



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

⑤ 「もう一つの late presenting trial -DAWN 試験-と 2018 年 AHA 脳卒中ガイドライン/advanced imaging」

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 を使用し治療時間枠の拡大を示した DEFUSE 3 に関して概説した。DEFUSE 3 は 2018 年に改定された AHA の脳卒中ガイドラインに大きなインパクトを与えた試験であったが、もう一つの条件として掲載された DAWN 試験も DEFUSE 3 試験と同様に話題になることが多い。今回はこの DAWN 試験について概説する。また、これらに関連して 2018 年に改定された AHA の脳卒中ガイドラインの記載、および全自動脳灌流画像解析ソフトに与えた影響について概説する。

<DAWN 試験>

2015 年には発症 6 時間までの血管内治療(Endovascular therapy; EVT)のエビデンスが確立されるとともに(1)(2)(3)(4), その統合解析(5)から様々なことがわかってきた。

ある報告によれば経過時間とともに血管内治療の有効性は減少し、7.3 時間を超えたところで、転帰の改善はないであろうとされた(6)。実際当時の AHA(American Heart Association; 米国心臓協会)(7)および ESO(European Stroke Organization; 欧州脳卒中協会)(8)の脳卒中治療ガイドラインでは 6 時間以内のみの治療を Class 1a としていた。しかしこの治療パラダイムは、側副血行路の個人差により虚血性コアがバリエーションを持って進展する点を考慮しておらず、また同時期に clinical – core mismatch(臨床症状と虚血性コアのミスマッチ)がある患者は、治療開始時間にかかわらず(8 時間以上でも)再灌流療法の恩恵を受ける可能性があることも DAWN 試験の主任研究者である Tudor Jovin 氏により報告されていた(9)。起床時発症もしくは発症時刻不明の脳梗塞、そして 6 時間以上経過した脳梗塞に関しては、主幹動脈閉塞が 40%前後と言われており、それに対する EVT の有効な診療エビデンスは確立されておらず、これが DAWN 試験のきっかけとなった。

DAWN 試験は PROBE 法(Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint)でデザインされ、発症 6 時間から 24 時間までの前方循環系の脳梗塞を対象とした。使用した EVT デバイスは Trevo(Stryker Corp.)のみで、世界 50 施設から 500 例を登録目標とした。患者は年齢と全自動脳灌流画像解析ソフトの RAPID(10)で計

測した虚血性コアのサイズと NIHSS(National Institute of Health Stroke Scale;脳卒中重症度評価スケール)で層別を選択した。80 歳未満では NIHSS が 10 から 20 点で計測した虚血性コアが 30ml 以下の症例を、NIHSS が 20 点以上であれば虚血性コアが 50ml 以下の症例を登録した。また 80 歳以上の症例では NIHSS が 10 点以上で虚血性コアが 20ml 以下の症例を登録した。主要評価項目は 90 日後の Utility-weighted modified Rankin scale(UW-mRS)の平均値とした。これは実際の生活レベルに応じて mRS の各 scale にスコア値を重み付けしたものであり、例えば mRS 0 であれば 10 点、mRS 1 であれば 9.1 点、mRS 2 であれば 7.6 点、mRS 3 であれば 6.5 点、mRS 4 であれば 3.3 点、mRS 5-6 であれば 0 点とした。副次項目は 90 日後の生活自立度(mRS 0-2)とした(図 1)。結果は起床時発症に対する EVT の圧倒的な治療効果から、500 症例を登録予定のところ 206 例で早期に試験が終了し、発症 6-24 時間経過症例に対する EVT の有用性を示すことに成功した(11)。また安全性に関しても脳梗塞に関連した死亡、全死亡率、症候性頭蓋内出血も両群で有意差なく、神経症候の悪化も EVT 群で有意に低かった。また 6-12 時間と 12-24 時間の 2 群に分けた際に、90 日後の生活自立度(mRS 0-2)は 6-12 時間群では EVT vs 標準治療 = 55.1% vs 20.0%、12-24 時間では EVT vs 標準治療群 = 43.1% vs 7.4%と、やはり 6-24 時間の枠内でも早い治療時間枠で臨床転帰が良いことがわかった(図 2)。UW-mRS の全範囲および生活自立度(mRS 0-2)の全体にわたる臨床転帰の改善では EVT 群 vs 標準治療群 = 48.6% vs 13.1%で優越率(probability of superiority)は>0.9999、NNT(number needed to treat; 治療必要数)は 2.8 であった。この値は DEFUSE 3 が発表されるまでは急性期脳梗塞の治療試験の中で最高の結果であった。

