

経皮経管の脳血栓回収用機器 適正使用指針 第2版
2015年4月

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会策定
経皮経管の脳血栓回収機器 適正使用指針 第2版
2015年4月

三学会合同指針作成委員会（あいうえお順）
委員長 峰松一夫

日本脳卒中学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科
小笠原 邦昭；岩手医科大学 脳神経外科
坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
豊田 一則；国立循環器病研究センター 脳血管内科
長谷川 泰弘；聖マリアンナ医科大学 神経内科
峰松 一夫；国立循環器病研究センター

日本脳神経外科学会

江面 正幸；仙台医療センター 脳神経外科
大畑 建治；大阪市立大学 脳神経外科
川原 信隆；横浜市立大学 脳神経外科
桑山 直也；富山大学 脳神経外科
坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（再掲）
伊達 勲；岡山大学 脳神経外科

日本脳神経血管内治療学会

坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（再掲）
根本 繁；東京医科歯科大学 血管内治療学
兵頭 明夫；獨協医科大学越谷病院 脳神経外科
吉村 紳一；兵庫医科大学 脳神経外科

協力委員

早川 幹人；国立循環器病研究センター 脳血管内科
山上 宏；国立循環器病研究センター 脳神経内科

目次	-----	3
（参照）初版（2014年4月）における「はじめに」	-----	4
はじめに～第2版発表によせて	-----	5
推奨	-----	6
1. 機器	-----	8
(1) Merci リトリーバー	-----	8
(2) Penumbra システム	-----	9
(3) Solitaire FR	-----	9
(4) Trevo ProVue	-----	10
(5) その他	-----	11
2. 適応と実施条件	-----	11
(1) 対象疾患	-----	11
(2) 実施医療機関	-----	11
(3) 実施医	-----	11
3. 経皮的脳血栓回収療法に関するランダム化比較試験	-----	12
4. 留意点	-----	14
(1) rt-PA 静注療法	-----	14
(2) 画像診断にもとづいた患者選択	-----	14
a. 脳血管評価にもとづいた患者選択		
b. 脳実質画像診断にもとづいた患者選択		
(3) 発症から治療開始、再灌流までの時間	-----	15
(4) 再灌流の評価（modified TICI grade）	-----	16
(5) 本療法の位置づけ	-----	16
文献	-----	17

(参照) 初版 (2014 年 4 月) における「はじめに」

急性脳動脈閉塞の予後は非常に悪い¹。しかしながら、閉塞動脈の再開通を早期に図ることでより患者の転帰を改善できる可能性があり、これまで様々な手段による再開通療法が試みられてきた。最も代表的な再開通療法は、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-plasminogen activator: rt-PA) であるアルテプラゼの静注療法であり、これまで多くのランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) によって、その有効性が確立されてきた^{2, 3}。rt-PA 静注療法は、American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) の急性期治療ガイドライン⁴で Class I、我が国の脳卒中治療ガイドライン⁵で Grade A (行うべき治療) として位置づけられおり、急性期脳梗塞例に対して優先的に考慮すべきことは、脳血管内治療技術が発展した今日でも変わらない。現在では、適応外項目 (禁忌項目) を有しない発症 4.5 時間以内の急性脳梗塞が適応となっている^{6, 7}。

一方、頭蓋内に到達可能なマイクロカテーテルが開発されて始まった脳血管内治療は、まず発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法の有効性が確認された^{8, 9}。その後、経皮経管的脳血栓回収療法 (以下、本療法) に用いる Merci リトリーバー (Concentric 社、当時)^{10, 11}、Penumbra システム (Penumbra 社)^{12, 13}が開発され、rt-PA 静注療法禁忌例および無効例において、再開通が得られた場合は非再開通時に比べて転帰が有意に改善することから、本療法の本格的臨床応用が始まった。近年、ステント型脳血栓回収機器 (以下ステントリトリーバー) が開発され、Solitaire FR (Covidien 社)、Trevo (Stryker 社) の安全性と有効性が、Merci リトリーバーより優れていることが報告された^{14, 15}。

2013 年になり、rt-PA 静注療法と血管内治療の比較、再開通療法の治療適応に関する画像診断の有効性の検討、rt-PA 静注療法に血管内治療を追加した場合の有効性の検討が、相次いで報告された¹⁶⁻¹⁹。しかしながら、標準的内科治療や rt-PA 静注療法と比較して、本療法が有効であるとの結果は得られなかった。

我が国では、本療法に用いる機器として、2010 年 4 月に Merci リトリーバー、2011 年 6 月に Penumbra システムが承認され、承認後 3 年間の全使用例を登録する市販後調査が行われ、その結果の一部が学会等で報告された。また、ステントリトリーバーについては、2013 年 12 月に Solitaire FR が、2014 年 3 月に Trevo ProVue が薬事承認され、2013 年から 2014 年にかけて REVIVE の治験が行われ、現在承認申請中である。

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の本療法に関連する三学会は、Merci リトリーバーや Penumbra システムの承認に際して、「経皮経管的脳血栓回収機器の実施基準」を策定し、受講要件を満たした医師が定められた研修を修めた上で、本療法を適正に実施することを求めてきた。本療法に関する様々な知見が集積され、さらに新しい機器の導入も見込まれることから、新たな適正使用指針を策定し、発表することとした。本療法の実施者は、本指針の内容を十分に理解した上で、適切な適応と手技によって本療法を行っていただきたい。

はじめに～第2版発表によせて

2014年4月に日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の三学会が定めた本指針を公表した（前頁参照）。その後ほどなくして、同年10月にMR CLEAN²⁰、2015年2月にESCAPE²¹、EXTEND-IA²²、SWIFT PRIME（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01657461）の計4件のランダム化比較試験の成績が相次いで発表された。これら4つの試験では、前方循環系の主幹動脈（内頸動脈、中大脳動脈近位部）閉塞による急性期脳梗塞に対して、rt-PA 静注療法を含む内科治療に加えて主にステントリトリーパーを用いた血管内治療を施行することにより、内科治療単独の場合よりも90日後の日常生活自立度が有意に改善した。これらの研究結果は、急性期脳梗塞に対する経皮経管的脳血栓回収用機器を用いた血管内治療について、一定の有効性、安全性を示すものであり、そのインパクトは非常に大きいと言わざるを得ない。

