

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00426

研究課題名(和文)急性期脳梗塞再灌流療法に造影CT灌流画像を使用した安全性評価

研究課題名(英文) Safety and Efficacy of CT Perfusion Evaluation of Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke

研究代表者

井上 学 (INOUE, MANABU)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：60439362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：当初の計画に沿って3年間順調に研究が進んだ。当施設では年間脳梗塞症例が約700例あり、CT造影灌流画像の有用性が院内でも高まり、急性期の再灌流療法の適応に検討された。2019年に改定された欧米の脳卒中治療ガイドラインでも灌流画像を使用して安全に再灌流療法を行うよう記載があり、また発症時間も延長できるエビデンスに基づき国内でもガイドラインの改定が進んでいる。本研究は日本人の急性期脳梗塞の再灌流療法の灌流画像評価研究のデータとして与えるインパクトは大きく、灌流画像ソフトを国内の急性期脳梗塞の標準ツールとして組み込むことに貢献できたと思う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性期脳梗塞に対してCT造影灌流画像を撮影することで、MRIが撮像できない症例に対しても脳梗塞の判定が可能になり、経静脈的血栓溶解療法や機械的血栓回収術に安全に臨むことができるようになった。本ソフトを利用した研究は本邦初であり、研究期間中に薬機法にて本ソフトRAPIDは国内でも承認を受けている。本研究をもとに、急性期脳梗塞の治療対象患者を増やすべく、実臨床での国内での多数の使用が大いに期待できる結果となった。

研究成果の概要(英文)：Research proceeded smoothly for three years in line with the original plan. We had 700 cases of acute ischemic strokes at our institution every year, and the usefulness of CT perfusion imaging has increased and was considered as a patient selection tool for reperfusion therapy. The European and American guidelines for acute stroke treatment referred to the usefulness and safety of perfusion imaging selection for reperfusion therapy, and these changes also influenced the Japanese stroke guidelines with extended time window. This study had a great impact of achieving CT perfusion imaging for patient selection for early time window and late time window for effective reperfusion therapy, and we believe that our outcome contributed to incorporating perfusion imaging software as a standard tool for acute ischemic stroke treatment in Japan.

研究分野：脳卒中

キーワード：急性期脳梗塞 CT 灌流画像 再灌流療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本では脳卒中の患者数は現在約 150 万人といわれ、毎年 25 万人以上が新たに発症している。脳卒中は、悪性新生物、心臓病に次いで長らく日本における死因の第 3 位となっていたが、2011 年には肺炎と入れ替わり第 4 位に下がった (2020 年現在は変わらず 4 位だが、「老衰」が肺炎と入れ替わり 3 位になった)。要因としては、脳梗塞症状の啓発、病院への早期受診などが挙げられるが、組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) 静注療法と血管内治療法 (Endovascular therapy; EVT) を含む再灌流療法の治療面でのパラダイムシフトもその要因の一つと考えられる。しかし残念ながら、未だに脳梗塞は要介護の原因疾患として 1 位であり、この状況を改善するには寝たきりにさせない積極的な急性期治療、つまり再灌流療法を安全に受けることができる人口を増加させることが大事と考える。

本邦で 2012 年に rt-PA 静注療法の投与時間枠が発症 4.5 時間まで拡大され、欧米では 2015 年に EVT の有効性が確立されると、本邦でも再灌流療法の選択肢が飛躍的に進歩した。しかし様々な再灌流療法症例を経験するにつれ、発症からの経過時間は急性期脳梗塞のもっとも重要な予後因子であるが (time dependent)、時間内に再灌流療法を行った症例でも治療効果の少ない症例があること、もしくは時間外でも治療効果の見られる症例 (brain tissue dependent) があることが報告されている。これらの相反する症例の画像背景を解明するにはミスマッチ概念が重要であると考え <Time or Tissue>。虚血性コアの梗塞巣と灌流異常領域の差を判定し (これをミスマッチと呼ぶ)、一定のサイズ以上のミスマッチが存在すれば、再開通療法の予後が良好とする報告は多い (Albers, Ann Neurol. 2006; Lansberg, Lancet Neurol. 2012; Campbell, N Engl J Med. 2015)。

