

Journal Club

脳梗塞発症後6-24時間における血栓除去術

2018/1/30

東京ベイ・浦安市川医療センター

PGY-2 宮下明大

本日の論文

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct

R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuva, D.R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.T. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W.G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, and T.G. Jovin, for the DAWN Trial Investigators*

N Engl J Med. 2018 Jan 4;378(1):11-21.
PMID: 29129157

Introduction

- ・ 脳梗塞発症から4.5時間以内であればtPA投与を考慮する
- ・ 脳梗塞発症から6時間以内であれば脳血管内治療を考慮する
- ・ 治療開始までの時間が短い方が転帰良好につながる

Stroke. 2015 Oct;46(10):3020-35.

PMID: 26123479

Stroke. 2013 Mar;44(3):870-947.

PMID: 23370205



Penumbra領域を意識した治療が提唱され、
CTPやMRIといった画像診断によって再灌流療法の効果を予測し、
発症から6時間以降の脳血管内治療の臨床的有効性が期待されている

Stroke. 2011 Aug;42(8):2206-11.

PMID: 21778444

Stroke. 2015 Oct;46(10):3020-35.

PMID: 26123479

thrombectomy+IV tPA vs IV tPA単独

tPAにthrombectomyを追加する方が
血管再開通率、90日後mRS、死亡率、が改善する。

EXTENDA-IA trial

N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
PMID: 25671797

90日後mRS $\leq$ 2(%) 32.6 vs 19.1
OR:2.16 95%CI:1.39-3.38

MR CLEAN trial

N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):11-20.
PMID: 25517348

53 vs 29.3
OR:1.7 95%CI:1.3-2.2

ESCAPE trial

N Engl J Med. 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
PMID: 25671798

71 vs 40
OR 4.2 95%CI 1.2-12

SWIFT PRIME trial

N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2285-95.
PMID: 25882376

60 vs 35
OR 1.7 95%CI 1.23-2.33

REVASCAT trial

N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.
PMID: 25882510

43.7 vs 28.2
OR 2.1 95%CI 1.1-4.0

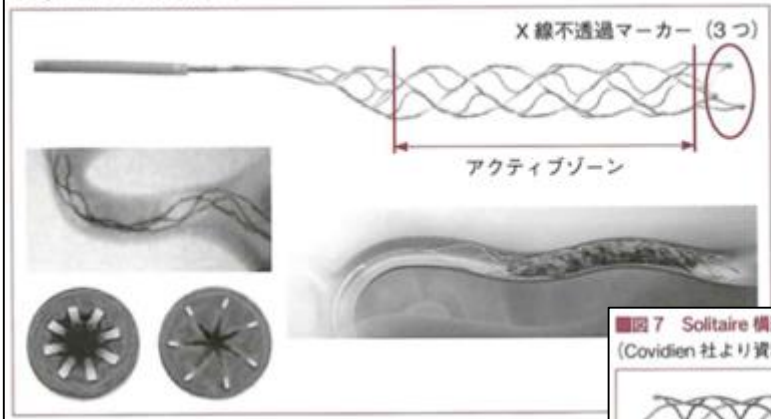
→ 脳血管内治療の臨床的意義/適応に大きなインパクトを与えた

脳血管内治療デバイス:ステントリトリバー

閉塞部位でステントを展開することで
血栓を補足しステントごと回収するシステム

■図8 Trevoの構造

クローズドセル構造のステントであり、先端はオープンエンドである。
(Stryker 社より資料提供)

