

IVR 関連

海外論文の紹介

焼津市立総合病院 放射線診断・IVR科

神谷実佳

(IVR会誌編集委員)

紹介理由

数ある mechanical thrombectomy の論文の中で、現場の脳外科医と話していて話題になった論文です(中国発)。

Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke

Pengfei Yang, et al.

New England Journal of Medicine.

2020; 382: 1981-1993

Background and Purpose

急性期脳梗塞において、血栓回収療法に先立って経静脈的に投与されるアルテプラゼのリスクとベネフィットは明らかにされていない。観察研究のメタ解析では、血栓回収単独と、血栓回収と標準的アルテプラゼ静注とを組み合わせた治療とは同等の効果が示されているが、これに関するランダム比較試験は少ない。筆者らは、前方循環の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞患者を対象とし、血栓回収療法単独治療が、アルテプラゼ静注と血栓回収を組み合わせた治療に対して非劣勢であることを示すことを目的に本 trial を行った。Trial名は Direct Intraarterial Thrombectomy in Order to Revascularize Acute Ischemic Stroke Patients with Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals: a Multicenter Randomized Clinical Trial (DIRECT-MT) である。

Methods

Trial design and oversight

医師主導型の多施設共同前方視的ランダム化非盲検試験。症例は中央でランダム化され、血栓回収療法のみを行う群 (thrombectomy-alone group)、アルテプラゼ静注と血栓回収療法とを行う群 (combination-therapy group) の2群に振り分けられた。アルテプラゼの投与量は 0.9 mg/kg であった。

Patients and participating centers

中国の18省、41 academic tertiary care centers で実施。これらの施設は前年1年間に少なくとも30例の血栓回収療法を行っている。本 trial の適格基準は；18歳以上、頭蓋内内頸動脈 and/or 中大脳動脈 M1~M2 近位閉塞が CT angiography で確認された患者、発症4.5時間以内にアルテプラゼ静注が可能な患者、NIHSS ≥ 2 、CTにおけるASPECTSは問わない。除外基準は；脳梗塞発症以前の modified Rankin Scale (mRS) ≥ 2 の患者、アルテプラゼ静注が禁忌の患者。

Randomization and blinding

ランダム化は1:1の比率で行われた。Webシステムを用い参加施設について層別化された。

Trial treatment

Combination-therapy group (アルテプラゼ静注+血栓回収療法を行う群) はアルテプラゼ 0.9 mg/kg (10% を bolus で静注、残を1時間かけて静注。最大投与量 90 mg)。血栓回収療法で再開通が得られた時、回収療法中にアルテプラゼ静注を終了することは可とした。

Thrombectomy-alone group (血栓回収療法単独群) は血栓回収療法のみ行った。

血栓回収デバイスは China Food and Drug Administration にて認可されたものを用いた。ステントリトリバーを primary device とし、再開通が得られない時 secondary device として吸引デバイスを使用可とした。アルテプラゼ動脈内投与 (最大投与量 30 mg)、ウロキナーゼ動脈内投与 (最大投与量 400,000U) は治療担当医の判断で施行可とした。

Trial outcome

Primary outcome

ランダム化90日後のmRS、この非劣勢を解析。標準様式に従って、医師による対面または電話のインタビュー調査を施行し、2名の評価員が合議で評価を確定した。

Secondary outcome

90日以内の死亡、血栓回収以前の有効再開通 (extended Thrombolysis in Cerebral Infarction) (eTICI) (血栓回収時の血管撮影で評価)、最終血管撮影、24~72時間以内の再開通率 (CTAで評価)、24時間後と5~7日後のNIHSS、単純CTで計測した最終梗塞容積、90日後のmRSとEuroQoL Group 5-Dimension 5-Level Self-Report questionnaireの得点とBarthel Index score (機能的自立に関するスコア)の比較。

安全性評価項目は、すべての頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血、他領域の塞栓、仮性動脈瘤と穿刺部血腫、5~7日後の新たな他領域の梗塞、90日後の死亡率。

臨床的評価はベースライン、ランダム化24時間、5~7日後または退院時、90日後について施行した。画像は1ヵ所のコア・ラボラトリーで割り付けを知らない2名の評価者が評価し、不一致の場合は合議で評価を決定

