

【第127回生涯教育講座】

脳梗塞超急性期治療のトピックス

—機械的血栓回収術 (mechanical thrombectomy)—

あき	やま	やす	ひこ	やま	もと	かず	ひろ	え	だ	ひろ	たけ
秋	山	恭	彦	山	本	和	博	江	田	大	武
かん	ばら	みず	き	みや	ざき	たけ	し				
神	原	瑞	樹	宮	崎	健	史				

キーワード：脳卒中，急性期脳梗塞，機械的血栓回収術，脳神経血管内治療

要 旨

脳卒中死亡は，脳出血の発症予防の成功によって，1965年をピークに減少している。しかし，脳梗塞による死亡は，人口の高齢化やメタボリックシンドロームといった問題から最近の10年では横ばいとなっている。近年では人口の高齢化により，心房細動による脳塞栓症が増加していることが注目される。心原性脳塞栓症の死亡率は非常に高く，今後，脳梗塞死亡率が上昇することが危惧されるようになっており，心房細動の早期発見と治療が啓発されている。脳卒中は一次予防が最も大切であるが，脳卒中を発症してしまった場合の急性期治療も「最後の砦」として機能しなければならない。脳梗塞に対する超急性期血行再建術（機械的血栓回収術）は，近年多くの臨床試験で有効性が証明され，脳卒中治療ガイドライン2015（追補2019）においても，実施が強く推奨されるようになっている。本稿では，最近の脳梗塞治療のトピックスである機械的血栓回収術について述べる。

はじめに

脳卒中死亡は，脳出血の発症予防により1965年をピークに減少している（図1）¹⁾。しかしそれでもなお，平成29年の厚生労働省人口動態統計では，年間死亡数は約11万人で，日本人の死亡原因の第3位を占める（図2）。再発も含めた年間発症数は29万人（死亡数×3），脳卒中罹病者数は約300

万人（死亡数×30）と推計され，年間医療費は約1.8兆円にのぼる。現在は，脳卒中死亡のうちの約6割が脳梗塞を占めている。脳梗塞は，脳実質内細動脈病変が原因の「ラクナ梗塞」，頸部～頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化が原因の「アテローム性梗塞」，心疾患による「心原性脳塞栓症」に大別される（図3）。

脳梗塞は病型により，入院時重症度や転機に大きな差があり，入院時重症度は，NIHSSスコア（注1）中央値で，ラクナ梗塞：4点，アテローム性梗塞：6点，心原性脳塞栓症：14点で，退院

Yasuhiko AKIYAMA et al.

島根大学医学部脳神経外科

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部脳神経外科

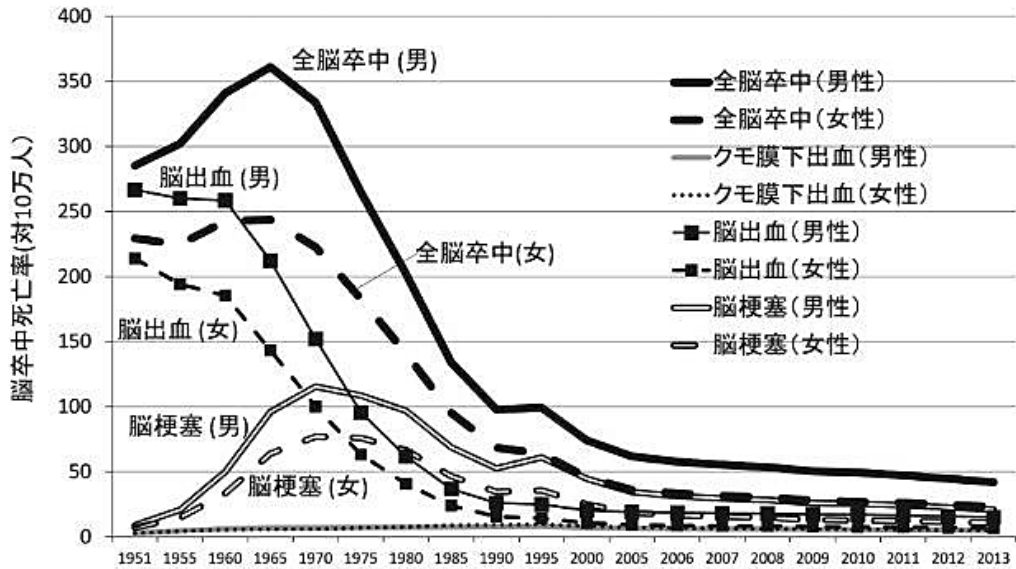
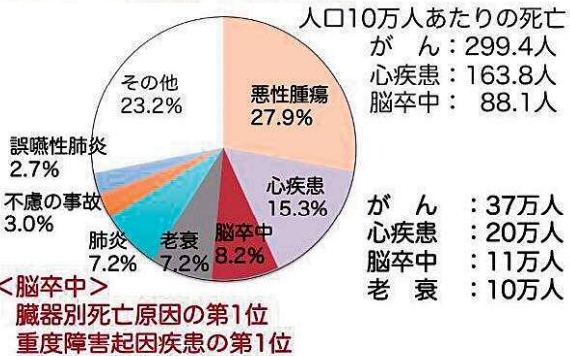