これらの成績発表を受け、日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の本療法に関連する3学会は、可及的速やかに「経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針」を改定し、第2版として発表することとした。本療法の実施者は、本指針の内容を十分に理解した上で、適切な症例選択と手技によって本療法を行っていただきたい。

推 奨

● 機器

1. 治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること。

本指針策定時に薬事承認されている機器は、Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR および Trevo ProVue で、他に REVIVE SE の治験が実施され承認申請中である。

● 適応と実施条件

2. 治療適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づくこと。

Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR、Trevo ProVue は、原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞において、組織型プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) の経静脈投与が適応外、又は rt-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象として承認され、機器は内頸動脈・中大脳動脈・椎骨動脈・脳底動脈の再開通を図る目的で使用されている。新しく承認される機器に関しては、個別の医療機器の承認条件および仕様に基づくこと。

3. 実施医療機関は、本療法を常時実施可能な脳血管撮影装置を備え、rt-PA 静注療法が実施可能な環境を有すること。

脳血栓回収療法を行うことが出来る環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。また、rt-PA 静注療法が実施可能な環境とは、1) CT あるいは MRI が 24 時間可能である、2) 急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師(日本脳卒中学会専門医など)を中心とするストロークチーム及び設備 (Stroke Care Unit: SCU、あるいはそれに準ずる病棟) を有する、3) 脳外科的処置が迅速に行える、4) rt-PA 静注療法実施担当者が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講しその証明を取得する、の 4 条件を満たしていることである。

4. 実施医は、脳血管内治療専門医、またはそれに準じる経験を有する医師が行うこと。

本療法を安全に行うため、日本脳神経血管内治療学会認定脳血管内治療専門医、または同専門医試験受験資格に相当する経験、すなわち 100 例の脳血管内治療 (うち術者 20 例、血行再建術 15 例) の経験を有する医師が行う必要がある。

● 留意点

5. rt-PA 静注療法の適応例に対してはそれを優先すること。

科学的根拠の蓄積に基づき、発症 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者のうち、禁忌項目を有しない適応患者に対して rt-PA 静注療法を行うことが強く推奨されている。日本脳卒中学会の策定した rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第 2 版に基づき、適応患者を慎重に選択して rt-PA 静注療法を実施すべきであり、その適応患者に対し rt-PA 静注療法を行わずに本療法を実施することは厳に慎まねばならない。

6. 本療法が有効であるとの科学的根拠が示されたが、有効性を示した条件や環境を確認した上で本療法を実施すること。

最新の知見では、rt-PA 静注療法や内科治療に本療法を追加することにより患者の転帰を改善するという科学的根拠が示された。それぞれの知見は、画像検査によって前方循環の近位主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞と診断された症例を対象とし、主にステントリトリーバーを用いた血管内治療を早期に行うことによって達成されたものである。これら有効性を示した科学的根拠が得られた条件や環境を参考にした上で、本療法を選択し実施することが必要である。

7. 本療法に伴い閉塞血管の再開通が早く認められるほど、良好な転帰が期待できる。このため本療法の施行を決めた場合は、少しでも早く治療を始めることが望ましい。

8. 我が国における経皮経管的脳血栓回収療法の現状を踏まえて、本療法を実施すること。

Merci リトリーバー、Penumbra システムの我が国における市販後調査の結果の一部が公表されている。本療法を実施する際、これらの結果を踏まえて実施する必要がある。

9. 実施医療機関および実施者は、本療法の調査や研究に積極的に協力し、その効果や問題点を明らかにすることに協力すること。

Merci リトリーバー、Penumbra システム同様、新しい機器の承認後に行われる市販後調査やその他の臨床研究により、脳動脈再開通療法の実態を調査し、その安全性や有効性を明らかにする必要がある。急性脳動脈閉塞の治療の中での本療法の位置づけを含め、これらの調査、研究に協力することが求められる。

1. 機器

(1) Merci リトリーバー

Merci リトリーバー (Stryker 社) は、先端にループ状の形状記憶されたワイヤーを、マイクロカテーテルを介して閉塞部に誘導し、このループで血栓を捕捉する仕組みの医療機器である。製品は、Merci リトリーバー本体と Merci マイクロカテーテル、Merci ガイディングカテーテルから構成されるが、我が国には第3世代であるフィラメントを装着した V シリーズが導入された。コアワイヤーはニチノールで、強固に形状記憶されたらせんループが先端から7回転ついており、ループの直径は 2.0mm, 2.5mm, 3.0mm、長さはそれぞれ 5.0mm, 6.0mm, 7.0mm の3種類、また soft type と firm type がある。

米国21施設、141例の前向き登録研究MERC trialの選択基準は、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア 8以上、脳梗塞発症3から8時間または3時間以内で rt-PA 静注療法の適応外、閉塞血管は内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈のいずれかであった。血流再開通 (Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] grade 2-3) は 48%、90 日後の転帰良好 (modified Rankin Scale [mRS] score 0-2) は 27.7% であった。特に再開通成功例では mRS 0-2 は 46.0% と不成功例の 10.4% に比し有意に転帰良好例が多く、死亡率は 43.5% であった (再開通成功例 31.8%、不成功例 54.2%)。手技に起因する合併症は、血管穿孔 2.8%、閉塞動脈領域遠位への塞栓 2.1%、症候性頭蓋内出血は 7.8% であった¹⁰。良好な再開通率、比較的低い有害事象発生率、さらに再開通成功例の転帰が不成功例に比し有意に良好であったことなどから、急性期脳梗塞患者の血栓回収を目的とした Merci リトリーバーの使用が認められた。その後、rt-PA 静注療法で再開通が得られなかった、いわゆる failed rt-PA 症例も対象に加えた Multi MERC trial が行われ、Merci リトリーバー単独では 57.3%、追加治療を併用した場合は 69.5% に再開通が得られ、合併症は 5.5%、脳実質内血腫 (European Cooperative Acute Stroke Study [ECASS] 基準による parenchymal hematoma [PH] Type 2) は 2.4% であり、再開通を得た場合、転帰は有意に良好であることが示された (mRS 0-2 が 36%、死亡は 34%)¹¹。

