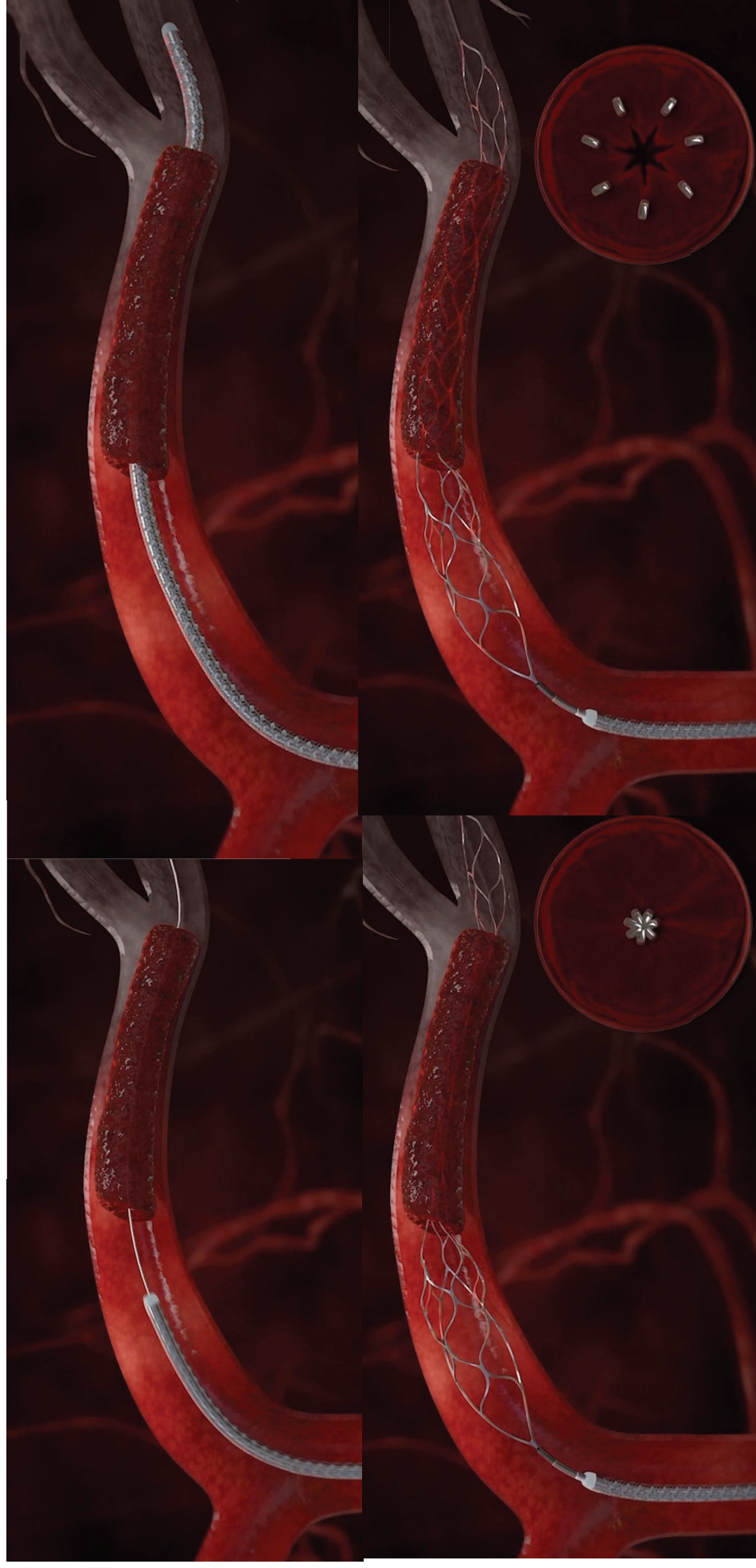
結局 Expertによる個々の特殊治療・・・



【新世代デバイス】ステントリトリバー

血栓の中に柔らかいステントを投げ網のように展開して血液を吸引しながら引っ張り出してくるシステム。

ステント留置術は有効性を発揮できなかったが、柔らかく血管に対し愛護的で、しかも血栓を捕獲する能力の強いステントを開発することに成功した。





Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial

Jeffrey L Saver, Reza Jahan, Elad I Levy, Tudor G Jovin, Blaise Baxter, Raul G Nogueira, Wayne Clark, Ronald Budzik, Osama O Zaidat, for the SWIFT Trialists

Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial

Raul G Nogueira, Helmi L Lutsep, Rishi Gupta, Tudor G Jovin, Gregory W Albers, Gary A Walker, David S Liebeskind, Wade S Smith, for the TREVO 2 Trialists

ステントリトリーバーはMERCIRITリーバーに比べ開通率が明らかに高く、神経学的転帰も良好であった。(OR 4.22)

※IV rt-PAを中心とした治療との比較ではない

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 1, 2015

VOL. 372 NO. 1

A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke

O.A. Berkhemer, P.S.S. Fransen, D. Beumer, L.A. van den Berg, H.F. Lingsma, A.J. Yoo, W.J. Schonewille, J.A. Vos,

P.J. Nederkoorn, M.L.H. Wermer, M.A.A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeier, J.A. van Oostayen,

G.J. Lycklama à Nijeholt,

E.J. van Dijk, J. de Vries, P.

R.J. Dallinga, M.C. Visser,

A.V. Tielbeek, H.M. den

H.A. Marquering, M.E.S. Sprengers, S.F.M. Jenniskens, L.F.M. Beenen, R. van den Berg, P.J. Koudstaal,

W.H. van Zwam, Y.B.W.E.M. Roos, A. van der Lugt, R.J. van Oostenbrugge, C.B.L.M. Majoie, and D.W.J. Dippel,

for the MR CLEAN Investigators*

MR CLEAN

MSGR 9.May.2016.

二年次研修医 原田 薰

指導医 松本 学

BACKGROUND

MR CLEAN

Multicenter **R**andomized **C**linical Trial of **E**ndovascular Treatment for **A**cute Ischemic Stroke in the **N**etherlands

This study assessed which would be more effective

whether

血管内治療 + 通常治療

or

通常治療 単独

脳前方循環の閉塞による

発症後6時間以内の患者が対象。

MR CLEAN

Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands

- **PROBE**
Prospective, multicenter clinical trial with Randomized assignments, Open-label treatment, and Blinded End-point evaluation.
- オランダの16の医療機関
- 2010年12月から2014年3月までの500例
- **Intention-to-treat** principles.
- スポンサー無し