<発症 6 時間以上の症例の統合解析について>

DAWN 試験は MRI であれば DWI で、CT であれば CT perfusion の CBF で虚血性コアの計測を行っており、CT perfusion を撮影した際に RAPID で自動的に Tmax のマップが出力されている(図 3)。今後は perfusion で患者選択をしている DEFUSE 3(12)と CT perfusion のある DAWN 症例を統合解析する予定であり、また 6 時間以上の症例を集めた DAWN・DEFUSE 3・ESCAPE・REVASCAT・POSITIVE のメタ統合解析 Aurora project も進行中である。

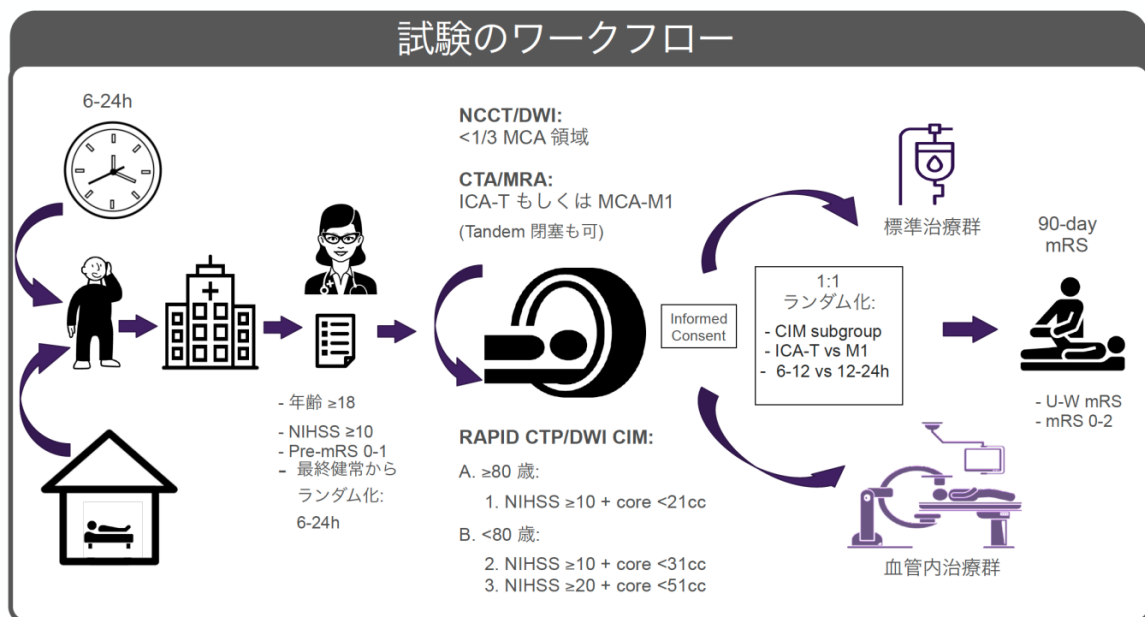
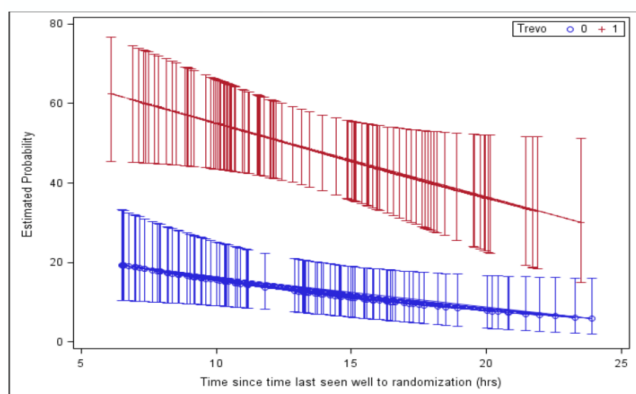


図 1. DAWN 試験の流れ(Tudor Jovin 氏より提供/一部改変).



