

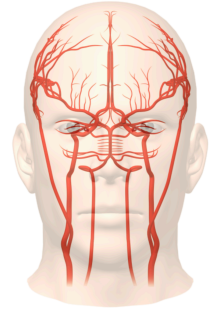
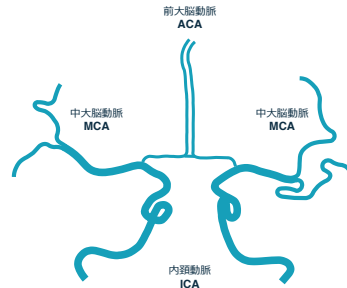
2021年5月26日
PCLS 抄読会

医療法人SHIOBA塩田病院 脳神経内科
野村 浩一

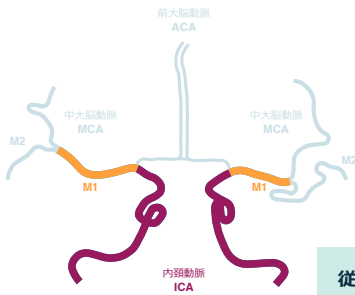
脳主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞

機械的血栓回収療法に
静注血栓溶解療法の併用は必要か？

脳主幹動脈



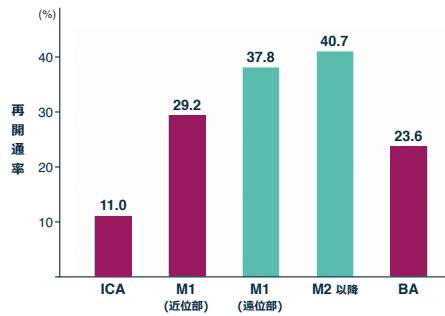
LVO = Large Vessel Occlusion



LVO
内頸動脈 or 中大脳動脈(M1) 閉塞

従来の rt-PA 静注療法の効果が少ない

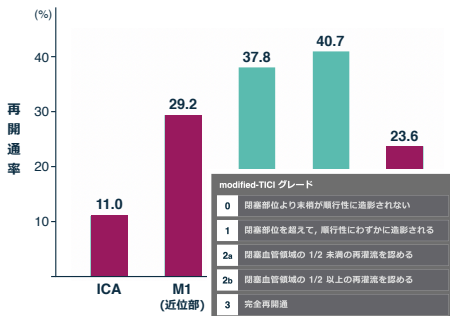
rt-PA静注療法の限界



急性期脳梗塞レジストリー研究
国内84施設の多施設共同研究 (RESCUE-Japan)
1,454人が登録され, そのうち 449人に
rt-PAが投与された (2010年7月~1年間)
TICI 2b以上を「再開通」と定義
→ ICA, M1近位部, BAは効果が乏しい
ICA閉塞に対する 単独 rt-PA静注療法は
これまでも 再開通率の低さが指摘されている
Stroke 38: 948-954, 2007
脳卒中 30: 782-785, 2008

Journal of stroke and cerebrovascular diseases 23: 1183-1190, 2014

rt-PA静注療法の限界



急性期脳梗塞レジストリー研究
国内84施設の多施設共同研究 (RESCUE-Japan)
1,454人が登録され, そのうち 449人に
rt-PAが投与された (2010年7月~1年間)
TICI 2b以上を「再開通」と定義
→ ICA, M1近位部, BAは効果が乏しい
ICA閉塞に対する 単独 rt-PA静注療法は
これまでも 再開通率の低さが指摘されている
Stroke 38: 948-954, 2007
脳卒中 30: 782-785, 2008

modified-TICI グレード	説明
0	閉塞部位より末梢が順行性に造影されない
1	閉塞部位を越えて, 順行性にわずかに造影される
2a	閉塞血管領域の 1/2 未満の再灌流を認める
2b	閉塞血管領域の 1/2 以上の再灌流を認める
3	完全再開通