した。最終梗塞容積計測は自動的なコンピュータ・アルゴリズムで行った。

Statistical analysis

Primary outcomeについてsample sizeを636, non-inferiority marginを0.8に設定したことが記載されている。

RESULTS

Patients

2018年2月23日～2019年7月2日の間に、41の施設で1,586人の患者が適格と判定され、このうち656人がenrollされた。327人がthrombectomy-alone groupに割り付けられ、329人がcombination-therapy groupに割り付けられた。患者の年齢中央値は69歳(四分位範囲61-76歳)、370人が男性(56.4%)、NIHSS scoreの中央値は17(四分位範囲13-22)、ASPECTS中央値は9(四分位範囲7-10)、発症からランダム化までの時間の中央値はthrombectomy-alone groupでは167分(四分位範囲125-206分)、combination-therapy groupでは177分(四分位範囲126-215分)、ランダム化から鼠径部穿刺までの時間の中央値はthrombectomy-alone groupでは31分(四分位範囲20-45分)、combination-therapy groupでは36分(四分位範囲22-50.5分)であった。

Interventions

Enrollされた656人のうち、639人に鼠径部穿刺が行われた。このうち、血栓回収が施行された(デバイスが血栓に達した)のは591人。このうち、ステント・リトリバーが566人(95.8%)に使用された。Combination-therapy groupに割り付けられた329人のうちアルテプラゼ静注を受けたのは319人(97.0%)であった。経動脈的血栓溶解療法は14人に施行された。全身麻酔は、鼠径部穿刺が施行された639人のうち207人(32.4%)に行われた。コアラボラトリで動脈硬化性変化ありと判定されたのは45人(6.9%)であった。

Primary outcome

90日後のmRSに関し、adjusted common odds ratioは1.07(95%信頼区間[CI], 0.81 to 1.40; P=0.04)であった。信頼区間下限が事前に定めた値0.80を超えており、血栓回収単独がアルテプラゼ静注+血栓回収と比較して非劣勢であることが示された。

Secondary outcome

90日後の死亡率は、thrombectomy-alone groupで17.7%、combination-therapy groupで18.8%であった。血栓回収前の早期再開通(early reperfusion)(eTICI \geq 2b)は、thrombectomy-alone groupで2.4%、combination-therapy groupで7.0%であった。最終血管撮影における有効再開通はthrombectomy-alone groupで79.4%、combination-therapy groupで84.5%であった。Secondary outcomeに関しては、marginの設定を事前にしなかったため、結論できないとしている。

Safety

90日間の重篤な合併症はthrombectomy-alone groupで37%、combination-therapy groupで36.8%と同等であった。症候性頭蓋内出血はthrombectomy-alone groupで4.1%、combination-therapy groupで6.1%、無症候性頭蓋内出血はthrombectomy-alone groupで33.3%、combination-therapy groupで36.2%と有意差はなかった。手技的合併症はthrombectomy-alone groupで49人(15.0%)、combination-therapy groupで47人(14.3%)に生じた。

Discussion

前方循環の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞、アルテプラゼ静注、血栓回収療法の両方が適応の患者において、アルテプラゼ静注を行わず血栓回収療法のみを行うことは、アルテプラゼ静注と血栓回収療法の両方を行うことに対して、非劣勢であることが示された。ただし、得られた95%信頼区間下限は事前に定めた0.8をわずかに上回ったのみであり、アルテプラゼ静注の効果を否定するものではなかった。

機能的に自立できた患者の割合は、同様の適格基準を用いたMR CLEAN trialと同等であった。

血栓回収前に再開通が得られていた患者の割合は、以前のtrial(EXTEND-IA TNK trial)のアルテプラゼ群とほぼ同等であった。ランダム化から鼠径部穿刺までの時間は、combination-therapy groupがthrombectomy-alone groupと比較し5分間長かった。

Limitations (略)

コメント

非劣勢試験である。この結果をどのようにどう捉えて良いかは、Statistical analysisの約1頁に記されていることの正当性に因ると思う。私は統計学に詳しくなくよく解らないが、詳しい諸姉兄にご評価頂ければと思う。臨床では、アルテプラゼ禁忌の症例に直接血栓回収を行うことはあるが、禁忌でない症例にはアルテプラゼ静注を先行する。本trialは日常臨床では行えない比較であり、参考になる試験結果かと思われる。ランダム化から鼠径部穿刺までの時間が、アルテプラゼ静注を行う群と行わない群とで5分しか変わらないことには驚かされる。データ詳細は論文中のtable, figureを是非見て頂きたい。蛇足ながら、我が国の脳卒中診療ガイドライン2019年追補では、アルテプラゼは投与量は0.6mg/kg、発症4.5時間以内は推奨グレードAで第一選択である。アルテプラゼ静注に追加して、発症6時間以内の機械的血栓回収療法はステントリトリバー(グレードA)、血栓吸引カテーテル(グレードB)、発症6時間以内でも可及的早く血栓回収を行うことが推奨(グレードA)、ICA、M1閉塞に対しては最終健常時間から16時間以内(グレードA)、24時間以内(グレードB)で血栓回収療法が推奨されている。