図1：1951年～2013年までの脳卒中死亡統計。

脳出血が減少し、脳卒中死亡のピークは1965年となっている。脳梗塞による死亡数は、最近の10年間ではほぼ横ばいとなっている。

日本人の死因別の死亡数割合



厚生労働省人口動態統計（平成29年）

図2：日本人の死因別の死亡数割合（平成29年度の厚生労働省人口動態統計より）。

＜脳梗塞の病型＞

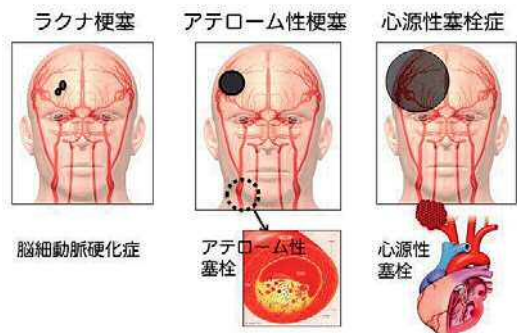


図3：脳梗塞は、脳実質内細動脈病変が原因の「ラクナ梗塞」、頸部～頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化が原因の「アテローム性梗塞」、心疾患による「心源性脳塞栓症」に大別される。

時の転帰不良および死亡（modified Rankin Scale (mRS) 3～5および6）は、それぞれ22%（死亡率1%）、41%（7%）、45%（19%）とされる²⁾。この3病型のうち、ラクナ梗塞は減少の傾向にあるが、メタボリックシンドロームや人口の高齢化といった問題から、重症型脳梗塞であるアテローム性梗塞と心原性脳塞栓症の患者数が増加しており、今後、脳梗塞死亡率が上昇する危険性を孕んでいる。脳塞栓症に対しては、多くの

場合、プラスミノゲンアクチベータ（tPA）の静脈内投与療法（IV-tPA）が行われるが、近年多くの臨床試験において脳梗塞に対する超急性期血行再建術（機械的血栓回収術）の有効性が証明されるようになり、脳卒中治療ガイドライン2015（追補2019）においても、実施が強く推奨されている。本稿では、最近の脳梗塞治療のトピックスである機械的血栓回収術について述べる。

注1：NIHSS (National Institutes of Health

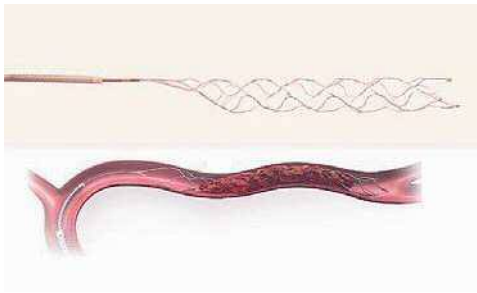


図4：ステントリトリバー



図5：アスピレーションカテーテルと血栓吸引ポンプ

Stroke Scale) は、脳卒中による神経学的重症度の評価スケールで、意識レベル、運動、感覚、言語をはじめとする神経症状の11項目を評価し、点数が高いほど重症となる。

