

Safety and feasibility of repeated and transient blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound in patients with recurrent glioblastoma

Idbaih A, Canney M, Belin L, Desseaux C, et al

Clin Cancer Res 25 : 3793-3801,2019

再発性神経膠腫 (glioblastoma : GBM) に対する新規および既存の薬物療法の臨床試験の結果は、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) のために有意な延命効果を示すことができなかったと考えられている。脳への薬物送達を強化する方法として、BBB の破壊がある。低強度パルス超音波 (low-intensity pulsed ultrasound : LIPU) は、BBB を破壊し、脳実質の薬物濃度を高め、GBM 患者の生存率を高めることが示唆されてきた。本論文では、植込み型 LIPU デバイス SonoCloud®-1 (CarThera, Paris, France) を使用した治療効果について報告されている。2014 年 7 月～2016 年 9 月の 19 人の患者に対し、SonoCloud®-1 を腫瘍領域の上にある頭蓋骨内に設置した。患者は超音波処置に続いてカルボプラチン化学療法を受けた。超音波処置前後で MRI を施行し、BBB の破壊の大きさのグレーディング (grade 03) と超音波処置の安全性を評価した。BBB の破壊が小さい患者 (grade 0, 1) の progression-free survival (PFS), overall survival (OS) の中央値はそれぞれ 2.73 カ月、8.64 カ月であった。一方、BBB の破壊が grade 2, 3 の患者では、PFS, OS の中央値はそれぞれ 4.11 カ月、12.94 カ月に延長された。BBB 破壊を伴うグループの PFS のハザード比は、生存に関して 0.39 (95%CI 0.11～0.94, $p=0.03$) および 0.49 (95%CI 0.16～1.14, $p=0.09$) であった。画像評価では、1 回目の治療と比べて治療期間終了後の造影 MRI 増強領域は超音波処理 region of interest (ROI) 内で 49%, ROI 外で 2% 減少し、これは、腫瘍の進行が効率的に制御された可能性が示唆された。

【コメント】 GBM の標準治療として、最大で安全な外科的切除と、それに続くテモゾロミド化学療法を併用した放射線療法が 2005 年に導入され、OS が 12 カ月から 15 カ月に延長されたことが示された。以後、世界各国でさまざまな臨床試験が行われてきたが、有意な延命治療には結びついてこなかった。今回の報告は、SonoCloud®-1 を用い、化学療法の障壁と考えられてきた BBB を一時的に破壊することで病変への薬剤の到達を可能にし、病変を制御しようとする観点で非常に興味深い。GBM 再発症例では、コンセンサスの得られた治療方法が見当たらない現状を考えると、今後症例を積み重ね、本症例に対する新たな治療法として発展していくことが期待される。

(九州大学脳神経外科 雨宮健生)

Nationwide trends in carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the post-CREST era

Cole TS, Mezher AW, Catapano JS, Godzik J, et al

Stroke 51 : 579-587,2020

CREST の結果や近年の急性期虚血性脳卒中に対する血管内治療の増加、それに伴う脳卒中の診療システムの改善なども受けて、carotid artery stenting (CAS) が増加傾向にある。著者らは、頸動脈治療の周術期脳卒中、心筋梗塞、死亡、医療費や再入院率などについて、CREST の結果が発表されて以降の米国における全国規模の傾向を調査した。

米国の Nationwide Readmissions Database を用いて、2010～2015 年の無症候性および症候性の頸動脈狭窄症に対して、carotid endarterectomy (CEA) および CAS を行った患者を抽出した。解析にあたって、症例の臨床背景、併存合併症や重症度に基づいてマッチングを行った。

6 年間で、CEA では 378,354 例、CAS では 57,273 例のデータが抽出された。CEA では年間平均で 2,669 治療が減少しており ($p=0.001$)、CAS では有意な変化を認めなかった ($p=0.225$)。症候性の症例については、CEA, CAS とともに増加傾向であった (CEA $p<0.001$, CAS $p=0.002$)。マッチングを行い、CEA では 24,411 例、CAS では 24,403 例を抽出し解析を行ったところ、CAS と比較して CEA のほうが周術期脳卒中の割合が高く (2.6% vs. 1.9%, odds ratio [OR] 1.41, $p<0.001$)、特に症候性においてより顕著であった (8.1% vs. 5.6%, OR 1.47, $p<0.001$)。しかし、入院中の死亡率に関しては CEA において低かった (0.8% vs. 1.4%, OR 0.57, $p<0.001$)。再入院率に関しては 30 日以内 (7.2% vs. 8.0%, OR 0.90, $p=0.018$) および 90 日以内 (12.3% vs. 14.1%, OR 0.86, $p<0.001$) とともに CAS と比較して CEA で低く、医療費に関しても CEA で有意に低かった (\$14,433 vs. \$19,172, $p<0.001$)。

【コメント】 本研究では、CAS に対する CEA の周術期脳卒中のリスクについて、CREST と比較して約 2 倍のリスクがあり、特に症候性症例に対する CEA でリスクが高いことが示された。著者らはこの結果について、近年血管内治療の技術が改善されたこと、また、血管内治療医の経験が蓄積されたことにより、CAS における周術期脳卒中が減少したためと考察している。しかし、入院中の死亡率に関しては CAS においてリスクが高かったことも留意すべきであり、CEA と CAS の治療選択については今後も検討の必要がある。

(九州大学脳神経外科 西村 中)