この二つの臨床試験を合わせた 305 例のプールデータの解析結果をもとに、我が国でも Merci リトリーバーが承認された (2010 年 4 月 30 日)。その使用目的は、「急性期脳梗塞 (原則として発症後 8 時間以内) において、rt-PA の経静脈投与が適応外または rt-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開通を図るため」とされた。ただし、国内使用経験なしに承認を取得したため、承認後 3 年間の全例を対象とした市販後使用成績調査が実施され、2,497 例の結果がまとまった。詳細は別途、論文報告される予定であるが、ここでは速報として結果概要を紹介しておく。

使用成績調査の目的の1つである重篤な有害事象の頻度は、手技との関係が否定できないもの 210 例 (8.4%) 247 件、機器との関係が否定できないもの 130 例 (5.2%) 157 件で、MERC trial および Multi MERC trial のプールデータの 10.2% (31/305)、3.6% (11/305) と、明らかな差はみられなかった^{10, 11}。機器に関連しないものも含むすべての頭蓋内出血は 23.8%、症候性頭蓋内出血は 7.6% であり、プールデータの 37.7%、8.3% を下回っていた。年齢の中央値は 73 歳とプールデータの 72 歳より高齢で、治療前 NIHSS の中央値は 19 (プールデータ 19)、発症から手技開始までの時間は中央値 4.0 時間 (同 4.2-4.3 時間) と同等であり、rt-PA 静注療法先行は 39.7% (同 29.3%) と国内 PMS で多かった。治療血管は、内頸動脈 44.2%、中大脳動脈 44.7%、椎骨脳底動脈 11.2% であり、プールデータの 32.5%、58.4%、9.2% に比べ、内頸動脈が多かった。再開通率 (TICI 2a 以上) は 73.6% (同 64.4%)、90 日後の死亡率は 19.5% (同 32.4%) といずれも国内成績が上回っていた。90 日後の転帰不良 (mRS 5, 6) は 42.2% (同 43.0%) と同等、転帰良好 (mRS 0-2) は 22.2% (同 32.4%) と下回っていた。転帰良好例の割合は、患

者登録数が8例以上の109施設では23.4% (33/1425)であったが、3例以下の163施設では15.3% (38/248)と少なかったことから、再開通技術の向上および適切な患者選択法の習得には、一定の経験の蓄積が必要な可能性がある。

(2) Penumbra システム

Penumbra システムは、頭蓋内動脈に誘導可能な比較的大口径のカテーテル (Reperfusion Catheter) の中を、先端に膨らみを有するガイドワイヤー (Separator™) を通して出し入れしながら、強力な吸引力を有するポンプに回路 (Penumbra Aspiration Pump & Aspiration Tubing) を接続して、動脈内血栓を吸引する機構を有している。

承認取得のために行われた米国内の臨床試験では、21血管に本機器が用いられ、TIMI grade 2が10血管、TIMI grade 3が11血管と、高い再開通効果が得られた¹²。米国での承認後に行われた Penumbra Pivotal Stroke Trial は、発症から8時間以内、NIHSS 8以上、Penumbra システムが誘導可能な主幹動脈に閉塞があり、rt-PA 静注療法が適応外または無効であった125例を対象とした。対象血管は、内頸動脈18%、中大脳動脈70%、椎骨脳底動脈9%、その他3%であった。治療開始までの時間は4.3±1.5時間で、TIMI grade 2-3の再開通が81.6%にみられた。90日後の転帰良好 (mRS 0-2) は25.0%、死亡率は32.8%であり、再開通が転帰の改善に関連する傾向がみられた (転帰良好は、再開通例29%、非再開通例9%、p=0.0596)。14例 (11.2%) に症候性頭蓋内出血を認め、2例にくも膜下出血、2例に脳実質内血腫 (PH-2) が生じた¹³。

これらの結果をもとに、2011年6月9日に我が国でも Penumbra システムが、Merci リトリーバーと同様の適応で承認された。2013年6月より吸引性能、誘導性能の向上した Max シリーズが、さらに2014年10月から、より大口径の5MAX ACE が使用可能となっている。国内臨床経験なしに承認されたことはMerci リトリーバーと同様であり、承認後3年間の全例の使用成績調査が必要とされた。2011年6月から2014年6月までに3053例の症例が登録され、うち3049例が解析対象となった。詳細な結果は論文報告される予定であるが、概要を紹介する。年齢 (中央値) は74歳、治療対象血管は内頸動脈22.0%、中大脳動脈65.4%、椎骨・脳底動脈9.4%、治療前NIHSS (中央値) は18、発症から手技開始までの時間 (中央値) は3.7時間であった。手技終了時の再開通は Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grade 2a-3が82.3%、2b-3が64.5%、90日後の死亡率は17.7%、90日後の転帰不良 (mRS 5, 6) は35.0%、転帰良好 (mRS 0-2) は32.6%であった。頭蓋内出血は514件 (16.9%) が報告され、このうち症候性頭蓋内出血は217件 (7.1%) であった。

欧米では Penumbra 054 Reperfusion Catheter System を用いた SPEED study が行われ、87血管に対する治療において、TIMI grade 2-3の再開通が91%、90日後の転帰良好 (mRS 0-2) は34.9%、症候性頭蓋内出血は14%に認められた²³。さらに、5MAX や5MAX ACE を用いて直接血栓を吸引回収する a direct aspiration first pass technique

(ADAPT) の有効性を検討した A Direct Aspiration first Pass Technique For Acute Stroke Thrombectomy (ADAPT FAST) study では、TICI grade 2b-3の再開通が78%で得られ、90日後の転帰良好例 (mRS 0-2) は40%であり、症候性頭蓋内出血の発生はなかった²⁴。

(3) Solitaire FR

広頸脳動脈瘤に対するコイル塞栓術に際して、コイルが母血管に逸脱するのを防ぐために用いる、いわゆる neck bridge stent (Solitaire AB) を、急性脳動脈閉塞の再開通療法に用いて良好な結果が得られることが報告されるようになり²⁵、ev3/Covidien 社は Solitaire FR を開発した。これは、網状にレーザーカットしたナイチノールのシ