機械的血栓回収術とは？

機械的血栓回収術は、特殊カテーテルを閉塞血管へ誘導し、脳主幹動脈を閉塞させている血栓を特殊な医療機器（デバイス）を用いて、体外へ除去する治療法である。デバイスには、ステント捕捉型（ステントリトリバー）（図4）と吸引型（アスピレーションカテーテル）（図5）の2種類がある。手技としては、まず、1）大腿動脈から

3mm 径（9Fr）のカテーテル（ガイディングカテーテルと呼ばれる）を閉塞側の頸部内頸動脈まで誘導する。2）このカテーテル内を通してワイヤー径0.35mm（0.014inch）のマイクロガイドワイヤーとマイクロカテーテル（外径0.55mm）を閉塞している血管に誘導し、マクロガイドワイヤーとマイクロカテーテルを、血管を閉塞させている血栓を完全に通過するまで進める。この操作は、血管撮影を行っても描出されない閉塞血管（血管造影では描出されない血管）へ、“この辺りに血管が走行しているであろう”という、血管内治療術者の経験（ある種の感）によって行うために、血管穿孔を生じる危険性も皆無ではない。このため、治療実施にあたっては、日本脳卒中学会など

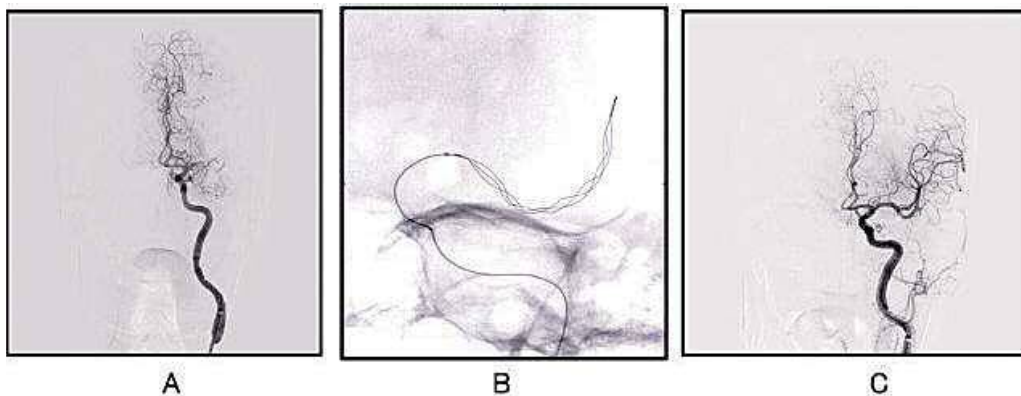


図6：A：心源性塞栓症による左中大脳動脈閉塞。
 B：ステントリトリバーが血栓内で展開され、アスピレーションカテーテルが血栓を捉えた。血栓除去には、アスピレーションカテーテルに持続吸引陰圧をかけながら両デバイスを体外へ抜去する。
 C：閉塞血管の完全再開通を得た。

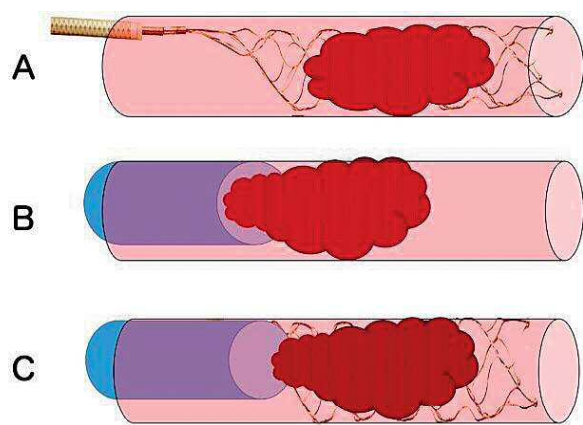


図7：A：ステントリトリバーによる血栓除去
 B：アスピレーションカテーテルによる血栓除去（ADAPT）
 C：ステントリトリバーとアスピレーションカテーテル併用法

関連3学会による「経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針」により，厳格な治療実施者基準が設けられている（図6）。

