

経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第4版
2020年3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
経皮経管的脳血栓回収機器 適正使用指針 第4版

2020年3月

三学会合同指針作成委員会（あいうえお順）

委員長 岩間 亨

日本脳卒中学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科

岩間 亨；岐阜大学 脳神経外科

小笠原 邦昭；岩手医科大学 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 脳神経内科

日本脳神経外科学会

大畑 建治；大阪市立大学 脳神経外科

塩川 芳昭；杏林大学 脳神経外科

野崎 和彦；滋賀医科大学 脳神経外科

日本脳神経血管内治療学会

江面 正幸；国立病院機構仙台医療センター 脳神経外科

山上 宏；国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

協力委員

井上 学；国立循環器病研究センター 脳血管内科/脳卒中集中治療科

早川 幹人；筑波大学 脳神経外科 脳卒中予防・治療学講座

目次

(参照) 初版 (2014年4月) における「はじめに」	3
(参照) 第2版 (2015年4月) における「はじめに～第2版発表によせて」	3
(参照) 第3版 (2018年3月) における「はじめに～第3版発表によせて」	4
はじめに～第4版発表によせて	4
推 奨	5
1. 経皮経管的脳血栓回収機器	8
1.1 使用機器	8
1.2 機器の適応条件	11
2. 治療の適応	12
2.1 経皮的脳血栓回収療法に関するランダム化比較試験	13
2.2 画像診断と神経徴候に基づく適応決定	16
2.3 本療法の有効性が確立していない対象	17
3. 治療の留意点	19
3.1 静注血栓溶解療法との併用	19
3.2 発症から治療開始、再灌流までの時間	20
3.3 治療機器の選択	20
3.4 麻酔法の選択	21
3.5 説明と同意	22
4. 実施環境	22
4.1 実施医療機関	22
4.2 実施医	23
5. 本治療の位置づけ	23
文献	24
利益相反一覧	31

(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に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。

(参照) 第 2 版 (2015 年 4 月) における「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 (上記参照)。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 PRIME²³ 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バーを用いた血管内治療を追加することにより、内科治療単独の場合よりも 90 日後の日常生活自立度を有意に改善させた。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。

(参照) 第3版 (2018年3月) における「はじめに～第3版発表によせて」

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は2014年4月に本指針を公表したが、その後ほどなくして発表されたMR CLEAN²⁰、ESCAPE²¹、EXTEND-IA²²、SWIFT PRIME²³の計4件のランダム化比較試験は、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バーを用いた血管内治療を追加することにより、内科治療単独の場合よりも90日後の日常生活自立度を有意に改善させた。これらの成績発表を受け、三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、2015年4月に第2版として発表した。

その後も発症早期の急性期脳梗塞を対象とする本療法の比較試験の成績が相次いで発表されて知見が蓄積されてきたが、2018年に入り、最終健常確認から6時間以上時間の経過した急性期脳梗塞を対象とする2件のランダム化比較試験の成績が発表された。DAWN trial²⁴は、発症時間不明例を含む、最終健常確認時刻から6～24時間、DEFUSE3 trial²⁵は、最終健常確認時刻から6～16時間のICAまたはMCA M1閉塞による急性期脳梗塞で、神経徴候あるいは灌流低下領域と虚血コア体積のミスマッチを有する例を対象として、血管内治療+内科治療と内科治療単独とを比較したRCTであるが、いずれの研究においても血管内治療の追加が3ヵ月後のmRSスコアを改善させた。これらの研究で用いられた画像解析ソフトウェアは本邦では普及していないが、これらの研究結果は、発症から一定の時間を経過した急性期脳梗塞に対しても選択された症例においては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る。

そのインパクトの大きさに鑑み、三学会は、「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針」を可及的速やかに改訂し、第3版として発表することとした。本療法における膨大な知見が蓄積される中、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。

はじめに～第4版発表によせて

2014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の三学会は本指針を公表した。その後、新たなランダム化比較試験の成績発表、知見の集積を受けて、三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、2015年4月に第2版、2018年3月に第3版として発表した。

その後も本療法に使用する新たなステントリトリーバー、血栓吸引カテーテルの承認と保険償還が始まり、複数の医療機器を組み合わせる試みも本格化し、同時に新たな知見も加わってきた。

2018年12月には「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が公布され、翌2019年12月に施行された。rt-PA 静注療法の実施施設の全国均てん化とともに、本療法が広く適応患者に実施できるように、機械的血栓回収療法を実施することができる脳血管内治療専門医に準ずる経験を有する医師の基準と運用方法が明確化された。

これらを受けて、三学会は「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針」を改訂し、第4版として発表することとした。本療法における膨大な知見が蓄積される中、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

1. 経皮経管的脳血栓回収機器

1.1 治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること【グレードA】。

本指針策定時に薬事承認され使用されている機器は、ステントリトリーバーの Solitaire、Trepo、REVIVE SE、Tron FX および EmboTrap、血栓吸引カテーテルの Sofia、AXS Catalyst、Penumbra、および REACT で、他に Versi Retriever の治験が実施されている。

1.2 個別の医療機器の薬事承認条件に基づいて使用すること。

上記の血栓回収機器は、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、血流の再開を図るために使用することを目的に承認された。Trepo と Solitaire は、2019 年に一定の画像診断基準を満たした症例について発症または最終健常確認から 24 時間以内まで適応が拡大され、前方循環の主幹脳動脈近位部 (内頸動脈 [internal carotid artery: ICA] または中大脳動脈 [middle cerebral artery: MCA] M1 部) 閉塞で、比較的小さな梗塞巣を有する急性期脳梗塞患者に対し、脳血管内の血栓を除去し血流を再開させることにより障害低減を図る目的で使用される。本品による血管内治療は、最終健常確認時刻から 6～24 時間以内に、組織プラスミノゲンアクチベーター (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に開始しなくてはならない、との条件で承認された。

薬事承認の条件は経皮経管的脳血栓回収療法 (以下、本療法) における臨床研究で示される科学的根拠と必ずしも一致しないことがある。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ること。

2. 治療の適応

主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対して本療法が有効であるとの科学的根拠が示されており、以下の適応条件を満たす場合は本療法を行うことが勧められる。

- 1) 発症早期の急性期脳梗塞では、①前方循環系の主幹脳動脈 (ICA または MCA M1 部) 閉塞と診断され、②発症前の modified Rankin scale (mRS) スコアが 0 または 1、③頭部 CT または MRI 拡散強調画像で Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) が 6 点以上、④National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが 6 以上、⑤年齢 18 歳以上のすべてを満たす症例に対して、遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA、アルテプラザーゼ) 静注療法を含む内科治療に追加して、発症 6 時間以内にステントリトリーバーまたは血栓吸引カテーテルを用いた血管内治療 (機械的血栓回収療法) を開始することが勧められる【グレードA】。
- 2) 最終健常確認時刻から 6 時間を超えた ICA または MCA M1 部の急性閉塞が原因と考えられる脳梗塞では、発症前の mRS スコアが 0 または 1 で、NIHSS スコアが 10 以上かつ MRI 拡散強調画像で ASPECTS が 7 点以上である症例に対して、最終健常確認時刻から 16 時間以内に本療法を開始することが強く勧められる【グレードA】。また、頭部 CT 灌流画像または MRI 拡散強調画像における虚血コア体積と、神経症状あるいは灌流画像での灌流遅延領域にミスマッチがあると判断される症例に対し、最終健常確認時刻から 24 時間以内に本療法を開始することが勧められる【グレードB】。
ただし我が国では、Trepo、Solitaire を除く血栓回収機器の添付文書での使用目的は「原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞」であることに留意する。
- 3) ASPECTS が 6 点未満の広範囲虚血例、NIHSS スコアが 6 未満の軽症例、MCA M2 部や BA の急性脳動脈閉塞例、発症前 mRS スコアが 2 以上の脳梗塞例に対して本療法を施行することは、

十分な科学的根拠は示されていないが、症例ごとに適応を慎重に検討し、有効性が安全性を上回ると判断した場合には本療法の施行を考慮しても良い【グレードC1】。

- 4) 本療法の適応決定において、灌流画像の撮影に時間を要さない場合には、虚血コア体積および低灌流領域を迅速に計測可能な自動画像解析ソフトウェアを用いてもよい。【グレードC1】。

3. 治療の留意点

- 3.1 rt-PA 静注療法の適応例に対してはそれを優先すること【グレードA】。

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、適応外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る。日本脳卒中学会の策定した静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針第三版^{26, 27}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 静注療法を省略して本療法を行うことは、本指針策定時点では有効性と安全性が確立していないため、研究目的での実施以外は慎まねばならない。

発症時刻が不明な時でも DWI/FLAIR ミスマッチを有する場合には、発見から 4.5 時間以内に rt-PA 静注療法を行うことを考慮しても良い。ただし、このような症例で主幹動脈閉塞を有する場合に、rt-PA 静注療法を先行して血栓回収療法を行うことの有効性と安全性は明らかではないことに留意する必要がある【グレードC1】。

- 3.2 治療開始および再開通までの時間が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く血管内治療 (機械的血栓回収療法) を行うことが勧められる【グレードA】。また、rt-PA 静注療法を施行した場合も、その効果を確認するためなどの理由で本療法の開始を遅らせてはならない【グレードD】。
- 3.3 本療法における第一選択の治療機器として、ステントリトリーバーと血栓吸引カテーテルは同等の有効性が証明されており、いずれを用いても良い【グレードA】。また、ステントリトリーバーと血栓吸引カテーテルの併用による combined technique を行うことを考慮してもよいが、転帰改善効果の優越性が明らかでは無いこと、手技が複雑になること、コストが高価になることに留意する必要がある【グレードC1】。
- 3.4 本療法は局所麻酔で施行することが原則である。全身麻酔は、医学的に適応を有する場合、あるいは、治療開始を遅延させずに施行可能な診療体制が整備されている場合には、施行を考慮しても良い【グレードC1】。
- 3.5 適応例に対しては、本療法により予想される利益・不利益について、可能な限り患者ないし代諾者に説明し、その同意を得る。

4. 実施環境

- 4.1 実施医療機関は、rt-PA 静注療法が実施可能な環境を有し、本療法を常時実施可能な脳血管撮影装置を備えていること【グレードA】。

rt-PA 静注療法は、頭部 CT または MRI 検査、一般血液検査と凝固学的検査、心電図検査が実施可能で、急性期脳卒中診療担当医師が、患者搬入後可及的速やかに診療を開始でき、脳神経外科的処置が必要な場合、迅速に対応できる体制が整備されている施設で行う。

