

経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針
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

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

2014年4月

三学会合同指針作成委員会（あいうえお順）

委員長 峰松一夫

日本脳卒中学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科

小笠原 邦昭；岩手医科大学 脳神経外科

坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

豊田 一則；国立循環器病研究センター 脳血管内科

長谷川 泰弘；聖マリアンナ医科大学 神経内科

峰松 一夫；国立循環器病研究センター

日本脳神経外科学会

新井 一；順天堂大学 脳神経外科

桑山 直也；富山大学 脳神経外科

斉藤 延人；東京大学 脳神経外科

坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（再掲）

宮地 茂；名古屋大学 脳神経外科

日本脳神経血管内治療学会

坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（再掲）

根本 繁；東京医科歯科大学 血管内治療学

兵頭 明夫；獨協医科大学越谷病院 脳神経外科

目次	-----	2
はじめに	-----	3
推奨	-----	4
1. 機器	-----	6
(1) Merci リトリーバー		
(2) Penumbra システム		
(3) Solitaire FR	-----	7
(4) Trevo ProVue		
(5) その他		
2. 適応と実施条件	-----	8
(1) 対象疾患		
(2) 実施医療機関		
(3) 実施医		
3. 留意点		
(1) rt-PA 静注療法		
(2) 我が国の現状	-----	9
(3) 本療法の位置づけ	-----	10
文献	-----	11

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: 以下 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]。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で Class I、わが国の脳卒中治療ガイドラインで Grade A (行うべき治療) として位置づけられおり [3, 4]、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 [5, 6]。

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 [7, 8]。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) [9, 10]、Penumbra システム (Penumbra 社) [11, 12] 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 [13, 14]、米国ではすでに広く用いられるようになっている。

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 [15-18]。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、REVIVE の治験が行われている。

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。

推 奨

● 機器

1. 治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いること。

本指針策定時に薬事承認されている機器は、Merci リトリーバーおよびPenumbra システム、Solitaire FR および Trevo ProVue で、他に REVIVE SE が治験中である。

● 適応と実施条件

2. 治療適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づくこと。

Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FR、Trevo ProVue は、原則として発症8時間以内の急性脳梗塞において、組織型プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) の経静脈投与が適応外、又はrt-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象として承認され、機器は内頸動脈・中大脳動脈・椎骨動脈・脳底動脈の再開通を図る目的で使用されている。

新しく承認される機器に関しては、個別の医療機器の承認条件および仕様に基づくこと。

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

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

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

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

● 留意点

5. rt-PA 静注療法の適応例に対してはそれを優先すること。

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

6. 本療法が有効であるとの科学的根拠は未だ得られていないことを踏まえて、本療法を実施すること。

これまでの知見では、rt-PA 静注療法に加えて本療法を行っても患者の転帰を改善するという科学的根拠は得られていない。また、rt-PA 静注療法の適応がない患者に対する本療法の有効性も確認されていない。ただし、本療法を施行した患者では、再開通が得られた場合の転帰は、得られなかった場合より有意に良好である。

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

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

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

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

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

1. 機器

(1) Merci リトリーバー

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

米国21施設、141例の前向き登録研究MERCIAL trialの選択基準は、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)スコア8以上、脳梗塞発症3から8時間または3時間以内で、rt-PA静注療法の非適応、閉塞血管は内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈のいずれかであった。血流再開通 (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI, grade 2-3) は48%、90日後の転帰良好 (modified Rankin Scale, mRS 0-2) は27.7%であった。特に再開通成功例では46.0%、不成功では10.4%と、再開通成功例で有意に良好で、死亡は43.5%であった (再開通成功例31.8%、不成功例54.2%)。手技に起因する合併症は、血管穿孔2.8%、閉塞動脈領域遠位への塞栓2.1%、症候性頭蓋内出血は7.8%であった[9]。良好な再開通率、比較的低い有害事象発生率、さらに再開通成功例の転帰が比較的良好であったことなどから、急性期脳梗塞患者の塞栓除去を目的としたMerci リトリーバーの使用が認められた。その後、rt-PA静注療法で再開通が得られなかった、いわゆる failed rt-PA 症例も対象に加えたMulti MERCIAL trialが行われ、Merci リトリーバー単独では57.3%、追加治療を併用した場合は69.5%に再開通が得られ、合併症は5.5%、脳実質内血腫 (European Cooperative Acute Stroke Study [ECASS]基準によるparenchymal hematoma [PH] Type 2) は2.4%であり、再開通を得た場合、転帰は有意に良好であることが示された (mRS 0-2が36%、死亡が34%) [10]。