	EVT	標準治療	P値
6-12時間	55.1%	20.0%	<0.001
12-24時間	43.1%	7.4%	<0.001

図 2. DAWN 試験の結果.

6-12 時間と 12-24 時間の 2 群での、90 日後の生活自立度(mRS 0-2). (Tudor Jovin 氏より提供/一部改変).

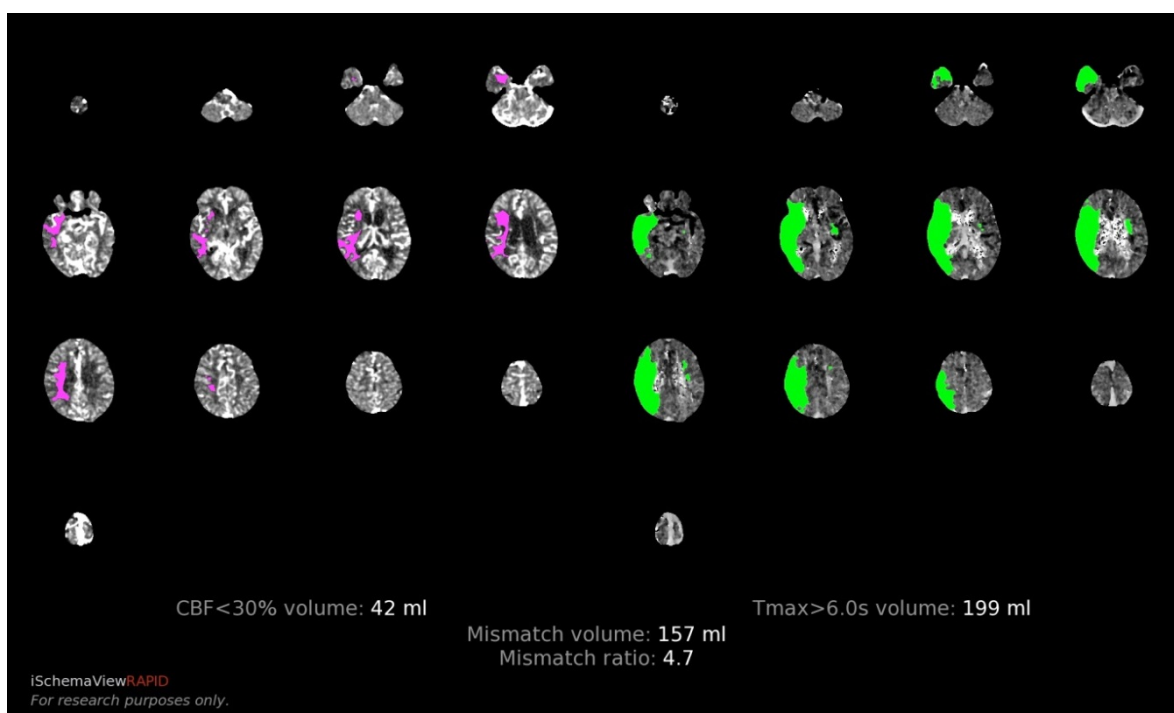


図 3. 全自動脳灌流画像解析ソフト RAPID の CT perfusion の出力例.

左は CBF で示された虚血性コア(ピンク)で、右はペナンプラ(Tmax>6 秒)を示す領域(緑). CT perfusion で CBF のみ得ようとしても自動的に右のペナンプラマップも出力してくれる.

<2018 年 AHA 脳卒中ガイドライン改定;現在は既に削除されている記載>

発症 6 時間までの EVT のエビデンスが確立されて以降、確かに治療開始時間が早ければ再開通率も患者の臨床予後も改善することは自明ではあるが、時間短縮のために高度な画像診断は不要であるという意見があり、2018 年 1 月に公開された AHA の脳卒中ガイドラインには当初、"Additional imaging beyond CT and CTA or

MRI and magnetic resonance angiography (MRA) such as perfusion studies for selecting patients for mechanical thrombectomy in <6 hours is not recommended (III: No Benefit)”との記載があった。すなわち 6 時間以内の治療対象患者は灌流画像など高度な画像検査をするまでもなく、CT/CTAもしくはMRI/MRAのみで診断をつけ時間を節約し血管内治療を行うべしというものであった。アメリカでも灌流画像検査を行うことができる施設は限られており、灌流解析に使用される RAPID などの全自動解析ソフトが普及しきっていないこともあり、仮にこの灌流画像検査が必要もしくは推奨度が強まってしまうと、診断/治療ができなくなってしまう病院が出てくることを危惧してのことかと思われた。