このミスマッチ判定には、造影灌流画像が不可欠である。脳灌流異常領域の容積を虚血性コア (MRI では拡散強調画像 DWI ; Diffusion-weighted image での高信号, CT では脳血流量 CBF; Cerebral blood flow の低下部位) の容積で除した比率を利用する。一定の比にてミスマッチを陽性/陰性と判定し、陽性と判断された患者は再灌流療法の予後が良く、投与制限時間枠を超えても治療効果に反応があるとされている。しかし海外で報告された MRI を使用したミスマッチ研究は、脳梗塞発症から MRI の画像撮像までに時間がかかりすぎており、これは諸外国内での臨床現場における画像検査 (特に MRI) までのアクセラレーションが容易でないことから、MRI よりもアクセスが早い CT/CT perfusion に置き換えることで時間短縮が可能になる研究が複数進められている。画像検査までの時間を短縮することができれば判定が迅速になり、早期の治療介入の判断が可能になり、再灌流療法の安全性/治療効果はさらに高まると予想される。ここに本邦で本研究を行う意義がある。2014 年の OECD ヘルスデータによると、CT の人口 100 万の当たりの設置台数は世界平均が 23.2 台であるのに対し、日本は 107 台 (世界平均の 4.4 倍) も存在している。この CT の台数・アクセスの利点を生かし、急性期脳梗塞において CT perfusion 画像による効果的な再開通療法治療適応症例の画像判定を検討し、日本から新しいエビデンスを発信する。

2. 研究の目的

急性期脳梗塞発症時の造影灌流 CTP (CT perfusion) 画像の自動ミスマッチ解析から、再灌流療法の効果と安全性を高めることである。急性期脳梗塞に対して rt-PA 静注療法と EVT があり、有効性を示唆するエビデンスが欧米で発表されたが、治療の適応となる画像基準は未だに明確

にされていない。本研究では、急性期に CTP 画像を検討し、脳梗塞患者の再灌流療法の予後を向上させる適応画像の研究を行う。

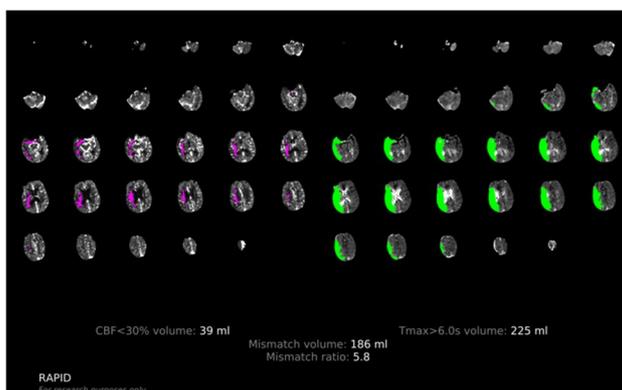
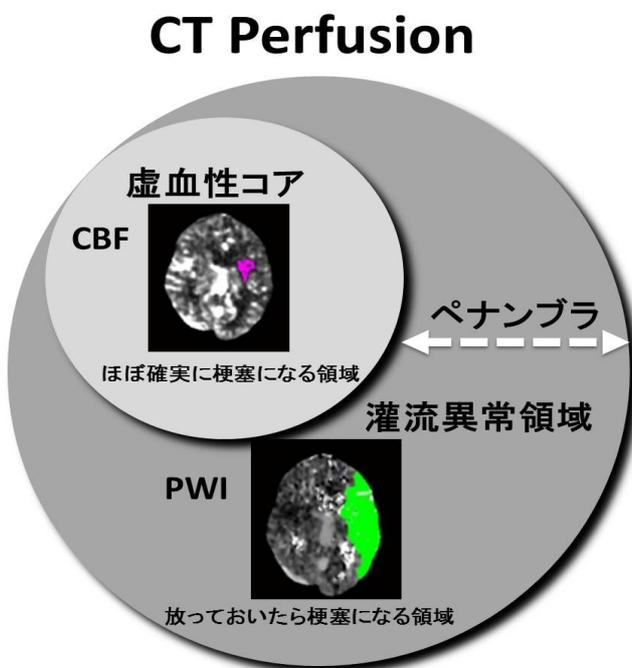
3. 研究の方法

脳梗塞患者の CT perfusion 画像による早期画像判定による、rt-PA/EVT 併用治療の効果と予後を探る。対象に含まれるのは当院に受診した急性期脳梗塞患者で再灌流療法を受ける患者のうち、CT perfusion 画像が撮影可能な症例とする。造影剤検査が可能か否かの判定には迅速クレアチニン測定キットを用いて速やかな判定を行う。再灌流療法に関しては、現行の日本脳卒中学会の rt-PA 静注療法の基準を満たす症例、もしくは EVT として各血管内治療適正治療指針を満たすものとする。なお研究期間中の 2018 年に急性期(脳梗塞発症 6 時間以内)に加え、6-24 時間の治療エビデンスが確立されたため、本邦では初となる従来の<6 時間と 6-24 時間の治療時間枠の両群で、90 日後の modified Rankin Scale (mRS) を評価、ミスマッチ画像判定で得られた早期の画像所見とあわせて検討した。