これに加え、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、急性期脳卒中診療担当医が、患者搬入後可及的速やかに治療を開始できることが必須であり、自施設の現況を把握し常に改善を図ること。

- 4.2 本療法は、脳血管内治療専門医または同専門医に準じる経験を有する脳血栓回収療法実施医が行う必要がある。

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、または同専門医に準じる経験を有する脳血栓回収療法実施医が行う必要がある。脳血栓回収療法実

施医は、日本脳神経血管内治療学会会員かつ4基本領域（脳神経外科、内科、放射線科、救急科）の専門医で、200例の診断脳血管撮影の術者経験、100例の脳血管内治療（術者20例、機械的血栓回収療法15例を含む）の経験を有し、日本脳神経血管内治療学会に登録された医師のことである。

5. 本療法の位置づけ

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参加し、その効果や問題点を明らかにすることに協力するとともに、医療提供体制の整備に努力すること。

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。

また、良好な患者転帰を確保するようそれぞれの役割を果たすとともに、医療提供体制の整備に取り組みねばならない。

推奨文の推奨グレードの分類は、「脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019 対応]」²⁸ で用いられたものを踏襲した。

表1 脳卒中の recommendation grade に関する分類 (2015)

推奨のグレード Grades of recommendations	内容 Type of recommendations
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

1. 経皮経管的脳血栓回収機器

1.1 使用機器

(推奨) 使用機器治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること【グレードA】。

1.1.1 Merci リトリーバー

Merci リトリーバー (現 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。

MERCI trial は、内頸動脈 (internal carotid artery: ICA)、中大脳動脈 (middle cerebral artery: MCA)、椎骨動脈 (vertebral artery: VA)、脳底動脈 (basilar artery: BA) のいずれかの閉塞を有し、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア 8 以上の発症 3~8 時間または 3 時間以内で rt-PA 静注療法が適応外の急性期脳梗塞 141 例を対象とした登録研究である。血流再開通 (Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] グレード 2-3) は 48%、90 日後の転帰良好 (modified Rankin Scale [mRS] スコア 0-2) は 27.7% で、再開通成功例では 46.0% と不成功例の 10.4% に比し有意に多く、症候性頭蓋内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage: SICH) は 7.8% であった¹⁰。その後、rt-PA 静注療法で再開通が得られなかった症例も対象に加えた Multi MERCI trial が行われ¹¹、二つの臨床試験の解析結果をもとに、2010 年 4 月 30 日に我が国で Merci リトリーバーが承認された。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、2497 例が登録された。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 8.4%、機器との関係が否定できないもの 5.2% で、MERCI および Multi MERCI trial のプールデータの 10.2%、3.6% と、明らかな差はなかった^{10, 11}。すべての頭蓋内出血は 23.8% (プールデータで 37.7%)、SICH は 7.6% (同 8.3%)、Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) グレード 2a 以上の再開通率は 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良好であったが、転帰良好 (mRS スコア 0-2) は 22.2% (同 32.4%) と下回っていた。

1.1.2 Penumbra システムおよび Penumbra 吸引カテーテル

Penumbra システム (Penumbra 社) 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) を強力な吸引力を有するポンプに接続して、動脈内血栓を吸引する機構を有している。

米国で行われた Penumbra Pivotal Stroke Trial では、発症から 8 時間以内、NIHSS 8 以上、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、TIMI grade 2-3 の再開通が 81.6%、90 日後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) は 25.0% で得られ、再開通が転帰の改善に関連する傾向がみられた¹³。死亡率は 32.8% であり、11.2% に SICH を認めた。この結果をもとに、2011 年 6 月 9 日に我が国でも Penumbra システムが承認された。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。3053 例が登録され、うち 3049 例が解析対象となった。手技終了時の再開通は TICI グレード 2a-3 が 82.3%、90 日後の死亡率は 17.7%、転帰良好 (mRS スコア 0-2) は 32.6%、頭蓋内出血は 16.9%、SICH は 7.1% であった。

2013 年 6 月より、吸引性能、誘導性能のより向上した MAX シリーズが、さらに 2014 年 10 月から 5MAX ACE が、2017 年 9 月から ACE68 が使用可能となり、現在は吸引カテーテルを血管閉塞部位の血栓に接触させて吸引回収する a direct aspiration first pass technique (ADAPT)²⁹ が主に用いられている。5MAX や 5MAX ACE を用いた 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 グレード 2b-3 の再開通が 78% で得られ、90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) は 40% であり、SICH の発生はなかった³⁰。

大口径化による吸引性能と誘導性の向上を求め製品改良が続けられており、2020 年 1 月からは JET7 が上市され、2019 年にはカテーテル単独使用においても一部保険償還が開始された。

1.1.3 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³¹、ev3/Covidien 社 (現 Medtronic 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、マイクロカテーテルを介して閉塞部位に誘導する。

Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) Trial¹⁴は、Merci リトリーバーを対照群とした RCT で、最終的な再開通率 (TIMI グレード 2-3) は Solitaire 群 88.9% vs Merci 群 67.3%、90 日後の mRS スコア 0-2 または NIHSS スコア 10 以上の改善、または病前 mRS スコアの維持と規定された臨床転帰良好例は 58.2% vs 33.3%、90 日後の死亡率は 17.2% vs 38.2%と、いずれも Solitaire 群で有意に良好であった。この結果に基づき、Solitaire FR は 2012 年 3 月に米国で承認され、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。

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³²では、24 施設から Solitaire FR を用いて本療法を施行された 354 例が登録され、TICI グレード 2a-3 の再開通率は 87.5%、90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) が 42%、死亡例が 30.2%であった。Systematic Evaluation of Patients Treated with Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke (STRATIS) registry³³は、米国における Solitaire または Mindframe Capture LP (我が国では未承認) を第一選択手技とした症例の前向き観察研究である。55 施設から登録された 984 例が解析対象となり、96.9%は Solitaire 使用例であった。再開通率 (TICI グレード 2b-3) は 87.9%、90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) が 56.5%、死亡例は 14.4%であった。

DAWN trial²⁴および DEFUSE3²⁵の成績 (2.1.3 参照) をもって、我が国では 2019 年 11 月に最終健常確認時刻から 24 時間以内の急性期脳梗塞患者への適応の承認を取得した。

1.1.4 Trevo Pro

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などが、Solitaire FR とは異なっている。Solitaire と同様にマイクロカテーテルを介して閉塞部位へ誘導し、展開して血栓を回収する。

Trevo Pro と Merci リトリーバーを比較した Randomized Trial Evaluating Performance of the Trevo Retriever Versus the Merci Retriever in Acute Ischemic Stroke (TREV02) で、TICI グレード 2b 以上の再開通率は Trevo 群 67.8%、Merci 群 43.4%と、Trevo の有効性が示された。90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) は Trevo 群で有意に良好であったが (40.0% vs 21.8%)、死亡率は Trevo 群 34.1%と Merci 群 24.1%に比べ高かった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。さらに 2016 年 3 月から、先端が開いた形状となった 3 世代目の Trevo XP ProVue が用いられている。

米国における Trevo 市販後の登録研究である TREV0 Stent-Retriever Acute Stroke (TRACK) registry³⁴は、23 施設において Trevo が第一選択手技として使用された 634 例が集積された。発症から来院までは中央値 160 分、来院から穿刺までは中央値 118 分、穿刺から再開通までは中央値 67 分であり、再開通率 (TICI グレード 2b-3) は 80.3%、90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) が 47.9%、死亡例が 19.8%であった。

DAWN trial²⁴の成績 (2.1.3 参照) をもって、米国では 2018 年 2 月、わが国では 2019 年 3 月に最終健常確認時刻から 24 時間以内の急性期脳梗塞患者への適応の承認を取得した。また、12 か国の 76 施設において実施された Trevo Retriever Registry では 2008 例 (発症/最終健常確認から 6 時間以降に治療開始された例を約 30%含む) が登録され、再開通率 (mTICI 2b-3) は

92.8%、3ヵ月後の転帰良好例（mRS スコア 0-2）は 55.3%、症候性頭蓋内出血は 1.7%、全死亡率は 13.9%であった³⁵。

現在、デリバリーワイヤーに改良を加えロープロファイルカテーテルでの送達およびより誘導性に優れた Trevo NXT ProVue の開発が進められている。

1.1.5 REVIVE SE

Codman/Johnson&Johnson 社（現 Cerenovas/ Johnson&Johnson 社）が開発したステントリトリーバーで、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。

Reperfuse Ischemic Vessels with Endovascular Recanalization device (RIVER)- Japan study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01895634) は、我が国で 2013 年 6 月から 2014 年 9 月までに行われた REVIVE の治験で、発症 8 時間以内の ICA、MCA M1 または M2、BA、VA の閉塞による急性期脳梗塞 49 例が登録された。TICI 2a 以上の再開通率は 73.5%、90 日後の mRS スコア 0-2 または NIHSS 10 点以上の改善は 66.7% で得られ、sICH の合併率は 6.3% であった³⁶。この結果を元に、我が国では 2016 年 1 月に薬事承認され同 2 月より保険償還された。

1.1.6 Tron FX

Tron FX は、我が国の Biomedical Solutions 社が開発したステントリトリーバーで、ナイチノール製の自己拡張型ステントを、血管壁に接触する表面積を小さくし、より末梢血管への到達性を向上させるために細径化した特徴を有する。径 4.0mm、長さ 20mm と径 2.0mm、長さ 15mm の 2 種類のサイズがあり、マイクロカテーテルを通して標的部位へ誘導し、自己拡張によって展開することにより血栓を捕捉して回収する。

2016 年 10 月から 2017 年 11 月にかけて我が国で臨床治験が行われ、発症 8 時間以内の ICA、MCA M1/M2/M3、ACA A1/A2、VA、BA、PCA P1/P2 の閉塞による急性期脳梗塞 50 例が登録された。TICI 2a 以上の再開通率は 80%、2b 以上は 70% で、90 日後の mRS スコア 0-2 または NIHSS 10 点以上の改善は 66.7% で得られ、sICH の合併率は 2.0% であった。本機器は径 2.0mm の細径サイズを有し、治験では M2/M3 閉塞が 22 例登録され、TICI 2b 以上は 77.3%、mRS スコア 0-2 または NIHSS 10 点以上の改善は 85.7% で得られた。この結果をもって、Tron FX は 2018 年 12 月に薬事承認され、2019 年 2 月に保険償還された。