この2つの臨床試験を合わせた305例のプールデータの解析結果をもとに、わが国でもMerci リトリーバーが承認された (2010年4月)。その使用目的は、「急性期脳梗塞 (原則として発症後8時間以内) において、rt-PAの経静脈投与が適応外またはrt-PAの経静脈投与により血流再開が得られなかった患者」とされた。ただし、国内使用経験なしに承認を取得したため、承認後3年間の全例使用成績調査が求められた。

(2) Penumbra システム

Penumbra システムは、頭蓋内動脈に誘導可能な比較的大口径のカテーテル (Reperfusion Catheter) の中を、先端に膨らみを有するガイドワイヤー (SeparatorTM) を通して出し入れしながら、強力な吸引力を有するポンプに回路 (Penumbra Aspiration Pump & Aspiration Tubing) を接続して、動脈内血栓を吸引する機構を有している。2013年6月より、吸引性能、誘導性能のより向上したMaxシリーズが使用可能となっている。

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

これらの結果をもとに、2011年6月にわが国でも Penumbra システムが、Merci リトリーバーと同様の適用で承認された。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。

(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 [19]、Covidien 社は Solitaire FR を開発した。これは、網状にレーザーカットしたナイチノールのシートを巻いた構造で、径 4mm で長さ 15mm または 20mm と径 6mm で長さ 20mm と 30mm の計 4 種類がある。4mm 径のものは内径 0.021 インチ、6mm 径のものは内径 0.027 インチのマイクロカテーテルを介して誘導する。もともと脳動脈瘤塞栓術支援用に開発したものであるため、先端が開いたデザインとなっており、その適度な拡張力と血栓保持力を利用して血栓を回収する。バルーン付きガイディングカテーテルを頸部まで誘導し、機器の回収時に血液を吸引するのは Merci リトリーバーと同様である。

Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) Trial は、Merci リトリーバー (以下 Merci) を対照群とした RCT で、再開通率と臨床転帰とを両群間で比較した。目標登録数は 200 例であったが、144 例の登録を終えた時点で中間解析が行われ、その結果を以て試験は中止された。144 例のうち、31 例は習熟目的で Solitaire FR のみが使用され、その後 Solitaire 群 58 例、Merci 群 55 例に無作為に振り分けられた。この 2 群を比較した結果、再開通率、臨床転帰ともに Solitaire 群の優位性が示された。割り付けられた機器での再開通率の評価後に他の再開通療法を加えることも認められ、最終的な再開通率 (TIMI 2-3) は Solitaire 群で 88.9%、Merci 群で 67.3%、90 日後の mRS 0-2 または NIHSS スコア 10 以上の減少、または病前 mRS の維持と規定された臨床転帰良好例は、Solitaire 群で 58.2%、Merci 群では 33.3%であった。この Solitaire 群と Merci 群との差は、NIHSS スコア 10 以上の減少でのみ有意であり (20.0% vs. 3.4%)、mRS 0-2 では有意差はなかった (36.4% vs. 29.2%)。90 日後の死亡率は、Solitaire 群 17.2%、Merci 群 38.2%と、有意差を認めた [13]。

SWIFT Trial の結果に基づき、Solitaire FR は 2012 年 3 月に米国で承認を取得し、わが国では 2013 年 12 月に薬事承認された。

(4) Trevo ProVue

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

2 世代目の Trevo Pro を用いた Randomized Trial Evaluating Performance of the Trevo Retriever Versus the Merci Retriever in Acute Ischemic Stroke (TREV02) は、合計 178 例 (Trevo 群 88 例、Merci 群 90 例) が登録され、Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grade 2a 以上の再開通率が Trevo 群で 86.4%、Merci 群で 60.0%、TICI grade 2b 以上の再開通率は Trevo 群で 67.8%、Merci 群で 43.4%と、Trevo の有効性が示された。90 日後の mRS 0-2 と規定された転帰良好例は、Trevo 群で 40.0%、Merci 群で 21.8%と Trevo 群で有意に良好であったが、死亡率は Trevo 群 34.1%と Merci 群の 24.1%に比べやや高かった [14]。

