



全自動脳灌流画像解析ソフトを用いた脳卒中における Mismatch assessment

④ 「Late onset trial - DEFUSE 3 -」

井上 学

国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長

Manabu Inoue

National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Vascular Medicine

<はじめに>

現代の脳卒中診断において、CT や MRI などを使用した画像診断は臨床診察と同等に重要である。今回は急性期脳梗塞の治療の変遷と DWI(Diffusion weighted image; 拡散強調画像) - PWI(Perfusion imaging; 造影灌流画像) mismatch を使用した 2 つの臨床試験(DEFUSE2 と MR RESCUE)を紹介し、その明暗を分けたものについて解説した。その後 2015 年に急性期の血管内治療の有効性が発表されると、多様な画像診断よりも早期閉塞血管の再開通を目指すことが重要視されるようになり、急性期発症の脳梗塞の治療エビデンスはほぼ確立された。しかし、発症 6 時間以降の患者は血管内治療に反応が悪かったというデータは示されておらず、患者背景次第ではむしろ有効性がある可能性が示唆されていた。そして 2018 年、脳梗塞の治療時間枠を従来の 6 時間までから一気に 16-24 時間まで拡大した DAWN と DEFUSE3 試験が発表された。無論これらの 2 試験は灌流画像解析ソフト RAPID による解析を行っており、結果として 2018 年に改定された AHA の脳卒中ガイドラインに条件の一つとして掲載された。今回はこの DEFUSE3 試験について概説する。

<DEFUSE プロジェクト>

全DEFUSEプロジェクトの主任研究者であるStanford大学脳卒中センター教授のGregory Albersがこのプロジェクトに着想したのは約20年前の1990年代とされている。奇しくもスタンフォード大学のMichael Moseley放射線科教授がDWI(Diffusion weighted image; 拡散強調画像)の臨床応用を発表した時期と重なる(1)。当時はCTのみで画像診断されていた急性期脳梗塞は数時間、あるいは数日経過した画像でなければ確実に梗塞巣が判別できず、ましてや脳梗塞そのものの診断も誤っていることも決して少なくなかった。しかしDWIの登場により脳梗塞における細胞性浮腫が視覚的に評価できるようになり、CTよりもはるかに正確・迅速に虚血性コアが診断できるようになったのである。このDWIの登場で、脳梗塞の画像診断と治療そのものにパラダイムシフトが起こった。また梗塞を起こしている細胞死の速度を概算すると定量的に1分あたり190万個の脳細胞が死滅することがわかった(2)。急性期の治療時間枠は早ければ早い方が脳細胞の死滅を最小限に抑えることができるため、その後の回復に有効であることが理論上実証された。

しかし症例を累積していく中で、脳梗塞の発症/時間経過とDWIの容積の関連性をみると患者ごとに多様な画像背景が存在することに気づくことになる。ペナンブラ(PWIでTmax>6秒の領域)が大きい脳梗塞患者は時間が経過してもDWIで示された虚血性コアが大きくならずに済むという症例があり、その仮定を検証すべく、

DEFUSE研究(3)が立ち上がった(現在はDEFUSE 1と呼んでいる)。この研究では、従来の当時3時間だった経静脈(iv)rt-PA(recombinant tissue plasminogen activator)投与療法の時間枠を2倍の6時間まで拡大し、小さい虚血性コア(DWI)と広い範囲のペナブラ(当時はTmax>4秒の領域)の画像背景を持つ症例は、発症から時間が経過しても再灌流療法に対して臨床的予後が良好であることがわかった。

このDWIとPWIのミスマッチを即座に自動判定するソフトとしてRAPIDソフトウェア(4)を開発した。このRAPIDを駆使した第2弾のDEFUSE 2(5)では、MRのみを使用して12時間までの血管内治療の効果を画像で判定した(DEFUSE 2の詳細は前号参照)。Target mismatchと称される画像背景を持つ症例は治療への反応が良好であることが示され、DWIとペナブラの指標であるTmax>6秒領域のミスマッチ比が1.8より大きければtarget mismatchと呼び、逆にDWIが70mlより大きい場合、もしくはTmax>10秒が100mlを超えるような症例はmalignant profileとして急性期血栓溶解療法が不良であり、症候性脳出血のリスクが非常に高いと報告した。