1.1.7 EmboTrap

Neuravi 社（現 Cerenovas/Johnson&Johnson 社）が開発したステントリトリーバーで、アウターケーージとインナーチャンネルの二層構造を有し、これまでのステントリトリーバーとは異なる動きで血栓を捕捉する。内径 0.021 インチ以上のマイクロカテーテルを介して誘導する。

米国および欧州における臨床試験である Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke with EmboTrap® (ARISE II) で、追加療法を行わず EmboTrap を使用して 3 Pass 以内の対象血管における血流再開通率（mTICI 2b 以上）は 80.2%、mTICI 2c/3 は 64.8%、及び mTICI 3 は 43.6% であった。また、1 Pass での血流再開通率は 51.8% であった。術後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血（sICH）の発生率は 5.2%、90 日後の転帰良好例（mRS スコア 0-2）は 70.6%、死亡率は 9.0% であった³⁷。

この ARISE II の結果をもって、EmboTrap は 2018 年 5 月に米国で承認を取得し、我が国では 2019 年 6 月に薬事承認され、同年 8 月に保険償還された。

1.1.8 Sofia

Sofia（テルモ/MicroVention 社）は我が国で初めて ADAPT での適応が認められた機械的血栓回収療法に用いる血栓吸引カテーテルである。カテーテルシャフトの内部にコイルとブレードのハイブリッド補強体を配置し、さらにカテーテル先端部の柔軟性を高めることで、高い遠位到達性と屈曲血管におけるキック耐性を両立した設計となっている。2019 年 9 月より内腔

0.070inch の SOFIAFLOW Plus (6Fr.) が、また 2019 年 11 月より内腔 0.055inch の SOFIAFLOW (5Fr.) が保険償還されている。

1.1.9 AXS Catalyst、AXS Vecta

Stryker 社が開発した血栓吸引カテーテルで、ナイチノールとステンレススチール製のコイル状ブレードを内包し耐キンク性能と病変部への到達性を両立した設計である内腔 0.060 inch の AXS Catalyst6 が 2019 年 5 月に薬事承認を取得し 10 月に保険償還された。また、ナイチノール製のコイル状ブレードを内包した内腔 0.068inch の AXS Catalyst7 が 2020 年 2 月より使用可能となった。いずれのカテーテルもシャフト先端部にラウンド加工が施され、親水性コーティングにより誘導性に優れた設計となっている。InNeuroCo 社が開発し Stryker 社が海外で販売している血栓吸引カテーテル AXS Vecta は、ナイチノールとステンレススチール製のコイル状ブレードを内包した設計で、内腔 0.071inch の AXS Vecta71 と内腔 0.074inch の AXS Vecta74 の承認申請が本邦でも予定されている。

1.1.10 REACT

React カテーテル (Medtronic 社) は、頭蓋内動脈に誘導可能な血栓吸引カテーテルで、内腔 0.068inch の REACT-68、0.071inch の REACT-71 の 2 種類がある。カテーテルの支持層に形状記憶合金であるナイチノールを用いることで、蛇行血管におけるカテーテルの耐久性と病変部への到達性を両立した設計となっている。本品は、Solitaire との適合性が確認されており、専用のポンプである Riptide アスピレーションシステムまたはシリンジを用いた用手吸引により、血栓を吸引し回収する。我が国では 2020 年 2 月に薬事承認を取得し、同年中の保険償還が見込まれている。

1.1.11 Versi Retriever

Versi Retriever は、NeuroVasc 社が開発したステントリトリーバーで、ナイチノール製の自己拡張型ステントを、関節型に連結し、屈曲部での血管壁に密着性を確保し、通過時の血管への機械的ストレスを軽減するとともに、血栓が末梢血管へ飛散することを防ぐ特徴を有する^{38, 39}。径 3.0 から 5.0mm、長さ 10 から 35mm の 8 種類のサイズがあり、他のステントリトリーバーと同様、マイクロカテーテルを通して標的部位へ誘導し、自己拡張によって展開することにより血栓を捕捉して回収する。2019 年 1 月から我が国で医師主導の臨床治験が行われている。

1.2 機器の適応条件

(推奨) 個別の医療機器の薬事承認条件に基づいて使用すること。

本指針策定時に我が国で薬事承認され、使用されている機器は、ステントリトリーバーの Solitaire、Trevor、Tron FX および EmboTrap、血栓吸引カテーテルの Sofia、AXS Catalyst、Penumbra および REACT である。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、血流の再開を図るために使用する目的に承認された。また、その後の臨床試験^{24, 25}の結果を受けて、2019 年に Trevor リトリーバーと Solitaire は発症から 24 時間以内に治療を開始できるものに適応が拡大された。

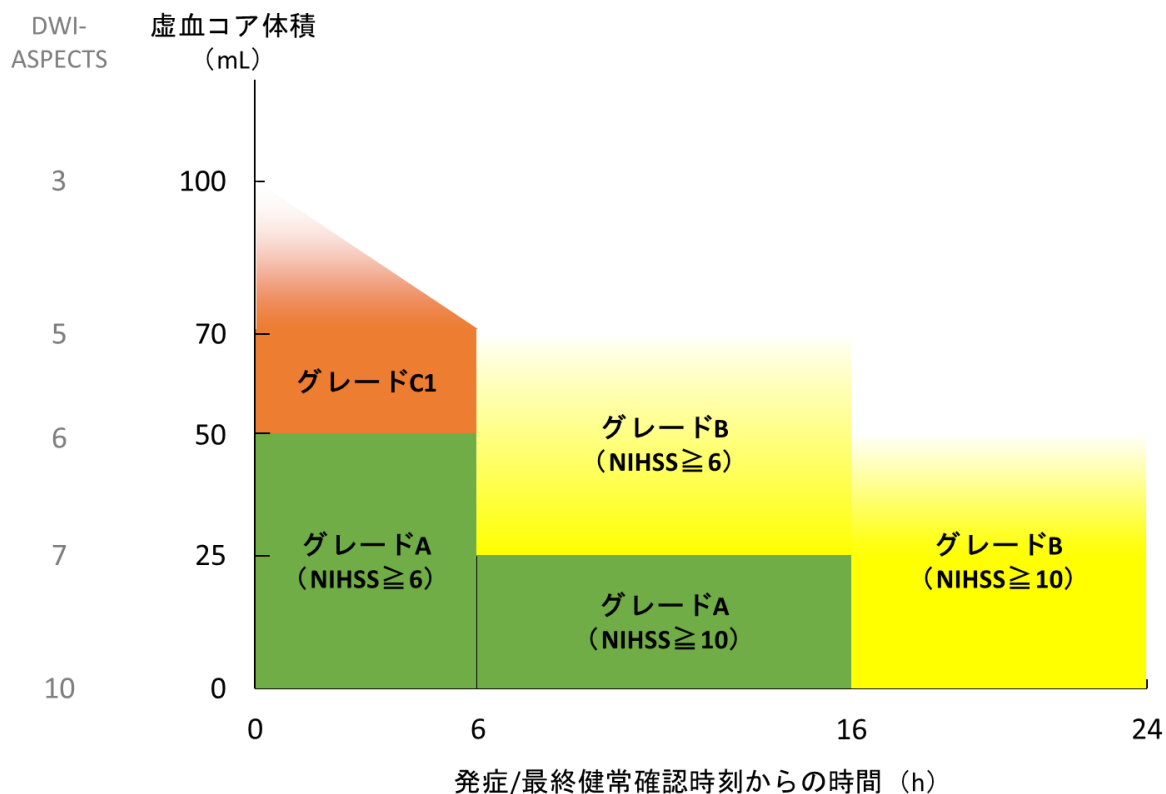
薬事承認の条件は本療法における臨床研究で示される科学的根拠と必ずしも一致しないことがあるため、添付文書の記載範囲外の症例については機器の使用を慎重に検討する必要がある。

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. 治療の適応

(推奨) 主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対して本療法が有効であるとの科学的根拠が示されており、以下の適応条件を満たす場合は本療法を行うことが勧められる(図)。

図 ICA または MCA M1 閉塞例における治療適応の推奨グレード



- 1) 発症早期の急性期脳梗塞では、①前方循環系の主幹脳動脈 (ICA または MCA M1 部) 閉塞と診断され、②発症前の modified Rankin scale (mRS) スコアが 0 または 1、③頭部 CT または MRI 拡散強調画像で Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) が 6 点以上、④National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが 6 以上、⑤年齢 18 歳以上のすべてを満たす症例に対して、遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA、アルテプラゼ) 静注療法を含む内科治療に追加して、発症 6 時間以内にステントリトリーバーまたは血栓吸引カテーテルを用いた血管内治療 (機械的血栓回収療法) を開始することが勧められる【グレード A】。
- 2) 最終健常確認時刻より 6 時間を超えた ICA または MCA M1 部の急性閉塞が原因と考えられる脳梗塞では、発症前の mRS スコアが 0 または 1 で、NIHSS スコアが 10 以上かつ MRI 拡散強調画像で ASPECTS が 7 点以上である症例に対して、発症または最終健常確認時刻から 16 時間以内に本療法を開始することが強く勧められる【グレード A】。また、頭部 CT 灌流画像または MRI 拡散強調画像における虚血コア体積と、神経症状あるいは灌流画像での灌流遅延領域にミスマッチがあると判断される症例に対し、最終健常確認時刻から 24 時間以内に本療法を開始することが勧められる【グレード B】。
ただし我が国では、Trevo、Solitaire を除く血栓回収機器の添付文書での使用目的は「原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞」であることに留意する。

- 3) ASPECTS が 6 点未満の広範囲虚血例、NIHSS スコアが 6 未満の軽症例、MCA M2 部や BA の急性脳動脈閉塞例、発症前 mRS スコアが 2 以上の脳梗塞例に対して発症 6 時間以内に本療法を施行することは、十分な科学的根拠は示されていないが、症例ごとに適応を慎重に検討し、有効性が安全性を上回ると判断した場合には本療法の施行を考慮しても良い【グレード C1】。
- 4) 本療法の適応決定において、灌流画像の撮影に時間を要さない場合には、虚血コア体積および低灌流領域を迅速に計測可能な自動画像解析ソフトウェアを用いても良い【グレード C1】。