ートを巻いた構造で、径 4mm で長さ 15mm または 20mm と径 6mm で長さ 20mm と 30mm の計 4 種類がある。4mm 径のものは内径 0.021 インチ、6mm 径のものは内径 0.027 インチのマイクロカテーテルを介して誘導する。もともと脳動脈瘤塞栓術支援用に開発したものであるため、先端が開いたデザインとなっており、その適度な拡張力と血栓保持力を利用して血栓を回収する。バルーン付きガイディングカテーテルを使用し、機器の回収時に血液を吸引するのは Merci リトリーバーと同様である。

Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) Trial は、Merci リトリーバー（以下 Merci）を対照群とした RCT で、再開通率と臨床転帰とを両群間で比較した。目標登録数は 200 例であったが、144 例の登録を終えた時点で中間解析が行われ、その結果を以て試験は中止された。144 例のうち、31 例は習熟目的で Solitaire FR のみが使用され、その後 Solitaire 群 58 例、Merci 群 55 例に無作為に振り分けられた。この 2 群を比較した結果、再開通率、臨床転帰ともに Solitaire 群の優位性が示された。割り付けられた機器での再開通率の評価後に他の再開通療法を加えることも認められ、最終的な再開通率 (TIMI grade 2-3) は Solitaire 群で 88.9%、Merci 群で 67.3%、90 日後の mRS 0-2 または NIHSS スコア 10 以上の改善、または病前 mRS の維持と規定された臨床転帰良好例は、Solitaire 群で 58.2%、Merci 群では 33.3%であった。この Solitaire 群と Merci 群との差は、NIHSS スコア 10 以上の減少でのみ有意であり (20.0% vs. 3.4%)、mRS 0-2 では有意差はなかった (36.4% vs. 29.2%)。90 日後の死亡率は、Solitaire 群 17.2%、Merci 群 38.2%と、有意差を認めた¹⁴。

北米における Solitaire FR の市販後調査である North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry (NASA) 研究²⁶では、24 施設から Solitaire FR を用いた本療法を施行された急性期脳梗塞 354 例が登録され、発症から穿刺までの時間は平均 363.4±236 分、手技時間は平均 100.9±57.8 分、TICI grade 2a-3 の再開通率は 87.5%であり、90 日後の転帰良好例 (mRS 0-2) が 42%、死亡例が 30.2%であった。実臨床においても、良好な再開通率と転帰良好獲得率が示されたが、死亡例は SWIFT に比べやや多かった。また、同研究からはバルーン付きガイディングカテーテルを用いた方が、用いない場合よりも再開通率が高く、転帰が良好であること²⁷、治療時に全身麻酔を用いた場合に局所麻酔よりも転帰が不良であること²⁸、80 歳以上の高齢者では転帰が不良であること²⁹などが報告されている。

また、欧州、カナダ、オーストラリアの包括的脳卒中センター14 施設において、Solitaire FR を用いて本療法を施行した 202 例を前向きに登録した Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization (STAR) 研究³⁰では、TICI grade 2b-3 の再開通率は 79.2% (救済療法後は 88.1%)、3 ヶ月後の転帰良好 (mRS 0-2) は 57.9%の症例で得られた。

SWIFT Trial の結果に基づき、Solitaire FR は 2012 年 3 月に米国で承認を取得し、我が国では 2013 年 12 月に薬事承認、2014 年 7 月に保険償還された。

(4) Trevo ProVue

Concentric 社 (現 Stryker 社) が開発したステントリトリーバーで、網状にレーザーカットしたナイチノールチューブが、径 4mm 長さ 20mm の円筒形になるように形状記憶された機器である。ストラットの薄さ、デリバリーワイヤーへのマウント構造、ステントリトリーバーの先端構造などが、Solitaire FR とは異なっており、特有のデザインを有している。内径 0.021 インチのマイクロカテーテルを介して誘導する。

2 世代目の Trevo Pro を用いた Randomized Trial Evaluating Performance of the Trevo Retriever Versus the Merci Retriever in Acute Ischemic Stroke (TREV02) は、合計 178 例 (Trevo 群 88 例、Merci 群 90 例) が登録され、TICI grade 2a 以上の

再開通率が Trevo 群で 86.4%、Merci 群で 60.0%、TICI grade 2b 以上の再開通率は Trevo 群で 67.8%、Merci 群で 43.4%と、Trevo の有効性が示された。90 日後の mRS 0-2 と規定された転帰良好例は、Trevo 群で 40.0%、Merci 群で 21.8%と Trevo 群で有意に良好であったが、死亡率は Trevo 群 34.1%と Merci 群の 24.1%に比べやや高かった¹⁵。

この TREV02 の結果をもって、Trevo Pro は 2012 年 8 月に米国で承認を取得し、我が国では X 線透視下での視認性を向上させた Trevo ProVue が 2014 年 3 月に薬事承認され、2014 年 7 月に保険償還された。

(5) その他

REVIVE SE は、Codman/Johnson&Johnson 社が開発したステントリトリーバーで、Trevo と同様、ナイチノールの網状のバスケット構造を有する。径 4.5mm、長さ 22mm で、内径 0.021 インチのマイクロカテーテルを介して誘導する。我が国では 2013 年 5 月から治験が実施され現在承認申請中である。欧州では、その他に 3-D Separator (Penumbra 社)、Capture (Covidien/Mindframe 社)、pREset (phenox 社)、Aperio (Acandis 社)、ReStore (Reverse Medical 社)、ERIC (Microvention 社) など、多くのステントリトリーバーが使用されている。これらが我が国に導入されるかどうかは不明である。

2. 適応と実施条件

(1) 対象疾患

現在、本療法に用いる機器として、Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR、Trevo ProVue が国内承認されている。いずれも、原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞において、rt-PA の経静脈投与が適応外、または rt-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象として承認されている。またいずれの機器も、内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈の再開通を図る目的で使用されている。