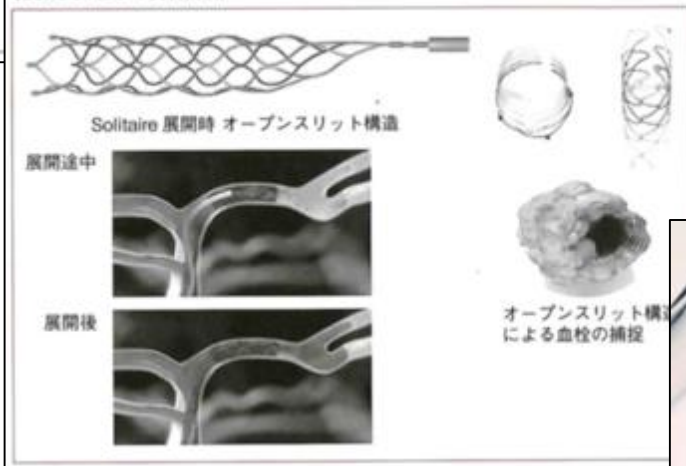


Trevo/Stryker

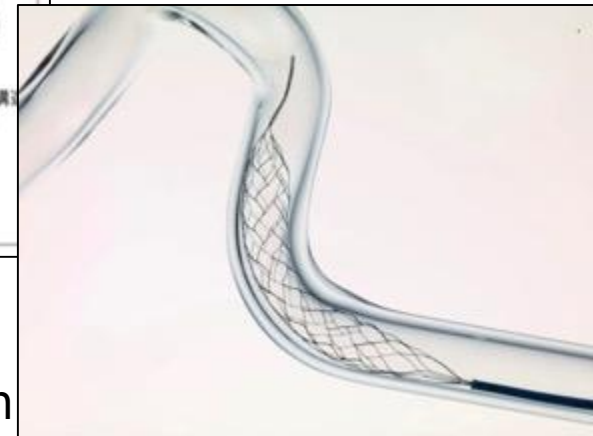
Solitaire/Covidien

■図7 Solitaire 構造

(Covidien 社より資料提供)



Revive SE/Codman



INTENSIVIST 脳卒中 急性期脳梗塞治療

<http://docplayer.fr/docs-images/25/6926522/images/7-0.jpg>

再灌流の指標：TIMI / modifiedTICI

TIMI グレード	
0	閉塞部位より末梢が順行性に造影されない
1	閉塞部位を超えて、順行性にわずかに造影される
2	閉塞部より遠位の血管の造影が遅延し、停滞はあるものの順行性に造影される
3	完全再開通

modified TICI グレード	
0	閉塞部位より末梢が順行性に造影されない
1	閉塞部位を超えて、順行性にわずかに造影される
2a	閉塞血管領域の 1/2 未満の再灌流を認める。再開通
2b	閉塞血管領域の 1/2 以上の再灌流を認める。再開通
3	完全再開通

Refining Angiographic Biomarkers of Revascularization

Improving Outcome Prediction After Intra-arterial Therapy

Albert J. Yoo, MD; Claus Z. Simonsen, MD, PhD; Shyam Prabhakaran, MD*;
Zeshan A. Chaudhry, MD; Mohammad A. Issa, MD; Jennifer E. Fugate, DO;
Italo Linfante, MD; David S. Liebeskind, MD; Pooja Khatri, MD, MSc; Tudor G. Jovin, MD;
David F. Kallmes, MD; Guilherme Dabus, MD; Osama O. Zaidat, MD, MSc;
for the Cerebral Angiographic Revascularization Grading Collaborators

Stroke. 2013 Sep;44(9):2509-12.
PMID: 23920017

modified TICI グレード		mRS 0-2 (90日後)
0	閉塞部位より末梢が順行性に造影されない	11%
1	閉塞部位を超えて、順行性にわずかに造影される	17%
2a	閉塞血管領域の 1/2 未満の再灌流を認める。再開通	15%
2b	閉塞血管領域の 1/2 以上の再灌流を認める。再開通	46%
3	完全再開通	62%

機能的に良好な臨床転帰を得る可能性を最大にするために、
血管内治療の目標は、**TICI scale >2b/3**とすべきである
(AHA/ASA guideline 2015 Class I evidence levelA)

AHA/ASA Guideline

2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Stroke. 2015 Oct;46(10):3020-35.
PMID: 26123479

ステントリトリバーを用いた血管内治療を以下を満たす症例に推奨

- ・発症前のmRSが0-1
- ・発症から4.5時間以内にt-PAが施行されている症例
- ・閉塞部位が内頸動脈か中大脳動脈近位部
- ・18歳以上
- ・NIHSS ≥ 6
- ・ASPECT ≥ 6
- ・発症から6時間以内に治療を開始することが可能

(Class I , Level of Evidence A)

→各trialのinclusion criteriaが採用されている。

AHA/ASA Guideline

2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Stroke. 2015 Oct;46(10):3020-35.
PMID: 26123479

有効性を示すデータは不十分であるが血管内治療を考慮しうる条件

- ・ t-PA適応外で発症6時間以内

(Class II a, Level of Evidence C)

