

経皮経管の脳血栓回収用機器
適正使用指針 第5版

2023年8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用機器 適正使用指針 第5版
2023年8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

板橋 亮：岩手医科大学 脳神経内科
岩間 亨：岐阜市民病院 事業管理者
豊田一則：国立循環器病研究センター 脳血管内科
山上 宏：国立病院機構大阪医療センター 脳神経内科

日本脳神経外科学会

片岡大治：国立循環器病研究センター 脳神経外科
高橋 淳：近畿大学 脳神経外科

日本脳神経血管内治療学会

早川幹人：筑波大学 脳卒中科
吉村紳一：兵庫医科大学 脳神経外科

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
坂井信幸：神戸市立医療センター中央市民病院 脳血管治療研究部
藤堂謙一：大阪大学 神経内科・脳卒中科

目 次

(参照) 初版 (2014 年 4 月) における「はじめに」	4
(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」	4
(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」	5
(参照) 第 4 版 (2020 年 3 月) における「はじめに～第 4 版発表によせて」	5
はじめに～第 5 版発表によせて	5
推 奨	7
1. 経皮経管的脳血栓回収用機器	9
1.1 使用機器	9
1.2 機器の適応条件	14
2. 治療の適応	14
2.1 発症早期の内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞	14
2.2 時間が経過した内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞	17
2.3 広範囲虚血病変を有する内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞	18
2.4 脳底動脈閉塞による脳梗塞	19
2.5 軽症例, 中血管閉塞例, 発症前に障害を有する脳梗塞	21
2.6 動脈硬化性の主幹動脈閉塞による脳梗塞	22
2.7 画像診断に基づく適応決定	23
3. 治療の留意点	24
3.1 静注血栓溶解療法との併用	24
3.2 発症から治療開始, 再灌流までの時間	26
3.3 治療機器の選択	27
3.4 麻酔法の選択	27
3.5 説明と同意	28
4. 実施環境	29
4.1 実施医療機関	29
4.2 実施医	29
5. 本治療の位置づけ	30

(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⁾で推奨度 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用機器 (以下、ステントリトリバー) 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用機器の実施基準」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」を改訂し、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、その後ほとん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」を改訂し、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、DEFUSE 3 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カ月後の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、我が国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。

〔参照〕第4版（2020年3月）における「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」を改訂し、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、機械的脳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。

はじめに～第5版発表によせて

「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」の施行を受けて、2020年3月に本指針の第4版を発表してから3年余りが経過した。ちょうど国内でCOVID-19の流行した時期と一致するが、この間にも新たな機器の開発・承認、既承認機器の改良とともに、新たな知見の蓄積がなされてきた。

大梗塞（large ischemic core）に対する機械的脳血栓回収療法の有効性が複数のRCTで確認され、後方循環、末梢動脈などに対する急性再開通療法に関係する新たな知見が蓄積されてきている。機器に関して、ステントリトリバーではEnvi-SRが新たに承認され、既承認品も改良機器が承認されている。加えて、血栓吸引カテーテルも新たな機器の承認とともに既承認品の改良が続いている。

日本脳卒中学会が行った臨床研究を基に，大血管閉塞（LVO）を予測する指標の標準化が総務省消防庁に採択された．今後，大血管閉塞症例の機械的脳血栓回収療法実施可能施設への直接搬入が増加することが予想される．本療法の実施者は，これまでも増して本指針の内容を十分に理解し，適切な症例選択と手技によって本療法を行うことに努めていただきたい．

推 奨

1. 経皮経管的脳血栓回収用機器

- 1.1 治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること【推奨度 A エビデンスレベル中】。

本指針策定時に薬事承認され、上市されている機器は、ステントリトリバーの Solitaire, Trevo, Tron FX, EmboTrap, Envi-SR, 血栓吸引カテーテルの Penumbra, Sofia, AXS Catalyst, AXS Vecta, REACT, EmboVac, Salva, Esperance である。Merci リトリバー, REVIVE SE が承認され、上市されていたが、現在は供給されていない。

- 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【推奨度 A エビデンスレベル中】。

上記の血栓回収用機器は、原則として発症 8 時間以内の急性期脳梗塞において、遺伝子組み換え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、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、血流の再開を図るために使用することを目的に承認された。Trevo リトリバーと 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、血流を再開通させることにより障害低減を図る目的で使用する。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、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。Envi-SR も Trevo および Solitaire と同様の適応で 2023 年に承認された。

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

- 2.1 発症早期の脳梗塞では、① ICA または MCA M1 部の急性閉塞、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、④ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 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、rt-PA 静注療法を含む内科治療に追加して、発症 6 時間以内に可及的速やかにステントリトリバーや血栓吸引カテーテルを用いた本療法を開始することが勧められる【推奨度 A エビデンスレベル高】。
- 2.2 最終健常確認時刻から 6 時間を超えた ICA または MCA M1 部の急性閉塞による脳梗塞では、NIHSS が 10 以上かつ虚血コアが 25 ml 以下 (MRI 拡散強調画像での ASPECTS が 7 点以上に相当) の場合に、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勧められる【推奨度 A エビデンスレベル中】。また、16～24 時間以内に本療法を開始することは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル中】。
- 2.3 ICA または MCA M1 部の急性閉塞が原因で、頭部 CT または MRI 拡散強調画像で ASPECTS が 3～5 点の広範囲虚血領域を有し、発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内の脳梗塞では、本療法を行うことは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル高】。
- 2.4 脳底動脈 (basilar artery: BA) の急性閉塞による脳梗塞では、①発症前の mRS スコアが 0～2、② NIHSS が 10 以上、③ Posterior circulation-ASPECTS (pc-ASPECTS) が 6 点以上の場合に、発症または最終健常確認から 24 時間以内に本療法を開始することは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル中】。
- 2.5 脳動脈の急性閉塞による脳梗塞では、NIHSS が 6 未満の軽症例、MCA M2 部などの中血管閉塞例、発症前 mRS スコアが 2 以上の症例に対して、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よい【推奨度 C エビデンスレベル低】。
- 2.6 頭蓋内脳動脈または頸部頸動脈の急性閉塞や高度狭窄による脳梗塞急性期では、経動脈的血管形成術やステント留置術を行うことは有効性が確立していない【推奨度 C エビデンスレベル低】。
- 2.7 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

に計測可能な薬事承認された自動画像解析ソフトウェアを活用することは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル中】。

3. 治療の留意点

- 3.1 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, rt-PA 静注療法の適応がある急性期脳梗塞患者に対しては, これを実施することが強く勧められる【推奨度 A エビデンスレベル高】。ただし, 本療法を迅速に行える施設においては, 発症から 4.5 時間以内の ICA, MCA M1 部の急性閉塞による脳梗塞患者に対して, 非劣性が証明されていないことを留意した上で, 十分な説明と同意の下に rt-PA 静注療法を行わずに本療法を開始することを考慮してもよい【推奨度 C エビデンスレベル中】。
- 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, 少しでも早く本療法を行うことが勧められる。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【推奨度 A エビデンスレベル高】。
- 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, いずれを用いてもよい【推奨度 A エビデンスレベル高】。また, ステントリトリ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ないこと, 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【推奨度 C エビデンスレベル中】。
- 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, 施行を考慮してもよい【推奨度 C エビデンスレベル中】。
- 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【推奨度 A エビデンスレベル低】。

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【推奨度 A エビデンスレベル低】。

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, 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それに準じる経験を有する脳血栓回収療法実施医が行うこと【推奨度 A エビデンスレベル低】。

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まねばならない。

推奨文の推奨度およびエビデンスレベルの分類は、「脳卒中治療ガイドライン 2021」^[28] で用いられたものを踏襲した。

表 1 推奨度に関する脳卒中ガイドライン委員会の分類 (2021)

推奨度	定義	内容
A	強い推奨	行うよう勧められる 行うべきである
B	中等度の推奨	行うことは妥当である
C	弱い推奨	考慮してもよい 有効性が確立していない
D	利益がない	勧められない 有効ではない
E	有害	行わないよう勧められる 行うべきではない

表 2 推奨文のエビデンスレベルに関する脳卒中ガイドライン委員会の分類 (2021)

エビデンスレベル	定義
高	良質な複数 RCT による一貫したエビデンス、もしくは観察研究などによる圧倒的なエビデンスがある。今後の研究により評価が変わることはまずない。
中	重要な limitation のある（結果に一貫性がない、方法論に欠陥、非直接的である、不精確である）複数 RCT によるエビデンス、もしくは観察研究などによる非常に強いエビデンスがある。もしさらなる研究が実施された場合、評価が変わる可能性が高い。
低	観察研究、体系化されていない臨床経験、もしくは重大な欠陥をもつ複数 RCT によるエビデンス。あらゆる効果の推定値は不確実である。

1. 経皮経管的脳血栓回収用機器

1.1 使用機器

(推奨)

治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること【推奨度 A エビデンスレベル中】。

1.1.1 ステントリトリバー

1.1.1.1 Merci リトリバー

Merci リトリバー（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⁾、2 つの臨床試験の解析結果を基に、2010 年 4 月 30 日

に我が国で Merci リトリバーが承認された。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、2,497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。

その後、ステントリトリバーの開発により再開通率と安全性の向上が得られ、Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) Trial¹⁴⁾、Randomized Trial Evaluating Performance of the Trevo Retriever Versus the Merci Retriever in Acute Ischemic Stroke (TREVO 2)¹⁵⁾の結果を基に Solitaire, Trevo が承認されることにより、Merci リトリバーは市場から姿を消した。

1.1.1.2 Solitaire

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²⁹⁾、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。

SWIFT Trial¹⁴⁾ は、Merci リトリ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 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³⁰⁾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。我が国における使用成績調査 (Good Post-marketing Study Practice [GPSP] 対応) には 261例が登録され、TICI 2b以上の再開通は 84.0%、90日後の転帰良好 (mRS スコア0-2) は 50.0%、術後24時間以内の SICH は 4.0%、全死亡率は 14.8%で、2018 年 8 月に再審査が完了した。

DAWN trial²⁴⁾ および DEFUSE 3²⁵⁾の成績 (2.2 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。

本指針策定時は、内腔 0.021 inch 160 cm 長のマイクロカテーテルに対応する第4世代の Solitaire X が 2020 年 5 月に上市されている。径/長 (mm) は 3/20, 3/40, 4/20, 4/40, 6/40 で、遠位端と近位端に加え、中間にもマーカーが配置され、視認性が向上している。

1.1.1.3 Trevo

Concentric 社 (現 Stryker 社) が開発したステントリトリバーで、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 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 リトリバーを比較した TREVO 2 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 TREVO 2 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 が導入された。