2.1 経皮的脳血栓回収療法に関するランダム化比較試験

2.1.1 旧世代の機器を用いた比較試験

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 III¹⁶ 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 222 例と、本療法を含む血管内治療の追加群 656 例とを比較した RCT である。主要評価項目の 90 日後 mRS スコア 0-2 は 38.7%と 40.8%で有意差を認めなかった ($p=0.25$)。SICH は 5.9%と 6.2%で同等であった ($p=0.83$)。この試験は、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。

SYNTHESIS Expansion¹⁷ 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。

MR-RESCUE¹⁸ 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。

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。

2.1.2 発症早期の急性期脳梗塞を対象とする比較試験 (表 2)

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。90 日後 mRS スコアのシフト解析では、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た (調整共通オッズ比 [OR] 1.67, 95%信頼区間 [CI] 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%, OR 2.05, 95%CI 1.39-3.38)。一方、死亡率 (21% vs 22%) や SICH (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。MR CLEAN の 2 年後追跡調査⁴⁰ でも、血管内治療群で内科治療群よりも日常生活自立度は改善しており (調整共通 OR 1.68, 95%CI 1.15-2.45)、生活の質も改善していたが、死亡率は同等であった (26.0% vs 31.0%)。

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 ICA、

MCA 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血管内治療群との RCT である。90 日後 mRS スコアは血管内治療群で有意に良好であり（調整共通 OR 3.1、95%CI 2.0-4.7）、転帰良好例（mRS スコア 0-2）が多く（53.0% vs 29.3%、OR 1.7）、死亡例が少なかった（10% vs 19%、OR 0.5）。また、SICH 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 ICA、MCA (M1, M2) の閉塞が確認され、CT 灌流画像 (CT perfusion: CTP) により虚血ペナンプラ領域を有し ("target mismatch")、虚血コア体積 70mL 未満の症例を対象に、rt-PA 静注療法群と、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。24 時間後の再灌流体積 (Tmax \geq 6 秒の領域の減少) 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 OR 4.7)、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) も有意に多かった (80% vs 37%, p=0.002、調整 OR 6.0)。90 日後 mRS スコア 0-2 の割合は rt-PA 静注療法群 40%、血管内治療群 71%であった (p=0.01、調整 OR 4.2)。SICH の発生率、死亡率は両群間で差は無かった。

Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy as PRIMARY Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME)²³ は、発症 4.5 時間以内に rt-PA 静注療法が施行され、発症 6 時間以内に本療法が開始可能な、頭蓋内 ICA または MCA M1 部閉塞による急性期脳梗塞例を対象とした 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、後に 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。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<0.0001)、mRS スコア 0-2 の割合は血管内治療群で高率 (60% vs 35%、リスク比 1.70、95%CI 1.23-2.33) であった。SICH 発生率と死亡率は両群で差が無かった。

Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT)⁴¹ は、発症 8 時間以内、NIHSS \geq 6、ASPECTS \geq 7 または DWI-ASPECTS \geq 6 の急性期脳梗塞で、CTA または MRA で頭蓋内 ICA、MCA M1 部閉塞が確認された症例を対象として、rt-PA 静注療法を含む内科治療群と、Solitaire FR を用いた血管内治療群を比較した RCT である。90 日後の mRS スコアは内科治療群よりも有意に良好であった (調整 OR 1.7、95%CI 1.05-2.8)。SICH は両群で 1.9%、死亡は 18.4% vs 15.5%であった。

Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) Collaboration は、MR CLEAN、ESCAPE、REVASCAT、SWIFT PRIME、EXTEND-IA の 5 試験の症例データを結合して統合解析を行った⁴²。主要評価項目の 90 日後 mRS スコアは、血管内治療群で有意に良好な方向にシフトし (調整共通 OR 2.49、95%CI 1.76-3.53)、1 例で mRS スコアが 1 以上改善するための number needed to treat (NNT) は 2.6 で、90 日後 mRS スコア 0-2 も血管内治療群で有意に高率であった (46.0% vs 26.5%、調整 OR 2.71、95%CI 2.07-3.55)。90 日後死亡率 (15.3% vs 18.9%、調整 OR 0.73、95%CI 0.41-1.13) および 5 日以内の SICH (4.4% vs 4.3%、調整 OR 1.07、95%CI 0.62-1.84) には有意な差はなかった。rt-PA 静注療法の有無別のサブグループ解析において血管内治療の効果に有意な差は認められず (P interaction=0.43)、ASPECTS \leq 5、NIHSS \leq 10、M2 閉塞では調整共通 OR は有意に至らなかった。一方、80 歳以上 (共通 OR 3.68)、発症 300 分以降の割り付け (共通 OR 1.76) および rt-PA 静注療法の非適応例 (共通 OR 2.43) では、血管内治療の有意な有効性が認められた。80 歳以上の 90 日後死亡率は、血管内治療群で低率であった (28% vs 45%、調整 OR 0.60、95%CI 0.36-0.99)。

THRombectomie des Artères Cerebrales (THRACE)⁴³ は、発症 4 時間以内に rt-PA 静注療法を施行された ICA、MCA M1 または脳底動脈閉塞例を対象として、rt-PA 静注療法単独群と血管内治療追加群を比較した試験である。主要評価項目の 90 日後の mRS スコア 0-2 は血管内治療群で有意に多かった (42% vs 53%、OR 1.55、95%CI 1.05-2.30、P=0.028)。

The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke (THERAPY)⁴⁴ は、発症 4.5 時間

以内に rt-PA 静注療法を施行された ICA または MCA 閉塞例を対象とし、Penumbra システムによる血栓吸引+rt-PA 静注併用療法と rt-PA 静注単独療法を比較した RCT であり、血栓長が 8mm を超えることが選択基準となっていた。90 日後の mRS スコア 0-2 の割合は血管内治療群で高い傾向にあったが ITT 解析では有意差を認めず (38% vs 30%, OR 1.4, 95% CI 0.60-3.3, P=0.44)、副次評価項目である mRS スコアの ordinal per protocol 解析で有意な改善を認めた (OR 2.2, 95% CI 1.0-5.0, P=0.047)。

Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE)⁴⁵ は、発症 4.5 時間以内に rt-PA 静注療法が施行可能で、頭蓋内 ICA、MCA M1 または M2 閉塞例を対象として、rt-PA 静注療法単独群と血管内治療併用群を比較した RCT であり、認可されているデバイスを治療医が選択した。主要評価項目である 90 日後の mRS スコア 0-2 の比率は、ITT 解析では有意差はなく (調整 OR 2.12, 95% CI 0.65-6.94, P=0.20)、per protocol 解析で血管内治療の有効性が示された (調整 OR 4.9, 95% CI 1.2-19.7, P=0.02)。

表2 発症早期の急性期脳梗塞を対象とする比較試験

	症例選択基準			症例数	治療群の再開通率 (%)	90日後mRS 0-2 (%)			mRS shift acOR (95%CI)	死亡率 (%)		SICH (%)	
	治療開始時間 (h)	NIHSS	脳実質画像診断			治療群	対照群	調整OR/RR (95%CI)		治療群	対照群	治療群	対照群
MR CLEAN ²⁰	≤6	≥2	-	500	58.7	32.6	19.1	2.16 (1.39-3.38)	1.67 (1.21-2.3)	21	22	7.7	6.4
ESCAPE ²¹	≤12	≥6	ASPECTS≥6かつ不良でない側副血行	316	72.4	53.0	29.3	1.7 (1.3-2.2)	3.1 (2.0-4.7)	10.4	19.0	3.6	2.7
EXTEND-IA ²²	≤6	-	虚血コア<70mLかつtarget mismatchあり	70	86	71	40	4.2 (1.2-12)	2.1 (1.2-3.8)*	9	20	0	6
SWIFT PRIME ²³	≤6	8-29	虚血コア<50mLかつtarget mismatchあり→ASPECTS≥6	196	88	60	35	1.7 (1.23-2.33)	2.63 (1.57-4.4)	9	12	0	3
REVASCAT ³³	≤8	≥6	ASPECTS≥7/ DWI-ASPECTS≥6	206	65.7	43.7	28.2	2.1 (1.1-4.0)	1.7 (1.05-2.8)	18.4	15.5	1.9	1.9
THERAPY ³⁵	NR	≥8	中大脳動脈領域の1/3以下	108	73	38	30	1.4 (0.6-3.3)	1.76 (0.86-3.6)*	12	24	9.3	9.7
THRACE ³⁶	≤5	10-25	-	414	68.8	53	42	1.55 (1.05-2.30)	1.39 (0.99-1.97)	12	13	2	2
PISTE ³⁷	≤6	-	中大脳動脈領域の1/3以下	65	87	51	40	2.12 (0.65-6.94)	2.59 (0.93-7.24)	21.2	12.5	0	0

再開通率=Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)グレード 2b-3; acOR=adjusted common Odds ratio; NR=not reported; OR=Odds ratio; RR=rate ratio(ESCAPE) or risk ratio (SWIFT PRIME); SICH=symptomatic intracranial hemorrhage; * unadjusted OR

2.1.3 最終健常確認から時間の経過した急性期脳梗塞を対象とする比較試験

DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN) trial²⁴ は、発症時間不明例を含む、最終健常確認時刻から 6~24 時間の ICA または MCA M1 閉塞による急性期脳梗塞で、神経徴候と虚血コア体積のミスマッチ (clinical imaging mismatch: CIM) を有する例を対象として、Trevo (Stryker 社) を用いた血管内治療+内科治療と、内科治療単独とを比較した RCT である。虚血コア体積は DWI または perfusion CT の脳血流画像で RAPID (iSchemaView 社) を用いて計測し、CIM の定義は 80 才以上では NIHSS≥10+虚血コア<21 mL、80 才未満では

NIHSS \geq 10+虚血コア<31mL または NIHSS \geq 20+虚血コア<51mL とされた。当初は 500 例を目標としていたが、206 例を登録した時点で中間解析が行われ、独立安全性評価委員会からの勧告により試験が中止された。血管内治療群に 107 例、内科治療群に 99 例が割り付けられ、主要評価項目である 3 ヶ月後の mRS スコアを重み付けにより点数化した値は血管内治療群で有意に良好であり、mRS スコア 0-2 の割合は 48% vs 13%と著明な差を認めた。SICH (6% vs 3%) や死亡 (19% vs 18%) の発生頻度に有意差は無かった。24 時間後の再開通率は血管内治療群で 77%、内科治療群で 36%であった。最終健常確認時刻から割り付けまでの時間は各群とも平均 13 時間であったが、早いほど血管内治療群での転帰改善の可能性が高かった。

Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE3) trial⁴⁶は、最終健常確認時刻から 6~16 時間の ICA または MCA M1 閉塞による急性期脳梗塞で、RAPID により target mismatch (虚血コア<70mL かつ mismatch ratio >1.8)を有すると判定された症例を対象として、血管内治療+内科治療と、内科治療単独とを比較した RCT である。当初 500 例を登録予定であったが、182 例の登録時点で有意な結果が得られたため中止された。血管内治療群では内科治療群に比べ、90 日後の mRS スコアは有意に良好へシフトし (OR 2.77, P<0.001)、死亡率は低い傾向にあり (14% vs 26%, P=0.05)、SICH の発生に差はなかった (7% vs 4%, P=0.75)。血管内治療群では、76%が TICI 2b 以上の再灌流を得ていた。

2.2 画像診断と神経徴候に基づく適応決定

2.2.1 脳血管評価に基づく適応決定

血管内治療の内科治療に優る有効性を示した RCT 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 (ICA、MCA M1) 閉塞を有すると診断された症例を対象とした RCT である。脳血管評価を必須としなかった IMSIII、SYNTHESIS Expansion 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初期診断画像による非侵襲的脳血管評価は必須である【グレード A】。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得るため、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【グレード A】。

2.2.2 虚血コアと低灌流領域に基づく適応決定

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、虚血範囲の同定・推定に必須となる。単純 CT (non-contrast CT: NCCT) における早期虚血サイン (early ischemic sign)、CTP における脳血流量低下領域、MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) における apparent diffusion coefficient (ADC) 低下領域は、いずれも不可逆的虚血域、いわゆる虚血コアを表すとされる。RAPID では虚血コア体積を CTP での脳血流量が対側比 30%未満、DWI での ADC 値 $620 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ 未満としている。虚血コアが広範な場合には、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 SICH の発現頻度が高まると報告される「MCA 領域の 1/3 以上」^{47, 48}や、「梗塞巣体積 100mL 以上」⁴⁹、「CTP での虚血コア体積 54mL 以上」⁵⁰、「DWI での梗塞巣体積 70mL 以上」⁵¹などの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 SWIFT や TREVO2 では、MCA 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。

近年の RCT において、MR-CLEAN と THRACE を除く試験で画像診断による虚血コアの評価によって患者選択が行われている。ESCAPE では NCCT で ASPECTS \geq 6、EXTEND-IA では CTP で 70mL 未満、SWIFT PRIME では当初 CTP または DWI で 50mL 未満であったが後に NCCT または DWI で ASPECTS \geq 6、REVASCAT では ASPECTS \geq 7 または DWI-ASPECTS \geq 6、THERAPY と PISTE では MCA 領域の 1/3 未満が、選択条件とされた。これらの RCT に共通する虚血コアの評価として、ICA または MCA M1 閉塞例では NCCT または DWI における ASPECTS \geq 6 の場合に発症 6 時間以内に本療法を開始することが強く勧められる【グレード A】。

最終健常確認時刻より時間が経過した症例においては、DAWN および DEFUSE3 の結果から、CTP または DWI で適切な解析ソフトウェアを用いた虚血コア体積の評価が必要とされており、前者では神経症状との mismatch の存在が、後者では灌流低下領域との mismatch の存在が症例選択基準となった。実際に血管内治療群に割付された症例の虚血コア体積の中央値（四分位）は、DAWN で 7.6mL（2-18mL）、DEFUSE3 で 9.4mL（2.3-25.6mL）であったことから、最終健常確認時刻から 6-16 時間の ICA または MCA M1 閉塞例で、NIHSS が 10 以上、虚血コアが 25mL 以下（DWI-ASPECTS 7 点以上に相当）であれば本療法の施行が強く勧められる【グレード A】。さらに DAWN では前述の CIM の基準により 24 時間以内の症例が、DEFUSE3 では NIHSS が 6 以上で灌流画像との mismatch が存在する虚血コア体積 70mL 未満の症例が含まれており、これらの基準に合致すれば本療法の施行が勧められる【グレード B】。ただし、我が国においては、Trepo レトリバーおよび Solitaire を除く血栓回収機器は、添付文書で原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞に対する使用が認められていることに留意する。

RAPID をはじめとする虚血コア体積を迅速に計測可能なソフトウェアを導入することで、本療法の適応を検討することが可能である。虚血コアの評価には、DWI-ASPECTS で 7 点以上、5 点以上、3 点以上が、それぞれ虚血コア体積 $\leq 25\text{mL}$ 、 $\leq 70\text{mL}$ 、 $\leq 100\text{mL}$ に相当すること⁵²⁻⁵⁶が参考となり得る。なお Clinical-ASPECTS mismatch によって DAWN の CIM 基準を近似できることが報告されている⁵⁷。

閉塞血管の再灌流が無い場合に梗塞に至ると考えられる虚血ペナンプラ領域の予測には、灌流画像において循環時間が遅延した領域が用いられる。RAPID では $T_{\text{max}} > 6$ 秒を灌流低下領域と定義しており、SWIFT-PRIME（初期登録症例）、DEFUSE3 では、灌流低下領域と虚血コア体積の比 (mismatch ratio) が 1.8 以上の患者を、EXTEND-IA では 1.2 以上の患者を選択している。また、ESCAPE 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。発症早期の急性期脳梗塞を対象とした RCT では SWIFT PRIME（初期登録症例）と EXTEND-IA が、発症/最終健常確認から時間の経過した症例を対象とした RCT では DEFUSE3 が、患者選択に灌流画像を用いている。撮影に時間を要さないのであれば、迅速な自動解析ソフトウェアによる虚血コア体積と低灌流領域の評価は、治療の有効性と安全性の評価に有用であると考えられ、本療法の適応決定に用いても良い【グレード C1】。

2.3 本療法の有効性が確立していない対象

HERMES の副次解析では、ASPECTS ≤ 5 、NIHSS ≤ 10 、M2 閉塞では調整共通 OR は有意に至らなかった⁴²。また、BA 閉塞例を対象とした RCT では本療法の有効性は現時点で報告されていない。しかしながら、主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞で、広汎な虚血コアを有する例、軽症例、MCA M2 閉塞例、BA 閉塞例における本療法の有効性を示唆する報告がなされている。これらの症例においては、十分な科学的根拠はないが、症例ごとに適応を慎重に検討し、有効性が安全性を上回ると判断した場合には主に発症 6 時間以内において、本療法の施行を考慮しても良い【グレード C1】。

2.3.1 広範な虚血コアを有する例

ICA、MCA M1 または M2 部閉塞による急性期脳梗塞において CTP で虚血コア体積が 50ml 以上かつ eloquent area を含む mismatch 領域が 40mL 以上の患者を対象とし、血栓回収療法施行例と未施行例をマッチさせた case-control study では、本療法により 3 ヶ月後の転帰が改善した（90 日後 mRS スコアのシフト解析、共通 OR 2.56, 95% CI 2.50-8.47, $P=0.04$; mRS スコア 0-2, 23% vs 0%）⁵⁸。HERMES による発症早期の前方循環系の主幹動脈閉塞例を対象とした 7 試験のメタ解析において、ASPECTS 3~5 の症例に対する本療法は sICH を増加させる（15% vs 3%, $p=0.01$ ）ものの、90 日後 mRS 改善の調整共通 OR は 2.00（95%CI 1.16-3.46）と有意な転帰改善効果を示していた⁵⁹。また、7 試験に登録された画像を RAPID で再解析し、虚血コアおよびペナンプラ（ミスマッチ）体積と転帰の関連を検討したところ、虚血コア体積が 100-150mL であっても本療法によって有効な再灌流が得られれば、90 日後の転帰改善効果は内科治療よりも優位であることが示されている⁶⁰。ステントリトリバー導入後の我が国の急性期脳主幹動脈閉塞の多施設前向き観察研究である Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism

(RESCUE) Japan Registry 2 では、ICA/M1 閉塞で ASPECTS \leq 5 であった 504 例において、血管内治療群の転帰は内科治療群に比し有意に良好 (90 日後 mRS \leq 2 : 19.8% vs 4.2%, 調整 OR 2.33, 95%CI 1.10-4.94、90 日後 mRS \leq 3 : 34.9% vs 7.5%, 調整 OR 3.82, 95%CI 2.04-7.18) で、死亡率は低率な傾向 (調整 OR 0.59, 95%CI 0.32-1.08) にあり、sICH の増加は見られなかった (調整 OR 0.50, 95%CI 0.14-1.73) ⁶¹。

2.3.2 軽症例

入院時の NIHSS スコアが 6 未満の主幹動脈閉塞 32 例において、本療法を施行した 22 例では、未施行の 10 例よりも退院時に NIHSS スコアが有意に改善した (-2.5 vs 0; p<0.01) ⁶²。一方、NIHSS スコアが 6 未満の ICA, M1 または M2 閉塞例 251 例 (血管内治療群 113 例、内科治療群 138 例) を北米、欧州、アジアの計 16 施設から集積した観察研究では、多変量調整後の臨床転帰に有意な群間差はなく、無症候性 ICH は血管内治療群で増加していた (調整 OR 11.07, 95%CI 1.31-93.53)。この研究を含む計 4 研究のメタ解析においても臨床転帰、sICH 発症率に有意差は認めなかった ⁶³。