脳梗塞急性期の CT perfusion で得られた CBF (cerebral blood flow) 低下領域(右図：紫色)は、重度の脳細胞傷害の指標であり、局所血流低下領域は「非可逆的」な脳細胞傷害と考えられている。一方、CT perfusion にて時間毎の灌流異常が示された領域 (指標は Tmax とする) は、最終的に梗塞とならない「可逆的な」虚血状態にあると考えられる。特に Tmax が 6 秒より延長している領域はサルベージ可能な領域と考えられている(右図：緑色)。この CT perfusion の CBF が対側の 70%以下の領域(CBF < 30%と表示する)と Tmax >6 秒の不一致の比率(=ミスマッチ)が大きいほど、サルベージ可能な脳細胞が存在するのである。左図に示すようにまず灌流異常が始まり、次第に虚血性コアが出現し、再灌流が得られなければ脳梗塞巣が完成してしまう。

なおここでいう Tmax とは造影灌流画像において、造影剤の組織到達速度から脳組織の虚血を評価する指標であり、現在は Tmax > 6 秒の領域を可逆性のある灌流異常領域としており、これは PET (Positron emission tomography: 陽電子放出断層撮影)で示された灌流異常領域と Tmax >5.5 秒の灌流異常領域に強い相関があった先行研究から提唱されている (Zaro-Weber O et al., Stroke 2010)。

本研究では灌流ミスマッチソフト RAPID を使用し、CBF < 30%と Tmax > 6 秒の領域を評価し、ミスマッチの有無を判定し、転帰との関連を検討する。



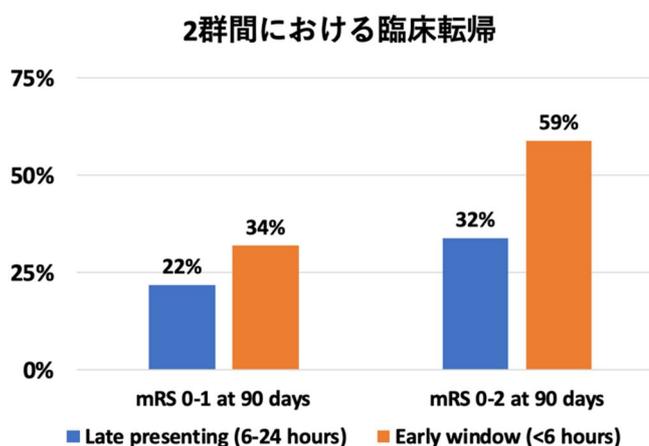
4. 研究成果

研究期間中に発症から 24 時間まで再灌流療法の有効性が示され(DAWN trial, DEFUSE 3 trial), 2018 年発表のアメリカ脳卒中学会の急性期治療ガイドラインに class Ia としてこれが掲載された。日本でも同様に経皮経管的脳血栓回収機器適正使用指針の第 3 版が 2018 年 3 月に発表され, 国内エビデンスはないものの, 海外に倣って適応の拡大を試みた。海外からのエビデンスでは主幹動脈閉塞(large vessel occlusion: LVO) の患者に対して灌流ミスマッチを判定することで治療時間枠を 24 時間まで延長できることが示されたため, 本研究では従来の<6 時間と 6-24 時間の治療時間枠で, 臨床転帰と安全性を評価した。

研究期間中 LVO があり, 灌流画像が撮影できた症例を集積した。主要評価項目は良好な転帰(good outcome)として 90 日後の日常生活自立度(modified Rankin Scale; mRS)が 0 から 2 とした。また副次評価項目は excellent outcome (mRS 0-1), 症候性頭蓋内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage: sICH) または死亡とした。2 つの時間枠のグループ間での臨床転帰と画像的特徴を比較検討した。

51 人の患者(73 ± 15 歳)が選択基準を満たした。脳卒中重症度スケール(NIHSS)の中央値(四分位範囲; IQR)は 18 (12-24) であり, 虚血性コアの容積は中央値 (IQR) で 7 mL (0-46) であった。6-24 時間グループ (22 症例, 32%) は, <6 時間 (29 症例, 7%) よりもアテローム血栓性脳梗塞が多かったが, Tmax >6s 領域は有意に少なかった (中央値 78 mL 対 153 mL)。6-24 時間グループと<6 時間グループの間で, 主要評価項目(mRS 0-2; 32%対 59%), excellent outcome (22%対 34%), sICH (9%対 3%) および死亡 (4.6%対 6.9%) いずれにも大きな差は見られなかった。両群間で虚血性コア容積 (7 mL 対 13 mL), ミスマッチ比率(5.4 対 4.1)にも有意差は見られなかった。