このDEFUSE 2のサブ解析の中で、前述の通り、6-12時間の時間枠の中で、ペナブラの容積に応じてDWIの拡大度合いが異なる患者がいることがわかった。急性発症の早期DWIの虚血性コア病変の拡大率はバラエティーに富んでおり、malignant profileの患者は、target mismatchを有する患者よりも虚血性コア病変の拡大速度が早いことがわかった。逆に虚血性コア病変の拡大速度が遅いと、ペナブラの回復に伴い、再灌流療法後の臨床転帰の改善に関連することがわかった(6)。この患者ごとの画像背景の差で12時間をはるかに超える症例でも治療対象になるのではないかという着想からDEFUSE 3のプランが立てられた。また基本的にアメリカでは緊急MRIへのアクセスが良好ではなく、ほとんどの施設がCT/CT perfusionでの画像検査を行なっていたため、CT perfusionでも検証する必要があった。そこでStanford大学ではDEFUSE 2と同様のプロトコルをCT perfusionのみでデザインしたCRISP研究(7)を行い、発症18時間近くまでの患者でもtarget mismatchであれば予後良好であるデータが蓄積された。前述の通り、発症6時間以内のCT perfusion主体で行われたEXTEND-IA(8)とSWIFT PRIME(9)では、急性期のCT perfusionでtarget mismatch症例はその他の血管内治療研究と比較し、圧倒的に予後良好な結果が得られた。このEXTEND-IA研究・SWIFT-PRIME研究とCRISP研究を合わせて、急性期とlate onsetのCT perfusionのエビデンスが確立されたのである。

以上の集大成として、late onsetの脳梗塞におけるMR perfusionとCT perfusionによる画像選択からエビデンスを確立すべくランダム化比較試験のDEFUSE 3研究が始まった。年齢18-90歳の患者でNIHSSが6点以上、発症前のmRS(modified Rankin Scale)が0-2で、血管内治療開始まで6-16時間の症例を対象とした。画像適応条件としてMRA(Magnetic Resonance Angiography)/CTA(CT angiography)でMCA(middle cerebral artery; 中大脳動脈)閉塞もしくはICA(internal carotid artery; 内頸動脈)閉塞があり、こちらもRAPIDで解析したtarget mismatch profile(DWIもしくはCBF core/PWIのミスマッチ比が1.8より大)を示し、かつ虚血性コアが70ml以下、ミスマッチ容積が15ml以上の症例を登録対象とした(図1)。なお血管内治療に使用して良いデバイスはFDA(Food and Drug Administration; アメリカ食品医薬品局)の承認した全てのデバイスとしている。182症例が38施設から登録され、ほかの類似した研究よりも早いペースで登録が進んだ。

結果は2018年1月の国際脳卒中学会の基調講演で発表され、驚くことに90日後の生活自立度(mRS 0-2)では血管内治療群が45%、標準治療群が17%とそのオッズ比は2.77(95% CI 1.63 to 4.70; P<0.001)であり、治療必要数(NNT)number needed to treatは2であった(図2)。この数字は過去の類似した急性期脳梗塞のあらゆる研究で最も高い効果を示した結果となった。また安全面でもmRS 5-6(致命的な予後)の割合も血管内治療群が14%、標準治療群が26%であり、優位さを持って安全性も確認された(P=0.05)。類似したDAWN研究の結果と合わせて、同時期に発表されたAHA(American Heart Association; アメリカ心臓協会)の脳卒中ガイドラインにはRAPIDを使用するという条件下で発症6-24時間以内の急性期脳梗塞に対する再開通療法のエビデンスが

