

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20729

研究課題名（和文）左室補助人工心臓に関連した脳梗塞の脳血管内治療—実態解明から安全性向上へ

研究課題名（英文）Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with a left ventricular assist device

研究代表者

北野 貴也（KITANO, TAKAYA）

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：70772193

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：左室補助人工心臓(LVAD)装着患者数は増加の一途にあり、深刻な合併症であるLVAD関連脳梗塞の治療が喫緊の課題となっている。経皮経管的脳血栓回収術は超急性期脳梗塞に対する有効な治療法であるが、LVAD装着中の患者は強力な抗血栓療法を受けており、塞栓源が特殊であるため、血栓回収術が実施可能なのは不明であった。

そこで我々は他施設共同観察研究を行い、LVAD装着患者においても脳血栓回収術は超急性期脳梗塞の有効な治療法であることを明らかにした。一方で、LVAD関連血栓は赤血球の割合が少なく治療に抵抗性であり、LVAD装着患者は術後の出血性合併症の頻度が高いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器移植の限られている本邦において、人工心臓は重症心不全において非常に重要な治療法の一つである。一方で、人工心臓装着患者は脳梗塞を発症するリスクが高く、脳梗塞後遺症が問題となっていた。近年、脳梗塞の治療法としてカテーテルを用いて血栓を脳血管から取り除く血栓回収術が可能となった。人工心臓を装着していても安全にこの治療を行うことが出来るのかは明らかでなかったため、本研究はこれまでの最大の症例数を集めて解析し、人工心臓装着患者でも血栓回収術が有用なことを示した。ただし、一般の患者よりもLVAD装着患者では術後の出血性合併症が多く、慎重な治療を要することも明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：As the number of patients with left ventricular assist device (LVAD) implantation has been increasing, treatment of LVAD-related ischemic stroke is becoming a critical issue. We sought to clarify the features of mechanical thrombectomy in LVAD-related stroke with large vessel occlusion. In a multi-center, retrospective case-control study, we compared 20 LVAD-related strokes with 33 non-LVAD strokes, all of which had large vessel occlusion in anterior circulation treated with mechanical thrombectomy. A comparative histopathological examination of the retrieved thrombi was also performed. Mechanical thrombectomy is feasible in patients with LVAD-related stroke. However, repetitive device passes is needed to achieve successful reperfusion mainly because of the structurally organized thrombi, and the higher risk of hemorrhagic complications should be considered, while offering this therapeutic alternative.

研究分野：神経内科

キーワード：血栓 人工心臓 脳卒中 脳梗塞 塞栓 血栓回収 再開通 線溶

## 1. 研究開始当初の背景

### LVAD 装着患者と脳梗塞

左室補助人工心臓 (LVAD) は、重症心不全による心臓移植待機患者の生命予後および QOL 改善を目的として開発された。本邦ではドナー不足により心臓移植待機期間が長期となるため、LVAD 装着患者数は急速に増加している。近年では心臓移植適応外症例においても延命・QOL の改善を目的として埋込型 LVAD を一生涯装着する Destination Therapy の有効性が示され、今後、LVAD 装着患者はさらに増加すると予想される。長期に LVAD を装着する患者が増加するにつれて、LVAD に関連した脳血管障害が重大な問題となりつつある。特に、脳梗塞は LVAD 装着患者において 5-10%/年の頻度で生じる主要な合併症の一つであり、患者の QOL および生命予後を著しく悪化させる。しかし LVAD 関連 脳梗塞に対する有効な治療法は確立していない。

### LVAD 装着患者における脳血栓回収術

近年、血管内に挿入した専用のカテーテルを用いて閉塞脳血管を再開通させる経カテーテル的脳血栓回収術が急速に発展したことで、重症脳梗塞の予後は大きく改善した。LVAD 装着中の患者においても脳血栓回収術が有効であったとする数例の症例報告があるが、LVAD 患者特有の手技の難しさや周術期合併症がしばしば問題となる。当施設で施行した LVAD 装着患者における脳血栓回収術を後方視的に調査したところ、LVAD 装着群では頭蓋内出血などの出血性合併症のリスクが高い印象があった。

LVAD 関連脳梗塞において、経カテーテル的脳血栓回収術は有望な治療法となりうる。一方で、LVAD 装着患者では、血栓の形成機序が異なり、強力な抗凝固療法下にあること、組織灌流が定常流であることなど多くの特殊性があることから、通常の脳梗塞での結果を当てはめることは不可能である。そこで、LVAD 関連脳梗塞においても血栓回収術は有効なのか、出血性合併症など安全性に問題がないのか、どうすればより安全に治療が可能なのか、を明らかにする必要があった。

## 2. 研究の目的

本研究は、LVAD 関連脳梗塞に対する最適な急性期治療法の確立を目的として、多施設共同レジストリの構築、症例対照研究、血栓病理・脳画像解析による検討を行う。

## 3. 研究の方法

### LVAD 装着患者における血栓回収術に関する検討

本研究は本邦において LVAD 装着数の多い 3 施設の患者データを用いて症例対照研究を基盤とする。まず、LVAD 装着中に脳血栓回収術を施行された症例を登録し、臨床情報を収集した。LVAD 装着群とコントロール群 (脳血栓回収術を施行された非 LVAD 装着患者) を比較し、有効性および安全性を確認した。さらに、合併症の実態を明らかにして関連する因子 (LVAD の状態や術前検査結果、治療内容など) の検討を行った。

