

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461320

研究課題名(和文)脳灌流画像を用いた脳梗塞急性期治療の効果判定システムの構築

研究課題名(英文)Considering an objective evaluating system for acute reperfusion therapy utilizing perfusion imaging

研究代表者

平野 照之 (HIRANO, TERUYUKI)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：50346996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：2013年当時、脳梗塞急性期の機械的血栓回収療法(MT)には科学的エビデンスは確立しておらず、術者の技量に依存しない効果判定システムの必要性に着眼した。本研究は、治療前のCT灌流画像(CTP)を用いて客観的評価システムの開発するため2013年に開始した。しかし2015年に5つのランダム化比較試験によってMTのエビデンスが確立したため、研究プロトコルの見直しが必要になった。患者に不利益を生じない範囲で研究を継続し、CTPに基づく結構再建は実現可能であること、残存脳血流対側比40%以下で造影剤到達が2秒以上遅延している領域が、虚血コアを予測することが示された。

研究成果の概要(英文)：Evidence of therapeutic effect of mechanical thrombectomy (MT) for acute ischemic stroke had not been established at 2013, when this study was designed and started. This study aimed to develop novel system that enables objective evaluation of MT using perfusion imaging (CT perfusion: CTP). In 2015, however, 5 randomized controlled trials revealed positive result and showed solid efficacy of MT in patients within 6 hours of stroke onset. Therefore, this study was forced to modify its original plan. During the study period, feasibility of CTP based imaging strategy was confirmed among the consecutive stroke patients admitted in 2016. The threshold level of cerebral blood flow on CTP was estimated as <40% of contralateral side, though the tracer delay (> 2 sec) needed to be corrected.

研究分野：臨床神経学

キーワード：灌流画像 急性期脳梗塞 血行再建療法

## 1. 研究開始当初の背景

新たな脳梗塞急性期治療戦略として、血栓回収デバイスを用いた血行再建療法が注目されており、研究を開始した 2013 年当時は Merci (2010 年～)、Penumbra (2011 年～) という 2 つの機材が臨床応用されていた。安定した治療成績を得るためには、カテーテル手技に熟達した脳血管内治療専門医による実施が不可欠であり、ランダム化比較試験 (RCT) による有効性証明は難しい。実際、2013 年に発表された 3 つの臨床試験 (IMS-3, SYNTHESIS-Expansion, MR RESCUE) は、1 つも従来治療を凌駕する成績を収められなかった。

本研究は RCT とは別のアプローチで治療効果を証明すべく、客観的な治療効果の評価システムの開発に着眼した。研究代表者は、脳血流 SPECT を用いた研究により、残存脳血流 64% 以下の領域が最終病巣とよく一致することや [ Hirano T, et al: Cerebrovasc Dis 2001 ], 血行再建療法による病巣縮小率が転帰改善と関連することを報告 [ 科研費 2010-2 基盤(C)22590959 ] した。しかし急性期の脳血流 SPECT 検査は治療遅延につながるため、代替手段が模索された。その中で発症 6 時間という時間枠でも評価可能、かつ国際的にも臨床研究に用いられている CT 灌流画像 (CTP) に基づくシステムを開発することにした。

また、研究代表者は豪州ニューカッスル大学を拠点とする INSPiRE (International Stroke Perfusion Imaging Registry) 国際共同研究チームとも協力関係にあり、急性期脳梗塞例の急性期 CTP、CT 血管造影 (CTA) データの国際比較も視野において研究を計画した。

## 2. 研究の目的

(1) 脳灌流画像 (CTP) による脳梗塞急性期治療の効果判定システムの構築。急性期血行再建療法のワークフローの中における CTP 実施の可能性について明らかにする。

(2) 最終病巣体積を予測するための CTP 虚血閾値を検討する。既に不可逆的損傷を被った虚血コア、救済可能性の残る虚血性ペナンプラに相当するパラメータを探索的に明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 自施設における急性期画像検査のワークフローの中に、CTP を撮影できる体制を構築し、治療開始までの所要時間に遅延をきたさないかを検討する。あわせて日本国内における急性期脳梗塞に対する画像検査の内容を調査し、CTP の実施可能性を探る。