米国における Trevo 市販後の登録研究である TREVO Stent-Retriever Acute Stroke (TRACK) registry³¹⁾ 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。我が国における使用成績調査 (GPSP 対応) には 2014 年 8 月から 2016 年 1 月に 39 施設から 248 例が登録され、TICI 2b 以上の再開通は 84.2%、90 日後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) は 50.0%、術後 24 時間以内の SICH は 5.6%、全死亡率は 12.5% で、2018 年 5 月に再審査が完了した。

DAWN trial²⁴⁾ の成績 (2.2 参照) をもって、米国では 2018 年 2 月、我が国では 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。

本指針策定時は、誘導性の向上を目的としてデリバリーワイヤーに改良を加え、内腔 0.021 インチマイクロカテーテルでの送達を可能とした第 4 世代の Trevo NXT ProVue が 2020 年 6 月に薬事承認され、同年 8 月から上市されている。径/有効長 (mm) は 3/32, 4/28, 4/41, 6/37 の 4 種類でデリバリーワイヤーは 200 cm 長である。

1.1.1.4 REVIVE SE

Codman/Johnson & Johnson 社 (現 Cerenovus/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 4.5 mm、長さ 22 mm で、内径 0.021 inch 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 study³²⁾ 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。この結果を基に、我が国では 2016 年 1 月に薬事承認され、同年 2 月より保険償還された。使用成績調査 (GPSP 対応) も行われ、2021 年 9 月に完了したが、EmboTrap の承認に伴い販売が中止された。

1.1.1.5 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内腔 0.0165 inch マイクロカテーテルでの送達が可能な細径化した特徴を有する。径 4.0 mm、長さ 20 mm と径 2.0 mm、長さ 15 mm 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 2.0 mm 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³³⁾。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。

臨床研究として行われた市販後調査には、2019 年 4 月から 2020 年 7 月に行われた 245 例が 23 施設から登録され、TICI 2b 以上の再開通は 84.9%、90 日後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) は 40.8%、術後 24 時間以内の SICH は 6.1%、全死亡率は 10.8% であった。標的部位の 83.7% (205/245) は M1 閉塞で、M1 と M2/3 の有効再開通 (TICI 2b 以上) はそれぞれ 76.5% と 72.4%、SICH はそれぞれ 5.6% と 5.2% で差はなかった。

国内開発の強みを活かして改良が続けられ、第 2 世代の Tron FX2 が 2021 年 8 月に薬事承認され、同年 9 月から上市されている。本指針策定時は中央部の視認性マーカーの追加、サイズバリエーションの充実が図られており、径/有効長 (mm) は 1.5/15, 2/15, 4/20, 4/40, 6/50 の 5 種類となり、デリバリーワイヤーは 200 cm 長である。

1.1.1.6 EmboTrap

Neuravi 社（現 Cerenovus/Johnson & Johnson 社）が開発したステントリトリバーで、アウターケーシング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バーとは異なる動きで血栓を捕捉する。内径 0.021 inch 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率 (mTICI 2b 以上) は 80.2%, mTICI 2c/3 は 64.8%, および mTICI 3 は 43.6% であった。また、1 Pass での血流再開率は 51.8% であった。術後 24 時間以内の 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³⁴⁾。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。

本指針策定時は、血栓捕捉性の向上を目的として改良を加えた、第 3 世代の EmboTrap III が 2019 年 6 月に薬事承認され、同年 7 月から上市されている。径/有効長 (mm) は 5/22, 5/37, 6/45 の 3 種類で、対象血管径は 1.5 から 5.0 または 6.5 mm, デリバリーワイヤーは 194~196 cm 長である。

1.1.1.7 Envi-SR

Envi-SR は、NeuroVasc 社が開発した、ステントリトリバー Versi Retriever を改良した第 2 世代のステントリトリバーで、Versi Retriever と同じく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、屈曲部での血管壁との密着性を確保するとともに通過時の血管への機械的ストレスを軽減し、また血栓が末梢血管へ飛散することを防ぐ特徴を有する^{35, 36)}。他のステントリトリバーと同様、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。径/有効長 (mm) は 3/10, 3/15, 3/20, 4/25, 4/35, 4/45, 5/30, 5/40, 5/55 の 9 種類のサイズがあり、推奨血管径は 1.5 mm から 5.0 mm である。3.0 mm 径は 0.0165 inch, 4.0 mm 径と 5.0 mm 径は 0.021 inch のマイクロカテーテルに適合する。

2019 年 1 月から 2020 年 12 月に我が国 10 施設において、Envi-SR の第 1 世代製品である Versi Retriever を用いた医師主導治験が実施され、発症後 8 時間以内の患者 50 例、発症後 8 時間以降 24 時間以内の患者 8 例が登録された。術直後における 3 pass 以内の有効血流再開率 (mTICI 2b 以上) は発症後 8 時間以内で 78.0%, 発症後 24 時間以内では 79.3% であった。術後 90 日後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) の割合は、発症後 8 時間以内で 62.0%, 発症後 24 時間以内で 62.1% であった。この結果をもって改良された Envi-SR が 2023 年 4 月に薬事承認、同年 6 月に保険償還された。

米国では Solitaire または Trevo と Envi-SR を比較する EnviTM-SR Randomized Controlled Trial for Endovascular Treatment of Ischemic Stroke (ENVI RCT) が行われており、その結果が注目されている。

1.1.1.8 pRESET

pRESET は Phenox 社が開発したステントリトリバーで、他のステントリトリバーと同様、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。0.021 inch のマイクロカテーテルに適合する径/有効長 (mm) 4/20, 5/40, 6/30, 6/40 の 4 種類に加え、視認性を向上させた pRESET LUX 4/20, 0.0165~0.017 inch のマイクロカテーテルに適合する pRESET LITE 3/20, 4/20 がある。海外で行われた Solitaire と pRESET の有効性と安全性を比較した試験のデータを基に、現在承認申請中である。

1.1.1.9 他のステントリトリバー

Aperio (Acandis GmbH), Eric (MicroVention), Penumbra 3D (Penumbra), Neva (Vesalio), Tiger (Rapid Medical) など欧州、北米で上市されているステントリトリバーがあり、その一部は我が国への導入が計画されている。

1.1.2 吸引カテーテル

1.1.2.1 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。この結果を基に、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。3,053 例が登録され、うち 3,049 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 5 MAX ACE が、2017 年 9 月から ACE 68 が加わり、本指針策定時には、親水性コーティングが改良された RED 68 (2022 年 7 月承認)、さらに先端加工・近位外径が改良された RED 62 (2023 年 3 月承認) が保険償還されている。

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 contact aspiration または a direct aspiration first pass technique (ADAPT)³⁷⁾ が主に用いられている。5 MAX や 5 MAX 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³⁸⁾。

海外においては、吸引性能と先端加工が改良された RED 72, RED 72 を効率よく誘導するカテーテルの SENDit, また遠位用 MAX シリーズから誘導性能、吸引性能が改良された RED 43 が販売されており、ENGINE アスピレーションポンプと特殊な吸引チューブシステムを用いた臨床試験 THUNDER (Acute Ischemic Stroke Study With the Penumbra System Including Thunderbolt Aspiration Tubing) が行われている。

1.1.2.2 Sofia

Sofia (テルモ/MicroVention 社) は、我が国で初めて contact aspiration 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キंक耐性を両立した設計となっている。2019 年 9 月より内腔 0.070 inch, 125 cm 長の SOFIAFLOW Plus (6Fr.) が、また同年 11 月より内腔 0.055 inch, 125 cm 長の SOFIAFLOW (5Fr.) が保険償還されている。

1.1.2.3 AXS Catalyst, AXS Vecta

AXS Catalyst は、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、耐キंक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 Catalyst 6 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 0.068 inch の AXS Catalyst 7 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 0.071 inch の AXS Vecta 71 と内腔 0.074 inch の AXS Vecta 74 が 2022 年 5 月に薬事承認を取得し、同年 7 月に保険償還された。さらに、ナイチノール製のコイル状ブレードを内包した内腔 0.046 inch の AXS Vecta 46 が 2022 年 7 月に薬事承認を取得し、同年 12 月に保険償還された。

1.1.2.4 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 0.068 inch の REACT-68, 0.071 inch の REACT-71, いずれも 132 cm 長の 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。2020 年 2 月に承認され、同年 4 月に保険償還された。

1.1.2.5 EmboVac

EmboVac アスピレーションカテーテル (Cerenovus/Johnson & Johnson 社) は、カテーテルシャフトのスムーズな高度変化と遠位部 30 cm の親水性コーティングによる、優れた到達性と耐キンク性の向上による耐久性のバランスを図っており、内腔は 0.071 inch、有効長 132 cm 長である。2021 年 2 月に承認され、同年 3 月に保険償還された。

1.1.2.6 Salva

Salva アスピレーションカテーテル (グッドマン社) は、Nipro 社が開発した頭蓋内動脈に誘導可能な血栓吸引カテーテルで、多段階の硬度変化とシャフトバランスによる誘導性の向上、キンク耐性、先端ラウンド加工が施されており、先端部内腔 0.060, 0.068, 0.071 inch、いずれも 132 cm 長の 3 種類がある。専用のポンプ BLUCK 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。2020 年 11 月に承認され、同年 12 月に保険償還された。

1.1.2.7 Esperance

Esperance 吸引カテーテル (日本ライフライン社) は、Wallaby Medical 社が開発した頭蓋内動脈に誘導可能な血栓吸引カテーテルで、径は 6Fr (内腔 0.071 inch/外径 0.081 inch) と 5Fr (内腔 0.055 inch/外径 0.062 inch) の 2 種類、長さはそれぞれ 125 cm, 131 cm がある。カテーテル内部はナイチノール製のコイルとブレードを併せた構造を採用しており、カテーテルの耐久性を高めている。カテーテル先端 2 cm の構造はコイルだけで構成されており、シェイピングを可能にしている。そのためカテーテル先端の柔軟性が高く、蛇行血管において誘導性に優れた設計となっている。2023 年 4 月に承認され、同年 5 月に保険償還された。

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【推奨度 A エビデンスレベル中】。

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、ステントリトリバーの Solitaire, Trevo, Tron FX, EmboTrap および Envi-SR、血栓吸引カテーテルの Penumbra, Sofia, AXS Catalyst, AXS Vecta, REACT, EmboVac, Salva および Esperance 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。なお、その後の臨床試験^{24, 25)}の結果を受けて、2019 年に Trevo リトリバーと Solitaire リトリバーは、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、Envi-SR も国内臨床試験の結果を基に Trevo, Solitaire と同様の適応で 2023 年に承認された。

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

2.1 発症早期の内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞

(推奨)