血栓の回収手技の具体的治療手技

A：ステントリトリバーでは，血栓を十分に通過したマイクロカテーテルからステント形状の血栓回収機器を血栓内に展開し，展開したステント内に血栓を取り込んで，ステントリトリバーと共に血栓を体外へ除去する（図7A）。

B：アスピレーションカテーテルでは，血栓遠位に留置されたマイクロカテーテルを支軸にして，直径2mmのアスピレーションカテーテルに吸引陰圧をかけた状態で血栓へ進める。吸引中に血液が引けなくなった時点で，血栓がアスピレーションカテーテルに取り込まれたと判定し，さらに約90秒間吸引ポンプで陰圧をかけ続けてから，アスピレーションカテーテルで捉えた血栓をアスピレーションカテーテルごと抜きし血栓を体外へ除去する（一般的にADAPTテクニック（Direct-Aspiration First Pass Technique for Acute

Stroke Thrombectomy）と呼ばれている）（図7B）。

C：ステントリトリバーとアスピレーションカテーテル併用法は，血栓内で展開させたステントリトリバーが血栓を捉えると，血管内ではアンカーのように固定されるため，ステントをつなぐワイヤーを支軸にして，アスピレーションカテーテルに吸引陰圧をかけながら血栓まで誘導し，ステントリトリバーとアスピレーションカテーテルの両方で血栓を確実に補足して血栓を体外へ除去する（図7C）。

発症超早期の脳梗塞に対する機械的 血栓回収療法のエビデンス

MR CLEAN 試験³⁾は，急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法の有効性を始めて示したランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）である。発症6時間以内の前方循環系（内頸動脈系）の主幹動脈閉塞（Large vessel occlusion: LVO）による急性期脳梗塞を対象に，IV-tPAを含む内科的治療単独群と，内科的治療に機械的血栓回収術を併用した群との比較を行った。結果は，治療90日後の予後良好群（mRS 0-2）は内科的治療単独群で19.1%，併用群で32.6%であった。この結果をうけて，臨床試験が進行中であったESCAPE⁴⁾，EXTEND-IA⁵⁾，SWIFT PRIME⁶⁾，REVASCAT⁷⁾の4試験は患者登録が途中で中止され，中間解析が行われた。4つのいずれの試験でも，機械的血栓回収術を実施した群において患者の機能予後が良好であった。上記5つの試験のメタ解析であるHERMES研究⁸⁾では，機械的血栓回収術は，患者の日常生活自立に大きく寄与（mRS 0-2は，内科的治療単独群26.5%，併用群46.0%）することが示され，死亡や，脳梗

脳塞栓症重症度

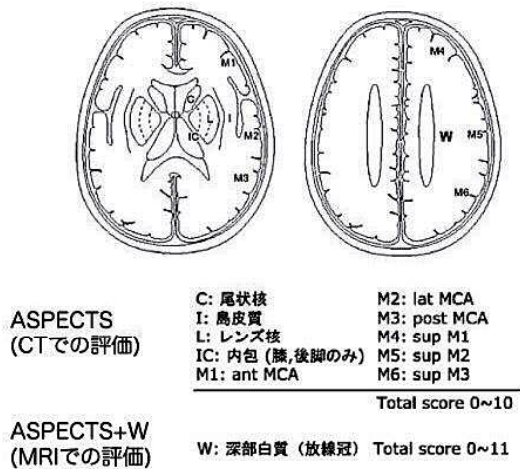


図8：ASPECTSは、脳虚血の範囲をCTあるいは、MRI 拡散強調像で表す。CTでは10領域、MRIでは11領域の虚血性変化を評価する。3領域に虚血性変化が認められる場合、ASPECTS+Wでは、虚血スコアは、11-3=8点と計算される。