(2) CTP から得られる各種パラメータ：脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、平均通過時間 (MTT)、造影剤到達遅延 (DLY) について、先行研究での脳血流 SPECT の結果を外装し、最終梗塞巣につながる血流閾値を検討する。

また、病巣縮小効果が良好な転帰につながることから、ワースト・シナリオ (虚血コア + 虚血性ペナンプラ) とベスト・シナリオ (虚血コア) を予測するパラメータ値を各々検討する。

## 4. 研究成果

研究期間中の 2015 年に 5 つのランダム化比較試験 (MR CLEAN、ESCAPE、EXTEND-1A、SWIFT-PRIME、REVSCAT) によって、ステント型血栓回収デバイスによる血栓回収療法の有効性が確立し [ Goyal M, et al: Lancet 2016;387:1723-31 ], 治療所要時間の短縮が以前にも増して求められるようになった。主幹動脈閉塞による急性脳虚血例には、迅速に有効再開通を得ることが最優先され、ガイドラインでもグレード A (適応があれば必ず試みるべき) 推奨となった。このため急性期に灌流画像を撮影できる症例は激減することになった。

### (1) CTP による効果判定システム構築

研究代表者の施設 (杏林大学脳卒中センター) において急性期の CTP 撮影環境は 2015 年度中に構築した。しかし、急性期脳卒中に対する画像検査は、単純 CT MRI rt-PA 静注/血管造影、をルーチンのワークフローとしており、造影 CT は MRI 禁忌例について実施する方針で、2016 年度に前向き検討を行った。急性血行再建施行 (rt-PA 静注および血栓回収療法) 38 例 (75 ± 15 歳、男性 20 例) のうち、造影 CT は 2 例に行った。rt-PA 静注療法を行った 69 歳男性 (心原性脳塞栓、右 M2 閉塞) の Door-to-Needle 時間は 50 分、血栓回収療法を行った 85 歳女性 (心原性脳塞栓、左 M2 閉塞) の Picture-to-Puncture 時間は 70 分であった。これら所要時間は MRI で評価した 36 例 (D-to-N 74 ± 31 分、P-to-P 74 ± 38 分) と比較し、rt-PA 静注までの時間は短かった。MRI をスキップし multimodality CT でも治療開始遅延を生じないことが確認された。

また、研究期間内に国内で実施されている 2 つの急性期血行再建療法：THAWS (Thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes) および RESCUE-Japan (Recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism-Japan) の両者にコアメンバーとして参加・検討した結果、現在我が国で実施可能な画像診断のうち、一般的に MRI 拡散強調画像、FLAIR 画像、T2\* 強調画像ならびに MR 血管撮影 (MRA) を症例選択に用いていることが確認された。灌流画像 (CTP) を含む造影 CT 検査は、腎障害への懸念から殆ど行われていなかった。

以上より、急性期 CTP によるシステム構築は可能であるが、その成果を臨床現場へどのようにフィードバックするかが課題となる。今後、multimodality CT で更に時間短縮を達成してデータ集積を進めること、一般的に頻用される画像評価 (主に MRI) での

簡易灌流評価法を開発する、という2つの方向性で研究を進める方針である。

## (2) 病巣体積を予測するCTP血流閾値

脳血流 SPECT を用いた先行研究で、残存脳血流値が対側比<64%の領域と最終梗塞病巣サイズが一致することを示したが、これは再開通療法を行わない場合のワースト・シナリオ(虚血コア+虚血性ペナンプラ)と捉えられる。一方、最新の血栓回収療法では短時間にTICI 3の再開通を得ることも可能であり、この場合(ベスト・シナリオ)は虚血コアが最終梗塞となると考えられる。