- ・ 発症6時間以降
- ・ 中大脳動脈(M2, M3)、前大脳動脈、椎骨-脳底動脈、後大脳動脈
- ・ 18歳未満

(Class II b, Level of Evidence C)

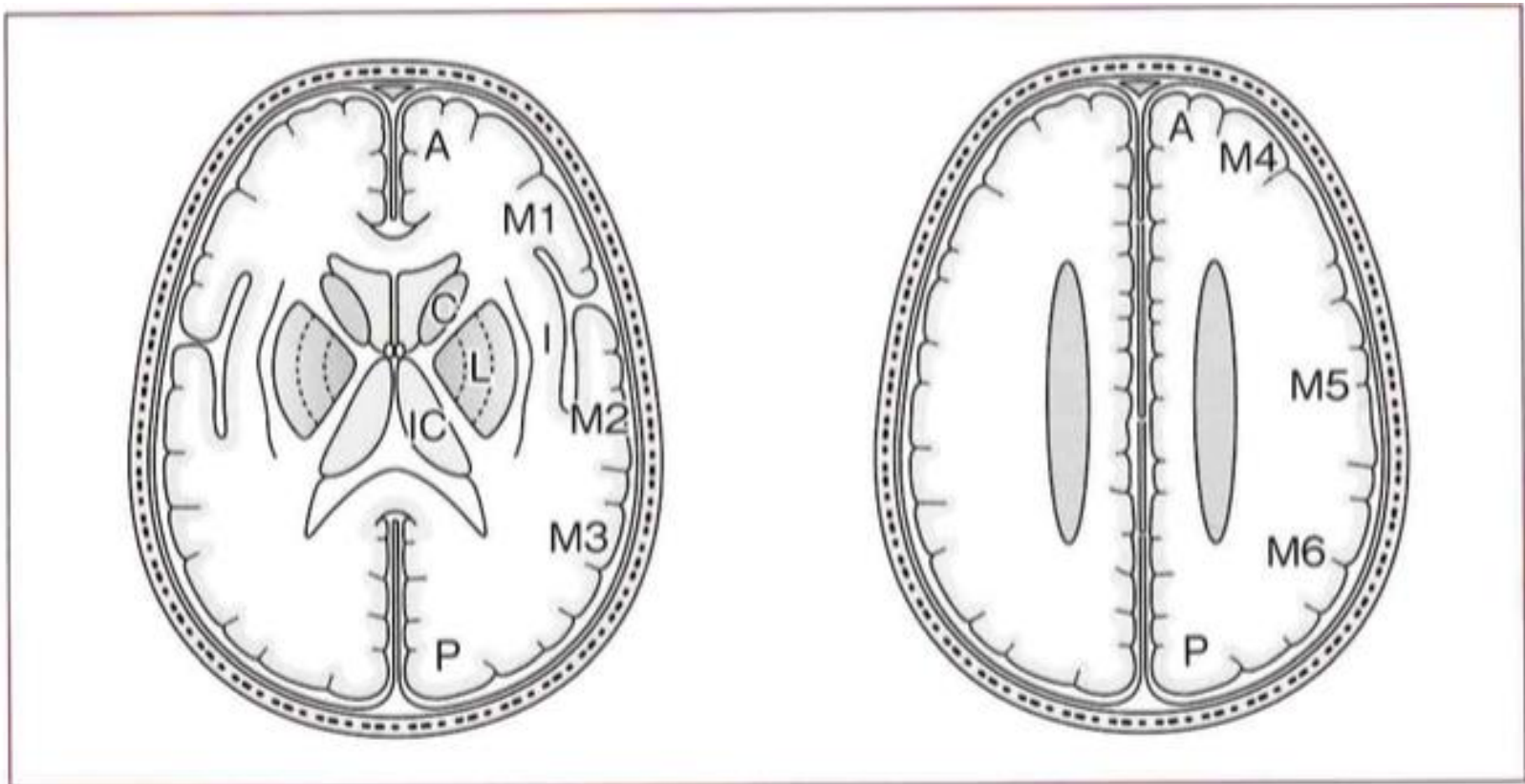
- ・ mRS>1、ASPECT<6、NIHSS<6

(Class II b, Level of Evidence B-R)