2.3.3 MCA M2 閉塞例

米国の 10 施設での登録研究において、発症 8 時間以内の M2 単枝閉塞 522 例を本療法施行例 (288 例) と内科治療例 (234 例) で比較したところ、本療法施行例では背景因子で調整しても有意に転帰が良好であった (OR 3.2; 95%CI 2-5.2; P<0.001) ⁶⁴。HERMES による 7 試験のメタ解析では、M2 閉塞計 130 例 (血管内治療群 67 例、対照群 64 例) が解析された ⁶⁵。血管内治療群の再開通 (mTICI \geq 2b) 率は 59.2%、3 か月後転帰良好例 (mRS 0-2) は各 58.2%、39.7% (調整 OR 2.39, 95%CI 1.08-5.28)、mRS が改善する調整共通 OR は 1.77 (95%CI 0.94-3.36) と、シフト解析では有意とならなかったが血管内治療群で転帰が良好であった。血栓回収療法の内科治療に優る有効性は近位 M2 (116 例、調整 OR 2.68, 95%CI 1.13-6.37)、優位側 M2 (73 例、調整 OR 4.08, 95%CI 1.08-15.48)、単一 M2 (123 例、調整 OR 2.73, 95%CI 1.19-6.27) 閉塞で有意であった。RESCUE Japan Registry 2 の事後解析 ⁶⁶ では、M2 閉塞 372 例 (血管内治療群 184 例、内科治療群 188 例) において、前者で転帰が有意に良好 (90 日後 mRS 0-2: OR 2.09, 95%CI 1.26-3.47、死亡: OR 0.27, 95%CI 0.08-0.93) なことが示されている。

2.3.4 BA 閉塞例

BA 閉塞例に対して本療法を施行したケースシリーズ 17 報告のメタ解析 ⁶⁷ では、TICI 2b 以上の再開通率は 80%、3 か月後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) は 43%、死亡例は 29%、sICH は 7% であった。EVT for Acute Basilar Artery Occlusion Study (BASILAR) 研究は、発症 24 時間以内の BA 閉塞 829 例を対象とする前向き登録研究で、647 例で血管内治療が、182 例で内科治療が行われた。90 日後の mRS (調整共通 OR 3.08, 95%CI 2.09-4.55) および mRS 0-3 (調整 OR 4.70, 95%CI 2.53-8.75) は、有意に血管内治療群で良好であり、死亡率も低かった (調整 OR 2.93, 95%CI 1.95-4.40) ⁶⁸。The Basilar Artery Occlusion Endovascular Intervention versus Standard Medical Treatment (BEST) ⁶⁹ は、発症 8 時間以内の BA 閉塞を対象に血管内治療と内科治療を比較した RCT である。中国 28 施設が参加し、131 例 (血管内治療群 66 例、内科治療群 65 例、当初の目標である 344 例の 38%) の登録時点で、治療のクロスオーバーが多く (内科治療群の 22% に血管内治療が施行された) 登録が顕著に鈍化したことから新規登録が中止された。主要評価項目である 90 日後 mRS 0-3 (intention-to-treat 解析) は血管内治療群 42%、内科治療群 32% で有意差を認めなかった (調整 OR 1.74, 95%CI 0.81-3.74) が、per-protocol 解析 (調整 OR 2.90, 95%CI 1.20-7.03)、as-treated 解析 (調整 OR 3.02, 95%CI 1.31-7.00) では血管内治療群の転帰が良好であった。sICH は血管内治療群で高率な傾向 (8% vs 0%, p=0.06) であったが、死亡率に差は認めなかった (33% vs 38%, 調整 OR 0.80, 95%CI 0.37-1.64)。

3. 治療の留意点

3.1 静注血栓溶解療法との併用

(推奨) rt-PA 静注療法の適応例に対してはそれを優先すること【グレードA】

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 European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III³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⁷⁰。

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)⁷¹により同様の有効性が示されたことから、2005 年より保険適用となり、2012 年より発症 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 SICH 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三版²⁶を遵守して行うべきである。

HERMES では、血栓回収療法群の 83%、内科治療群の 87%で rt-PA 静注療法が施行されており、rt-PA 静注療法の有無で本療法の有効性や死亡率に差は無かった。本療法施行前の rt-PA 静注療法の有無と治療成績との関係を検討した 13 研究を統合解析した結果、rt-PA 静注療法施行例では未施行例に比して、3 ヶ月後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) が多く (OR 1.27, 95%CI 1.05-1.55, P=0.02)、死亡率が低く (OR 0.71, 95% CI 0.55-0.91, P=0.006)、再開通率が高く (OR 1.46, 95%CI 1.09-1.96, P=0.01)、SICH を増加させなかった (OR 1.11, 95%CI 0.69-1.77, P=0.67)⁷²。我が国で行われた発症 4.5 時間以内の ICA または M1 閉塞例を対象とした SKIP 研究⁷³では、血栓回収療法単独療法は rt-PA 静注療法との併用療法に対して、転帰良好は同等であったが非劣性を証明できなかった。症候性頭蓋内出血は 2 群間で差はなかったが、無症候性を含む全ての頭蓋内出血の発生は、血栓回収療法単独療法では rt-PA 静注療法との併用療法と比べて有意に減少していた (Suzuki K, et al. International Stroke Conference 2020)。

また、Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial using Tenecteplase (EXTEND-IA TNK)⁷⁴は、本療法施行前の静注血栓溶解療法を、テネクテプラーゼ (我が国では未承認) 0.25mg/kg とアルテプラーゼ 0.9mg/kg で比較し、テネクテプラーゼ群で初回血管撮影時の再開通率 (TICI 2b/3) が高く (22% vs 10%、非劣性 P=0.002、優越性 P=0.03)、90 日後の mRS スコアが良好であった (調整共通 OR 1.7, 95%CI 1.0-2.8, P=0.04)。またテネクテプラーゼの容量比較試験として報告された EXTEND-IA TNK part II では、本療法施行前のテネクテプラーゼ 0.4mg/kg 群とテネクテプラーゼ 0.25mg/kg 群の投与後の 50%以上の血管閉塞の再開通率を検討したが、両群には差が見られなかった (19.3% vs 19.3% , aRR 1.03, 95%CI 0.66-1.61, P=0.89)⁷⁵。

以上より、rt-PA 静注療法の適応を有する患者に対して、未承認の rt-PA 薬を使用することや rt-PA 静注療法そのもの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、本指針策定時点では有効性と安全性が確立していないため、研究目的での実施以外は慎まねばならない。

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で DWI の虚血性変化が明瞭でない、いわゆる DWI/FLAIR ミスマッチを有し、起床時に発見あるいは発症時刻不明例を対象として rt-PA 静注療法の有効性をプラセボと比較した Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke (WAKE-UP)⁷⁶では、発見から 4.5 時間以内かつ MRI 撮影から 1 時間以内に治療を開始した場合、rt-PA 静注療法群がプラセボ群に比し 90 日後 mRS 0-1 が多く (53.8% vs 41.8%、調整 OR 1.61, 95%CI 1.09-2.36)、mRS シフト解析では調整共通 OR 1.62 (95%CI 1.17-2.23) と、有意な転帰改善効果が示された。この結果により、静注血栓溶解 (rt-PA) 療法適正治療指針 第三版²⁶では、発症時刻が不明な時でも、DWI/FLAIR ミスマッチを有する症例に発見から 4.5 時間以内に rt-PA 静注療法を行う事を考慮しても良いとされている。ただし、このような症例で

主幹動脈閉塞を有する場合に、rt-PA 静注療法を先行して血栓回収療法を行うことの有効性と安全性は明らかではないことに留意する必要がある【グレードC1】。

3.2 発症から治療開始、再灌流までの時間

(推奨) 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、遅滞なく治療を開始するとともに、最適の方法により可及的速やかに再開通を得ることが必要である【グレードA】。また、rt-PA 静注療法を施行した場合も、その効果を確認するためなどの理由で本療法の開始を遅らせてはならない【グレードD】。

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。HERMES における発症から本療法の治療開始(動脈穿刺)までの時間と転帰に関する副次解析⁷⁷では、90 日後の mRS スコアが内科治療よりも改善する共通オッズ比は、発症 3 時間後で 2.79 (95%CI 1.96-3.98)、6 時間後で 1.98 (1.30-3.00)、8 時間後で 1.57 (0.86-2.88) であり、遅くなるほど本療法の有効性が減少した。また、本療法により有効な再灌流が得られた 390 例では、再灌流が 1 時間遅れると 3 ヶ月後の転帰良好例が 19%減少する (OR 0.81, 95%CI 0.71-0.92) ことが示された。治療関連時間の合理的な目標として、画像診断から動脈穿刺まで 50 分以内、来院から動脈穿刺まで 75 分以内、来院から再灌流まで 110 分以内と提唱している。また、2017 年の Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery⁷⁸ からは、理想的な治療関連時間として、来院から画像検査開始まで 30 分以内、来院から動脈穿刺まで 60 分以内、来院から再灌流まで 90 分以内が提唱されている。

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開始するとともに、最適の方法により少しでも早く再開通を得ることが必要である【グレードA】。速やかに本療法を実施できない場合は、本療法を実施できる最寄りの医療機関に転送することが必要である【グレードB】。また、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。一方で、rt-PA 静注療法を施行した場合も、その効果を確認するためなどの理由で本療法の開始を遅らせてはならない【グレードD】。

3.3 治療機器の選択

(推奨) 本療法における第一選択の治療機器として、ステントリトリーバーと血栓吸引カテーテルは同等の有効性が証明されており、いずれを用いても良い【グレードA】。また、ステントリトリーバーと血栓吸引カテーテルの併用による combined technique を行うことを考慮してもよいが、転帰改善効果の優越性が明らかでは無いこと、手技が複雑になること、コストが高価になることに留意する必要がある【グレードC1】。

本療法の有効性を示した RCT のうち、SWIFT-PRIME、EXTEND-IA、REVASCAT では使用機器が Solitaire FR に、DAWN では Trevo Pro に限定されており、その他の試験でも THERAPY 以外は、ステントリトリーバーの使用が多かった。

The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) study⁷⁹ は、第一選択の治療として、血栓吸引カテーテルを用いた ADAPT とステントリトリーバーを比較した RCT である。発症 6 時間以内の頭蓋内 ICA、MCA M1 または M2 部の閉塞を有する急性期脳梗塞 381 例が、ADAPT 群 192 例とステントリトリーバー群 189 例にランダム化された。主要評価項目の治療終了時における良好な再開通 (TICI grade 2b-3) は、ADAPT 群 85.4%、ステントリトリーバー群 83.1% (OR 1.20 ; 95% CI 0.68-2.10; P = 0.53) と有意差はなく、24 時間後の NIHSS の変化および 90 日後の転帰にも有意差を認めなかったが、優越性は示されなかった。同様に、発症 6 時間以内の遠位 ICA から MCA 分岐部までの閉塞による急性期脳梗塞 270 例を対象