Journal of stroke and cerebrovascular diseases 23: 1183-1190, 2014

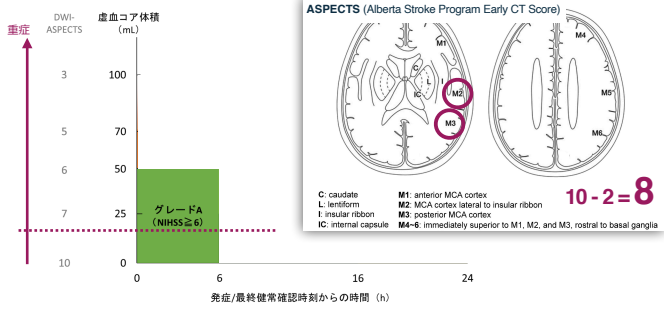
脳卒中診療の パラダイムシフト

1995年 2005年 2015年

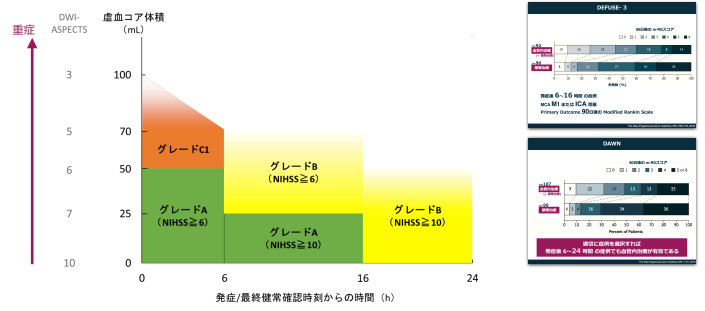
rt-PAの有用性 NINDS が発表 本邦でも rt-PA の認可 血栓回収療法 のエビデンス

RESCUE-Japan	
研究対象例数	1,454
治療例数	449
完全再開通	10.7%
TICI 2b以上	29.2%
死亡例数	100
死亡割合	22.3%

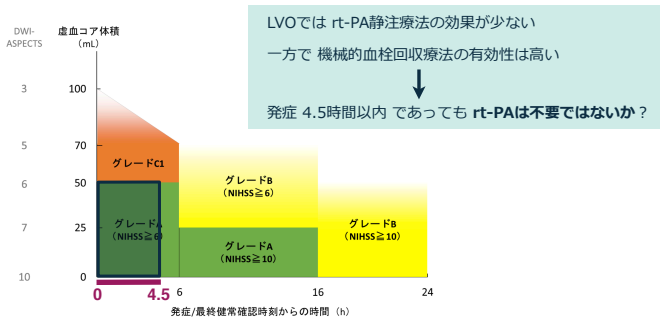
LVOにおける治療適応の推奨グレード【機械的血栓回収療法】



LVOにおける治療適応の推奨グレード【機械的血栓回収療法】



臨床的な疑問



Research

JAMA | Original Investigation

Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke
The SKIP Randomized Clinical Trial

Kentarō Suzuki, MD, PhD; Yuji Matsumaru, MD, PhD; Masataka Takeuchi, MD; Masafumi Morimoto, MD, PhD; Ryuzaburo Kanazawa, MD, PhD; Yohei Takayama, MD; Yuki Kamiya, MD, PhD; Keigo Shigeta, MD, PhD; Seiji Okubo, MD, PhD; Mikito Hayakawa, MD; Norihiro Ishii, MD, PhD; Yorio Koguchi, MD, PhD; Tomoji Takigawa, MD, PhD; Masato Inoue, MD, PhD; Hiromichi Naito, MD; Takahiro Ota, MD, PhD; Teruyuki Hirano, MD, PhD; Noriyuki Kato, MD, PhD; Toshihiro Ueda, MD, PhD; Yasuyuki Iguchi, MD, PhD; Kazunori Akaji, MD, PhD; Wataro Tsuruta, MD, PhD; Kazunori Miki, MD, PhD; Shigeru Fujimoto, MD, PhD; Tetsuhiro Higashida, MD, PhD; Mitsuhiro Iwasaki, MD; Junya Aoki, MD, PhD; Yasuhiro Nishiyama, MD, PhD; Toshiaki Otsuka, MD, PhD; Kazumi Kimura, MD, PhD; for the SKIP Study Investigators

Research

JAMA | Original Investigation

Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke
The SKIP Randomized Clinical Trial