→脳梗塞に対する脳血管内治療が
積極的に施行されるようになってきている。

ASPECT: Alberta Stroke Program Early CT Score

中大脳動脈領域の脳皮質を10の範囲(M1-6, I, C, L, IC)に分類する
合計10点で、早期虚血像がある場合は範囲数を減点する
7点以下では神経学的予後悪化、頭蓋内出血リスク



I: insular ribbon(島皮質), C: caudate (尾状核), L: lentiform (レンズ核), IC: internal capsule (内包)

本邦における脳血管内治療の適応

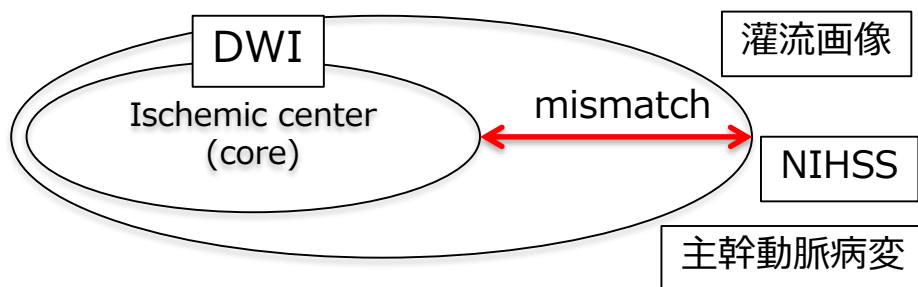
経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第2版
2015年 4月

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会

- ・ 発症**8時間**以内の急性期脳梗塞
- ・ rt-PA投与が適応外、又はrt-PA投与で血流再開が得られない症例
- ・ **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
- ・ Merci、Penumbra、Solitaire FR、Trevo ProVue、REVIVE SE

penumbra領域の存在を予測する指標

MRI-DWIと臨床指標とのmismatchを用いる



	評価内容
DPM diffusion-perfusion mismatch	灌流画像の異常域とMRI-DWIの高信号域との差を評価する
CDM clinical-diffusion mismatch	臨床症状(NIHSS)とMRI-DWIの病巣体積との乖離を評価する
MDM MRA-diffusion mismatch	主幹動脈病変とMRI-DWIの病巣体積との乖離を評価する