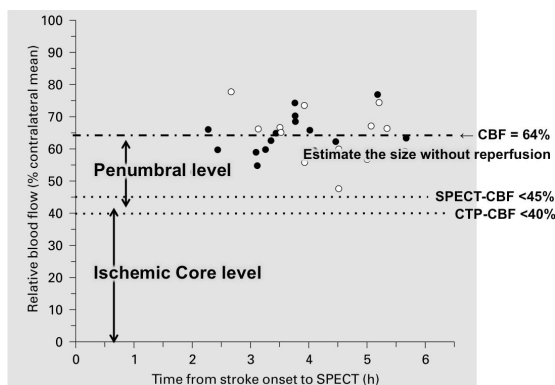


図1 残存脳血流と虚血性ペナンプラと虚血コア閾値

脳血流 SPECT で対側 45%以下の血流低下領域で梗塞を免れた領域はなく、虚血コアは45%以下の残存血流域に相当すると考えられる。INSPIRE の報告 [ Bivard A, et al: Brain 2011;134:3408-16 ]では、2秒以上の灌流遅延領域が at risk (虚血性ペナンプラ+虚血コア) 領域に相当し、ペナンプラとコアの識別には CBF 値 40%が適していた。脳血流 SPECT で想定された CBF 値 45%と同等であったが、CTP での評価には造影剤到達遅延の影響を考慮することが必要であった。

同じ CBF 値であっても造影剤到達遅延は灌流低下を示唆し、側副血行 (collateral) の評価の重要性が改めて浮き彫りとなった [ Kawano H, et al: Stroke 2016;47:742-9 ]。

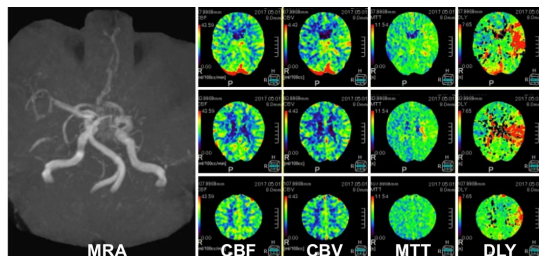


図2 左中大脳動脈閉塞例(71歳男性、自験例)  
CBV増加、MTT/DLY延長によって左半球 CBF が保たれる

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 28 件)

平野照之: 血栓溶解療法の現状とこれから: 血管内治療時代の本格的幕開けを迎えて. 分子脳血管病, 査読なし, vol 16, 2017, 10-4.

Komatsubara K, Dembo T, Sato E, Sasamori H, Torii M, Shiokawa Y, Hirano T: Does Reducing the Duration from Symptom Onset to Recanalization Improve the Results of Intracranial Mechanical Thrombectomy in the Elderly? Neurol Med Chir (Tokyo). 査読有, vol 57, 2017, 107-114.

平野照之: 治療方針決定のための画像読影. 総合リハ, 査読なし, vol 44, 2016, 183-9.

平野照之: 脳梗塞の画像診断. Medicina, 査読なし, vol 53, 2016, 250-4.

Toyoda K, Okumura K, Hashimoto Y, Ikeda T, Komatsu T, Hirano T, Fukuda H, Matsumoto K, Yasaka M: Identification of Covert Atrial Fibrillation in Cryptogenic Ischemic Stroke: Current Clinical Practice in Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis. 査読有, vol 25, 2016, 1829-37.

Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, Yamagami H, Yoshimura S, Nagao T, Mori E, Hirano T, Hamasaki T, Yamaguchi T. Design and Rationale of the RELAXED (Recurrent Embolism Lessened by rivaroxaban, an Anti-Xa agent, of Early Dosing for acute ischemic stroke and transient ischemic attack with atrial fibrillation) Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 査読有, vol 25, 2016, 1342-8.

平野照之: 脳循環予備能と脳血管反応性: その意義と評価法. Neurosonology, 査読なし, vol 28, 2015, 151-3.

平野照之: 急性期血行再建療法と画像診断. 脳循環代謝, 査読なし, vol 26, 2015, 213-23.