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、わが国では 2014 年 3 月に薬事承認された。

(5) その他

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

2. 適応と実施条件

(1) 対象疾患

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

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

(2) 実施医療機関

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

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

(3) 実施医

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

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

3. 留意点

(1) rt-PA 静注療法

急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法は、エビデンスレベルの最も高い治療法である。National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study[2]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 ECASS-III 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[5]。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[20]。

わが国ではアルテプラゼの投与量を0.6mg/kgに減量したJapan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) [21]により同様の有効性が証明された。2005年10月から保険適用となり、2012年8月より発症4.5時間以内の脳梗塞に対して適応が拡大された。rt-PA静注療法は症候性頭蓋内出血を有意に増加させるため、治療実施にあたっては、日本脳卒中学会が策定した適正治療指針第二版を遵守して行うべきである[6]。

脳血栓回収機器をrt-PA静注療法後に使用することについては、Merci リトリーバー、Penumbra システム、Solitaire FRを用いたいずれの観察研究においても、症候性頭蓋内出血を増加させず、また3ヶ月後の転帰を悪化させることもなかったと報告されている [22-24]。国内15施設のMerci導入後初期周術期成績においても、42.0%でrt-PA静注が先行していたが、症候性頭蓋内出血 (ECASS 基準) は2.6%と比較的限られており、安全性が示唆されている[25]。

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

(2) わが国の現状

-1 Merci リトリーバー

2010年4月30日に承認されたMerci リトリーバーの市販後使用成績調査 (Post Market Surveillance、以下PMS) が、3年間の全症例の調査として実施され、2,497例の結果がまとまった。詳細は別途、論文報告される予定であるが、ここでは速報として結果概要を紹介しておく。

使用成績調査の目的の1つである重篤な有害事象の頻度は、手技との関係が否定できないもの210例 (8.4%) 247件、機器との関係が否定できないもの130例 (5.2%) 157件で、MERCI trial およびMulti MERCI trial のプールデータの10.2% (31/305)、3.6% (11/305) と、明らかな差はみられなかった[9, 10]。機器に関連しないものも含むすべての頭蓋内出血は23.8%、症候性出血7.6%であり、プールデータの37.7%、8.3%を下回っていた。年齢の中央値は73歳であり、プールデータの72歳より高齢で、治療前NIHSSの中央値は19 (プールデータ19)、発症から手技開始までの時間は中央値4.0時間 (同4.2-4.3時間) と同等であり、rt-PA静注療法先行は39.7% (同29.3%) と国内PMSで多かった。治療血管は、内頸動脈44.2%、中大脳動脈44.7%、椎骨脳底動脈11.2%であり、プールデータの32.5%、58.4%、9.2%に比べ、内頸動脈が多かった。再開通率 (TICI 2a以上) は73.6% (同64.4%)、90日後の死亡率は19.5% (同32.4%) といずれも国内成績が上回っていた。90日後の転帰不良 (mRS 5または6) は42.2% (同43.0%) と同等、転帰良好 (mRS 0-2) は22.2% (同32.4%) と下回っていた。患者登録数が8例以上の109施設では23.4% (333/1425) が転帰良好であったが、3例以下の163施設では15.3% (38/248) と少なく、再開通技術の向上および適切な患者選択法の習得には、一定の経験の蓄積が必要なのかもしれない。

-2 Penumbra システム

2011年6月9日に承認されたPenumbra システムも、Merci リトリーバーと同様のPMSが行われている。2013年末までに収集された2年次1,577例の成績によると、重篤な有害事象は、穿孔を伴う頭蓋内出血73 (4.6%)、穿孔を伴わない頭蓋内出血49 (3.1%) など計300件 (19.0%、重複を含む) が報告されており、機器との関係が否定できないものは、穿孔を伴う頭蓋内出血16 (1.0%)、穿孔を伴わない頭蓋内出血17 (1.1%)、解離5 (0.32%) など計55件 (3.5%) であった。年齢 (中央値) 74歳、内頸動脈21.7%、中大脳動脈64.7%、椎骨脳底動脈11.0%と、Merci リトリーバーより内頸動脈が少なかった。治療前NIHSSスコア (中央値) は18、発症から手技開始までの時間 (中央値) は3.7時間であった。Penumbra システム終了時の再開通 (TICI 2a以上) は74%、手技終

了時は81%、90日後の死亡率は17.4%、90日後の転帰不良（mRS 5または6）は34.6%、転帰良好（mRS 0-2）は32.3%であった。3年間のデータ集積を目標にPMSが進行中である。