結果として, <6 時間と 6-24 時間の 2 群間での治療成績は, 灌流画像による症例を検討した結果, 両群共有意差なく, 安全に治療が行えることが確認された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Keenan Kevin J, Christensen Soren, Inoue Manabu, Mlynash Michael, Albers Gregory W, Smith Wade S | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Validation and iteration of CT perfusion defined malignant profile thresholds for acute ischemic stroke | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Stroke | 6. 最初と最後の頁 55 ~ 60 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1747493019832987 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 TOYODA Kazunori, KOGA Masatoshi, IGUCHI Yasuyuki, ITABASHI Ryo, INOUE Manabu, OKADA Yasushi, OGASAWARA Kuniaki, TSUJINO Akira, HASEGAWA Yasuhiro, HATANO Taketo, YAMAGAMI Hiroshi, IWAMA Toru, SHIOKAWA Yoshiaki, TERAYAMA Yasuo, MINEMATSU Kazuo | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica | 6. 最初と最後の頁 449 ~ 491 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.st.2019-0177 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yoshimoto Takeshi, Inoue Manabu, Yamagami Hiroshi, Fujita Kyohei, Tanaka Kanta, Ando Daisuke, Sonoda Kazutaka, Kamogawa Naruhiko, Koga Masatoshi, Ihara Masafumi, Toyoda Kazunori | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Use of Diffusion Weighted Imaging Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (DWI ASPECTS) and Ischemic Core Volume to Determine the Malignant Profile in Acute Stroke | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association | 6. 最初と最後の頁 e012558 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.012558 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Yi Kenichiro, Inoue Manabu, Irie Kenichi, Mizoguchi Tadataka, Miwa Kaori, Toyoda Kazunori, Koga Masatoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Tissue Plasminogen Activator for Cortical Embolism Stroke with Magnetic Resonance Perfusion Imaging: A Report of Two Cases | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Case Reports in Neurology | 6. 最初と最後の頁 222 ~ 229 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501547 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Toyoda Kazunori, Inoue Manabu, Koga Masatoshi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Small but Steady Steps in Stroke Medicine in Japan | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association | 6. 最初と最後の頁 e013306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.013306 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Toyoda Kazunori, Koga Masatoshi, Yamagami Hiroshi, Yokota Chiaki, Sato Shoichiro, Inoue Manabu, Tanaka Tomotaka, Endo Kaoru, Fujinami Jun, Ihara Masafumi, Nagatsuka Kazuyuki, Minematsu Kazuo | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke 5-Year Single-Center Observational Study | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Journal | 6. 最初と最後の頁 1443 ~ 1450 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1310 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Lee Jun, Inoue Manabu, Mlynash Michael, Mann Sharanpal K., Cereda Carlo W., Ke Michael, Albers Gregory W., Olivot Jean M. | 4. 巻 88 |
| 2. 論文標題 MR perfusion lesions after TIA or minor stroke are associated with new infarction at 7 days | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Neurology | 6. 最初と最後の頁 2254 ~ 2259 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000004039 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 脳灌流画像を用いた安全な再灌流療法 |
| 3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 AHA/ASA 脳卒中ガイドライン2018レビュー |
| 3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 診断ソフトRAPIDとはどんなものか？ |
| 3. 学会等名 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー2018（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 教育講演：脳梗塞診療の国内最新情報 |
| 3. 学会等名 第59回日本神経学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 Does Intracranial Atherosclerotic Disease With Low NIHSS Effect Outcomes in Reperfusion Therapy Eligible Acute Stroke Patients? |
| 3. 学会等名 International Stroke Conference（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 Volumetric and Hemorrhagic Assessment of Reperfusion Therapy Eligible Patients in Acute Ischemic Stroke by MRI. |
| 3. 学会等名 European Stroke Organisation Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 Volumetric DWI Malignant Profile Assessment in Acute Ischemic Patients With Reperfusion Therapy. |
| 3. 学会等名 International Stroke Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 急性期脳梗塞におけるPerfusion Imagingの有用性 |
| 3. 学会等名 第60回日本脳循環代謝学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 井上 学 |
| 2. 発表標題 急性期CT/MR造影灌流画像による再灌流療法の適応 |
| 3. 学会等名 第42回日本脳卒中学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|-------------------|-----------------|
| 1. 著者名 井上 学 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 メディカルアイ | 5. 総ページ数 88 |
| 3. 書名 RadFan | |

| | |
|--------------------|-----------------|
| 1. 著者名 井上 学 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 協和企画 | 5. 総ページ数 86 |
| 3. 書名 循環器病研究の進歩 | |

| | |
|-------------------|-----------------|
| 1. 著者名 井上 学 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 日本医事新報社 | 5. 総ページ数 1 |
| 3. 書名 週間日本医事新報 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 豊田 一則 (Toyoda Kazunori) (50275450) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・副院長 (84404) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 古賀 政利 (Koga Masatoshi) (30512230) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404) | |
| 研究分担者 | 山上 宏 (Yamagami Hiroshi) (00455552) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404) | |