塞後再灌流によって生じる頭蓋内出血発生率にも影響を与えないことが解析によって示された。

これらの試験の結果から、米国循環器病学会並びに脳卒中学会は、2018年のガイドラインにおいて、①発症前のmRSスコアが0~1、②年齢18歳以上、③内頸動脈あるいは中大脳動脈幹の急性閉塞、④NIHSSが6以上の重症脳梗塞、⑤初診時のCTやMRIの拡散強調像でASPECTSスコア(図6)が6点以上の各条件を満たす脳梗塞に対し、発症6時間以内に機械的血栓回収術を実施することを強く推奨することとなった(Class I, エビデンスレベルA)。本邦の「脳卒中治療ガイドライン2015(追補2019)」においても、エビデンスレベルAとして実施が強く推奨されている。HERMES研究の副次解析では、発症から血栓回収の開始が遅れるほど治療の有効性が低下するために、適応症例に対しては少しでも早く治療を開始することが重要であることが明示された。また、

表1：modified Rankin Scale (mRS): 脳卒中の転帰は通常90日後のmRSを用いて評価する。

modified Rankin Scale	
0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6	死亡

脳梗塞急性期患者に対しては、機械的血栓回収術はIV-tPAを含む内科的治療と併用した方が、血栓回収成功率が高く(OR 1.46, 95%信頼区間1.09-1.96)、脳梗塞発症90日後の予後は良好(OR 1.27, 95%信頼区間1.05-1.55)であることが示され、現時点では、IV-tPAが禁忌とはならない症例では、IV-tPAを実施してから速やかに血管内治療に移行するのがよいとされている。

発症時刻不明あるいは発症超早期以降の脳梗塞に対する機械的血栓回収療法のエビデンス

脳梗塞重症例では、患者の意識障害や言語障害などのため、また、独居などで目撃者がいない場合には、脳梗塞発症時刻が不明な場合も少なくない。また、睡眠中の発症により起床時に脳梗塞発症に気づく場合も、発症時刻の特定には至らない。DAWN試験⁹⁾では、最終健常確認時刻から6~24時間経過した症例について、RAPIDと呼ばれ

る特殊画像解析ソフトを使用し、臨床症状の重篤さに比して虚血範囲が小さい（クリニカル・イメージミスマッチ）がある場合、患者の機能予後は、内科的治療を行った場合の mRS 0-2が、13.1%に対し、機械的血栓回収術実施群の mRS 0-2は44.9%で、血栓回収術実施例で機能予後は有意に良好であることを示した。この研究では、虚血範囲が21 ml 以下にもかかわらず NIHSS が10点以上の80歳以上の患者、虚血範囲が31 ml 以下にもかかわらず NIHSS が10点以上、あるいは、虚血範囲51 ml 以下で NIHSS 20点以上をクリニカル・イメージミスマッチと定義している。本邦では、この試験で使用された RAPID 画像解析ソフトウェアが医療機器認証を受けていない。このため、ASPECTS+W のスコアから虚血範囲を推定することを推奨しており、脳卒中治療ガイドライン2015（追補2019）では、NIHSS スコアが10点以上かつ ASPECTS+W が7点以上では、発症から16時間以内の機械的血栓回収術の実施を推奨グレード A、24時間以内の機械的血栓回収術の実施を推奨グレード Bとして、機械的血栓回収療法を施行することを強く勧めている。

機械的血栓回収術を円滑に実施するための

脳卒中救急医療システム整備

発症から機械的血栓回収術を完了するまでの時間短縮は、LVO による急性期脳梗塞患者の転帰に強く影響する。したがって、機械的血栓回収術の有効性を十分に発揮させるためには、脳卒中患者救急搬送システムの整備も重要である。

1) 病院前脳卒中評価：

救急隊が脳卒中を疑う患者を搬送する際に、LVO による脳梗塞であることを推測することができれば、このような患者については、脳神経血

管内治療が施行できる医療機関へ直接搬送することにより、発症から治療開始までの時間の短縮が可能となる。LVO 症例の推測のための病院前脳卒中スケールは数多く報告されている。LVO を推測するための重要な神経症状は、眼球共同偏視と上肢麻痺であり、これらの神経症状を正確に評価できるよう、救急隊への啓発活動が必要である。