- P** ICA or M1閉塞に伴う急性期脳梗塞症例
- I** 機械的血栓回収療法 単独
- C** IV t-PA + 機械的血栓回収療法 併用
- O** 90日後の良好な転帰 (mRS 0-2)

SKIP 研究
試験デザイン

医師主導
多施設共同 (国内 23施設)
無作為化
非盲検試験

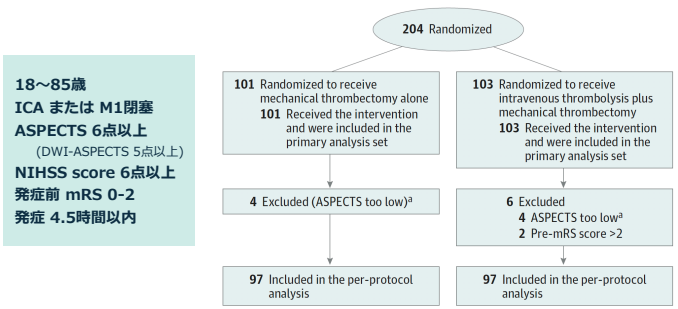
modified Rankin Scale (mRS)

- 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 【症候はあるが 仕事や活動に制限はない】
- 2** 軽度の障害 【仕事や活動に制限があるが 日常生活動作は自立】
- 3** 中等度の障害 【歩行は自立するも 買い物や外出に介助を要する】
- 4** 中等度から重度の障害 【歩行などに介助を要するが 持続的な介護は不要】
- 5** 重度の障害 【寝たきりレベルで 常に誰かの介助を必要とする】
- 6** 死亡

modified Rankin Scale (mRS)

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 【症候はあるが 仕事や活動に制限はない】
2	軽度の障害 【仕事や活動に制限があるが 日常生活動作は自立】
3	中等度の障害 【歩行は自立するも 買い物や外出に介助を要する】
4	中等度から重度の障害 【歩行などに介助を要するが 持続的な介護は不要】
5	重度の障害 【寝たきりレベルで 常に誰かの介助を必要とする】
6	死亡

組み入れのフローチャート



18~85歳
ICA または M1閉塞
ASPECTS 6点以上
(DWI-ASPECTS 5点以上)
NIHSS score 6点以上
発症前 mRS 0-2
発症 4.5時間以内

【結果】 ヘースラインでの症例の特徴

Characteristic	No. (%)	
	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)
Age, median (IQR), y	74 (67-80)	76 (67-80)
Sex		
Male	56 (55)	72 (70)
Female	45 (45)	31 (30)
Weight, median (IQR), kg	59 (52-66)	60 (53-68)
Medical history*		
Hypertension	61 (60)	61 (59)
Atrial fibrillation	57 (56)	64 (62)
Smoking	42 (42)	54 (52)
Dyslipidemia	30 (30)	37 (36)
Diabetes	16 (16)	17 (17)
Past stroke	12 (12)	14 (14)
Past cardiovascular disease	7 (7)	7 (7)
Antiplatelet agent	16 (16)	18 (17)
Anticoagulant agent	19 (19)	17 (17)
Blood glucose level at admission, mean (SD), mg/dL	135 (48)	135 (52)

対象 204人
年齢(中央値) 74歳
男性 62.7%
NIHSS score(中央値) 18

【結果】 ヘースラインでの症例の特徴

Characteristic	No. (%)	
	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)
TOAST classification ^a		
Large artery (atherosclerosis)	21 (21)	15 (15)
Cardioembolism	67 (66)	72 (70)
Other determined/undetermined etiology	13 (13)	16 (16)
Blood pressure at admission, median (IQR), mm Hg		
Systolic	158 (132-172)	150 (134-171)
Diastolic	83 (75-98)	86 (78-98)
NIHSS score at admission, median (IQR) ^c	19 (13-23)	17 (12-22)
Examination at admission		
MRI/MRA	86 (85)	95 (92)
CT/CTA	15 (15)	8 (8)