回収された血栓について病理学的な検討を行い、LVAD 非装着患者の血栓と比較することで LVAD に関連した血栓の特殊性を検討した。

### 血栓の成熟が再開通療法に与える影響の検討

LVAD 装着患者における血栓回収術の検討により、フィブリンが多く器質化した血栓は再開通療法に抵抗性であることが示された。そこで申請者らは血栓の新旧に着目し、体内で形成されてから時間がたった古い血栓 (成熟血栓) はより強固で再開通療法に抵抗性を示すのではないかと仮説を立てた。そこで、LVAD 装着患者に限らず血栓回収術を施行された患者データと回収された血栓を解析した。

## 4. 研究成果

LVAD 装着患者に施行された脳血栓回収術 20 件 (LVAD 群) を、同期間に大阪大学で LVAD 非装着患者に施行された 33 件 (対照群) と比較した。再開通は LVAD 群の 75%、対照群の 88% で得られた。LVAD 群において、神経学的所見 (NIHSS score) 中央値は術前と術翌日で 17 点から 6 点に改善していた。発症から治療開始までの時間の中央値は、LVAD 群 145 分、対照群 120 分であった。治療時間の中央値は LVAD 群 52 分、対照群 53 分ではほぼ同等であったが、再開通までに要したデバイスの使用回数の中央値は LVAD 群で多かった (2.5 回 vs. 1 回;  $P=0.01$ )。LVAD 群では術後の脳実質出血 (25% vs. 3%;  $P=0.02$ ) とくも膜下出血 (55% vs. 15%;  $P=0.01$ ) が多かった。血栓は LVAD 群 6 標本、対照群 20 標本を評価した。LVAD 関連血栓では対照群に比して赤血球の割合が少なく (19% vs. 41%;  $P=0.01$ )、血小板・フィブリンの割合が多かった (75% vs. 52%;  $P=0.01$ )。本研究は、LVAD 装着患者においても脳血栓回収術は超急性期脳梗塞の有効な治療法であることを明らかにした。一方で、LVAD 関連血栓は赤血球の割合が少なく治療に抵抗性であり、LVAD 装着患者は術後の出血性合併症の頻度が高いことに留意する必要がある。超急性期脳梗塞では、発症から再開通までの時間が予後に直結するため、時間短縮にむけて診療科間の連携をスムーズにすることが重要である。

血栓を病理学的に Fresh、Lytic、Organized に分類し、Lytic と Organized を Older 群として定義した。Older 群と Fresh 群で、発症穿刺時間に有意な違いは認められなかった。Older 群は Fresh 群よりも再開通までに要したパス回数が多く、穿刺-再開通時間が長かった。これにより、血栓が形成されたのちに体内で時間を経て成熟した血栓は再開通療法に抵抗性を示すことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kitano Takaya, Sakaguchi Manabu, Yamagami Hiroshi, Ishikawa Tatsuya, Ishibashi-Ueda Hatsue et al.	4. 巻 418
2. 論文標題 Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with left ventricular assist device	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 117142 ~ 117142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.117142	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 Kitano Takaya, Hori Yumiko, Okazaki Shuhei, Shimada Yuki, Iwamoto Takanori, Murayama Shigeo, Morii Eiichi, Sakaguchi Manabu, Yagita Yoshiki, Shimazu Takeshi, Mochizuki Hideki, Todo Kenichi	4. 巻 122
2. 論文標題 An Older Thrombus Delays Reperfusion after Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 415 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1522-4507	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kitano Takaya, Hori Yumiko, Shimada Yuki, Iwamoto Takanori, Okazaki Shuhei, Nakamura Hajime, Kanki Hideaki, Sasaki Tsutomu, Beck Goichi, Kishima Haruhiko, Murayama Shigeo, Morii Eiichi, Sakaguchi Manabu, Yagita Yoshiki, Mochizuki Hideki, Todo Kenichi
2. 発表標題 An Older Thrombus Delays Reperfusion in Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke
3. 学会等名 International Stroke Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takaya Kitano, Kenichi Todo, et al.
2. 発表標題 Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with a left ventricular assist device: A multicenter study
3. 学会等名 European Stroke Organization Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 北野貴也 藤堂謙一 岡崎周平 佐々木勉 角野喜則 高垣匡寿 西田武生 中村元 貴島晴彦 望月秀樹
2. 発表標題 左室補助人工心臓装着患者における脳血栓回収術の有効性と安全性の検討 - 血栓病理 に着目して
3. 学会等名 日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 北野貴也 坂口学 山上宏 植田初枝 岡崎周平 石川達也 川俣貴一 福嶋教偉 築瀬正伸 吉岡大輔 戸田宏一 澤芳樹 中村元 貴島晴彦 望月秀樹 藤堂謙一
2. 発表標題 LVAD装着患者における脳血栓回収術
3. 学会等名 日本臨床補助人工心臓研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------