また前述の 2015 年の統合解析(5)に使用された 5 大試験のうち、MR CLEAN や THRACE 試験は CT と DSA(digital subtraction angiography; 血管造影法)のみで診断から治療まで完遂してエビデンスを出しており、他の試験は検査を追加しすぎているのではないかという意見もあった。しかしこの統合解析でも明らかになった通り、MR CLEAN 試験では CT のみで判断し、90 日後の生活自立度(mRS 0-2)の結果は EVT vs 標準治療 = 33% vs 19%であったのに対し、CT perfusion/MR perfusion で患者選択した SWIFT-PRIME 試験では EVT vs 標準治療 = 60% vs 35%、CT perfusion 100%で患者選択した EXTEND-IA 試験は EVT vs 標準治療 = 71% vs 40%と、同じ統合解析に使用された試験同士でも改善度においては、ほぼ倍の差があることが伺えた。この結果が影響したのか、最新版の 2018 年 AHA 脳卒中ガイドラインではこの記述は削除されている(図 4)。

<p>11. Additional imaging beyond CT and CTA or MRI and magnetic resonance angiography (MRA) such as perfusion studies for selecting patients for mechanical thrombectomy in <6 hours is not recommended.</p>	<p>III: No Benefit</p>	<p>B-R</p>
--	-------------------------------	-------------------

図 4. 2018 年 AHA 脳卒中ガイドライン;すでに削除されてしまった記述。

CT/CTA もしくは MRI/MRA のみで診断し時間を節約して血管内治療を行うべしというものであった。現在 2018 年 AHA 脳卒中ガイドラインにこの記載はない。

<2018 年 AHA 脳卒中ガイドライン;DAWN と DEFUSE 3 に関連する記載と全自動脳灌流画像解析ソフトへの影響;Advanced Imaging>

2018 年 AHA 脳卒中ガイドライン(13)には DAWN(11)と DEFUSE 3(12)に関連した箇所がある。3 章の 7 節: 機械的血栓除去術の 7 項には”In selected patients with AIS within 6 to 16 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria, mechanical thrombectomy is recommended (Class I)”と記載された。また 8 項には”In selected patients with AIS within 6 to 24 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN eligibility criteria, mechanical thrombectomy is reasonable (Class IIa)”と記載された(図 5)。DAWN と DEFUSE 3 のみが、発症から 6 時間を超える症例での EVT の有効性を示すランダム化比較試験であることから、この 2 試験で採用された条件下においてのみ、発症 6 時間を超えて EVT を行う患者選択と実際の治療を行うべきであると明記された。

この記載によりアメリカ全土で全自動脳灌流画像解析ソフト RAPID の導入が相次ぎ、世界標準としての脳灌流画像解析ソフト、虚血性コア容積測定ソフトならびに target mismatch 解析ソフト、また、これを用いたまさに先進的な画像解析(Advanced Imaging)の必要性が認知されたのである。

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE
7. In selected patients with AIS within 6 to 16 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria, mechanical thrombectomy is recommended.	I	A
8. In selected patients with AIS within 6 to 24 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN eligibility criteria, mechanical thrombectomy is reasonable.	IIa	B-R

図 5. 2018 年 AHA 脳卒中ガイドライン; DAWN と DEFUSE 3 に関連する記載

DAWN と DEFUSE 3 の条件を満たした症例選択ののちの発症後 6 時間から 16 時間までの血管内治療は Class 1 とされている。

引用文献

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11–20.
2. 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.
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1019–30.
4. 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.
5. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet Lond Engl. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31.
6. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279–88.
7. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015 Oct;46(10):3020–35.
8. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO,

ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke Off J Int Stroke Soc. 2016 Jan;11(1):134–47.

9. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M, Rai A, Zaidat OO, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. Stroke. 2011 Aug;42(8):2206–11.
10. 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.
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018 04;378(1):11–21.
12. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018 22;378(8):708–18.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46–110.

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