【結果】 ヘースラインでの症例の特徴

Characteristic	No. (%)	
	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)
Occluded site by MRA/CTA		
ICA	41 (41)	36 (35)
M1 proximal ^d	19 (19)	18 (17)
M1 distal	41 (41)	49 (48)
Occluded site by DSA		
None	1 (1)	0
ICA origin	13 (13)	16 (16)
ICA C4-5	6 (6)	6 (6)
ICA C1-3	17 (17)	14 (14)
M1 proximal ^d	10 (10)	12 (12)
M1 distal	44 (44)	35 (34)
M2	10 (10)	20 (19)
ASPECTS ^e	7 (6-9)	8 (6-9)
ASPECTS of 0-4	4 (4)	4 (4)
Tandem lesion ^f	9 (9)	13 (13)

【結果】 ヘースラインでの症例の特徴

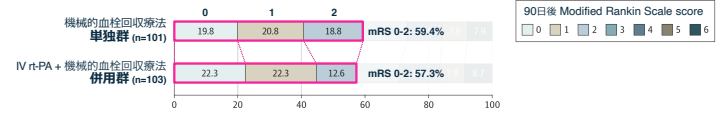
Characteristic	No. (%)	
	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)
Occluded site by MRA/CTA		
ICA	41 (41)	36 (35)
M1 proximal ^d	19 (19)	18 (17)
M1 distal	41 (41)	49 (48)
Occluded site by DSA		
None	1 (1)	0
ICA origin	13 (13)	16 (16)
ICA C4-5	6 (6)	6 (6)
ICA C1-3	17 (17)	14 (14)
M1 proximal ^d	10 (10)	12 (12)
M1 distal	44 (44)	35 (34)
M2	10 (10)	20 (19)
ASPECTS ^e	7 (6-9)	8 (6-9)
ASPECTS of 0-4	4 (4)	4 (4)
Tandem lesion ^f	9 (9)	13 (13)

【結果】ヘースラインでの症例の特徴

Characteristic	No. (%)	
	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)
Modified Rankin Scale score before stroke		
0	84 (83)	88 (85)
1	11 (11)	6 (6)
2	6 (6)	7 (7)
3	0	2 (2)
Onset-to-door time, mean (SD), min	92 (57)	100 (55)
Door-to-randomization time, mean (SD), min	37 (23)	36 (19)
Randomization-to-rt-PA time, mean (SD), min	14 (10)	14 (10)
Randomization-to-puncture time, mean (SD), min	20 (20) ▼149分	22 (16) ▼158分
First procedural characteristics		
Clot retrieval by stent	58 (57)	59 (57)
Aspiration	34 (34)	30 (30)
Intra-arterial thrombolysis	1 (1)	0

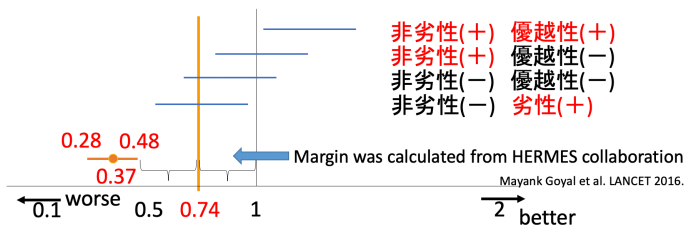
【結果】主要評価項目

Primary outcome	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)	Noninferiority analysis		Superiority analysis		
			Estimate of difference, % (97.5% 1-sided CI)	Odds ratio (97.5% 1-sided CI) ^b	P value ^c	Estimate of difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Modified Rankin Scale score 0-2 at 90 d, No. (%)	60 (59.4)	59 (57.3)	2.1 (-11.4 to ∞)	1.09 (0.63 to ∞)	.18		



単独群の併用群に対する非劣性を示せず
p=0.18

「非劣性」の概念



【結果】副次評価項目

Secondary outcomes	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)	Noninferiority analysis		Superiority analysis		
			Estimate of difference, % (97.5% 1-sided CI)	Odds ratio (97.5% 1-sided CI) ^b	P value ^c	Estimate of difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Modified Rankin Scale score reduction (shift analysis)			0.97 (0.60 to ∞)	.27			
Mortality at 90 d, No. (%)	8 (7.9)	9 (8.7)			-0.8 (-9.5 to 7.8)	0.90 (0.33 to 2.43)	> .99
TICI grade ≥2b, No. (%) ^d	91 (90.1)	96 (93.2)			-3.1 (-11.8 to 5.6)	0.66 (0.24 to 1.82)	.46