2) 脳卒中センター認定制度：

効率的な脳卒中医療を行うためには、病院機能に応じた、脳卒中患者のトリアージと病院の機能分担が必要である。米国では、1次脳卒中センター（primary stroke center）、血栓回収脳卒中センター（thrombectomy-capable stroke center）、包括的脳卒中センター（comprehensive stroke center）の認定を行い、脳卒中診療の効率化と質の向上をはかっている。本邦でも、米国にならって、1次脳卒中センター（IV-tPA を含む内科的治療に対応）、2次脳卒中センター（機械的血栓回収に対応）、3次脳卒中センター（1次2次の機能を有し、高度脳神経外科手術に対応）を日本脳卒中学会主導で認定することとなった。

1次脳卒中センターは2019年7月に第一回目の認定が終了した。今後2次センター認定に向けて認定作業が進む予定である。

3) LVO 患者の搬送システム整備：

LVO 患者では、脳梗塞発症から血栓回収療法開始までの時間短縮が非常に重要とされている。STRATIS registry¹⁰⁾では、直接搬送では、脳梗塞発症から閉塞血管の再開通までの時間の中央値は202分であったのに対し、転送例では、311分と報告されている。しかし、地方の2次医療圏の多くは、血栓回収術に対応できる医療機関が存在しないのが現実である。このため、地域の一次脳卒中センターに一旦患者を搬送し、ここで速やかに

IV-tPA 療法を開始 (drip) した後に, 速やかに血栓回収療法に対応する2次脳卒中センターへ搬送 (ship) し, IV-tPA により閉塞血管の再開通が得られなかった場合に備えることが有効な手段と考えられている (Drip-Ship & Retrive)。島根県では, 松江医療圏の2医療施設, 出雲医療圏の2医療施設, 浜田医療圏の1医療施設で機械的血栓回収療法に対応しており, 医療圏に応じて直接搬送, あるいは, 医療圏の一次脳卒中センターでIV-tPA を行ったのちに, 最寄りの機械的血栓回収療法対応医療機関へ転送する脳卒中医療システム整備が必要と思われる。

結 語

急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法について概説した。脳梗塞急性期治療は最近の10年で大きく進歩した。しかしながら, 種々の事情で, いまだにその恩恵にあずかれない患者も多く存在するのが事実である。2019年12月から, 脳卒中・循環器病対策基本法が施行された。今後政府が循環器病対策推進基本計画を策定してゆく中で, すべての脳卒中患者が, 居住地域にかかわらず最良の脳卒中医療を受けられるような医療整備が必要で, また, 機械的血栓回収術をさらに普及すべく, 県内唯一の脳神経血管内治療訓練施設としての島根大学病院の責任は大きい。

文 献

- 1) Statistics and Information Department, Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics of Japan, 1951-2013. Tokyo: MHLW
- 2) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 13: 1-11, 2004
- 3) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 11-20, 2015.
- 4) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 1019-1030, 2015.
- 5) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfors BS, Priglinger M, Ang T,

- Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372: 1009-1018, 2015.
- 6) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372: 2285-2295, 2015.
- 7) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 2296-2306, 2015.
- 8) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387: 1723-1731, 2016.
- 9) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators: Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 378: 11-21, 2018.
- 10) Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, Haussen DC, Hellinger FR Jr, Yavagal DR, Yao TL, Liebeskind DS, Jadhav AP, Gupta R, Hassan AE, Martin CO, Bozorgchami H, Kaushal R, Nogueira RG, Gandhi RH, Peterson EC, Dashti SR, Given CA 2nd, Mehta BP, Deshmukh V, Starkman S, Linfante I, McPherson SH, Kvamme P, Grobelny TJ, Hussain MS, Thacker I, Vora N, Chen PR, Monteith SJ, Ecker RD, Schirmer CM, Sauvageau E, Abou-Chebl A, Derdeyn CP, Maidan L, Badruddin A, Siddiqui AH, Dumont TM, Alhajeri A, Taqi MA, Asi K, Carpenter J, Boulos A, Jindal G, Puri AS, Chitale R, Deshaies EM, Robinson DH, Kallmes DF, Baxter BW, Jumaa MA, Sunenshine P, Majjhoo A, English JD, Suzuki S, Fessler RD, Delgado Almandoz JE, Martin JC, Mueller-Kronast NH; STRATIS Investigators: Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS registry (systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke). *Circulation* 136: 2311-2321, 2017.