確立されたのである。

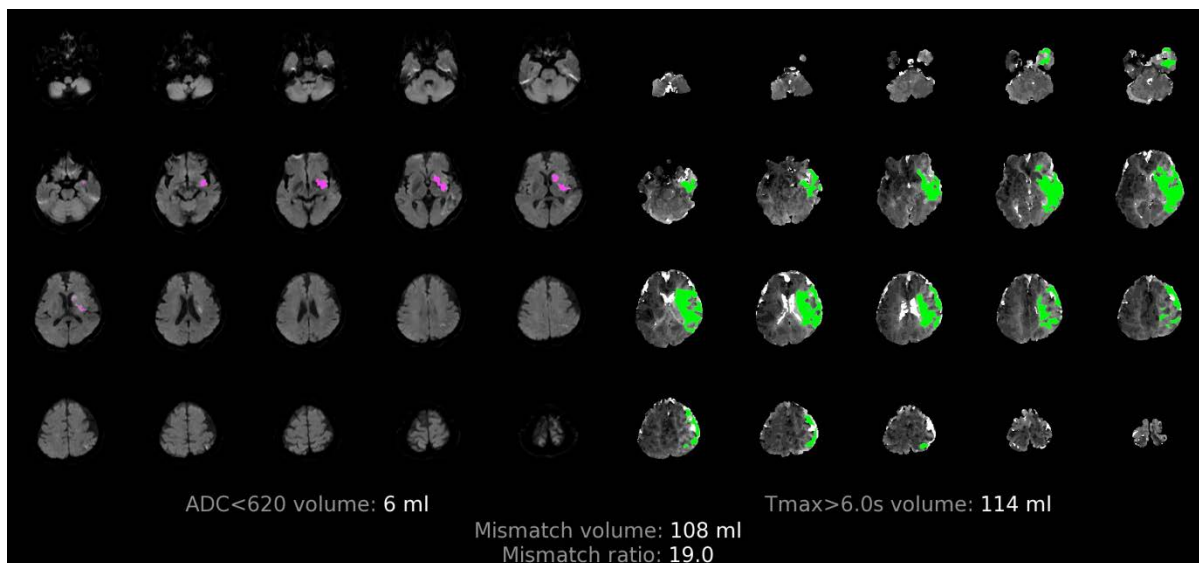


図1; Target mismatchを呈している参考例

発症から12時間でNIHSSは8点。

虚血性コアは6mLでペナンプラ領域(Tmax>6秒)は114mLであり、ミスマッチ比は19.0。

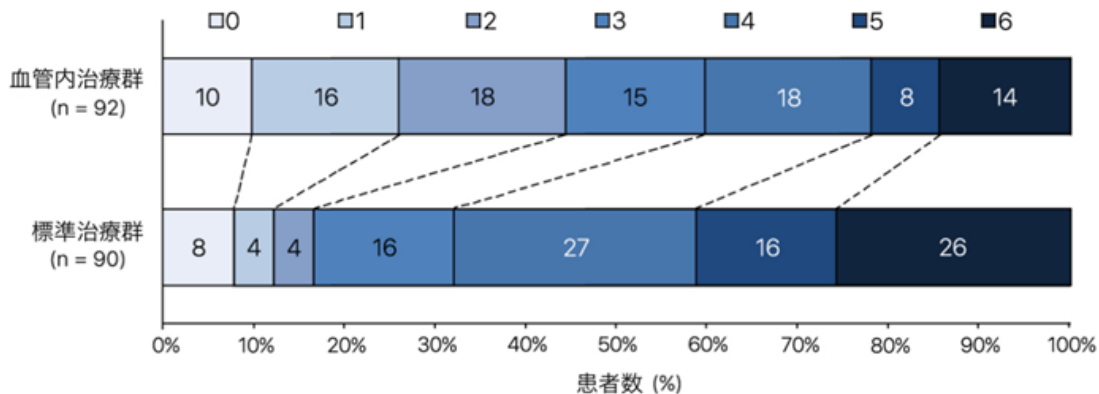


図2; modified Rankin scaleにおける分布

182例のうち血管内治療群が92例、標準治療群が90例登録された。90日後の生活自立度(mRS 0-2)の分布シフト解析でオッズ比が2.77 (95% CI 1.63 to 4.70; P<0.001)であった。

(DEFUSE 3論文より引用一部改変 : *N Engl J Med.* 2018 378:708-718.)

引用文献

1. Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A. Clinical aspects of DWI. *NMR Biomed.* 1995 Dec;8(7-8):387-96.

2. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):263–6.
3. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006 Nov;60(5):508–17.
4. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Nov;32(5):1024–37.
5. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860–7.
6. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirini A, Liggins J, Bammer R, et al. The growth rate of early DWI lesions is highly variable and associated with penumbral salvage and clinical outcomes following endovascular reperfusion. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2015 Jul;10(5):723–9.
7. Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, et al. Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2017 Jun;81(6):849–56.
8. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009–18.
9. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285–95.

Keywords: Perfusion imaging, Penumbral imaging, Magnetic resonance imaging, Diffusion-Perfusion mismatch, ischemic core, late onset



井上 学 (Manabu Inoue) 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長	
2002 年	昭和大学医学部 卒業 昭和大学/横浜市北部病院, 東京労災病院, 保健医療公社荏原病院に勤務
2011 年	
~2014 年	スタンフォード大学脳卒中センター 客員講師
2014 年	昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 講師
2016 年より	現職