【結果】有害事象

Adverse event outcomes	Mechanical thrombectomy alone (n = 101)	Intravenous thrombolysis plus mechanical thrombectomy (n = 103)	Noninferiority analysis			Superiority analysis		
			Estimate of difference, % (97.5% 1-sided CI)	Odds ratio (97.5% 1-sided CI) ^b	P value ^c	Estimate of difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P value ^c
Any ICH at 36 h from onset, No. (%)	34 (33.7)	52 (50.5)	-16.8 (-32.1 to -1.6)	0.50 (0.28 to 0.88)	.02			
Symptomatic ICH (NINDS criteria) at 36 h from onset, No. (%) ^a	8 (7.9)	12 (11.7)	-3.7 (-13.0 to 5.6)	0.65 (0.25 to 1.67)	.48			
Symptomatic ICH (SI-MOST criteria) at 36 h from onset, No. (%) ^a	6 (5.9)	8 (7.8)	-1.8 (-9.7 to 6.1)	0.75 (0.25 to 2.24)	.78			

- * 36時間後の全ての脳出血：機械的血栓回収療法単独群で有意に少なかった
- * 症候性脳出血：両群間で有意差は認めず
- * post hoc 解析，90日後の予後(mRS 0-2)：出血あり(41.9%,36/86) vs 出血なし(70.3%,83/118), p<0.001

本試験の限界

- ① rt-PA投与について 非盲検である
- ② 海外でのこれまでの臨床試験(rt-PA投与量が 0.9mg/kg) をもとに必要症例数や非劣性マージン(=0.74) を算出している
- ③ 非劣性を証明できなかった理由として両群とも再開通率が 90%以上 であり非常に良好だったことも一因 (→ 結果として study power の減少につながった)

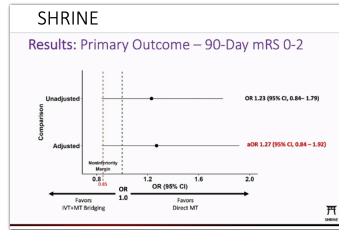
関連の報告

既にSKIP関連は 4つの試験が報告された

- DIRECT MT (N Engl J Med 2020)
- SKIP study (JAMA 2021)
- DEVT trial (JAMA 2021)
- MR CLEAN NO IV (ISC 2021)

今後報告が予定されている試験

- SWIFT DIRECT (335例/540)
- DIRECT SAFE



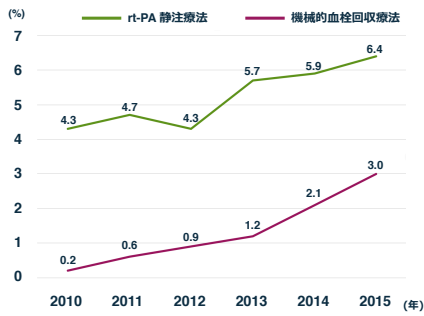
まとめ

主要評価項目 転帰良好は 同等であったが 非劣性は証明できなかった

副次評価項目 36時間後の全ての脳出血・・・機械的血栓回収療法単独群で有意に減少
その他 10項目では 両群間に有意差は認めなかった

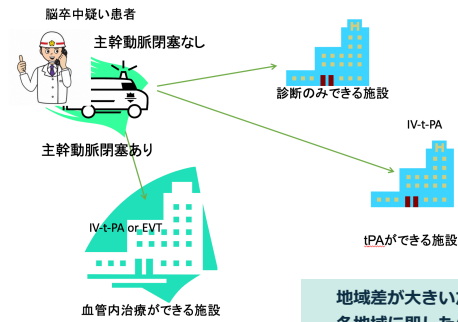
rt-PA静注療法の適応を有する症例に対して rt-PA静注療法を省略して機械的血栓回収療法を行うことは 現時点では 有効性と安全性 が確立していないため 慎重が必要がある

急性期治療 の施行率



International journal of stroke: 2019 Oct 25 より改変

理想的な救急搬送体制の構築



地域差が大きいため 各地域に即した体制を整える必要がある