平野照之: rt-PA 静注療法と脳循環代謝画像-これからの適応拡大に向けて-. Proceedings of the Mt. Fuji Workshop on CVD, 査読なし, vol 33, 215, 69-74.

平野照之: 脳梗塞急性期の血栓溶解療法 (tPA). 季刊誌「脳 21」, 査読なし, vol 18, 2015, 172-8.

平野照之: 超高齢者の脳虚血急性期治療. 分子脳血管病, 査読なし, vol 14, 2015, 127-31.

平野照之: 高齢者への血栓溶解療法. 老年医学, 査読なし, vol 53, 2015, 599-604.

平野照之: 早期虚血性変化の ASPECTS 評価と rt-PA 静注療法. 脳卒中, 査読なし, vol 37, 2015, 347-51.

Hirano T: Evaluation of cerebral perfusion in patients undergoing

- intravenous recombinant tissue Plasminogen Activator thrombolysis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 査読あり, vol 55, 2015, 789-95.
- 平野照之: rt-PA 血栓溶解療法における脳血流状態の評価. *脳と循環*, 査読なし, vol 19, 2014, 219-23.
- 平野照之: 心原性脳塞栓症の急性期治療. *日本臨牀*, 査読なし, vol 72(suppl 7), 2014, 204-8.
- 平野照之: ASPECTS, DWI-ASPECTS. *日本臨牀*, 査読なし, vol 72(suppl 5), 2014, 528-32.
- Honda S, Kai Y, Watanabe M, Hirano T., Usuku K, Ando Y, Kuratsu J: The Cooperative Attempt of teLestroke-based Drip and ship Emergent Referral - the Aso (CALDERA) model. *J. Neurol Dis. Stroke*, 査読有, vol 52, 2014, 1046.
- Nakajima M, Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Ando Y: Temporal trends in oral intake ability three months after acute ischemic stroke: analysis of a single-center database from 2003-2011. *J Rehabil Med*, 査読有, vol 46, 2014, 200-5.
- Honda S, Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Ando Y, Uchino M: Discrimination of acute ischemic stroke from nonischemic vertigo in patients presenting with only imbalance. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 査読有, vol 23, 2014, 888-95.
- 21 Hirano T.: Searching for Salvageable Brain: the Detection of Ischemic Penumbra using Various Imaging Modalities? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 査読有, vol 23, 2014, 95-8.
- 22 平野照之: 超急性期治療体制整備の意義. *最新医学*, 査読なし, vol 68, 2013, 936-43.
- 23 平野照之: 脳卒中超急性期-画像でどこまでわかる? *内科*, 査読なし, vol 111, 2013, 843-8.
- 24 平野照之: 治療戦略を決めるうえでの SPECT の役割. *Medicina*, 査読なし, vol 50, 2013, 236-40.
- 25 Minematsu K, Toyoda K, Hirano T, Kimura K, Kondo R, Mori E, Nakagawara J, Sakai N, Shiokawa Y, Tanahashi N, Yasaka M, Katayama Y, Miyamoto S, Ogawa A, Sasaki M, Suga S, Yamaguchi T: Guidelines for the intravenous application of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase), the second edition, October 2012: a guideline from the Japan Stroke Society. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 査読なし, vol 22, 2013, 571-600.
- 26 Hirano T: Acute revascularization therapy in pregnant patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 査読有, vol 53, 2013, 531-6.
- 27 Kawano H, Hirano T, Inatomi Y, Terasaki T, Yonehara T, Uchino M: Hyperacute-phase computed tomography-diffusion-weighted imaging discrepancy and response to thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 査読有, vol 22, 2013, 290-6.
- 28 Kawano H, Hirano T, Nakajima M, Inatomi Y, Yonehara T: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging may underestimate acute ischemic lesions: cautions on neglecting a computed tomography-diffusion-weighted imaging discrepancy. *Stroke*, 査読有, vol 44, 2013, 1056-6.
- [学会発表](計 17 件)
- 平野照之: 脳血行再建の3つの切り口: 治療可能時間, 救済可能領域, 再灌流障害. 第59回日本脳循環代謝学会学術集会, 2016.11.11, 徳島
- 平野照之: 脳梗塞の急性期治療戦略 2016: HERMES の与えたインパクト. 第52回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2016.9.16, 東京
- Hirano T: Future of acute stroke imaging: areas of controversy and research direction. *Asia Pacific Stroke Conference 2016*, 2016.7.17, Brisbane, Australia
- Hirano T: How hyperacute stroke units can be implemented in Australasia and Asia-Pacific. *Asia Pacific Stroke Conference 2016*, 2016.7.16, Brisbane, Australia
- Hirano T: Acute stroke presentation - the difference between the East and the West. *Asia Pacific Stroke Conference 2016 Pre-conference workshop*, 2016.7.14, Brisbane, Australia
- Hirano T: Oral anticoagulant therapy for prevention of cardioembolism. 第57回日本神経学会学術大会, 2016.5.19, 神戸
- 平野照之: 画像診断の最適化 世界の潮流と本邦の課題. 第39回日本脳神経CI学会総会, 2016.1.29, 東京
- 平野照之: 脳梗塞急性期画像診断. 第9回東京脳卒中の血管内治療セミナー (TSNETS 2015), 2015.9.12, 東京
- 平野照之: 安全かつ最短の再開通のため、何をどう使うか? 第34回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 2015.8.29, 神戸
- 平野照之: 脳循環予備能と脳血管反応