・ Limitation

データ不足、カットオフ値が定まっていない、DWIの高信号域が可逆性である可能性
→いずれにおいてもエビデンスを確立するに至っていない

MR DWI/PWI Mismatch Pattern

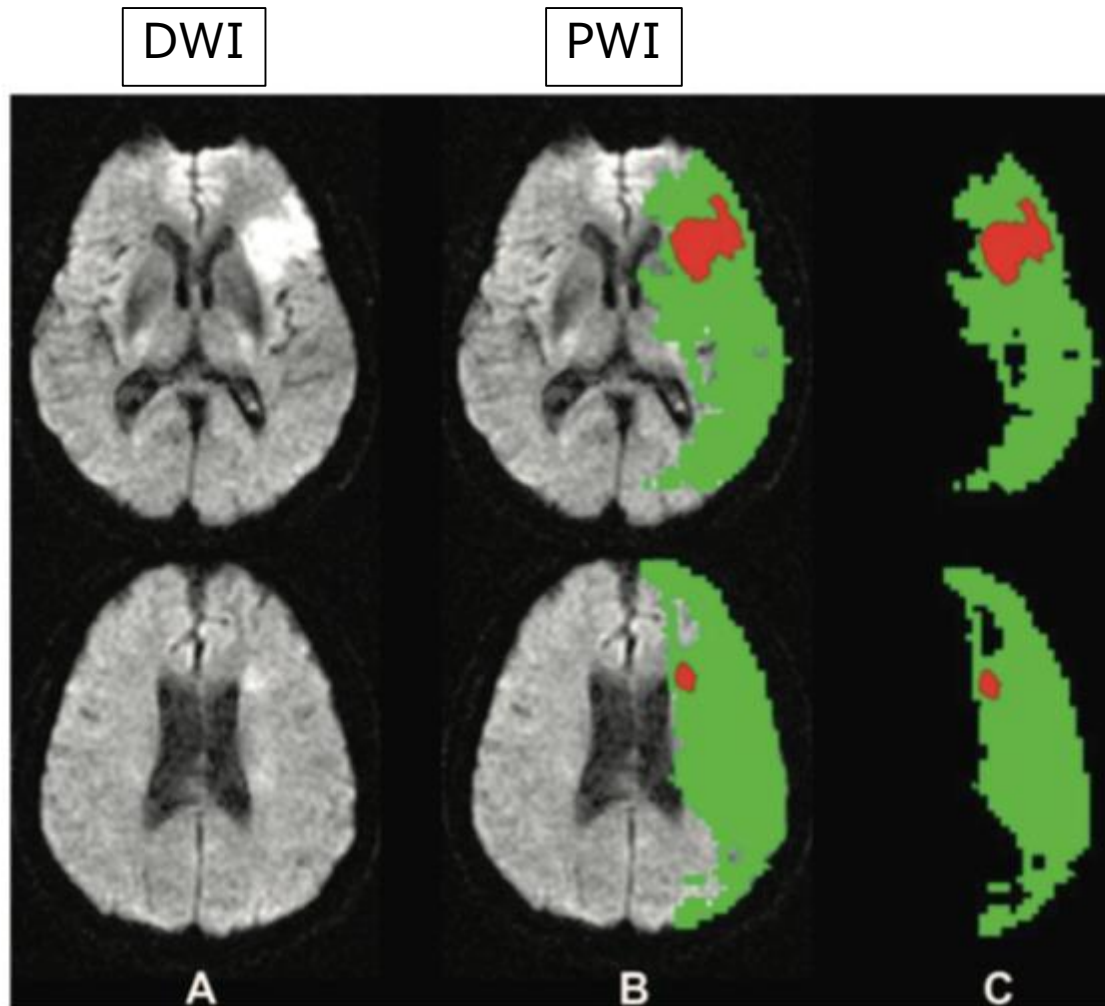


Figure 1. Representative case with classical pattern of mismatch. **A**, diffusion weighted-image (DWI). **B**, DWI abnormal lesion (shown in red) and hypoperfusion lesion (shown in green) superimposed on DWI. **C**, DWI abnormal lesion and hypoperfusion lesion with brain image (DWI) removed. DWI indicates diffusion-weighted image.

Stroke. 2011 Jun;42(6):1596-601.
PMID: 21512174

→“green”の部分がDWI/PWI-mismatchであり、
この部位が大きいいため再灌流療法の有効性が期待される

penumbra領域をmismatchで指摘するための エビデンスのある定義はない

Imaging-Based Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke due to Proximal Intracranial Anterior Circulation Occlusion Treated Beyond 8 Hours From Time Last Seen Well

Retrospective Multicenter Analysis of 237 Consecutive Patients

Tudor G. Jovin, MD; David S. Liebeskind, MD; Rishi Gupta, MD; Marilyn Rymer, MD; Ansaar Rai, MD; Osama O. Zaidat, MD, MS; Alex Abou-Chebl, MD; Blaise Baxter, MD; Elad I. Levy, MD; Andrew Barreto, MD; Raul G. Nogueira, MD

Stroke. 2011 Aug;42(8):2206-11.

PMID: 21778444

multicenter retrospective review

- 急性の脳前方近位循環閉塞症例
- 発症8時間以降の脳血管内治療
- 症例選択をMRI+CTPで施行

↓ mismatchがある場合にinclusion

Ischemic center (core)	MRI-DWI or CTP-cerebral blood volume lesion
inadequately perfused brain	MRI or CTP-map cerebral blood flow / 脳血流量 mean transit time / 平均通過時間 time-to-peak / ピーク時間

- 再灌流率73.8%(175/237)
- good outcomes(3ヶ月後のmRS $\leq$ 2)45%(100/223)
- 脳出血8.9%(21/237)