新しく承認される機器に関しては、個別の医療機器の承認条件および仕様に基づいて、使用すべきである。

(2) 実施医療機関

本療法は、血栓回収機器を頭蓋内動脈に誘導して行う血管内治療であり、脳血管内治療を実施できる環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。

なお、急性期脳主幹動脈閉塞の治療としては、rt-PA 静注療法を第一に考慮すべきであり、1) CT あるいは MRI の実施が 24 時間可能である、2) 急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師（日本脳卒中学会専門医など）を中心とするストロークチーム及び設備（SCU あるいはそれに準ずる病棟）を有する、3) 脳神経外科的処置が迅速に行える、4) rt-PA 静注療法実施担当者が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講しその証明を取得する、の 4 条件を満たした施設で行うことが求められている。

(3) 実施医

本療法は、血栓回収機器を頭蓋内動脈に誘導して行う治療法であり、Merci リトリーバーおよび Penumbra システムの導入に当たっては、本療法を安全に行うためにそれぞれの機器の使用方法を学ぶ講習会の受講が義務づけられている。その受講資格は、日本脳神経血管内治療学会認定脳血管内治療専門医、またはそれに準ずる経験を有する医師である。脳血管内治療専門医に準ずる経験とは、同専門医試験の受験資格に相当するもので、100 例の脳血管内治療（うち術者 20 例、血行再建術 15 例）に従事した経験を指

す。ステントリトリーバーに関しても、これまでと同様の基礎経験を有する医師が、定められた使用方法を学んだ上で実施すべきである。

3. 経皮的脳血栓回収療法に関するランダム化比較試験

2013年2月に、急性期脳梗塞に対する血管内治療のRCTであるInterventional Management of Stroke (IMS) III¹⁶、SYNTHESIS Expansion¹⁷、Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR-RESCUE)¹⁸の結果が報告された。

IMS IIIは、発症3時間以内の急性期脳梗塞の患者を対象に、rt-PA 静注療法単独群と、本療法を含む血管内治療の追加群とを比較したRCTである。656例のうち前者に222例、後者に434例が割り付けられた。主要評価項目である90日後のmRS 0-2の割合は38.7%と40.8%で有意差を認めなかった($p=0.25$)。症候性頭蓋内出血は5.9%と6.2%で同等であった($p=0.83$)。この試験では、データ及び安全性モニタリング委員会により「血管内治療の追加が患者の転帰を改善することを証明できない」と判断され、当初予定されていた900例の登録を待たずに研究は中止された¹⁶。

SYNTHESIS Expansionでは、発症4.5時間以内の急性期脳梗塞の患者をrt-PA 静注療法と本療法を含む血管内治療とにランダムに割り付け比較したが、血管内治療の有効性は確認できなかった¹⁷

MR-RESCUEは、発症8時間以内の前方循環系主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞118例を対象に、CTまたはMRIによる灌流画像を用いてペナンプラ領域の有無を診断した上で、それぞれを本療法とrt-PA 静注療法を含む標準的治療とにランダム化に割り付け比較した試験であるが、ペナンプラ領域の有無に関わらず本療法の優位性は示されなかった¹⁸。

これら3試験では、本療法を含む血管内治療の内科治療に優る有効性を証明できなかったが、2014年から2015年にかけて、血管内治療の優位性を示す研究結果が相次いで報告された。

Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)²⁰は、発症6時間以内の前方循環系の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞を対象として、rt-PA 静注療法を含む内科治療群と、内科治療に本療法を含む血管内治療を追加する群とを比較したRCTである。CT血管造影(CT angiography: CTA)で主幹動脈閉塞が確認された502例がランダム化され、血管内治療群に233例、内科治療群に267例が割り付けられた。rt-PA 静注療法は両群とも約90%の症例に施行され、発症からrt-PA 静注開始までの時間(中央値)は、血管内治療群で85分、内科治療群で87分であった。血管内治療施行例の97%でステントリトリーバーが使用され、発症から穿刺までの時間(中央値)は260分、TICI grade 2b-3の再開通率は59%であった。主要評価項目である90日後mRSのシフト解析では、血管内治療群において内科治療群よりも有意に転帰が改善していた(オッズ比1.67, 95%信頼区間1.21-2.30)。また、90日後mRS 0-2の割合も血管内治療群で有意に高率であった(32.6% vs 19.1%, オッズ比2.05, 95%信頼区間1.39-3.38)。一方、死亡率(21% vs 22%)や症候性頭蓋内出血(7.7% vs 6.4%)に差はなかった。この結果により、急性期脳梗塞例に対する血管内治療の有効性が初めて証明され、多くのRCTが中間解析を行った上で早期に中止されることとなった。

Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE)²¹は、発症12時間以内の急性期脳梗塞で、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 6点以上、CTAで内頸動脈、中大脳動脈のM1または大径M2の閉塞が確認

され、側副血行が不良でない症例を対象とした、rt-PA 静注療法を含む内科治療群と、ステントリトリーバーを用いた本療法を追加する血管内治療群との RCT である。当初 500 例を目標とされたが、316 例が登録された段階で中間解析が行なわれ、試験は早期に中止された。血管内治療群に 165 例、内科治療群に 150 例が割り付けられ、rt-PA 静注療法は各 73%、79% で施行された。血管内治療群の画像検査開始から穿刺まで、発症から初回再開通 (Solitaire FR の展開による flow restoration) までの時間 (中央値) はそれぞれ 51 分、241 分で、TICI grade 2b-3 の再開通率は 72.4% であった。血管内治療群では内科治療群に比して、主要評価項目である 90 日後 mRS が有意に良好であり (オッズ比 3.1、95%信頼区間 2.0-4.7)、転帰良好例 (mRS 0-2) が多く (53.0% vs 29.3%、オッズ比 1.7)、死亡例が少なかった (10% vs 19%、オッズ比 0.5)。また、症候性頭蓋内出血の発生には差が無かった (3.6% vs 2.7%)。