発症早期の脳梗塞では、① ICA または MCA M1 部の急性閉塞、②発症前の 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 ASPECTS が 6 点以上、④ NIHSS 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、rt-PA 静注療法を含む内科治療に追加して、発症 6 時間以内に (可及的速やかに) ステントリトリバーや血栓吸引カテーテルを用いた本療法を開始することが勧められる【推奨度 A エビデンスレベル高】。

発症早期の ICA または MCA M1 部閉塞による脳梗塞を対象とする主な比較試験を表 3 に示す。

Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)

表3 発症早期のICA または MCA M1 部閉塞による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	aOR/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 ⁴⁰	≤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 ⁴²	≤4.5	≥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 ⁴³	≤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 ⁴⁴	≤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
RESILIENT ⁴⁵	≤8	≥8	ASPECTS≥6 or DWI-ASPECTS≥5 or 虚血コア<70mLで target mismatchあり	221	82	35	20	2.55 (1.34-4.88)	2.28 (1.41-3.69)	24.3	30.0	7.2	5.5
POSITIVE ⁴⁶	≤12	≥8	ASPECTS ≥ 7 CTP/MRPでペナン ブラ領域を有する	33	NA	75	42.9	4.00 (0.84-19.2)*	10.6 (1.97- 56.9)*	8.3	19.1	0	0

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

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 233 例、内科治療群 267 例が解析対象となった。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 [acOR] 1.67, 95% 信頼区間 [CI] 1.21-2.30)。また、90 日後 mRS スコア 0-2 の割合も血管内治療群で有意に高率であった。一方、死亡率や SICH 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³⁹⁾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 (acOR 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%)²⁰⁾。

Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) は、発症 12 時間以内の急性期脳梗塞で、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 (acOR 3.1, 95%CI 2.0-4.7)、転帰良好例 (mRS スコア 0-2) が多く、死亡例が少なかった。また、SICH の発生には差がなかった²¹⁾。

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial (EXTEND-IA) 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 70 ml 未満の症例を対象に、rt-PA 静注療法群と、Solitaire FR を用い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 ≥ 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, 調整オッズ比 [aOR] 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, aOR 6.0)。SICH の発生率、死亡率は両群間で差はなかった²²⁾。

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 (MR perfusion: MRP) 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であった。SICH 発生率と死亡率は両群で差がなかった²³⁾。

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) は、発症 8 時間以内、NIHSS ≥ 6 、ASPECTS ≥ 7 または MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) での ASPECTS ≥ 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 (acOR 1.7, 95%CI 1.05-2.8)⁴⁰⁾。

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⁴¹⁾。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 (acOR 2.49, 95%CI 1.76-3.53)、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%, aOR 2.71, 95%CI 2.07-3.55)。90 日後死亡率 (15.3% vs 18.9%, aOR 0.73, 95%CI 0.41-1.13) および 5 日以内の SICH (4.4% vs 4.3%, aOR 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 ≤ 5 、NIHSS ≤ 10 、M2 閉塞では acOR は有意に至らなかった。一方、80 歳以上 (共通オッズ比 [cOR] 3.68)、発症 300 分以降の割り付け (cOR 1.76) および rt-PA 静注療法の非適応例 (cOR 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%, aOR 0.60, 95%CI 0.36-0.99)。

The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke (THERAPY) 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 8 mm 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、intention-to-treat (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 per-protocol 解析で、有意な改善を認めた (cOR 2.2, 95% CI 1.0-5.0, $P = 0.047$)⁴²⁾。

THRombectomy des Artères CErebrales (THRACE) 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, $P = 0.028$)⁴³⁾。

Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) 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 (aOR 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 (aOR 4.9, 95% CI 1.2-19.7, $P = 0.02$)⁴⁴⁾。

Randomization of Endovascular Treatment with Stent-retriever and/or Thrombo-aspiration versus Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial (RESILIENT) は、発症 8 時間以内の ICA または MCA M1 部閉塞例を対象として、ブラジルの保険診療において rt-PA 静注療法を含む内科治療と、血管内治療を比較した。90 日後の mRS スコアは、血管内治療群で内科治療群よりも有意に良好であった (cOR 2.28, 95%CI 1.41-3.69)⁴⁵⁾。

PerfusiOn imaging Selection of Ischemic sTroke patIents for endoVascular thErapy (POSITIVE) は、発症から 12 時間以内の ICA または MCA M1 部閉塞による急性期脳梗塞で、CTP または MRP によりペナンプラ領域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。DAWN および DEFUSE 3 の結果により試験は中止され、33 例 (血管内治療 12 例、内科治療 21 例) が登録された。90 日後の mRS スコア (5-6 は統合) は血管内治療群で良好であった (OR 4.00, 95%CI 0.84-19.2)⁴⁶⁾。

2.2 時間が経過した内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞

(推奨)

最終健常確認時刻から6時間を超えたICAまたはMCA M1部の急性閉塞による脳梗塞では、NIHSSが10以上かつ虚血コアが25 ml 以下 (MRI 拡散強調画像でのASPECTSが7点以上に相当) の場合に、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勧められる【推奨度 A エビデンスレベル中】。また、16～24 時間以内に本療法を開始することは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル中】

時間が経過したICAまたはMCA M1部閉塞による脳梗塞を対象とした比較試験を表4に示す。

DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN) 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CTPでRAPID (iSchemaView 社) を用いて計測し、CIMの定義は80歳以上ではNIHSS $\geq$ 10+虚血コア<21 ml, 80歳未満ではNIHSS $\geq$ 10+虚血コア<31 ml または NIHSS $\geq$ 20+虚血コア<51 ml 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カ月後の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49% vs 13%と有意な差を認めた。SICHや死亡の発生頻度に有意差はなかった。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²⁴⁾。

Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE 3) 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<70 ml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ヘシフトし (cOR 2.77, P<0.001), 死亡率は低い傾向にあり、SICHの発生に差はなかった²⁵⁾。

Analysis Of Pooled Data From Randomized Studies Of Thrombectomy More Than 6 Hours After Last Known Well (AURORA)

表4 時間が経過したICAまたはMCA M1部閉塞による脳梗塞を対象とした比較試験

	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)	症状、画像診断			治療群	対照群	aOR (95%CI)		治療群	対照群	治療群	対照群
DAWN ²⁴⁾	6-24	A: $\geq$ 80才, NIHSS $\geq$ 10, 虚血コア <21ml B: <80才, NIHSS $\geq$ 10, 虚血コア <31ml または NIHSS $\geq$ 20, 虚血コア < 51ml	206	84	49	13	NR	NR	19	18	6	3
DEFUSE 3 ²⁵⁾	6-16	虚血コア < 70ml 低灌流領域/虚血コア比 > 1.8 Mismatch vol > 15ml	182	76	45	17	2.67 (1.60-4.48)	2.77 (1.63-4.70)	14	26	7	4
MR CLEAN-LATE ⁴⁸⁾	6-24	CTAで側副血行あり NIHSS $\geq$ 2, 低吸収域 < MCA領域の 1/3, DAWN, DEFUSE-3選択基準に合致しない	502	NR	39	34	1.54 (0.98-2.43)	1.67 (1.20-2.32)	24	30	7	2

再開通率=modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI)グレード 2b-3; aOR=adjusted odds ratio; acOR=adjusted common odds ratio; NR=not reported

collaboration は、DAWN, DEFUSE 3, ESCAPE, REVASCAT, POSITIVE および RESILIENT 試験の登録症例のうち、最終健常確認時刻から 6~24 時間の症例を対象に統合解析を行った⁴⁷⁾。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 (acOR 2.54, 95%CI 1.83–3.54), 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 (45.9% vs 19.3%)。90 日後死亡率 (16.5% vs 19.3%, aOR 0.73, 95%CI 0.41–1.13) および SICH (5.3% vs 3.3%) には有意な差はなかった。

MR CLEAN-LATE は、最終健常確認時刻から 6~24 時間の ICA, MCA M1 または M2 部閉塞で、CTA で側副血行が認められ、NIHSS $\geq$ 2 の急性期脳梗塞を対象に、血管内治療と内科治療を比較した RCT である。CT で MCA 領域 1/3 以上の低吸収域を認める患者は除外され、DAWN および DEFUSE 3 の適格基準を満たす患者は、血管内治療がガイドラインで推奨されるため含まれなかった。血管内治療群 255 例、内科治療群 247 例が割り付けられ、90 日後の mRS スコアは血管内治療群で有意に良好で (acOR 1.67, 95%CI 1.20–2.32), 死亡率に差はなく、SICH は血管内治療群で有意に増加した⁴⁸⁾。

個々の試験の患者選択基準は一致していないが、DAWN 試験と DEFUSE 3 試験での選択基準が重なる患者では、本療法を行うことが強く勧められる。

2.3 広範囲虚血病変を有する内頸動脈または中大脳動脈 M1 部閉塞による脳梗塞

(推奨)

ICA または MCA M1 部の急性閉塞が原因で、頭部 CT または MRI 拡散強調画像で ASPECTS が 3~5 点の広範囲虚血領域を有し、発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内の脳梗塞では、本療法を行うことは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル高】。

広範囲虚血病変を有する ICA または MCA M1 部閉塞による脳梗塞を対象とした比較試験を表 5 に示す。

表 5 広範囲虚血病変を有する ICA または MCA M1 部閉塞による脳梗塞を対象とした比較試験

	症例選択基準		症例数	90 日後 mRS 0-3 (%)			mRS shift 治療効果 (95%CI)	死亡率 (%)		SICH (%)	
	治療開始 時間(h)	症状、画像診断		治療群	対照群	治療効果 (95%CI)		治療群	対照群	治療群	対照群
RESCUE-Japan LIMIT ⁵⁰⁾	< 24h	ASPECTS 3-5 (NCCT or DWI) 6h以降はDWI-FLAIR mismatchあり	203	31.0	12.7	RR 2.43 (1.35–4.37)	cOR 2.42 (1.46–4.01)	18.0	23.5	9.0	4.9
SELECT 2 ⁵¹⁾	< 24h	ASPECTS 3-5 (NCCT) Core vol $\geq$ 50 mL (CTP or DWI)	352	37.9	18.7	RR 2.06 (1.43–2.96)	gOR 1.51 (1.20–1.89)	38.4	41.5	0.6	1.1
ANGEL-ASPECTS ⁵²⁾	< 24h	ASPECTS 3-5 (NCCT) ASPECTS $\leq$ 2/ $\geq$ 6ではcore vol 70-100 mL	455	47.0	33.3	RR 1.50 (1.17–1.91)	gOR 1.37 (1.11–1.69)	21.7	20.0	6.1	2.7
TESLA	< 24h	ASPECTS 2-5 (NCCT)	300	30	20	OR 1.6	1.40 (0.91–2.16)	35.1	33.6	4.0	1.3

ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score; CTP = CT perfusion; DWI = diffusion weighted image; mRS = modified Rankin Scale, NCCT = non-contrast CT; SICH = symptomatic intracranial hemorrhage; RR=relative risk; OR=odds ratio; cOR=common odds ratio; gOR=generalized odds ratio

Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-Acute Embolism-Japan Large Ischemic Core Trial (RESCUE-Japan LIMIT) は、ICA または MCA M1 部の急性閉塞で、非造影単純 CT (non-contrast CT: NCCT) または DWI で ASPECTS が 3–5 の広範囲虚血病変を有する脳梗塞例を対象に、我が国で行われた脳血管内治療と内科治療の有効性と安全性を比較した RCT である。他の選択基準は、NIHSS $\geq$ 6, 発症前 mRS スコア 0–1, 発症からランダム化まで 6 時間以内、

または6～24時間以内に fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) で高信号を認めない患者である。脳血管内治療群 101 例と内科治療群 102 例に割り付けられ、主要評価項目の 90 日後 mRS スコア 0-3 は血管内治療群で有意に多かった (31.0% vs 12.7%, 相対リスク [RR] 2.43, 95%CI 1.35-4.37)。登録後 48 時間以内のすべての頭蓋内出血は、血管内治療群で有意に多かったが (RR: 1.85, 95%CI: 1.33-2.58, $P < 0.001$)、SICH の発生には差がなかった。90 日後の死亡は EVT 群で少なかったが、有意差はみられなかった⁴⁹⁾。また、サブ解析において、脳血管内治療の有効性は ASPECTS 4-5 の症例では有意であったが、ASPECTS ≤ 3 の症例では有意差が認められなかった⁵⁰⁾。

Randomized Controlled Trial to Optimize Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT 2) は、北米・欧州・オセアニアの 31 施設において、発症から 24 時間以内、NCCT で ASPECTS が 3-5 または CTP/DWI で虚血コアが 50 ml 以上の患者を対象に行われた。血栓回収療法群 178 例と内科治療群 174 例が割り付けられ、主要評価項目である 90 日後 mRS スコアのシフト解析では、血栓回収療法群で有意な改善が認められた (generalized OR 1.51, 95%CI 1.20-1.89)。副次評価項目である mRS スコア 0-2 の割合も EVT 群 20.3%, 内科治療群 7.0% であり、有意に EVT 群の方が優れていた。24 時間以内の SICH 発生率、90 日以内の死亡率は同等であった⁵¹⁾。

The current Endovascular Therapy in Acute Anterior Circulation Large Vessel Occlusive Patients with a Large Infarct Core (ANGEL-ASPECT) は中国 46 施設で行われ、発症 24 時間以内、NIHSS 6-30, NCCT で ASPECTS が 3-5 または ASPECTS ≤ 2 や ≥ 6 の場合は CTP で虚血コア 70-100 ml の患者を対象とした。血管内治療群 231 例と内科治療群 225 例に割り付けられ、主要評価項目の 90 日後 mRS スコア (シフト解析) は血管内治療群で有意に良好であった (generalized OR 1.37, 95%CI 1.11-1.69)。副次評価項目の mRS スコア 0-2 の割合 (30.0% vs 11.6%, RR: 2.62, 95%CI: 1.69-4.06)、および mRS スコア 0-3 の割合も、血管内治療群のほうで有意に高かった (47.0% vs 33.3%)。48 時間以内のすべての頭蓋内出血は、血管内治療群のほうで有意に多かったが (49.1% vs 17.3%, リスク比 2.71, 95%CI 1.91-3.84, $P < 0.001$)、SICH の発生率に有意差はなかった。また、90 日後の死亡率にも差はなかった⁵²⁾。

Thrombectomy for Emergent Salvage of Large Anterior Circulation Ischemic Stroke (TESLA) は米国で行われ、発症 24 時間以内、NIHSS ≥ 6 , NCCT で ASPECTS 2-5 の患者を対象とした。血管内治療群 152 例、内科治療群 148 例が割り付けられ、主要評価項目である 90 日後の utility-weighted mRS スコアで血管内治療の優越性は示されなかったが、90 日後 mRS スコア 0-3 の達成率は血管内治療群で有意に高かった (30% vs 20%, $P = 0.0325$) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03805308)。

これらの試験結果より、広範囲虚血病変を有する ICA/MCA M1 部閉塞に対する本療法の有効性と安全性が示されたが、各試験における ASPECTS・コア容積の評価方法が一定でないことや、RESCUE-Japan LIMIT 試験で ASPECTS が 3 点の患者に対する有効性が示されなかった。本指針策定時点においては、治療適応となる ASPECTS の下限もしくは虚血コア体積の上限は明らかとなっていないことに留意し、本療法を行う場合は症例ごとに適応を慎重に検討する必要がある。

ICA または MCA M1 閉塞による急性期脳梗塞に対する本療法の適応についての推奨グレードを図 1 に示す。

2.4 脳底動脈閉塞による脳梗塞

(推奨)

脳底動脈の急性閉塞による脳梗塞では、①発症前の mRS スコアが 0-2、② NIHSS が 10 以上、③ Posterior circulation-ASPECTS (pc-ASPECTS) が 6 点以上の場合に、発症または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は妥当である【推奨度 B エビデンスレベル中】。

脳底動脈閉塞による脳梗塞を対象とした比較試験を表 6 に示す。

The Basilar Artery Occlusion Endovascular Intervention versus Standard Medical Treatment (BEST) は、発症 8 時間以内の BA 閉塞例を対象に、血管内治療と内科治療を比較した RCT である。中国で 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 スコア 0-3 (ITT 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が、per-protocol 解析 (aOR 2.90, 95%CI 1.20-7.03), as-treated 解析 (aOR 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。

図1 ICA または MCA M1 部閉塞例における治療適応の推奨グレード

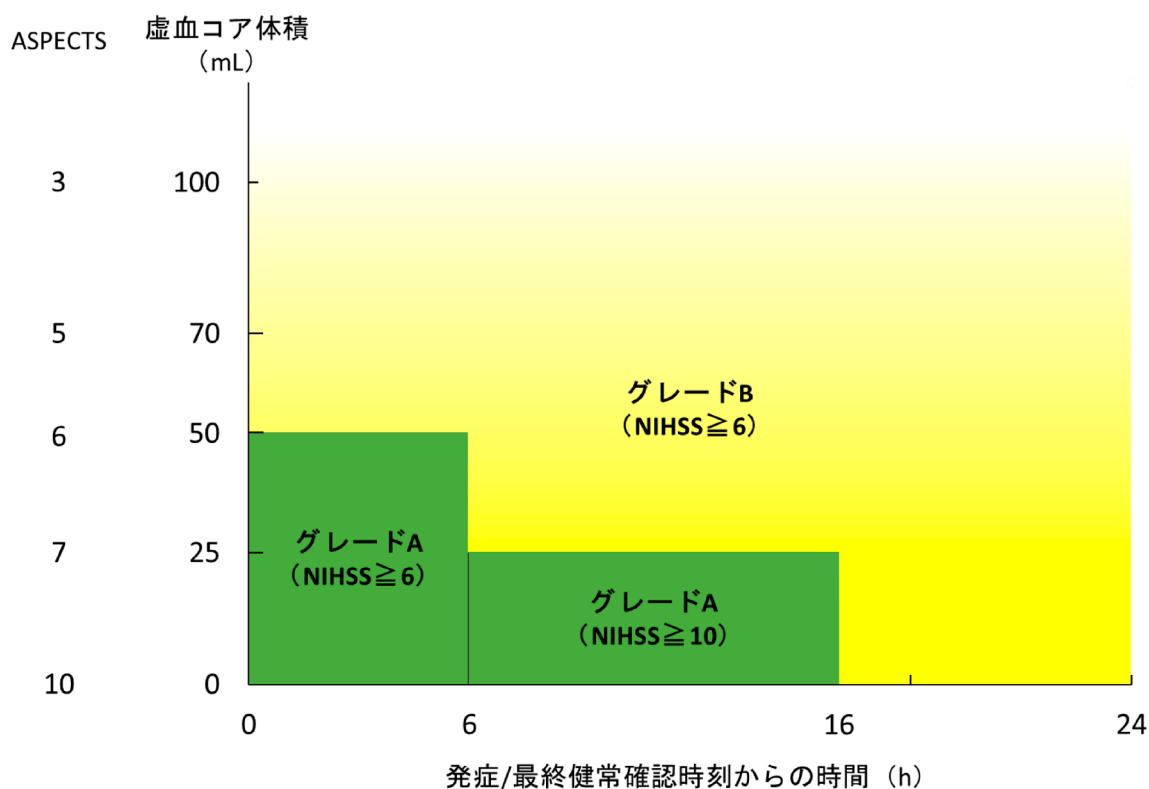


表6 脳底動脈閉塞による脳梗塞を対象とした比較試験

	症例選択基準				症例数	90日後mRS 0-3 (%)			mRS shift cOR (95%CI)	死亡率 (%)		SICH (%)	
	治療開始 時間(h)	年齢 (歳)	症状 (NIHSS)	画像診断		治療群	対照群	治療効果 (95%CI)		治療群	対照群	治療群	対照群
BEST ⁵³	≤ 8	≥ 18	NR	頭蓋内出血・小脳浮腫・急性水頭症・両側脳幹梗塞がない	131	42	32	aOR 1.74 (0.81-3.74)	1.36 (0.72-2.55)	33	38	8	0
BASICS ⁵⁴	≤ 8	< 85 → 制限なしに変更	≥ 10 → 制限なしに変更	頭蓋内出血・小脳浮腫・急性水頭症・両側脳幹梗塞がない	300	44.2	37.7	RR 1.18 (0.92-1.50)	1.35 (0.88-2.88)	59	63	4.5	0.7
ATTENTION ⁵⁵	≤ 12	≥ 18	≥ 10	pc-ASPECTS ≥ 6 (< 80歳) ≥ 8 (≥ 80歳)	340	46	23	aRR 2.06 (1.46-2.91)	2.87 (1.84-4.47)	37	55	5	0
BAOCHE ⁵⁷	6-24	18-80	≥ 10 → ≥ 6に変更	pc-ASPECTS ≥ 6 Pons-Midbrain Index ≤ 2	217	46	23	aRR 1.81 (1.26-2.60)	2.64 (1.54-4.50)	31	42	6	1

RR= risk ratio (BASICS); aRR= adjusted risk ratio (ATTENTION), adjusted rate ratio (BAOCHE); aOR= adjusted odds ratio; acOR=adjusted common odds ratio

SICH は血管内治療群で高率な傾向 ($p=0.06$) であったが、死亡率に差は認めなかった⁵³⁾。

Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) も、同じく発症 8 時間以内の BA 閉塞例を対象として、血管内治療と内科治療を比較した。当初は年齢 85 歳未満、NIHSS ≥ 10 の症例が対象であったが、患者登録遅延のために試験途中で制限なしに変更された。欧州と南米で 23 施設が参加し、300 例が登録された。90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-3) は、血管内治療群 44.2%、内科治療群 37.7% で有意差を認めなかった (RR 1.18, 95%CI 0.92-1.50)。SICH および 90 日後死亡率も有意な差はなかった。サブグループ解析において NIHSS ≥ 10 の症例では血管内治療群で転帰良好例が有意に多かった (RR 1.45, 95%CI 1.03-2.04)⁵⁴⁾。

Endovascular Treatment for Acute Basilar-Artery Occlusion (ATTENTION) は、発症 12 時間以内で NIHSS ≥ 10 の BA 閉塞例を対象とし、血管内治療と内科治療を 2:1 で割り付けた RCT である。80 歳未満では発症前 mRS スコア ≥ 3 , pc-ASPECTS < 6 , 80 歳以上では発症前 mRS スコア ≥ 1 , pc-ASPECTS < 8 の患者は除外された。中国の 36 施設で 340 例が登録され、主要評価項目の 90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0-3) は血管内治療群で有意に多く (aRR 2.06, 95%CI 1.46-2.91), 死亡率も血管内治療群で有意に少なかった。血管内治療群の 48% は動脈硬化性の脳梗塞であり、頭蓋内血管形成術/ステント留置術や GPIIb/IIIa 阻害薬 (tirofiban, 日本未承認) が約 4 割の症例で用いられていた⁵⁵⁾。

Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular (BAOCHE) trial は、中国で行われた発症 6-24 時間、年齢 18-80 歳の BA 閉塞例を対象とした RCT である。当初は発症時 NIHSS ≥ 10 が適格とされたが、症例登録が遅れたため試験途中で NIHSS ≥ 6 に変更された。CT または MRI で pc-ASPECTS < 6 あるいは Pons-Midbrain Index > 2 の症例は除外された⁵⁶⁾。主要評価項目は、当初 90 日後の mRS スコア 0-4 であったが、試験途中で mRS スコア 0-3 に変更された。217 例が登録され、転帰良好例 (mRS スコア 0-3) は血管内治療群で有意に多く (aRR 1.81, 95%CI 1.26-2.60), 死亡率には差がなかった。本試験でも、登録例の 60% 以上が動脈硬化性の脳梗塞であり、血管内治療群では頭蓋内ステント留置術は 37%, tirofiban の静注は 54% で行われていた⁵⁷⁾。

ATTENTION では 80 歳以上で発症前 mRS スコアが 1 以上または pc-ASPECTS が 8 未満の患者は除外され、BAOCHE では 80 歳を超える患者は除外されていることから、80 歳以上の高齢者では症例ごとに適応を慎重に検討する必要がある。

2.5 軽症例、中血管閉塞例、発症前に障害を有する脳梗塞

(推奨)

脳動脈の急性閉塞による脳梗塞では、NIHSS が 6 未満の軽症例、MCA M2 部などの中血管閉塞例、発症前 mRS スコアが 2 以上の症例に対して、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よい【推奨度 C エビデンスレベル低】。

2.5.1 軽症例

入院時の NIHSS 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 ; $p<0.01$)⁵⁸⁾。一方、NIHSS 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 (aOR 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⁵⁹⁾。

現在、NIHSS 0-5 の ICA, MCA M1, M2 部閉塞例を対象とした Endovascular Therapy for Low NIHSS Ischemic Strokes (ENDOLOW, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04167527) および Minor Stroke Therapy Evaluation (MOSTE, NCT03796468) が進行中である。

2.5.2 中血管閉塞例

中大脳動脈 M2, M3 部、前大脳動脈 A2, A3 部、後大脳動脈 P2, P3 部の閉塞は、中血管閉塞 (medium-vessel occlusion: MeVO) と総称され、急性期脳梗塞の 25-40% を占める⁶⁰⁾。小径の血栓回収用機器が導入され、MeVO 症例に対する本療法の有効性と安全性が検討されつつある。

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, $P<0.001$)⁶¹⁾。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63例)が解析された⁶²⁾。血管内治療群の再開通($mTICI\geq 2b$)率は59.2%, 3カ月後転帰良好例(mRS スコア0–2)は各58.2%, 39.7% (aOR 2.39, 95%CI 1.08–5.28), mRS スコアが改善する $acOR$ 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, aOR 4.08, 95%CI 1.08–15.48), 単一M2(123例, aOR 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⁶³⁾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 スコア0–2: aOR 2.09, 95%CI 1.26–3.47, 死亡: aOR 0.27, 95%CI 0.08–0.93)なことが示されている。

MCA M2部閉塞による急性期脳梗塞に対する血管内治療と内科治療の成績を比較した観察研究のメタ解析では、NIHSS ≥ 6 の中等症・重症例では、血管内治療群で90日後 mRS スコア0–2が有意に増加(OR 1.82, 95%CI 1.34–2.49), 死亡が減少するが(OR 0.57, 95%CI 0.39–0.82), NIHSS 0–5の軽症例ではいずれも差がなかった⁶⁴⁾。

現在、MeVOを対象としたDISTAL (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05029414), ESCAPE-MeVO (NCT05151172), DISCOUNT (NCT05030142), FRONTIER-AP (International Clinical Trials Registry ACTRN12621001746820)などの試験が進行中である。

2.5.3 発症前 mRS スコア ≥ 2 の症例

RESCUE-Japan Registry 2において、発症前 mRS スコア ≥ 2 であったICAまたはMCA M1部閉塞の339例を対象とした事後解析では、血管内治療を施行された175例では、内科治療のみの164例よりも90日後の転帰良好例(発症前 mRS スコアと同等以下)が有意に多かった(28.0% vs 10.9%, $P<0.01$)。IPTW法による補正を行っても、血管内治療は転帰良好と有意に関連していた(aOR 3.01, 95%CI 1.55–5.85)⁶⁵⁾。

また、The CT for Late Endovascular Reperfusion (CLEAR)研究とRESCUE-Japan Registry 2の統合解析において、発症前 mRS スコア ≥ 2 で、最終健常確認時刻から6–24時間のICA, M1またはM2閉塞例でも、90日後の転帰良好例(発症前 mRS スコアと同等以下)は血栓回収療法施行例で有意に多かった(aOR 3.96, 95%CI 1.78–8.79)⁶⁶⁾。

2.6 動脈硬化性の主幹動脈閉塞による脳梗塞

(推奨)

頭蓋内脳動脈または頸部頸動脈の急性閉塞や高度狭窄による脳梗塞急性期では、経動脈的血管形成術やステント留置術を行うことは有効性が確立していない【推奨度C エビデンスレベル低】。

2.6.1 頭蓋内動脈硬化性閉塞に対する血管形成術・ステント留置術

頭蓋内脳主幹動脈の動脈硬化を基盤とした急性閉塞病変に対して、本療法施行後に血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)や頭蓋内ステント留置術を追加することの有効性と安全性については、本指針策定時にはRCTの結果が報告されていない。

Stenting and Angioplasty in Neurothrombectomy (SAINT)研究は、頭蓋内ICAまたはMCA M1–2部の閉塞に対して血栓回収療法施行後に再開通が得られなかった499例を後方視的に検討し、頭蓋内ステント留置施行例では非施行例に比べて90日後の転帰が有意に改善し($acOR$ 2.31, 95%CI 1.61–3.32, $P<0.001$), 死亡率が低く(28% vs 46.5%, aOR 0.55, 95%CI 0.31–0.96, $P=0.04$), SICH発生には差がなかった(7.1% vs 10.2%)⁶⁷⁾。

また、動脈硬化性の脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法後の救済療法に関する観察研究のメタ解析では、抗血小板薬の動注, PTA, ステント留置を含む救済療法の施行例では、未施行例と比較して90日後の転帰良好例(mRS スコア0–2)が多く(OR 3.19, 95%CI 1.91–5.32), 死亡率が少なかった(OR 0.35, 95%CI 0.16–0.76)⁶⁸⁾。

動脈硬化性の頭蓋内動脈閉塞に対する本療法施行後の救済療法として、海外ではGPIIb/IIIa阻害薬(tirofiban)の投与が広く行われているが、我が国では未承認であり、抗血小板薬2剤(アスピリンおよびP2Y₁₂阻害薬)をローディング量で投与開始することが推奨される。また、我が国では動脈硬化症用の頭蓋内動脈ステントとしてWingspan stent

が承認されているが⁶⁹⁾、脳梗塞発症 7 日以内は合併症のリスクが高いため、急性期での使用は推奨されていない。

2.6.2 頭蓋外頸動脈と頭蓋内動脈のタンデム閉塞に対する血管内治療

頭蓋外頸動脈病変と頭蓋内動脈閉塞を合併する症例に対して、本療法と同時に頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) を行うことの有効性と安全性については、本指針策定時には RCT の結果が報告されていない。

観察研究のメタ解析では、緊急 CAS を同時に行うことで 90 日後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) は有意に増加するが (OR 1.52, 95% CI 1.19-1.95), SICH のリスクも高くなる (OR 1.97, 95% CI 1.23-3.15) と報告されている⁷⁰⁾。また、前方循環系のタンデム閉塞に対して血管内治療を行った登録研究では、623 例中 363 例 (58.3%) で緊急 CAS が施行され、CAS 施行群では未施行群に比べて 90 日後の転帰良好 (mRS スコア 0-2) が有意に多く (aOR 1.67, 95%CI 1.20-2.40, P=0.007), SICH 発生率 (aOR 0.90, 95%CI 0.46-2.40) および死亡率 (aOR 0.78, 95%CI 0.50-1.20) に有意差は認めなかった⁷¹⁾。

我が国で 2017~2019 年に急性期血管内治療が行われた頸部頸動脈病変に起因するタンデム閉塞 244 例を、後ろ向きに登録した Recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolic and atherothrombotic stroke with large vessel occlusion (RESCUE AT-LVO) 研究では、頸部頸動脈病変に対し PTA は 113 例 (46.3%), CAS は 160 例 (65.6%) に施行され、再閉塞は 5.3%, 梗塞再発は 4.5% に認め、6.2% で SICH を生じたが、38.4% が転帰良好 (90 日後 mRS 0-2) であった⁷²⁾。

我が国で承認されている頸動脈用ステントは、急性脳虚血発作を経験している患者や 48 時間以内に脳梗塞を起こした患者では、安全性および有効性が確立しておらず、緊急 CAS 周術期の最適な抗血小板療法も未確立であるが、術翌日の頸部頸動脈の開存は PTA あるいは CAS の施行と関連し、転帰良好に関連するとも報告されていることから^{73, 74)}、頸部頸動脈病変の術中再閉塞・切迫閉塞など開存維持が困難と判断される際には、SICH やステント内閉塞のリスクも鑑みた適応の慎重な検討と十分な説明と同意の下で、緊急 PTA または CAS を施行することを考慮してもよい。

現在、TITAN (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03978988), EASY-TOC (NCT04261478), START (NCT05902000), PICASSO (NCT05611242) などの RCT が進行中である。

2.7 画像診断に基づく適応決定

(推奨)

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薬事承認された自動画像解析ソフトウェアを活用することは妥当である【推奨度 B エビデンスレベル中】。

2.7.1 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 で脳血管評価を行い、脳主幹動脈 (ICA, MCA M1, BA) 閉塞を有すると診断された症例を対象とした RCT であり、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。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。

2.7.2 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。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, 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 100 ml 以上」⁴⁹⁾、「CTP での虚血コア体積 54 ml 以上」⁵⁰⁾、「DWI での梗塞巣体積 70 ml 以上」⁵¹⁾などの基準が知られており、ステントリトリバーと Merci リトリバーを比較した SWIFT や TREVO 2 では、MCA 領域の 1/3 または 100 ml を超える体積の梗塞巣を認めた症例は除外された。

発症早期の前方循環系の RCT 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 70 ml 未満, SWIFT PRIME では当初 CTP または DWI で 50 ml 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。

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 DEFUSE 3 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り付けられた症例の虚血コア体積の中央値（四分位）は、DAWN で 7.6 ml (2~18 ml), DEFUSE 3 で 9.4 ml (2.3~25.6 ml) 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 25 ml 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。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、DEFUSE 3 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 70 ml 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。ただし、我が国においては、Trevo, Solitaire および Envi-SR を除く血栓回収用機器は、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のみ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 ml, $\leq$ 70 ml, $\leq$ 100 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が⁵⁷⁾、科学的根拠を基に適応を判断するためには、虚血コア体積および低灌流領域を、迅速に計測可能な薬事承認された自動画像解析ソフトウェアを活用することが妥当である。ただし、本指針策定時には、広範囲虚血病変を有する ICA または MCA M1 部閉塞例における灌流画像を用いた虚血コア体積や、低灌流領域の計測についての有用性は明らかとなっていない。

閉塞血管の再灌流がない場合に、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 Tmax $>$ 6 秒を灌流低下領域と定義しており、SWIFT PRIME (初期登録症例)、DEFUSE 3 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 DEFUSE 3 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ることは妥当である。

なお、我が国で高度管理医療機器 (クラス III) として承認されているのは RAPID のみであり、その他のソフトウェア (PMA, Vitrea など) は管理医療機器 (クラス II) 認証である。なお、RAPID (クラス III) は、指針策定時に特定保険医療材料として保険収載されていないため、現在入手可能な RAPID は他のソフトウェアと同様「加算なしで保険収載されている」クラス II 認証にとどまっている。

3. 治療の留意点

3.1 静注血栓溶解療法との併用

(推奨)

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、rt-PA 静注療法の適応がある急性期脳梗塞患者に対しては、これを実施することが強く勧められる【推奨度 A エビデンスレベル高】。ただ

し、本療法を迅速に行える施設においては、発症から4.5時間以内のICA, MCA M1部の急性閉塞による脳梗塞患者に対して、非劣性が証明されていないことを留意した上で、十分な説明と同意の下にrt-PA静注療法を行わずに本療法を開始することを考慮してもよい【推奨度C エビデンスレベル中】。

3.1.1 血栓回収単独療法とrt-PA静注+血栓回収併用療法の比較試験(表7)

Direct Intraarterial Thrombectomy in Order to Revascularize Acute Ischemic Stroke Patients with Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals (DIRECT-MT)は、中国で行われた同様のRCTで、656例が登録された。90日後mRSスコアのシフト解析において、direct MTのbridging therapyに対する非劣性が証明された⁷⁵⁾。

我が国で行われたDirect Mechanical Thrombectomy in Acute LVO Stroke (SKIP)研究は、発症4.5時間以内のICAまたはMCA M1部閉塞例を対象とし、血栓回収療法単独療法(direct MT)とrt-PA静注後の血栓回収療法(bridging therapy)の有効性・安全性を比較したRCTである。204例が登録され、90日後の転帰良好例(mRSスコア0-2)は、direct MT群59.4%とbridging therapy群57.3%であったが、あらかじめ設定された非劣性は証明できなかった。また、すべての頭蓋内出血の発生は有意に減少していたが(33.7% vs 50.5%)、SICHの発生は差がなかった⁷⁶⁾。

Direct Endovascular Thrombectomy vs Combined IVT and Endovascular Thrombectomy for Patients With Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation (DEVT)も中国で行われたRCTで、目標症例数970例のうち234例が登録された時点でdirect MTの非劣性が証明されたため、試験は中止された⁷⁷⁾。

Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)-NO IVは、欧州で行われたRCTで539例が解析対象となったが、direct MTの優越性および非劣性は示されなかった⁷⁸⁾。さらに、SWIFT DIRECT試験⁷⁹⁾が欧米で、DIRECT SAFE試験⁸⁰⁾がアジア・オセアニアで行われたが、いずれもdirect MTのbridging therapyに対する非劣性は証明されなかった。ただし、DIRECT SAFE試験のサブグループ解析では、アジア地域ではbridging therapyの優位性が認められていた。

これら6試験の結果を統合しても非劣性は示されていないが⁸¹⁾、メタ解析では90日後の転帰良好例(mRSスコア0-2)や死亡率、症候性頭蓋内出血の発生には有意差はなかった⁸²⁾。以上より、rt-PA静注療法の適応を有する患者

表7 血栓回収単独療法とrt-PA静注+血栓回収併用療法の比較試験

試験名	DIRECT-MT ⁷⁵⁾	SKIP ⁷⁶⁾	DEVT ⁷⁷⁾	MR CLEAN-NO IV ⁷⁸⁾	SWIFT DIRECT ⁷⁹⁾	DIRECT-SAFE ⁸⁰⁾
試験デザイン	非劣性証明試験	非劣性証明試験	非劣性証明試験	優越性証明試験	非劣性証明試験	非劣性証明試験
主要評価項目	90日後mRS (cOR)	90日後mRS 0-2	90日後mRS 0-2	90日後mRS (cOR)	90日後mRS 0-2	90日後mRS 0-2
非劣性マージン	95%CIの下限値≥0.80	95%CIの下限値≥0.74	絶対差 10%	95%CIの下限値≥0.80	絶対差12%	絶対差 10%
主な選択基準	- Pre mRS≤2 - ICA, M1, M2 occlusion - NIHSS≥2 - IVT ≤ 4.5 hours	- Pre mRS≤2 - ICA, M1 occlusion - NIHSS≥6 - ASPECTS≥6 or - DWI-ASPECTS≥5 - IVT ≤ 4.5 hours	- Pre mRS≤1 - ICA, M1 occlusion - IVT ≤ 4.5 hours	- Pre mRS≤2 - ICA, M1, M2 occlusion - NIHSS≥2 - IVT ≤ 4.5 hours	- Pre mRS≤1 - ICA, M1 occlusion - NIHSS 5-30 - ASPECTS≥4 - IVT ≤ 4.5 hours	- Pre mRS≤3 - ICA, M1, M2, BA occlusion - Hypodensity ≤1/3 MCA territory - IVT ≤ 4.5 hours
血栓溶解薬	Alteplase 0.9mg/kg	Alteplase 0.6mg/kg	Alteplase 0.9mg/kg	Alteplase 0.9mg/kg	Alteplase 0.9mg/kg	Alteplase or Tenecteplase
症例数	654	204	234	539	408	293
年齢, 中央値 (IQR)	69 (61-76)	74 (67-80)	70 (60-78)	71 (61-79)	dMT 73 (64-81) vs Bridging 72 (65-81)	dMT 70 (61-88) vs Bridging 69 (60-79)
NIHSS, 中央値 (IQR)	17 (13-22)	18 (12-23)	16 (12-20)	16 (10-20)	dMT 17 (13-20) vs Bridging 17 (12-20)	dMT 15 (11-20) vs Bridging 15 (10-20)
ASPECTS, 中央値 (IQR)	9 (7-10)	8 (6-9)	8 (7-9)	9 (8-10)	8 (7-9)	10 (9-10)
主要評価項目結果	cOR 1.07 (95%CI 0.81-1.40) P=0.04	OR 1.09 (95%CI 0.63-∞) P=0.18	cOR 1.48 (95%CI 0.81-2.74) P=0.003	cOR 0.84 (95%CI 0.62-1.15) P=0.28	57% vs 65% OR 0.70 (95%CI 0.47-1.04)	55% vs 61% OR 0.75 (95%CI 0.45-1.24)
症候性頭蓋内出血	4.3% vs 6.1% RR 0.70 (95%CI 0.36-1.37)	5.9% vs 7.7% OR 0.75 (95%CI 0.25-2.24)	6.1% vs 6.8% OR 0.88 (95%CI 0.31-2.52)	5.9% vs 5.3% aOR 1.30 (95%CI 0.60-2.81)	1.5% vs 4.9% OR 0.30 (95%CI 0.08-1.10), P=0.033	2.7% vs 4.8% aOR 0.57 (95%CI 0.16-1.99)
死亡率	17.8% vs 18.9% OR 0.93 (95%CI 0.62-1.39)	7.9% vs 8.7% OR 0.90 (95%CI 0.33-2.43)	17.2% vs 17.8% OR 0.96 (95%CI 0.49-1.89)	20.5% vs 15.8% aOR 1.39 (95%CI 0.84-2.30)	10.9% vs 8.2% OR 1.37 (95%CI 0.71-2.67)	15.1% vs 16.3% aOR 0.92 (95%CI 0.46-1.84)

aOR: adjusted odds ratio, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, CI: coefficient interval, cOR: common odds ratio, dMT: direct MT, mRS: modified Rankin scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, OR: odds ratio, pre mRS: premorbid modified Rankin scale, SICH: symptomatic intracranial hemorrhage

では、原則として rt-PA 静注療法を開始した後に、脳血栓回収用機器を用いた血管内治療を行うことが推奨される。ただし、すべての試験は本療法が迅速に行える施設に直接搬送された患者を対象としており、転帰に有意差はなかったことから、そのような施設においては、発症から 4.5 時間以内の ICA, MCA M1 部の急性閉塞による脳梗塞患者に対して、非劣性が証明されていないことを留意した上で、十分な説明と同意の下に rt-PA 静注療法を行わずに本療法を開始することを考慮してもよい。

3.1.2 テネクテプラーゼとアルテプラーゼの比較試験

Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits -Intra-Arterial using Tenecteplase (EXTEND-IA TNK) 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）0.25 mg/kg とアルテプラーゼ 0.9 mg/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 $P=0.02$), 90 日後の mRS スコアが良好であった (acOR 1.7, 95%CI 1.0–2.8, $P=0.037$)⁸³⁾。また、テネクテプラーゼの用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 0.4 mg/kg 群と、テネクテプラーゼ 0.25 mg/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、両群には差がみられなかった (19.3% vs 19.3%, aRR 1.03, 95%CI 0.66–1.61, $P=0.89$)⁸⁴⁾。

Thrombolysis in Imaging-eligible, Late-window Patients to Assess the Efficacy and Safety of Tenecteplase (TIMELESS) は、発症 4.5～24 時間で、CTP または MRP で灌流ミスマッチを認める ICA・M1・M2 閉塞による脳梗塞症例を対象とした、テネクテプラーゼ 0.25 mg/kg 静注療法の有効性と安全性に関する RCT である。米国とカナダの 100 以上の施設で 458 例が登録され、最終的に 77% が血栓回収療法を受けた。発症から試験薬投与までの中央値は 13 時間で、試験薬投与から血栓除去術開始までは平均 20 分であった。主要評価項目の 90 日後 mRS スコアは、テネクテプラーゼ群とプラセボ群で差はなかった ($p=0.41$)、ランダム化 24 時間での完全再開通率はテネクテプラーゼ群で有意に高かった (76.7% vs 63.9%; $p=0.006$)。安全性評価に関しては、SICH (テネクテプラーゼ群 3.2%, プラセボ群 2.3%) や死亡率 (19.7% vs 19.6%) に有意差はみられなかった (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03785678)。

我が国では、テネクテプラーゼは未承認であり、その導入を目指して EXTEND-IA TNK とほぼ同様のプロトコールで Tenecteplase versus alteplase for large vessel occlusion recanalization (T-FLAVOR) 試験が進行中である⁸⁵⁾。

3.1.3 血栓回収療法と rt-PA 動注療法の併用

Chemical Optimization of Cerebral Embolectomy (CHOICE) は、発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内の脳主幹動脈閉塞例で、本療法施行後に有効再開通が得られた症例を対象として、アルテプラーゼ動注療法の有効性を検証する第 II 相無作為化試験である。アルテプラーゼ動注療法群では、プラセボ群に比して 90 日後の転帰良好例 (mRS スコア 0–1) が有意に多く (59.0% vs 40.4%, adjusted risk difference 18.4%, $P=0.047$)、24 時間以内の SICH 発生率 (0% vs 3.8%) および 90 日以内の死亡率 (8% vs 15%) には差がなかった⁸⁶⁾。今後、第 III 相試験が行われる予定である。

また、血栓回収療法後のテネクテプラーゼ動注療法の有効性を検証する試験として、発症 345 分以内で本療法施行後に十分な再灌流が得られなかった症例を対象とした Tenecteplase for Noncomplete Reperfusion of Intracranial Occlusions (TECNO, NCT05499832) や、発症 4.5～24 時間で本療法により有効再灌流が得られた症例を対象とした ANGEL-TNK (NCT 05624190) などが進行中である。

我が国では、アルテプラーゼの動注は適応外使用、テネクテプラーゼは未承認薬である。

3.2 発症から治療開始、再灌流までの時間

(推奨)

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、少しでも早く本療法を行うことが勧められる。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【推奨度 A エビデンスレベル高】。

主幹動脈閉塞の存在が明らかな症例に対し、でき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⁸⁷⁾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カ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 Surgery⁸⁸⁾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。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。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すべ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。

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、いずれを用いてもよい【推奨度A エビデンスレベル高】。また、ステントリトリ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ないこと、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【推奨度C エビデンスレベル中】。

The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) study⁸⁹⁾は、第一選択の治療として、血栓吸引カテーテルを用いたcontact aspirationとステントリトリバーを比較した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、contact aspiration群192例とステントリトリバー群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、contact aspiration群85.4%, ステントリトリバー群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contact aspirationとステントリトリ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contact aspiration群91.7%, ステントリトリバー群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⁹⁰⁾。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、いずれを用いてもよい。ただし、ステントリトリバーによる血栓回収療法はcontact aspirationよりも学習効果が早いことが報告されている⁹¹⁾。

また、ステントリトリバーと吸引カテーテルを組み合わせたcombined techniqueをステントリトリバー単独療法と比較したASTER 2試験では、治療終了時のTICI 2c–3の有効再開通率に差はなかった (64.5% vs 57.9%, aOR 1.33, 95%CI 0.88–1.99) が、試験療法のみを行った時点での再開通率はcombined techniqueで有意に高かった (59.6% vs 49.5%, aOR 1.52, 95%CI 1.02–2.27)⁹²⁾。

種々のcombined techniqueに関する有用性が報告されており^{93–95)}、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ないこと、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。

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、施行を考慮してもよい【推奨度C エビデンスレベル中】。

HERMES による全身麻酔の影響を検討した 7 試験のメタ解析⁹⁶⁾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（acOR 1.52, 95%CI 1.09–2.11）、非全身麻酔下（acOR 2.33, 95%CI 1.75–3.10）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（acOR 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)⁹⁷⁾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 スコア 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)⁹⁸⁾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 スコア 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)⁹⁹⁾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 8.2 ml vs 鎮静群 19.4 ml, $p=0.10$ ）にあり、90 日後 mRS は有意に良好（acOR 1.91, 95%CI 1.03–3.56）で 90 日後 mRS スコア 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¹⁰⁰⁾では、前方循環主幹動脈閉塞で NIHSS $\geq$ 10 の 368 例において、全身麻酔群は有意に TICI $\geq$ 2 の再開通率が高く (72.7% vs 63.2%, aOR 1.84, 95%CI 1.12–3.01)、転帰が良好（mRS スコアが良好となる acOR 1.58, 95%CI 1.09–2.29, 90 日後 mRS スコア 0–2: 49.2% vs 35.1%, aOR 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。

Anesthesia Management in Endovascular Therapy for Ischemic Stroke (AMETIS) は、頭蓋内 ICA または MCA M1 部閉塞例に対して本療法を施行する症例を、全身麻酔群と鎮静群に割り付けて転帰への影響を検討した多施設 RCT である。273 例が登録され、90 日後の転帰良好（mRS スコア 0–2）の到達率には両群間で差がなかった（全身麻酔群 33.3% vs 鎮静群 39.1%, RR 1.18, 95%CI 0.86–1.61, $P=0.32$ ）¹⁰¹⁾。

Choice of Anesthesia for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in Posterior Circulation (CANVAS II) は、後方循環系（BA または VA）の急性閉塞に対して本療法を施行する症例を、全身麻酔群と鎮静群とに割り付けた多施設 RCT で、主要評価項目の 90 日後 mRS スコア 0–2 は 2 群間で差がなかったが（全身麻酔 48.8% vs 鎮静群 54.5%, aOR 0.91, 95%CI 0.37–2.22）、有効再灌流は全身麻酔群で多かった (95.3% vs 77.3%)¹⁰²⁾。

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が、全身麻酔と本治療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。また、多施設 RCT である AMETIS および CANVAS II 試験では両者に転帰の差はなかった。以上より、全身麻酔と鎮静は施設の環境や患者の背景因子に応じて選択してもよい。

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【推奨度 A エビデンスレベル低】。

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）^{103–105)}。

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、かつ代諾者が不在な際に、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⁸⁸⁾、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療法の可否に関する方針をあらかじめ確定しておく。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上で「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で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、我が国の「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¹⁰⁶⁾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【推奨度 A エビデンスレベル低】。

本療法は、血栓回収用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、原則として適応を有する場合は rt-PA 静注療法が勧められ、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それに準じる経験を有する脳血栓回収療法実施医が行うこと【推奨度 A エビデンスレベル低】。

本療法は、血栓回収用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あたっては、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脳血栓回収療法実施医である。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おおむね相当するもので、以下の要件を満たす医師である。

- 日本脳神経血管内治療学会の会員
- 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

5. 本治療の位置づけ

発症 6 時間以内または最終健常確認時刻から 16 時間以内の ICA または MCA M1 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本療法を施行することが、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、発症または最終健常確認時刻から 24 時間以内の ICA または MCA M1 部閉塞で ASPECTS が 3～5 点の広範囲虚血病変を有する脳梗塞や、重篤な神経症状を有し、虚血病変が限定的な脳底動脈閉塞による急性期脳梗塞に対しても、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、我が国では血栓回収用機器の薬事承認の条件は Trevo, Solitaire, Envi-SR 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。また、最終健常確認時刻から 24 時間以内では、Trevo, Solitaire, Envi-SR の使用は、ICA または 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て承認されていることにも留意しなければならない。患者によっては、いま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から、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（国立循環器病研究センター脳神経外科）の 2 名に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* 22: 805–810, 2013
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and stroke rt-PA stroke study group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581–1587, 1995
- 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* 384: 1929–1935, 2014
- 4) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 50: e344–e418, 2019
- 5) 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 2021 [改訂 2023]。東京，協和企画，2023
- 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* 359: 1317–1329, 2008
- 7) 日本脳卒中学会 医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針改訂部会：rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針 第二版 2012 年 10 月（2016 年 9 月一部改訂）。脳卒中 39: 43–86, 2017
- 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* 282: 2003–2011, 1999
- 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* 38: 2633–2639, 2007
- 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* 36: 1432–1438, 2005
- 11) Smith WS, Sung G, Saver J, et al.: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39: 1205–1212, 2008
- 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* 29: 1409–1413, 2008
- 13) 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* 40: 2761–2768, 2009
- 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* 380: 1241–1249, 2012
- 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* 380: 1231–1240, 2012
- 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* 368: 893–903, 2013
 - 17) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al.: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 904–913, 2013
 - 18) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al.: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368: 914–923, 2013
 - 19) Chimowitz MI: Endovascular treatment for acute ischemic stroke--still unproven. *N Engl J Med* 368: 952–955, 2013
 - 20) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 11–20, 2015
 - 21) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 1019–1030, 2015
 - 22) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al.: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372: 1009–1018, 2015
 - 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* 372: 2285–2295, 2015
 - 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* 378: 11–21, 2018
 - 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* 378: 708–718, 2018
 - 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* 41: 205–246, 2019
 - 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 2021. 東京, 協和企画, 2021
 - 29) Castaño C, Serena J, Dávalos 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* 15: 209–214, 2009
 - 30) 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* 6: 584–588, 2014
 - 31) 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* 10: 516–524, 2018
 - 32) Sakai N, Ota S, Matsumoto Y, et al.: Efficacy and safety of REVISE SE thrombectomy device for acute ischemic stroke: River Japan (reperfuse ischemic vessels with endovascular recanalization device in Japan). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 58: 164–172, 2018
 - 33) Imamura H, Sakai N, Yamagami H, et al.: Clinical trial of the new stent retriever Tron FX for both proximal and distal intracranial large vessel occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 30: 105585, 2021
 - 34) 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* 49: 1107–1115, 2018
 - 35) Sakai N, Imamura H, Adachi H, et al.: First-in-man experience of the Versi retriever in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 11: 296–299, 2019
 - 36) Kaneko N, Komuro Y, Yokota H, et al.: Stent retrievers with segmented design improve the efficacy of thrombectomy in tortuous vessels. *J Neurointerv Surg* 11: 119–122, 2019
 - 37) 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* 6: 231–237, 2014
 - 38) Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al.: ADAPT FAST study: A direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 6: 260–264, 2014
 - 39) van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, et al.: Two-year outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 376: 1341–1349, 2017
 - 40) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al.: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372: 2296–2306, 2015
 - 41) 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* 387: 1723–1731, 2016
 - 42) Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al.: Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke* 47: 2331–2338, 2016
 - 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* 15: 1138–1147, 2016
 - 44) 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* 88: 38–44, 2017
 - 45) Martins SO, Mont’Alverne F, Rebello LC, et al.: Thrombectomy for stroke in the public health care system of Brazil. *N Engl J Med* 382: 2316–2326, 2020

- 46) Mocco J, Siddiqui AH, Fiorella D, et al.: Positive: Perfusion imaging selection of ischemic stroke patients for endovascular therapy. *J Neurointerv Surg* 14: 126–132, 2022
- 47) Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al.: Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURO-RA): A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 399: 249–258, 2022
- 48) Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, et al.: Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6–24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the netherlands: A multicentre, open-label, blinded-end-point, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 401: 1371–1380, 2023
- 49) Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al.: Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med* 386: 1303–1313, 2022
- 50) Uchida K, Shindo S, Yoshimura S, et al.: Association between Alberta stroke program early computed tomography score and efficacy and safety outcomes with endovascular therapy in patients with stroke from large-vessel occlusion: A secondary analysis of the recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism-Japan large ischemic core trial (RESCUE-Japan LIMIT). *JAMA Neurol* 79: 1260–1266, 2022
- 51) Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al.: Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med* 388: 1259–1271, 2023
- 52) Huo X, Ma G, Tong X, et al.: Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med* 388: 1272–1283, 2023
- 53) 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* 19: 115–122, 2020
- 54) Langezaal LCM, van der Hoeven E, Mont’Alverne FJA, et al.: Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* 384: 1910–1920, 2021
- 55) Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al.: Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* 387: 1361–1372, 2022
- 56) Schaefer PW, Yoo AJ, Bell D, et al.: CT angiography-source image hypoattenuation predicts clinical outcome in posterior circulation strokes treated with intra-arterial therapy. *Stroke* 39: 3107–3109, 2008
- 57) Jovin TG, Li C, Wu L, et al.: Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* 387: 1373–1384, 2022
- 58) 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* 10: 325–329, 2018
- 59) 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* 77: 16–24, 2020
- 60) Ospel JM, Goyal M: A review of endovascular treatment for medium vessel occlusion stroke. *J Neurointerv Surg* 13: 623–630, 2021
- 61) 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* 73: 1291–1296, 2016
- 62) 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* 11: 1065–1069, 2019
- 63) 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* 11: 964–969, 2019
- 64) Guo Y, Wu H, Zhang TY, et al.: Endovascular treatment achieves better outcomes than best medical management in patients with M2 occlusion and high stroke severity: A meta-analysis. *J Neurol* 270: 2924–2937, 2023
- 65) Tanaka K, Yamagami H, Yoshimoto T, et al.: Endovascular therapy for acute ischemic stroke in patients with prestroke disability. *J Am Heart Assoc* 10: e020783, 2021
- 66) Siegler JE, Qureshi MM, Nogueira RG, et al.: Endovascular vs medical management for late anterior large vessel occlusion with prestroke disability: Analysis of CLEAR and RESCUE-Japan. *Neurology* 100: e751–e763, 2023
- 67) Mohammaden MH, Haussen DC, Al-Bayati AR, et al.: Stenting and angioplasty in neurothrombectomy: Matched analysis of rescue intracranial stenting versus failed thrombectomy. *Stroke* 53: 2779–2788, 2022
- 68) Almallouhi E, Murad MH, Chalhoub R, et al.: Rescue endovascular treatment of patients with emergent large vessel occlusion attributed to intracranial atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Intervent Neurol* 3: e000510, 2023
- 69) 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, 三学会合同指針作成委員会: 頭蓋内動脈ステント(動脈硬化症用)適正使用指針. *脳卒中* 36: 151–162, 2014
- 70) Diana F, Romoli M, Toccaceli G, et al.: Emergent carotid stenting versus no stenting for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: A meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 15: 428–432, 2023
- 71) Farooqui M, Zaidat OO, Hassan AE, et al.: Functional and safety outcomes of carotid artery stenting and mechanical thrombectomy for large vessel occlusion ischemic stroke with tandem lesions. *JAMA Netw Open* 6: e230736, 2023
- 72) Uchida K, Yamagami H, Sakai N, et al.: Endovascular therapy for acute intracranial large vessel occlusion due to atherothrombosis: Multi-center historical registry. *J Neurointerv Surg*, jnis-2023-020670, 2023
- 73) Bricout N, Personnic T, Ferrigno M, et al.: Day 1 extracranial internal carotid artery patency is associated with good outcome after mechanical thrombectomy for tandem occlusion. *Stroke* 49: 2520–2522, 2018
- 74) Zapata-Arriaza E, Medina-Rodriguez M, Ortega-Quintanilla J, et al.: Relevance of carotid reocclusion in tandem lesions. *J Atheroscler*

- Thromb 30: 636–648, 2023
- 75) Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al.: Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 382: 1981–1993, 2020
 - 76) Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al.: Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: The SKIP randomized clinical trial. *JAMA* 325: 244–253, 2021
 - 77) Zi W, Qiu Z, Li F, et al.: Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT randomized clinical trial. *JAMA* 325: 234–243, 2021
 - 78) LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al.: A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. *N Engl J Med* 385: 1833–1844, 2021
 - 79) Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al.: Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: An open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 400: 104–115, 2022
 - 80) Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al.: Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: An open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 400: 116–125, 2022
 - 81) Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, et al.: European Stroke Organisation - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J* 7: I–XXVI, 2022
 - 82) Zheng W, Lei H, Lin X, et al.: Intravenous thrombolysis prior to endovascular treatment for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Neurol Sci* 43: 5993–6002, 2022
 - 83) Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al.: Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 378: 1573–1582, 2018
 - 84) 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* 323: 1257–1265, 2020
 - 85) Kawano H, Hirano T, Inoue M, et al.: Tenecteplase versus alteplase for large vessel occlusion recanalization (T-FLAVOR): Trial protocol. *Eur Stroke J* 7: 71–75, 2022
 - 86) Renú A, Millán M, San Román, et al.: Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: The CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 327: 826–835, 2022
 - 87) 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* 316: 1279–1288, 2016
 - 88) 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* 9: 316–323, 2017
 - 89) 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* 318: 443–452, 2017
 - 90) 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* 393: 998–1008, 2019
 - 91) 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* 129: 1456–1463, 2018
 - 92) Lapergue B, Blanc R, Costalat V, et al.: Effect of thrombectomy with combined contact aspiration and stent retriever vs stent retriever alone on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER2 randomized clinical trial. *JAMA* 326: 1158–1169, 2021
 - 93) McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, et al.: Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): A technique which improves outcomes. *J Neurointerv Surg* 9: 1154–1159, 2017
 - 94) 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* 25: 491–496, 2019
 - 95) Goto S, Ohshima T, Ishikawa K, et al.: A stent-retrieving into an aspiration catheter with proximal balloon (ASAP) technique: A technique of mechanical thrombectomy. *World Neurosurg* 109: e468–e475, 2018
 - 96) 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* 17: 47–53, 2018
 - 97) Schönenberger 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* 316: 1986–1996, 2016
 - 98) Löwhagen Hendén 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* 48: 1601–1607, 2017
 - 99) 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* 75: 470–477, 2018
 - 100) Schönenberger S, Hendén 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* 322: 1283–1293, 2019
 - 101) Chabanne R, Geeraerts T, Begard M, et al.: Outcomes after endovascular therapy with procedural sedation vs general anesthesia in patients with acute ischemic stroke: The AMETIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 80: 474–483, 2023

- 102) Liang F, Wu Y, Wang X, et al.: General anesthesia vs conscious sedation for endovascular treatment in patients with posterior circulation acute ischemic stroke: An exploratory randomized clinical trial. JAMA Neurol 80: 64–72, 2023
- 103) 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. 医事新報 4756: 66, 2016
- 104) 日本医師会訳：患者の権利に関する WMA リスボン宣言. <https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/lisbon.html>. 2005
- 105) 錢偉榮：成年後見人の医療同意権. 高岡法学 29: 39–83, 2011
- 106) 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 (2020～2022 年)													
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭
板橋	亮	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
岩間	亨	/	/	/	A	/	A	A	/	/	/	/	/	/	/
豊田	一則	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
山上	宏	/	/	/	B	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/
片岡	大治	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
高橋	淳	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
早川	幹人	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
吉村	紳一	/	/	/	B	/	A	A	/	/	/	/	/	/	/
井上	学	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
坂井	信幸	/	/	/	B	/	A	/	/	/	/	/	/	A	/
藤堂	謙一	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	A

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
- 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：1000 万円以上，C：2000 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
C：あり
- 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

申告者の所属する組織・部門（研究機関，病院，学部またはセンターなど）の長に関する申告事項（申告者が組織・部門の長と共同研究者，分担研究者の立場にある場合に該当する）

⑬ 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費

（1つの企業・団体が契約に基づいて，医学系研究（共同研究，受託研究など）に対して，当該の長が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられたものを記載）

申告基準：単一の企業・団体からの年間の報酬額

A：1000万円以上，B：2000万円以上，C：4000万円以上

⑭ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金

（1つの企業・団体から，申告者の研究に関連して提供され，所属研究機関，病院，学部またはセンター，講座の長が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられたものを記載）

申告基準：1件あたりの年間の特許権使用料

A：200万円以上，B：1000万円以上，C：2000万円以上

（Jpn J Stroke 46: {F_PAGE}–{L_PAGE}, 2024）