とした ADAPT とステントリトリーバーのランダム化比較 (A Comparison of Direct Aspiration vs. Stent Retriever as a First Approach (COMPASS)) では、TICI 2b 以上の再開通率は ADAPT 群 91.7%、ステントリトリーバー群 89% (P=0.54) と差がなく、90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-2) は 52% vs 49% と同等で非劣性が証明されている⁸⁰。以上のエビデンスより、本療法における第一選択の治療機器として、ステントリトリーバーと血栓吸引カテーテルは同等の有効性が証明されており、いずれを用いても良い【グレード A】。ただし、ステントリトリーバーによる血栓回収療法は ADAPT よりも学習効果が早いことが報告されている⁸¹。

Penumbra Separator 3D trial⁸² は Penumbra 3-D stent retriever (我が国では未承認) と Penumbra カテーテルの併用療法と ADAPT を比較した RCT で、主要転帰項目は mTICI \geq 2a の再開通率は各 87.2%、82.3% で (相違 4.9%、90%CI -3.6%-13.5%)、90 日後 mRS 0-2 は各 45.3%、45.8% と、併用療法の非劣性が示された。また、ステントリトリーバーと吸引カテーテルを組み合わせた combined technique をステントリトリーバー単独療法と比較した ASTER2 試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03290885) では、TICI2c-3 の有効再開通率に差は無かった。種々の combined technique に関する有用性が報告^{83, 84} されており、第一選択として行うことを考慮してもよいが、転帰改善効果の優越性が明らかでは無いこと、手技が複雑になること、コストが高価になることに留意する必要がある【グレード C1】。

3.4 麻酔法の選択

(推奨) 本療法は局所麻酔で施行することが原則である。全身麻酔は、医学的に適応を有する場合、あるいは、治療開始を遅延させずに施行可能な診療体制が整備されている場合には、施行を考慮しても良い【グレード C1】。

HERMES による全身麻酔の影響を検討した 7 試験のメタ解析⁸⁵ では、内科治療群 893 例、全身麻酔群 236 例、非全身麻酔 (鎮静) 群 561 例の比較において、血栓回収療法は全身麻酔下 (調整共通 OR 1.52, 95%CI 1.09-2.11)、非全身麻酔下 (調整共通 OR 2.33, 95%CI 1.75-3.10) とともに内科治療に比し有意に転帰を改善させたが、非全身麻酔例は全身麻酔例に比し有意に転帰が良好であった (調整共通 OR 1.53, 95%CI 1.14-2.04)。

全身麻酔と鎮静を比較した RCT である Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA)⁸⁶ は「血栓回収療法施行例の早期の神経症状改善は鎮静が全身麻酔に優る」という仮説を検証するために行われたが、24 時間後の NIHSS 変化は全身麻酔群-3.2、鎮静群-3.6 で、平均群間差は-0.4 (95%CI -3.4~2.7) と差を認めず、90 日後 mRS 0-2 到達率は全身麻酔群で有意に高率 (37.2% vs 18.2% p=0.01) であった。同様の RCT である Anesthesia During Stroke (AnStroke)⁸⁷ の仮説は「術中の重度血圧低下を回避できれば、麻酔法は神経学的予後に影響を与えない」というものであり、血圧を厳格に管理することで 90 日後 mRS 0-2 到達率は全身麻酔群 42.2%、鎮静群 40.0% と転帰に差を認めなかった。General or Local Anesthesia in Intra Arterial Therapy (GOLIATH)⁸⁸ の仮説は「鎮静下の治療では梗塞巣増大は少ない」であったが、全身麻酔群で mTICI \geq 2b 再開通率は高率 (76.9% vs 60.3%, p=0.04) で、梗塞巣体積の増大は小さい傾向 (中央値 8.2mL vs 鎮静群 19.4mL, p=0.10) にあり、90 日後 mRS は有意に良好 (調整共通 OR 1.91, 95%CI 1.03-3.56) で 90 日後 mRS 0-2 は高率な傾向であった (OR 1.90, 95%CI 0.93-3.90)。この 3 試験の症例データのメタ解析⁸⁹ では、前方循環主幹動脈閉塞で NIHSS \geq 10 の 368 例 (平均 71.5 歳、NIHSS 中央値 17) において、全身麻酔群は有意に TICI \geq 2b 再開通率が高く (72.7% vs 63.2%, 調整 OR 1.84, 95%CI 1.12-3.01)、転帰が良好 (mRS が良好となる調整共通 OR 1.58, 95%CI 1.09-2.29, 90 日後 mRS 0-2 : 49.2% vs 35.1%, 調整 OR 2.16, 95%CI 1.31-3.54) であった。来院-穿刺時間は全身麻酔群で遅延 (75 分 vs 69 分, p=0.04) したが穿刺-再開通時間 (51.5 分 vs 70.5 分, p=0.15)、来院-再開通時間 (150 分 vs 165 分, p=0.86) に遅延はなかった。

HERMES のメタ解析に含まれた 7 試験では、全身麻酔は医学的適応で施行されることが多く選択バイアスが大きいことが、全身麻酔と本療法における転帰不良の関連を有意にした可能性が考慮される。一方、SIESTA, AnStroke, GOLIATH の 3 試験では穿刺までの遅延を最小限にすべく

迅速に全身麻酔を導入し、血圧含め緊密に術中管理を行ったことが、高い再開通率と相まって転帰改善に寄与したと捉えられるが、この3試験はいずれも単施設で行われ、臨床転帰を主要評価項目としたのは1試験のみであった。

以上より、本療法は局所麻酔で施行することが原則であるが、全身麻酔は、医学的に適応を有する場合、あるいは、治療開始を遅延させずに施行可能な診療体制が整備されている場合には、施行を考慮しても良い【グレードC1】。

3.5 説明と同意

(推奨) 適応例に対しては、本療法により予想される利益・不利益について、可能な限り患者ないし代諾者に説明し、その同意を得る。

本治療の合併症として頭蓋内出血を惹起する危険性があるため、適応例に対しては、本療法により予想される利益・不利益について患者ないし代諾者に説明し、その同意を得て治療を行うことが望ましい。しかしながら、実臨床では患者が説明に対し判断能力を欠き、かつ代諾者が不在な事態が生じ得る。医療行為は、その違法性阻却事由として、医学的適応性、医術的正当性、患者本人の同意が挙げられるが、緊急時に限り医学的適応性および医術的正当性が満たされれば同意がなくとも医療行為は可能(適法)とされる(推定的同意)⁹⁰⁻⁹²。

本治療は、発症から治療開始までの時間が、機能的転帰改善に強く影響するため、説明に十分な時間的余裕を確保することは難しい。また患者本人はしばしば説明を理解できず、あるいは同意を判断できない状態であるが、その際に限られた時間内に代諾者をみつけられないことも少なくない。

前述の「推奨される治療適応」に則った本療法の施行は医学的適応性と医術的正当性を満たすことから、ICAまたはMCA M1閉塞による急性期脳梗塞では、患者が判断能力を欠きかつ代諾者が不在の際に同意未取得で本療法を施行することを妥当という意見もあり⁷⁸、代諾者が不在の場合に備えて、各施設における最近の治療成績に基づいた本治療法の可否に関する方針を予め確定しておく。その上で代諾者不在時には治療担当医単独の判断を避けて合理的な決定を行うため、診療チームによる合議のうえで「当該症例において本治療を行うことが、行わない場合よりも患者利益の観点から明らかに勝っている」と判断された場合に限り、治療し得る。この場合も、治療開始後なるべく速やかに代諾者と連絡を取り、治療適応と判断した根拠を説明するように努める。以上の推奨は、わが国の「重症脳卒中における生命倫理に関する研究」研究班がアルテプラゼ静注療法の慎重投与例に対して提示した方針⁹³に倣って作成し、本指針作成委員全員の同意を得て、提示するものである。「推奨される治療適応」に合致しない症例に関しては、各医療機関の倫理委員会に諮る等、事前に対応を十分に検討すべきである。

4. 実施環境

4.1 実施医療機関

(推奨) 実施医療機関は、rt-PA静注療法が実施可能な環境を有し、本療法を常時実施可能な脳血管撮影装置を備えていること【グレードA】。

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おり、急性期に脳卒中診療担当医が、患者搬入後可及的速やかに治療を開始できることが必須であり、再灌流までの時間を短縮する努力を常に怠らず、自施設の現状を把握するとともにそれを公表することが望ましい。

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、頭部CTまたはMRI検査、一般血液検査と凝固学的検査、心電図検査が実施可能で、急性期脳卒中診療担当医師が、患者搬入後可及的速やかに診療を開始でき、脳神経外科的処置が必要な場合迅速に対応できる体制が整備されている施設で行うことが求められている。

4.2 実施医

(推奨) 本療法は、脳血管内治療専門医または同専門医に準じる経験を有する脳血栓回収療法実施医が行う必要がある。

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、各治療機器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、または同専門医に準じる経験を有する医師である。脳血管内治療専門医に準じる経験とは、同専門医試験の受験資格に概ね相当するもので、以下の要件を満たす医師であり、日本脳神経血管内治療学会に登録することにより脳血栓回収療法実施医とする。

- 日本脳神経血管内治療学会の会員
- 4 基本領域（脳神経外科、内科、放射線科、救急科）の専門医
- 診断脳血管撮影を術者として 200 件以上経験
- 100 例の脳血管内治療に従事（術者 20 例、機械的血栓回収療法 15 例を含む）
- 5 年に 1 回の日本脳神経血管内治療学会生涯教育講習の受講と更新

本基準の策定と運用をもって、第 3 版で設けられた「最寄りの血管内再開通療法実施医療機関への救急自動車による搬送に 1 時間以上を要する医療機関」における特例条項は廃止する。

5. 本治療の位置づけ

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。さらに、最終健常確認時刻より時間が経過した主幹動脈閉塞による脳梗塞に対しても、16 時間ないし 24 時間以内に本療法を施行することで機能的転帰を改善することが示された。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。患者によっては、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、我が国では血栓回収機器の薬事承認の条件は Trevo および Solitaire を除くと原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞であることに十分留意すべきである。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。

また、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、適切な患者選択と、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行うことにより、内科治療に優る有効性を発揮できる治療である。急性虚血性脳卒中医療に関わる者すべてが、良好な患者転帰を確保するようそれぞれの役割を果たすとともに、医療提供体制の整備に取り組まねばならない。