対象患者: 18歳以上
脳前方循環の閉塞が確認された脳梗塞

これらの閉塞起点に対し

発症後6時間以内に知立欧開始され
NIHSSにて2点以上であること

METHODS

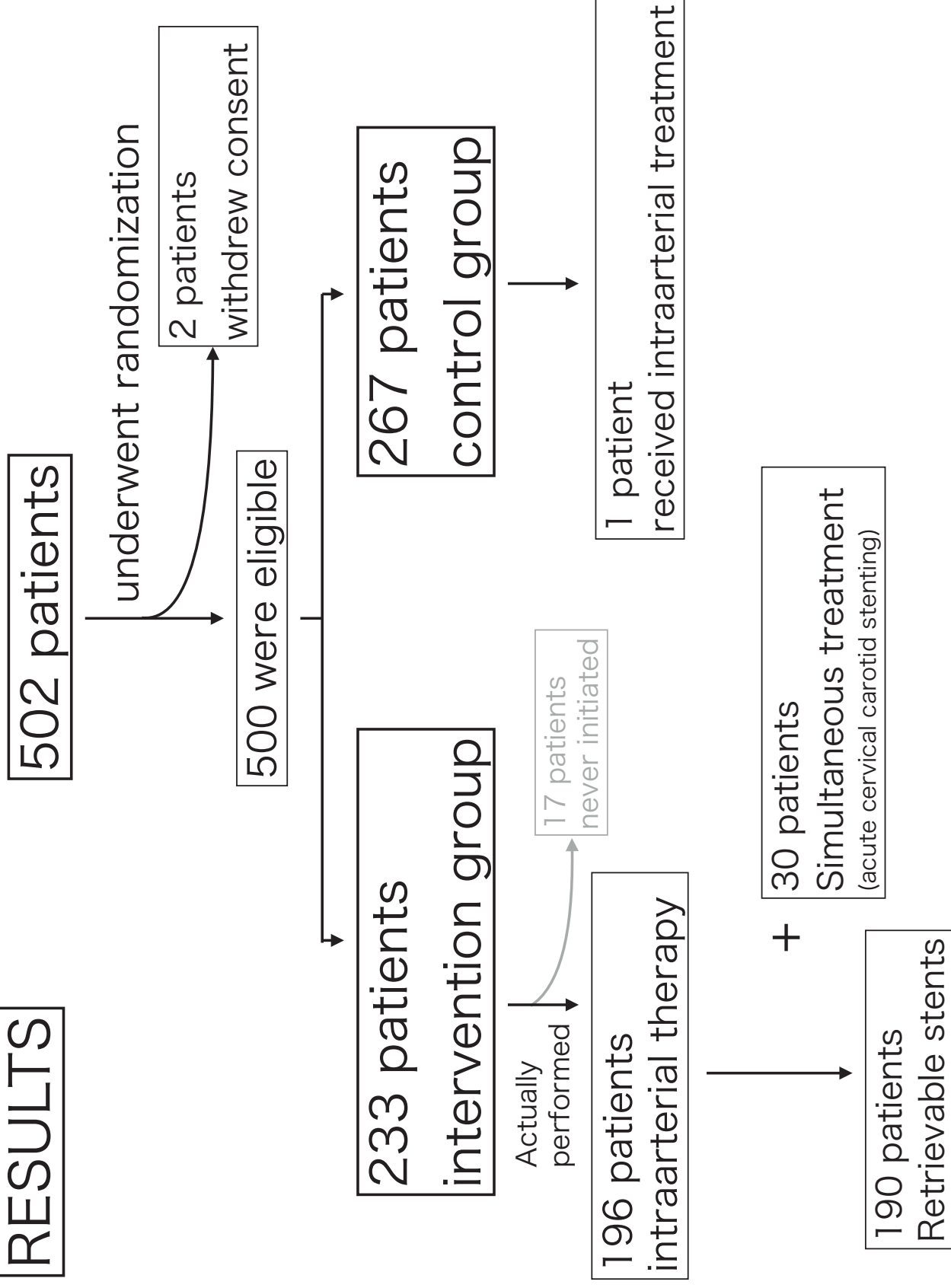
Primary Outcome

Primary outcome: 90日後のmodified Rankin scale

modified Rankin scale; mRS

Score	Description
0	No symptoms at all (症状なし)
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities. (症状はあるが身体障害なし)
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance. (軽度身体機能障害)
3	Moderate disability; (中等度身体機能障害)
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance. (中等度-重度身体機能障害)
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention. (重度身体機能障害)
6	Dead

RESULTS



RESULTS

Patients characteristics
 両群間に有意差なし。

Onset to puncture time:
 (median) 260min

Table 1. Baseline Characteristics of the 500 Patients.*

Characteristic	Intervention (N = 233)	Control (N = 267)
Age — yr		
Median	65.8	65.7
Interquartile range	54.5–76.0	55.5–76.4
Male sex — no. (%)	135 (57.9)	157 (58.8)
NIHSS score†		
Median (interquartile range)	17 (14–21)	18 (14–22)
Range	3–30	4–38
Location of stroke in left hemisphere — no. (%)	116 (49.8)	153 (57.3)
History of ischemic stroke — no. (%)	29 (12.4)	25 (9.4)
Atrial fibrillation — no. (%)	66 (28.3)	69 (25.8)
Diabetes mellitus — no. (%)	34 (14.6)	34 (12.7)
Prestroke modified Rankin scale score — no. (%)‡		
0	190 (81.5)	214 (80.1)
1	21 (9.0)	29 (10.9)
2	12 (5.2)	13 (4.9)
>2	10 (4.3)	11 (4.1)
Systolic blood pressure — mm Hg§	146±26.0	145±24.4
Treatment with IV alteplase — no. (%)	203 (87.1)	242 (90.6)
Time from stroke onset to start of IV alteplase — min		
Median	85	87
Interquartile range	67–110	65–116
ASPECTS — median (interquartile range)¶	9 (7–10)	9 (8–10)
Intracranial arterial occlusion — no./total no. (%)		
Intracranial ICA	1/233 (0.4)	3/266 (1.1)
ICA with involvement of the M1 middle cerebral artery segment	59/233 (25.3)	75/266 (28.2)
M1 middle cerebral artery segment	154/233 (66.1)	165/266 (62.0)
M2 middle cerebral artery segment	18/233 (7.7)	21/266 (7.9)
A1 or A2 anterior cerebral artery segment	1/233 (0.4)	2/266 (0.8)
Extracranial ICA occlusion — no./total no. (%) **	75/233 (32.2)	70/266 (26.3)
Time from stroke onset to randomization — min††		
Median	204	196
Interquartile range	152–251	149–266
Time from stroke onset to groin puncture — min		
Median	260	NA
Interquartile range	210–313	