性：その意義と評価法。第 34 回日本脳神経超音波学会，2015.6.4，京都  
平野照之：CT first. All you need is a NCCT within the 4.5 hours' time window. 第 56 回日本神経学会学術集会，2015.5.21，新潟  
平野照之：Acute Revascularization Therapy for Cardioembolic Stroke. 第 79 回日本循環器学会学術集会 トピック 6：心・脳疾患のクロストーク 2015.4.26，大阪  
平野照之：脳卒中急性期の実践的 MRI. 第 40 回日本脳卒中学会総会，2015.3.27，広島  
Hirano T, Aso Y, Himeno T, Amano Y, Ishibashi M, Chikawzawa R, Yabu-uchi K, Takemaru M, Kimura N, Matsubara E. Surveillance of initial therapy for patients with mild stroke admitted within 4.5 hours of onset. 9th World Stroke Congress, 2014,10, 22-25, Istanbul, Turkey  
平野照之：心原性脳塞栓症の急性期治療と再発予防。第 21 回日本血管生物医学学会学術集会，2013.9.26-28,大阪  
平野照之：発症 4.5 時間以内に救急搬送された軽症脳梗塞 (NIHSS 4) の初期治療。第 54 回日本神経学会学術大会，2013.5.29-6.1，東京  
平野照之：rt-PA 静注療法：過去・現在・未来。第 43 回日本脳卒中学会総会，2013.3.13，大阪

〔図書〕(計 4 件)

平野照之：静注血栓溶解療法。脳梗塞診療読本第 2 版，豊田一則編，中外医学社，東京，2016，pp 65-83。  
平野照之：頭部 CT と CT angiography。シリーズ <アクチュアル 脳・神経疾患の臨床> 脳血管障害治療最前線，辻 省次編，中山書店，東京，2014，pp 49-55。  
平野照之：静注血栓溶解療法。脳梗塞診療読本，豊田一則編，中外医学社，東京，2014，pp 65-83。  
平野照之：画像診断から考える治療適応。脳梗塞 rt-PA 静注療法-新しい治療指針を読み解く-，豊田一則編，診断と治療社，東京，2013，pp 36-50。

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等  
杏林大学医学部脳卒中医学教室  
<http://kyorinstroke.umin.jp/index.html>  
杏林大学病院脳卒中センター

<http://www.kyorinsu.umin.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 照之 (HIRANO TERUYUKI )  
杏林大学・医学部・教授  
研究者番号：50346996

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし