

学 位 論 文 要 約

研究題目

Characteristics and prognostic impact of unsuccessful recanalization after endovascular therapy for acute ischemic stroke

(緊急血管内治療における再開通不成功の臨床的特徴と転帰に及ぼす影響)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 環境病態制御系

臨床研究学 (指導教授 森本 剛)

氏 名 藤原 悟

【背景】

急性期脳梗塞 (Acute ischemic stroke, AIS)に対する緊急血管内治療(Endovascular therapy, EVT)は、内科治療単独と比較して高い再開通達成率と治療効果が証明され、近年最も重要な治療法となった。しかし臨床の現場では、EVTを行っても閉塞血管の再開通を達成できない症例が一定の割合で存在する。このような症例では、虚血領域の救済という治療の利益を得られないだけでなく、EVTの手技自体による患者への負担や合併症がかえって患者の転帰に悪影響を及ぼすことが懸念されるが、その特徴や臨床的インパクトはほとんど検討されてこなかった。

そこで本研究は AIS、特に EVT の主な対象になる脳主幹動脈閉塞症(large vessel occlusion, LVO) の全国規模レジストリを活用して、再開通不成功例の特徴や転帰に及ぼす影響を調べることを目的とした。

【方法】

RESCUE-JAPAN Registry 2 のサブ解析を実施した。RESCUE-JAPAN Registry 2 は 2014 年 10 月から 2016 年 9 月までの 2 年間に、日本国内 46 施設に入院した発症 24 時間以内の LVO 症例を登録したレジストリであり、発症 90 日後まで追跡を行っている。本研究では登録症例を、EVT を受けて再開通を達成したもの (Successful EVT 群)、EVT を受けたが再開通できなかったもの (Unsuccessful EVT 群)、EVT を受けず内科治療単独による治療を受けたもの (No-EVT 群)の 3 群に分類した。再開通の達成は EVT 直後の脳血管造影の所見をもとに、閉塞血管の支配領域の半分以上に再灌流がみられたもの (TICI grade $\geq 2b$)と定義した。

解析方法は以下の通り

(1) Unsuccessful EVT 群の臨床的特徴を明らかにするため、Successful EVT 群との比較を行い、再開通不成功のリスク因子を多変量ロジスティック回帰モデルにより検討した。変数選択にはステップワイズ法 (変数減少法)を用いた。

(2) EVT 後の再開通不成功が内科治療単独と比較して転帰にどのような影響を及ぼすかを調べるため、Unsuccessful EVT 群と No-EVT 群との比較検討を行った。ここで EVT の適応に選択バイアスがあり 2 群間の患者背景に偏りが生じていることを予想し、1:1 のプロペンシティスコアマッチングを行ったコホートにより比較することにした。アウトカムは、modified Rankin Scale (mRS, 患者の機能的独立度を 0 [無症状]から 6 [死亡]で表

す評価尺度)をもとに、発症 90 日後 mRS 0-2 を主要アウトカム、発症 90 日後の mRS 0-1、死亡(mRS 6)、発症 72 時間以内の出血性合併症を副次アウトカムとした。

【結果】

2,408 例が最終解析対象。うち Successful EVT 群 1,093 例、Unsuccessful EVT 群 188 例 (EVT 施行例のうち 14.7%)、No-EVT 群 1,127 例であった。

Successful EVT 群と Unsuccessful EVT 群を用いた検討では、発症前 mRS ≥ 2 (adjusted OR [aOR] 1.63, 95 % confidential interval [CI] 1.13–2.35)と、中小血管閉塞 (aOR 1.71, 95% CI 1.20–2.45)が、再開通不成功と関連する因子として見出された。

Unsuccessful EVT 群と No-EVT 群の転帰の比較は、プロペンシティスコアマッチング後の各群 147 例により行った。マッチングにより 2 群間の患者背景は概ね均等になった。No-EVT 群と比較して、Unsuccessful EVT 群では発症 90 日後の mRS 0-2 の達成が有意に低く (23% vs. 34%; OR 0.58, 95% CI 0.35–0.98)、死亡が多く (16% vs. 6.8%; OR 2.54, 95% CI 1.16–5.55)、また発症 72 時間以内の症候性頭蓋内出血が多かった (5.4% vs. 0.7%; OR 8.40, 95% CI 1.04–68.1)。

【考察】

本研究は、EVT を受けた症例の約 15%が再開通不成功に終わり、再開通不成功が中小血管閉塞等と関連していたこと、また EVT を行わなかった症例と比較して再開通不成功例では 90 日後の転帰が不良で、出血性合併症も多かったことを明らかにした。

これまで再開通不成功のリスク因子を検討した研究はいくつかあるが、再開通不成功例の転帰を内科治療単独例と比較した研究は極めて少なく、収集する限り研究デザインの異なる 2 つのランダム化比較試験から抽出した症例を比較した 1 研究のみであった。EVT はその高い治療効果を期待して、その効果が証明されたランダム化比較試験の包含基準やガイドラインの推奨に留まらず多様な患者に施行されているのが実状であり、実際の臨床現場を反映した大規模レジストリを用いて検討することで、重要なエビデンスを提供することができたと考えている。

再開通不成功症例が、EVT を行わなかった症例より転帰が悪かった要因に関しては、既報をもとにいくつか考察することができる。例えば EVT 中の手技は再開通が達成できない症例では何度も行われるため、時間が長くなり、手技の負担 (血栓回収時の血液吸引や出血性合併症のリスク等)が嵩んでいく。また長時間の手技のための鎮静や、それに関連する術後のせん妄などは転帰不良に関連することがすでに示されている。このような因子が、EVT を行わないよりもかえって転帰を悪化させているのかもしれない。

本研究は、現在も拡大しつつある EVT の適応や、手技の目標に示唆を与えるものである。EVT は強力な治療法であり高率な再開通達成が期待できるが、一方で再開通が不成功に終わる症例では、むしろ行わない方がよい可能性がある。今後 AIS 症例の転帰をさらに改善させるためには、再開通不成功を EVT 開始までに予測する方法の開発し、高リスクな症例では EVT を避ける、または早期に手技を中断できるようにすることが有用になる可能性がある。

本研究の結果の解釈にはいくつかの注意を要する。まずプロペンシティスコアマッチング後も Unsuccessful EVT 群と No-EVT 群の比較においては、未測定の交絡因子があることが予想される。しかし実臨床では、治療の利益が高いと予想される症例で EVT が行われているため、それによる調整が今回の結果を覆す可能性は低いと考える。また出血性合併症の比較では、Unsuccessful EVT 群の中に、術中に出血性合併症に気がついたため EVT をやむなく終了した症例が含まれている可能性がある。最後に本研究は日本の患者のみを検討しているため、異なるセッティングでの検証が必要である。