RESULTS

Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Treatment Effects.**

Outcome	Intervention (N = 233)	Control (N = 267)	Effect Variable	Unadjusted Value (95% CI)	Adjusted Value (95% CI)†
Primary outcome: modified Rankin scale score at 90 days — median (interquartile range)	3 (2 to 5)	4 (3 to 5)	Common odds ratio	1.66 (1.21 to 2.28)	1.67 (1.21 to 2.30)
Secondary outcomes					
Clinical outcomes					
Modified Rankin score of 0 or 1 at 90 days — no. (%)	27 (11.6)	16 (6.0)	Odds ratio	2.06 (1.08 to 3.92)	2.07 (1.07 to 4.02)
Modified Rankin score of 0–2 at 90 days — no. (%)	76 (32.6)	51 (19.1)	Odds ratio	2.05 (1.36 to 3.09)	2.16 (1.39 to 3.38)
Modified Rankin score of 0–3 at 90 days — no. (%)	119 (51.1)	95 (35.6)	Odds ratio	1.89 (1.32 to 2.71)	2.03 (1.36 to 3.03)
NIHSS score after 24 hr — median (interquartile range)‡	13 (6 to 20)	16 (12 to 21)	Beta	2.6 (1.2 to 4.1)	2.3 (1.0 to 3.5)
NIHSS score at 5–7 days or discharge — median (interquartile range)§	8 (2 to 17)	14 (7 to 18)	Beta	3.2 (1.7 to 4.7)	2.9 (1.5 to 4.3)
Barthel index of 19 or 20 at 90 days — no./total no. (%)¶	99/215 (46.0)	73/245 (29.8)			
EQ-5D score at 90 days — median (interquartile range)	0.69 (0.33 to 0.85)	0.66 (0.30 to 0.81)			
Imaging outcomes					
No intracranial occlusion on follow-up CT angiography — no./total no. (%)**	141/187 (75.4)	68/207 (32.9)			
Final infarct volume on CT††					
Patients evaluated — no. (%)	138 (59.2)	160 (59.9)			
Median (interquartile range) — ml	49 (22 to 96)	79 (34 to 125)			

1st End point
Intervention
group

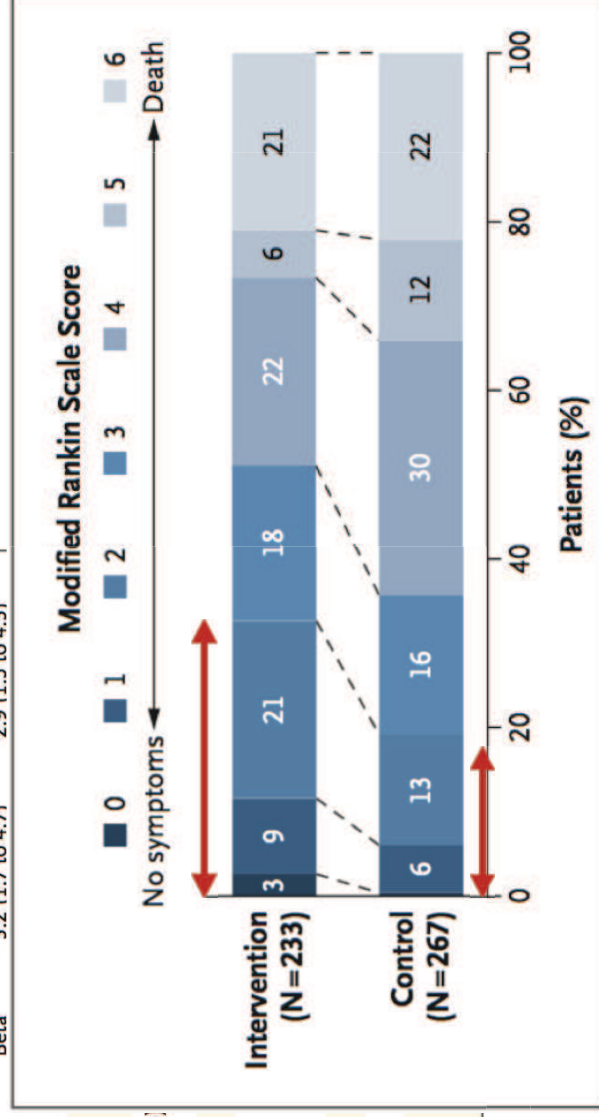


Figure 1. Modified Rankin Scale Scores at 90 Days in the Intention-to-Treat Population.

RESULTS

安全性においても
両群間に有意差なし。

Table 3. Safety Variables and Serious Adverse Events within 90 Days after Randomization.

Variable	Intervention (N = 233) <i>no. of patients (%)</i>	Control (N = 267)
Safety variables		
Death		
Within 7 days	27 (11.6)	33 (12.4)
Within 30 days	44 (18.9)	49 (18.4)
Hemicraniectomy	14 (6.0)	13 (4.9)
Serious adverse events*		
Any serious adverse event	110 (47.2)	113 (42.3)
Symptomatic intracerebral hemorrhage		
Any type	18 (7.7)	17 (6.4)
Parenchymal hematoma†		
Type 1	0	2 (0.7)
Type 2	14 (6.0)	14 (5.2)
Hemorrhagic infarction‡		
Type 1	1 (0.4)	0
Type 2	1 (0.4)	1 (0.4)
Subarachnoid hemorrhage		
Subarachnoid hemorrhage	2 (0.9)	0
New ischemic stroke in a different vascular territory§		
New ischemic stroke in a different vascular territory§	13 (5.6)	1 (0.4)
Progressive ischemic stroke		
Progressive ischemic stroke	46 (19.7)	47 (17.6)
Pneumonia		
Pneumonia	25 (10.7)	41 (15.4)
Other infection		
Other infection	16 (6.9)	9 (3.4)
Cardiac ischemia		
Cardiac ischemia	1 (0.4)	4 (1.5)
Extracranial hemorrhage		
Extracranial hemorrhage	0	2 (0.7)
Allergic reaction		
Allergic reaction	1 (0.4)	0
Other complication		
Other complication	22 (9.4)	33 (12.4)

虚血性脳梗塞において

発症後6時間以内に開始された血管内治療(血栓回収療法)は

脳前方循環の頭蓋内近位部の閉塞に対し

効果的かつ安全な治療法である。



【MR CLEANを受けて】

Nashville Hope!! 同時に行われていた他の試験は早期解析へ

	症例数	血管内治療		90日転帰良好		p value	血管内治療有効性
		血管内治療	内科治療	血管内治療	内科治療		
IMS-III	656	434	222	40.8%	38.7%	0.25	なし
SYNTHESIS Expansion	362	181	181	75.7%	84.0%	0.07	なし
MR RESCUE	118	64	54	18.8%	20.4%	>0.99	なし
MR CLEAN	500	233	267	32.6%	20.4%	<0.01	あり
EXTEND-IA	70	35	35	71.4%	40.0%	<0.01	あり
ESCAPE	315	165	150	71.0%	40.0%	0.01	あり
SWIFT PRIME	191	98	93	60.2%	35.5%	<0.001	あり
REVASCAT	206	103	103	43.7%	28.2%	OR	あり



【血管内治療を行うべき対象】

- 1) 発症4.5時間以内のIV rt-PA
- 2) 発症6時間以内に血管内治療開始可能
- 3) 中等症～重症(NIHSS \geq 6)
- 4) 前方循環(ICA-MCA/M1)
- 5) 脳梗塞がASPECTS \geq 6
(まだ大きな梗塞になっていない)
- 6) 新世代の血栓回収機器 -> ステントリトリーバー



【今後の課題】

1) いわゆるWake up strokeに対して

発症時間が厳密には不明 -> 6時間の対象から外れてしまう

画像検査で脳細胞の温存が示唆される症例では時間が遅くても改善する見込みがあると示唆される。

-> Expertによる画像評価で救済の手を加えられる可能性

2) 転帰改善率への挑戦

画像評価による適応の厳しい試験では改善率が高い。

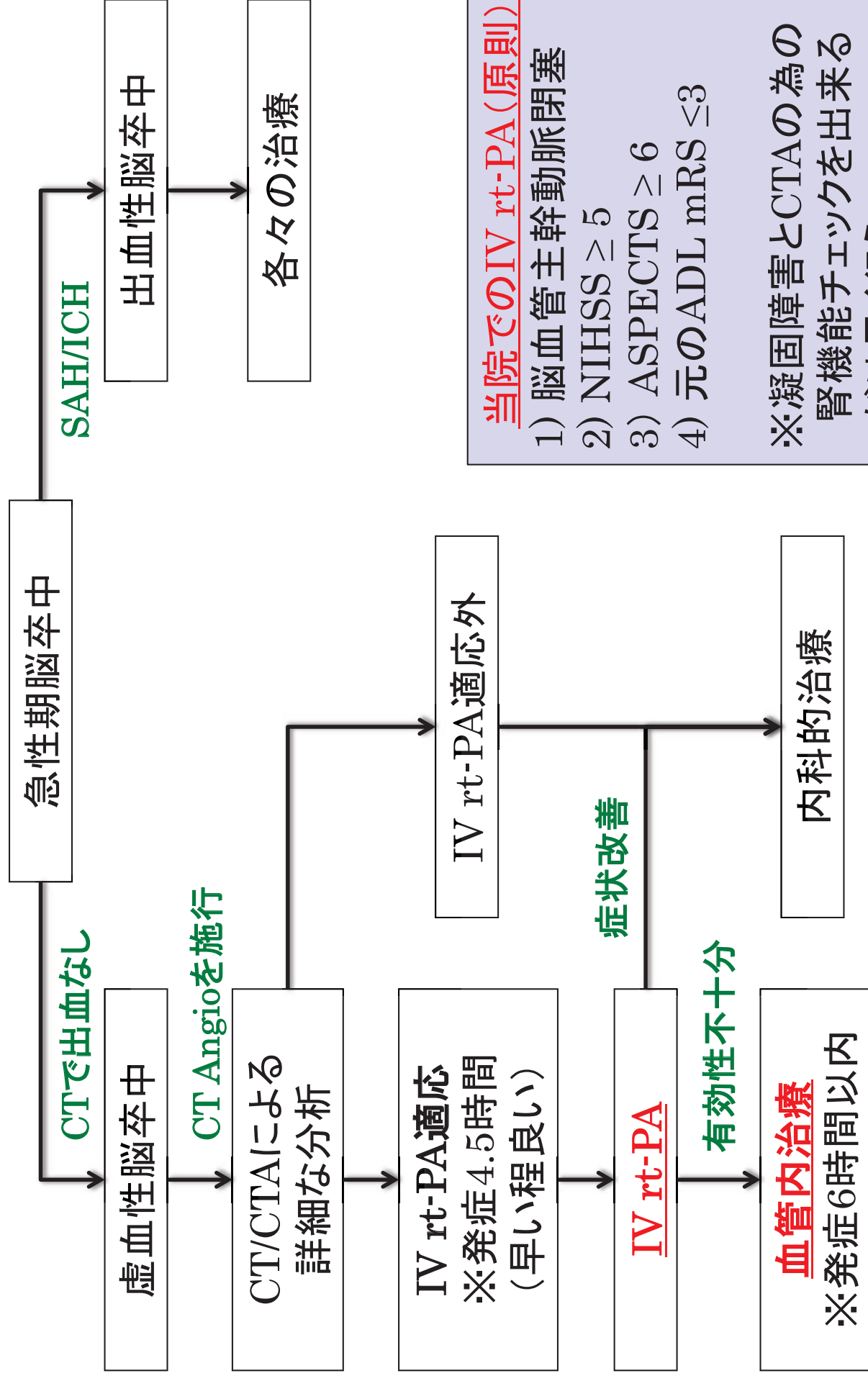
-> 治療効果の有無を術前から判定可能

-> ただし適応を厳しくすると、救済されるべき患者がこぼれ落ちてしまう。

Medicine Beyond Evidence !



【我々の考えるStrategy】



当院でのIV rt-PA(原則)

- 1) 脳血管主幹動脈閉塞
- 2) NIHSS ≥ 5
- 3) ASPECTS ≥ 6
- 4) 元のADL mRS ≤ 3

※凝固障害とCTAの為の腎機能チェックを出来るだけ早く行う。