謝辞：本指針の改訂作業にあたっては、石井 暁先生（京都大学脳神経外科）、今村博敏先生、坂井信幸先生（神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科）、松丸祐司先生（筑波大学脳神経外科・脳卒中予防治療学）、吉村紳一先生（兵庫医科大学脳神経外科）の 5 人から医学専門家としての意見をいただいた。

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. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指針改定部会. t-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正治療指針第二版（2016年9月一部改訂）. *脳卒中.* 2017 39:43-86
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: 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;372:1019-1030
22. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018
23. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295
24. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21
25. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-718
26. 日本脳卒中学会、脳卒中医療向上・社会保険委員会、静注血栓溶解療法指針改訂部会。静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針 第三版（2019年3月）。*脳卒中*。2019;41:205-246
27. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, et al. Guidelines for intravenous thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator), the third edition, march 2019: A guideline from the Japan Stroke Society. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59:449-491

28. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編集. 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019 対応]. 2019
29. Turk AS, Spiotta A, Frei D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2014;6:231-237
30. 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
31. 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
32. 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
33. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, et al. Systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke: Primary results of the STRATIS registry. *Stroke.* 2017;48:2760-2768
34. Zaidat OO, Castonguay AC, Nogueira RG, et al. Trevo stent-retriever mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to large vessel occlusion registry. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:516-524.
35. Binning MJ, Bartolini B, Baxter B, et al. Trevo 2000: Results of a large real-world registry for stent retriever for acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010867
36. Sakai N OS, Matsumoto Y, et al. Efficacy and safety of REVIVE SE thrombectomy device for acute ischemic stroke: RIVER Japan (Reperfuse Ischemic Vessels with Endovascular Recanalization device in Japan). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018; 58:164-172
37. Zaidat OO, Bozorgchami H, Ribo M, et al. Primary results of the multicenter ARISE II study (Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke with Embotrap). *Stroke.* 2018;49:1107-1115
38. Kaneko N, Komuro Y, Yokota H, et al. Stent retrievers with segmented design improve the efficacy of thrombectomy in tortuous vessels. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:119-122
39. Sakai N, Imamura H, Adachi H, et al. First-in-man experience of the Versi retriever in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:296-299
40. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, et al. Two-year outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2017;376:1341-1349

41. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2296-2306
42. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723-1731
43. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1138-1147
44. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke.* 2016;47:2331-2338
45. Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: The pragmatic ischaemic stroke thrombectomy evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:38-44
46. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018;378:708-718
47. 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
48. 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
49. 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
50. Inoue M, Mlynash M, Straka M, et al. Patients with the malignant profile within 3 hours of symptom onset have very poor outcomes after intravenous tissue-type plasminogen activator therapy. *Stroke.* 2012;43:2494-2496
51. Sanak D, Nosal V, Horak D, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology.* 2006;48:632-639
52. Haussen DC, Dehkharghani S, Rangaraju S, et al. Automated CT perfusion ischemic core volume and noncontrast CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score): Correlation and clinical outcome prediction in large vessel stroke. *Stroke.* 2016;47:2318-2322

53. Demeestere J, Garcia-Esperon C, Garcia-Bermejo P, et al. Evaluation of hyperacute infarct volume using aspects and brain CT perfusion core volume. *Neurology*. 2017;88:2248-2253
54. de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, et al. Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke*. 2013;44:3565-3567
55. Terasawa Y, Kimura K, Iguchi Y, et al. Could clinical diffusion-mismatch determined using DWI ASPECTS predict neurological improvement after thrombolysis before 3 h after acute stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:864-868
56. Yoshimoto T, Inoue M, Yamagami H, et al. Use of DWI-ASPECTS and ischemic core volume to determine the malignant profile in acute stroke. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e012558
57. Bouslama M, Bowen MT, Haussen DC, et al. Selection paradigms for large vessel occlusion acute ischemic stroke endovascular therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44:277-284
58. Rebello LC, Bouslama M, Haussen DC, et al. Stroke etiology and collaterals: Atheroembolic strokes have greater collateral recruitment than cardioembolic strokes. *Eur J Neurol*. 2017;24:762-767
59. Roman LS, Menon BK, Blasco J, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17:895-904
60. Campbell BCV, Majoie C, Albers GW, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2019;18:46-55
61. Kakita H, Yoshimura S, Uchida K, et al. Impact of endovascular therapy in patients with large ischemic core: Subanalysis of Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism Japan Registry 2. *Stroke*. 2019;50:901-908
62. Haussen DC, Lima FO, Bouslama M, et al. Thrombectomy versus medical management for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: An analysis from STOPStroke and GESTOR cohorts. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:325-329.
63. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, et al. Medical management vs mechanical thrombectomy for mild strokes: An International Multicenter Study and systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;77:16-24
64. Sarraj A, Sangha N, Hussain MS, et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke with occlusion of the middle cerebral artery M2 segment. *JAMA Neurol*. 2016;73:1291-1296

65. Menon BK, Hill MD, Davalos A, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: Meta-analysis of data from the HERMES collaboration. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:1065-1069
66. Miura M, Yoshimura S, Sakai N, et al. Endovascular therapy for middle cerebral artery M2 segment occlusion: Subanalyses of RESCUE-Japan Registry 2. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:964-969
67. Phan K, Phan S, Huo YR, et al. Outcomes of endovascular treatment of basilar artery occlusion in the stent retriever era: A systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2016;8:1107-1115
68. Writing Group for the BG, Zi W, Qiu Z, et al. Assessment of endovascular treatment for acute basilar artery occlusion via a nationwide prospective registry. *JAMA Neurol.* 2020 Feb 20 [Online ahead of print]
69. Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:115-122
70. 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
71. 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
72. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: A meta-analysis. *Stroke.* 2017;48:2450-2456
73. Suzuki K, Kimura K, Takeuchi M, et al. The randomized study of endovascular therapy with versus without intravenous tissue plasminogen activator in acute stroke with ICA and M1 occlusion (SKIP study). *Int J Stroke.* 2019;14:752-755
74. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2018;378:1573-1582
75. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: The EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2020 Feb 20 [Online ahead of print]
76. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med.* 2018;379:611-622

77. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279-1288
78. McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, et al. Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): Report of the standards and guidelines committee of the Society of Neurointerventional Surgery. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:316-323
79. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:443-452
80. Turk AS, 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): A multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:998-1008
81. Nishi H, Ishii A, Nakahara I, et al. Different learning curves between stent retrieval and a direct aspiration first-pass technique for acute ischemic stroke. *J Neurosurg*. 2018;129:1456-1463
82. Nogueira RG, Frei D, Kirmani JF, et al. Safety and efficacy of a 3-dimensional stent retriever with aspiration-based thrombectomy vs aspiration-based thrombectomy alone in acute ischemic stroke intervention: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:304-311
83. McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, et al. Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): A technique which improves outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:1154-1159
84. Tomasello A, Ribo M, Gramegna LL, et al. Procedural approaches and angiographic signs predicting first-pass recanalization in patients treated with mechanical thrombectomy for acute ischaemic stroke. *Interv Neuroradiol*. 2019;25:491-496
85. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17:47-53
86. Schonenberg S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1986-1996

87. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: The Anstroke trial (Anesthesia during stroke). *Stroke*. 2017;48:1601-1607
88. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:470-477
89. Schonberger S, Henden PL, Simonsen CZ, et al. Association of general anesthesia vs procedural sedation with functional outcome among patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;322:1283-1293
90. 増成直美. 患者・家族の同意が確認できない場合の医療行為. . *日本医事新報*. 2016;4756:66
91. 錢偉栄. 成年後見人の医療同意権. *高岡法学*. 2011;29:39-74
92. 日本医師会訳. 患者の権利に関するw m a リスボン宣言.
<http://www.med.or.jp/wma/lisbon.html>. 2005
93. 宮本享、位田隆一、峰松一夫、ら. 循環器病研究委託費 20 指 2 ・循環器病研究開発費 22-4-1 分担研究「重症脳卒中における生命倫理に関する研究」からの答申書. 2012

利益相反一覧

対象期間 過去3年間(2017-2019年)

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
飯原 弘二	/	/	/	A	/	/	A	/	/	/	/	/
岩間 亨	/	/	/	A	/	A	A	/	/	/	/	/
大畑 建治	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
小笠原 邦昭	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
塩川 芳昭	/	/	/	/	/	A	A	/	/	/	/	/
豊田 一則	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/
野崎 和彦	/	/	/	A	/	/	A	/	/	/	/	/
長谷川 泰弘	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/
江面 正幸	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
山上 宏	/	/	/	B	/	A	/	/	/	/	/	/
井上 学	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
早川 幹人	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職申告基準:

単一の企業・団体からの年間報酬額

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上

② 株の保有

申告基準:単一の企業についての1年間の株による利益(配当、売却益の総和)

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有

③ 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料

申告基準:1件あたりの年間の特許権使用料

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上

④ 企業や営利を目的とした団体から、会議の出席(発表、助言など)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料など)

申告基準:単一の企業・団体からの年間の日当(講演料など)

A:50万円以上、B:100万円以上、C:200万円以上株の保有

申告基準:単一の企業についての1年間の株による利益(配当、売却益の総和)

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有

⑤ 企業や営利を目的とした団体が原稿やパンフレット執筆に対して支払った原稿料

申告基準:単一の企業・団体からの年間の原稿料

A:50万円以上、B:100万円以上、C:200万円以上

⑥ 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費

申告基準:単一の企業・団体から、医学系研究(①共同研究、①受託研究、③治験、④その他)に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実施に割り当てられた総額

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上

⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学寄付金(奨励寄付金)

申告基準:単一の企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る奨学寄付金(奨励寄付金)で実際に割り当てられた総額

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上

⑧ 企業や営利を目的とした団体からの寄付による大学の寄付講座の代表者である場合

申告基準:実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた総額が一企業当たり年間100万円以上 A:あり、B:なし

⑨ その他の報酬(研究とは直接関係しない旅行、贈答品など)

申告基準:単一の企業・団体からの年間の報酬額

A:5万円以上、B:20万円以上、C:50万円以上

申告者の配偶者・一親等以内の親族、あるいは収入・財産を共有する者

⑩ 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職

申告基準:単一の企業・団体からの年間の報酬額

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上

⑪ 株の保有

申告基準:単一の企業についての1年間の株による利益(配当、売却益の総和)

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有

⑫ 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料

申告基準:1件あたりの年間の特許権使用料

A:100万円以上、B:500万円以上、C:1000万円以上