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial (EXTEND-IA)²² は、発症 4.5 時間以内の急性期脳梗塞で、CTA で内頸動脈、中大脳動脈 (M1, M2) の閉塞が確認され、CT 灌流画像 (CT perfusion: CTP) によりペナンブラを有し ("target mismatch")、虚血コアが 70mL 未満と確認された症例を対象に、rt-PA 静注療法群と、rt-PA 静注療法に Solitaire FR を用いた本療法を追加した血管内治療群を比較した RCT である。主要評価項目は 24 時間後の再灌流 (Tmax \geq 6 秒の領域の減少) および早期神経症状改善 (発症 3 日目における NIHSS 8 以上の改善または NIHSS 0, 1) に設定された。オーストラリア、ニュージーランドから計 100 例を登録する予定であったが、MR CLEAN の結果を受けた中間解析により、計 10 施設より各群 35 例が登録された段階で中止された。NIHSS 中央値は rt-PA 静注療法群 13、血管内治療群 17 であり、発症から rt-PA 静注開始までの時間 (中央値) は各 145 分、127 分であった。血管内治療群では、来院から穿刺までの時間 (中央値) は 113 分、発症から再開通までの時間 (中央値) 248 分であった。TICI 2b は 38%、TICI 3 は 48% (TICI 2b-3 86%) で達成された。24 時間後の再灌流体積は血管内治療群で有意に大きく (中央値 100% vs 37%, $p < 0.001$ 、調整オッズ比 4.7)、早期神経症状改善の割合も有意に高かった (80% vs 37%, $p = 0.002$ 、調整オッズ比 6.0)。90 日後 mRS 0-2 の割合はアルテプラーゼ静注療法群 40% に対し、血管内治療群では 71% に達した ($p = 0.01$ 、調整オッズ比 4.2)。症候性頭蓋内出血は rt-PA 静注療法群 6%、血管内治療群 0%、死亡率は各群 20%、9% であり有意差を認めなかった。

Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy as PRIMARY Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) は、発症 4.5 時間以内に rt-PA 静注療法が、発症 6 時間以内に Solitaire FR を用いた本療法が開始可能な、頭蓋内内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による急性期脳梗塞例で、NIHSS 8-29 の症例を対象とした RCT である。当初は CTP または MRI 灌流画像 (perfusion-weighted image: PWI) による "target mismatch" の検出を要件としたが、71 例目の登録以降、ASPECTS 5 点以下を除外とするプロトコールの変更がなされた³¹。主要評価項目は 90 日後の mRS スコアに設定された。当初は 833 例の登録が計画されたが、MR CLEAN の結果を受け、各群 98 例の登録時点で新規登録が中止された。NIHSS 中央値は各群 17 で、発症から rt-PA 静注開始までの時間 (中央値) は血管内治療群 117 分、rt-PA 静注療法群 110.5 分であった。血管内治療群における来院から穿刺までの時間 (中央値) は 95 分、発症から Solitaire 初回留置までの時間 (中央値) は 252 分であり、TICI 2b-3 は 88% (TICI 3 は 68.7%) で獲得された。90 日後の mRS スコアは血管内治療群で rt-PA 静注療法群に比し有意に良好に偏移し ($p = 0.0002$)、mRS 0-2 の割合は血管内治療群で高率 (60.2% vs 35.5%、オッズ比 2.75、95%信頼区間 1.53-4.95) であった。症候性頭蓋内出血は血管

内治療群 1.0%、rt-PA 静注療法群 3.1%、死亡率は各群 9.2%、12.4%であり、ともに有意差を認めなかった。

4. 留意点

(1) rt-PA 静注療法

急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法は、エビデンスレベルの最も高い治療法である。National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study²では、発症 3 時間以内の急性期脳梗塞に対する rt-PA (アルテプラーゼ 0.9mg/kg) 静注療法により、3 ヶ月後に社会生活が自立できる例が偽薬群と比べて有意に増加し、死亡率には差が無かった。さらに ECASSⅢ¹⁶によって、発症 3~4.5 時間の脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法の有効性と安全性が証明された⁶。これらを含む多くの大規模臨床試験の統合解析の結果から、発症 4.5 時間以内の rt-PA 静注療法が転帰を改善させることが証明されている³。

我が国ではアルテプラーゼの投与量を 0.6mg/kg に減量した前向き単群試験である Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)³²により同様の有効性が示されたことから、2005 年 10 月より保険適用となり、2012 年 8 月より発症 4.5 時間以内の脳梗塞に対して適応が拡大された。rt-PA 静注療法は症候性頭蓋内出血を有意に増加させるため、治療実施にあたっては、日本脳卒中学会が策定した適正治療指針第二版を遵守して行うべきである⁷。

脳血栓回収機器を rt-PA 静注療法後に使用することについては、Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR を用いたいずれの観察研究においても、症候性頭蓋内出血を増加させず、また 3 ヶ月後の転帰を悪化させることもなかったと報告されている³³⁻³⁵。国内 15 施設の Merci 導入後初期周術期成績においても、42.0%で rt-PA 静注が先行していたが、症候性頭蓋内出血 (ECASS 基準) は 2.6%と比較的限られており、安全性が示唆されている³⁶。

さらに、MR CLEAN²⁰、ESCAPE²¹では大多数の症例で、EXTEND-IA²²、SWIFT PRIME では全例で rt-PA 静注療法が先行していたが、血管内治療群における症候性頭蓋内出血の発生率は内科治療群に比して増加しておらず、rt-PA 静注開始後の速やかな本療法への移行の安全性が示された。

以上より、rt-PA 静注療法の適応を有する患者に対して、rt-PA 静注療法を省略して脳血栓回収機器を用いた血管内治療を行うことは、医療倫理上の問題があり、厳に慎まねばならない。

(2) 画像診断にもとづいた患者選択

a. 脳血管評価にもとづいた患者選択

血管内治療の内科治療に優る有効性を示した MR CLEAN²⁰、ESCAPE²¹、EXTEND-IA²²、SWIFT PRIME は、いずれも CTA または MRA で脳血管評価を行ない、前方循環の主幹動脈 (内頸動脈、中大脳動脈) 閉塞を有すると診断された症例を対象とした RCT である。閉塞血管部位の確認は rt-PA 静注療法の禁忌あるいは慎重投与項目には関係しないが、脳血管評価を必須としなかった IMSⅢ¹⁶、SYNTHESIS Expansion¹⁷で血管内治療の有効性を示せなかったことから、本療法の適応判定において脳血管評価は必須である。一方で、脳血管評価に過度に時間を費やし、治療開始時間が遅延することは転帰改善効果を低減させるため、本療法を施行する施設においては、遅滞なく脳血管評価を施行可能な診療体制の整備が必要である。