(3) 本療法の位置づけ

発症3時間以内の虚血性脳血管障害の患者を対象に、rt-PA静注療法単独群と、脳血栓回収機器を含む血管内治療の追加群とを比較したIMS（Interventional Management of Stroke）Ⅲの結果が2013年2月に発表された[15]。656例のうち前者に222例、後者に434例が割り付けられた。主要評価項目である90日後のmRS 0-2の割合は38.7%と40.8%で有意差を認めなかった

（ $p=0.25$ ）。症候性頭蓋内出血は5.9%と6.2%と同等であった（ $p=0.83$ ）。この研究では、データ及び安全性モニタリング委員会により「血管内治療の追加が患者の転帰を改善することを証明できない」と判断され、当初予定の900例を待たずに研究中止となった。

同時期に発表されたMR-RESCUE（Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy）研究は、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例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して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[17]。また、SYNHTESIS Expansion研究では、発症4.5時間以内の急性虚血性脳卒中患者をrt-PA静注療法と本療法とにランダム化して比較したが、本療法の有効性が確認できなかった[16]。

これら3つの重要な試験結果より、現時点でrt-PA静注療法の禁忌項目を有しない発症4.5時間以内の患者へはこれを優先すべきと考えられる[18]。ただし、IMSⅢの層別解析において、主幹動脈閉塞が確認された例ではrt-PA静注療法に本療法を追加することにより、患者の転帰が改善する可能性が示されている。また、有意ではないものの、rt-PA静注療法が2時間以内に開始され、かつ本療法が90分以内に開始されれば、転帰改善効果が期待できるという[17, 18]。すなわち、本療法の有用性が完全に否定されたわけではない。血管閉塞の存在が明らかな症例に対して、出来るだけ迅速、かつ安全に本療法が実施できれば、臨床的有益性は期待できる。本療法で再開通を得た7研究480症例の統合解析においても、発症から再開通までの時間が30分増すごとに、早期頭蓋内出血と90日後の死亡率がともに21%ずつ増え、転帰良好（mRS 0-2）、完全自立（mRS 0-1）が各々21%、22%ずつ減った[26]。したがって、本療法の施行を決めた場合は、少しでも早く治療を始めることが望ましい。発症後8時間以内といえども、治療開始が遅れた場合は転帰改善効果が相当に下がるので、治療適応をより慎重に考える必要がある。一方で、再開通率の向上のみを目的とする限り、本療法の有用性、安全性は必ずしも保証されないことも確かである。

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、今後も血管内再開通療法を継続することは容認される。ただし、本療法の有用性を示すエビデンスは十分ではないことを認識すべきである。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、これまで以上に積極的に協力する責務がある。

文 献

1. Endo K, Koga M, Sakai N, et al: Stroke outcomes of Japanese patients with major cerebral artery occlusion in the post-alteplase, pre-MERCI era. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: 805-810, 2013
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-AP Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581-1587, 1995
3. Adams HP Jr, del Zoppo G, Albers MJ, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Group. *Stroke* 38:1655-1711, 2007
4. 脳卒中合同ガイドライン委員会(編): 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画、2009
5. 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
6. 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) 静注療法指針改定部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版. *脳卒中* 34:443-480, 2012
7. 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
8. 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
9. Smith WS, Sung G, Starkman S et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: result of the MERCI trial. *Stroke* 36:1432-1440, 2005
10. 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
11. Bose A, Henkes H, Alfke K, et al, for the Penumbra Phase 1 Stroke Trial Investigators: The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR* 29:1409-1413, 2008
12. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators: The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40:2761-2768, 2009
13. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al: Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380:1241-1249, 2012
14. 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
15. 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
16. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:904-913, 2013
17. 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
18. Chimowitz MI: Endovascular treatment for acute ischemic stroke - Still unproven. *N Eng J Med* 368:952-955, 2013
19. 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* 15: 209-214, 2009
20. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375: 1695-1703, 2010

21. 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* 37:1810-1815, 2006
22. Shi ZS, Loh Y, Walker G, et al: Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions. *Stroke* 41:1185-1192, 2010
23. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Patzig M, et al: Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *Int J Stroke* 7:14-18, 2012
24. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, et al: Retrospective multicenter study of solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 43:2699-2705, 2012
25. 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, 他: Merci リトリーバーを用いた急性脳動脈再開通療法 -我が国における初期周術期成績-. *脳神経血管内治療* 5:23-31, 2011
26. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, et al: Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation* 127:1980-1985, 2013