なお、内頸動脈・中大脳動脈以外の前方循環系、および後方循環系の主幹動脈閉塞は、血管内治療の内科治療に優る有効性の証明は未だ十分でないことに留意すべきである。

b. 脳実質画像診断にもとづいた患者選択

CTあるいはMRIによる脳実質の画像診断は、出血性脳血管障害の除外と同時に、梗塞範囲の同定・推定に必須となる。単純CTにおける早期虚血サイン (early ischemic sign)、MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) における高信号域はともに不可逆的虚血域、いわゆる虚血コアを表すとされ、それらが広範に存在する場合には本療法により再開通を得ても転帰不良や頭蓋内出血が増加することで、本療法の有効性が発揮されない可能性が高まる。

「広範」の基準としては、rt-PA 静注療法に際し転帰不良や症候性頭蓋内出血の発現頻度が高まると報告される「中大脳動脈領域の 1/3 以上」^{37, 38}、または「梗塞巣体積 100mL 以上」³⁹ という基準が知られており、ステントリトリーバーと Merci リトリーバーを比較した SWIFT¹⁴ や TREVO2¹⁵ では、中大脳動脈領域の 1/3 または 100mL を超える体積の梗塞巣を認めた症例は除外された。

EXTEND-IA²² では CTP が、SWIFT PRIME では当初 CTP または MRI PWI を用いた症例選択が必須とされた。ESCAPE²¹ では、CTA を用いた側副血行評価を脳組織の灌流状態の指標として症例選択基準とした。MR CLEAN²⁰ においても、症例選択基準として定められてはいないものの、65%の症例で CTP が施行されていた²²。Multimodal CT/MRI (CTA/CTP/単純CT または CTA 元画像、あるいは MRA/PWI/DWI の組み合わせ) は、ペナンプラと虚血コアの検出、閉塞血管部位の同定が一連の検査で可能となるが、灌流画像の解析用に臨床供用されているソフトウェアは標準化がなされていないことが課題である。また、EXTEND-IA²² および SWIFT PRIME で用いられた解析ソフトウェアである RAPID processing of Perfusion and Diffusion (RAPID) システムも我が国では普及していない。このため、実臨床では灌流画像を用いずに「ペナンプラの存在を推定する」または「広範な梗塞を除外する」必要が生じる。

前方循環系の主幹動脈閉塞例における梗塞巣体積の判定には、客観的半定量手法である ASPECTS、または DWI-ASPECTS や ASPECTS+W を用いるのが簡便である。ESCAPE²¹、SWIFT PRIME では ASPECTS 5 点以下の症例が除外されていたこと、MR CLEAN の層別解析で ASPECTS 4 点以下の例では mRS の有意なシフトを認めなかったことなどを留意し、脳卒中専門医など画像所見の評価能力を有した医師が治療適否を慎重に判断すべきである。

(3) 発症から治療開始、再灌流までの時間

主幹動脈閉塞の存在が明らかな症例に対し、出来るだけ迅速に本療法が実施できれば、臨床的有益性は高くなる。内頸動脈または中大脳動脈閉塞による急性期脳梗塞に対して本療法を施行し、発症 8 時間以内に再開通を得た 7 研究 480 症例の統合解析において、発症から再灌流までの時間 (Onset to Reperfusion Time: ORT) が 30 分増すごとに、早期頭蓋内出血と 90 日後の死亡率がともに 21% ずつ増え、90 日後の転帰良好 (mRS 0-2)、完全自立 (mRS 0-1) が各々 21%、22% ずつ減少した⁴⁰。IMS III でも、rt-PA 静注療法と血管内治療の併用群のうち、TICI grade 2a-3 の再開通が得られた 182 例の副次解析において、ORT が 30 分遅延すると転帰良好例 (3 ヶ月後の mRS 0-2) が 12% 減少することが報告されている⁴¹。IMS III および過去の報告の結果から、発症から 347 分 (5 時間 47 分) 以内に再開通が得られた場合に、血管内治療が rt-PA 静注療法単独よりも転帰を改善させることが推定されている⁴²。

主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞例に対して本療法を含む血管内治療を施行した 193 例を後方視的に検討した Sun らの報告⁴³ では、画像診断から穿刺までの時間 (Picture to Puncture time: P2P) が 10 分遅延すごとに 90 日後の mRS 0-2 到達率は 6% 減少しており、P2P 90 分以内を目標とすることを提唱している。また、発症 9 時間以内に血管内

治療を施行した症例の登録研究である Rapid Reperfusion Registry⁴⁴では、来院から穿刺までの時間（Door to Puncture time: D2P）が 60 分以内の場合と比べ、135 分以上要した例では有意に転帰良好例が減少することが示された。2013 年に欧米の 8 学会から提唱された急性期脳梗塞に対する血管内治療のガイドライン⁴⁵では、来院から画像診断まで 25 分以内、穿刺まで 120 分以内、穿刺から TICI grade 2a-3 の再開通まで 90 分以内を目標として推奨している。

最新の RCT においても、ESCAPE²¹では CT 撮像から穿刺まで 60 分以内、再灌流（ステントリトリーバーの展開）まで 90 分以内が、SWIFT PRIME では画像撮像から治療開始まで 90 分以内が目標時間として設定されており、発症から穿刺までの時間の中央値は、MR CLEAN²⁰で 260 分、ESCAPE²¹で 200 分、EXTEND-IA²²で 210 分、SWIFT PRIME で 184 分と、いずれも短時間であった。

以上より、本療法を施行する施設では、来院から画像撮影、画像撮影から穿刺、穿刺から再開通および発症から再灌流までの全ての時間を短縮するため、診療体制を整備しておくことが極めて重要である。

(4) 再灌流の評価（modified TICI grade）

本療法施行後の脳血管造影における再灌流の評価としては、modified TICI grade を用いることが推奨される⁴⁶。中大脳動脈 M1 閉塞による急性期脳梗塞に対する血管内治療における 90 日後の転帰良好（mRS 0-2）の達成率は、治療終了時の TICI grade 0 では 11%、grade 1 では 17%、grade 2a では 15%、grade 2b では 46%、grade 3 では 62%と報告されている⁴⁷。最新の RCT において本療法施行群での TICI grade 2b-3 の再灌流率は、MR CLEAN で 59%、ESCAPE で 72.4%、EXTEND-IA で 86%、SWIFT PRIME で 88.0%であった。

以上より、本療法を施行する場合には治療終了時に TICI 2b または 3 の再灌流を得ることを目標とすべきである。

(5) 本療法の位置づけ

2014 年から 2015 年にかけて報告された MR CLEAN²⁰、ESCAPE²¹、EXTEND-IA²²、SWIFT PRIME により、発症から 6 時間以内の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対し、rt-PA 静注療法を含む内科治療に本療法を追加することが、患者転帰を改善するという科学的根拠が示された。しかしこれらの結果は、前方循環の主幹動脈（内頸動脈または中大脳動脈 M1 部）閉塞と診断され、画像診断に基づく治療適応判定がなされた症例を対象とし、主にステントリトリーバーを用いた本療法を迅速に行なうことで達成されたものである。後方循環系の主幹動脈閉塞や、発症 6~12 時間以降あるいは発症時間不明の脳梗塞等に関しては、未だ本療法の有効性を確立するまでの知見が集積されていないことに十分留意すべきである。

本療法は、可及的速やかな本療法の開始と再開通の獲得を図ることのできる診療体制を整備の上で、適切に患者選択を行ない、所定の教育を受けた治療者が定められた方法に基づいて施行することにより、内科治療に優る有効性を発揮できる治療である。急性期脳梗塞に対する脳血栓回収機器を用いた血管内治療の有効性と安全性を確認するため、これを行う医師は、市販後調査や各種の臨床研究に、引き続き積極的に協力する責務がある。

文 献

1. Endo K, Koga M, Sakai N, et al. Stroke outcomes of Japanese patients with major cerebral artery occlusion in the post-alteplase, pre-Merci era. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:805-810
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014; 384: 1929-1935
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. 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.* 2013;44:870-947
5. 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 2009
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329
7. rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法指針改定部会. rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法適正治療指針第二版. *脳卒中.* 2012;34:443-480
8. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA.* 1999;282:2003-2011
9. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: The middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke.* 2007;38:2633-2639
10. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005;36:1432-1438
11. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke.* 2008;39:1205-1212

12. Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra system: A mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1409-1413
13. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke.* 2009;40:2761-2768
14. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380:1241-1249
15. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet.* 2012;380:1231-1240
16. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:893-903
17. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904-913
18. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914-923
19. Chimowitz MI. Endovascular treatment for acute ischemic stroke--still unproven. *N Engl J Med.* 2013;368:952-955
20. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11-20
21. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019-30
22. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009-18
23. Frei D, Gerber J, Turk A, et al. The SPEED study: Initial clinical evaluation of the Penumbra novel 054 reperfusion catheter. *J Neurointerv Surg.* 2013;5 Suppl 1:i74-76

24. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2014;6:260-264
25. Castano C, Serena J, Davalos A. Use of the new Solitaire AB device for mechanical thrombectomy when Merci clot retriever has failed to remove the clot. A case report. *Interv Neuroradiol.* 2009;15:209-214
26. Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, et al. North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry: post-marketing revascularization and clinical outcome results. *J Neurointerv Surg.* 2014;6:584-588
27. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, et al. Balloon guide catheter improves revascularization and clinical outcomes with the solitaire device: Analysis of the North American Solitaire Acute Stroke Registry. *Stroke.* 2014;45:141-145
28. Abou-Chebl A, Zaidat OO, Castonguay AC, et al. North American SOLITAIRE Stent-Retriever Acute Stroke Registry: Choice of anesthesia and outcomes. *Stroke.* 2014;45:1396-1401
29. Castonguay AC, Zaidat OO, Novakovic R, et al. Influence of age on clinical and revascularization outcomes in the North American Solitaire Stent-Retriever Acute Stroke Registry. *Stroke.* 2014;45:3631-3636
30. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:2802-2807
31. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2015;10:439-448
32. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke.* 2006;37:1810-1815
33. Shi ZS, Loh Y, Walker G, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions. *Stroke.* 2010; 41:1185-1192

34. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Patzig M, et al. Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *Int J Stroke*. 2012;7:14-18
35. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, et al. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:2699-2705
36. 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, et al. Merci リトリーバーを用いた急性脳動脈再開通療法 -我が国における初期周術期成績-. *JNET*. 2011;5:23-31
37. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025
38. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology*. 2005;235:444-453
39. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, 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;60:508-517
40. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: A collaborative pooled analysis. *Circulation*. 2013;127:1980-1985
41. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: An analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:567-574
42. Vagal AS, Khatri P, Broderick JP, et al. Time to angiographic reperfusion in acute ischemic stroke: Decision analysis. *Stroke*. 2014;45:3625-3630
43. Sun CH, Nogueira RG, Glenn BA, et al. "Picture to puncture": A novel time metric to enhance outcomes in patients transferred for endovascular reperfusion in acute ischemic stroke. *Circulation*. 2013;127:1139-1148
44. Sun CH, Ribo M, Goyal M, et al. Door-to-puncture: A practical metric for capturing and enhancing system processes associated with endovascular stroke care, preliminary results from the rapid reperfusion registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000859
45. Sacks D, Black CM, Cognard C, et al. Multisociety consensus quality improvement guidelines for intraarterial catheter-directed treatment of

acute ischemic stroke, from the American Society of Neuroradiology, Canadian Interventional Radiology Association, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Neurointerventional Surgery, European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy, and Society of Vascular and Interventional Neurology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:E0

46. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. *Stroke.* 2013;44:2650-2663
47. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: Improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke.* 2013;44:2509-2512