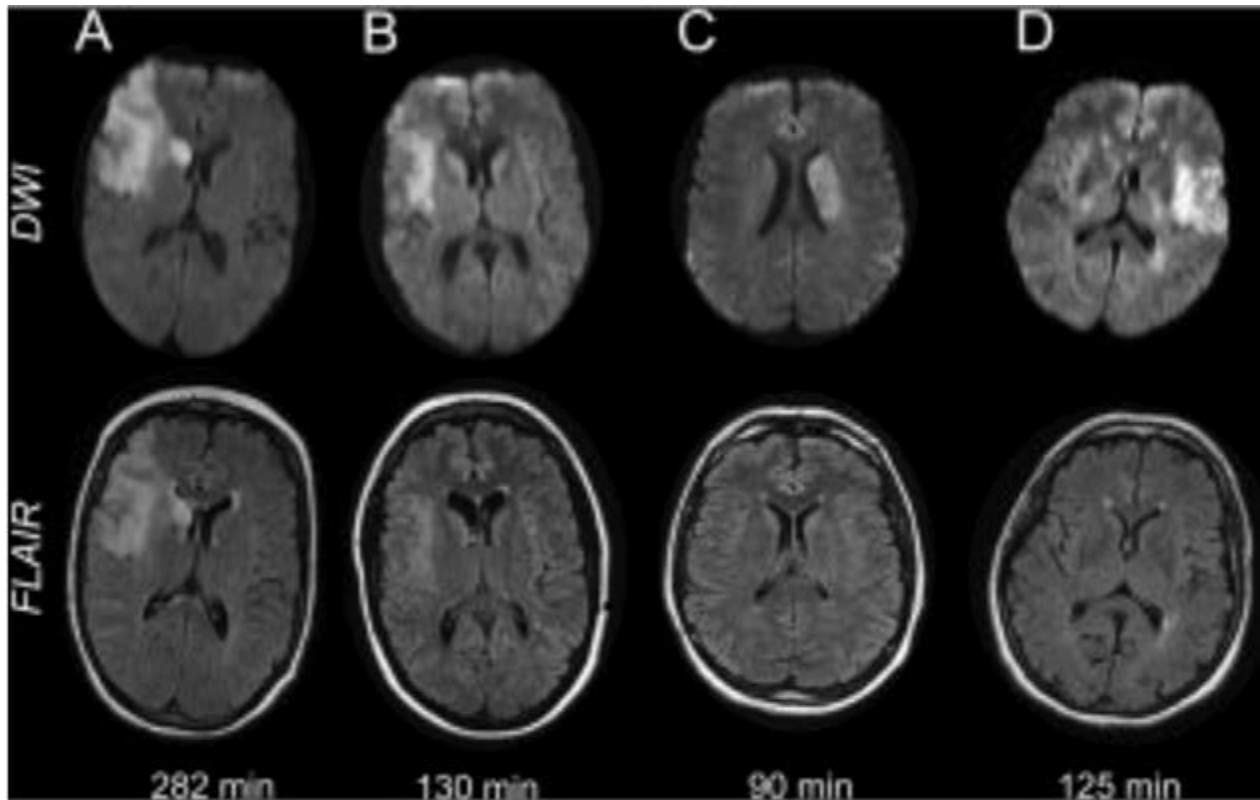
→“DWI画像を用いて症例選択をすれば
8時間を超えての脳血管内治療は許容できる”と結論づけられている

Limitation : mismatchの定義は個々の医師の裁量に任されている

発症時期を予測する指標：DFM

DFM : diffusion-FLAIR mismatch

- MRI-DWIとFLAIRとのmismatchを用いる
- DWIで高信号(+)、FLAIR(-)ならば、発症3-6時間である可能性



[Ann Neurol. 2009 Jun;65\(6\):724-32.](#)
PMID: 19557859

→エビデンスを確立するに至っていない

Clinical Question

脳梗塞発症6時間以降の症例に対し
脳血管内治療は有効であるか？

本日の論文

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct

R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuva, D.R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.T. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W.G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, and T.G. Jovin, for the DAWN Trial Investigators*

N Engl J Med. 2018 Jan 4;378(1):11-21.
PMID: 29129157

Methods

Trial design

対象患者：206人（当初の想定では150-500人）

研究スタイル：

他施設共同・非盲検・前向きランダム化研究

参加病院：26施設

アメリカ、カナダ、ヨーロッパ、オーストラリア
年間40件以上の血管内治療を行っている病院

スポンサー： Stryker Neurovascular社
研究資金およびデバイスの提供を受けた

Patients

- 18歳以上
- CT/MRIで頭蓋内内頸動脈またはMCAのM1領域が閉塞した患者
- 梗塞巣の体積と臨床症状の乖離が大きい患者
- 最終健常確認時から6-24時間の患者
- もともとのModified Rankin scale: 0-1
- CT/MRIで頭蓋内出血がない
- CT/MRIでMCA領域の3分の1以上の梗塞がない
- 治療開始時刻が遅くt-PAを施行しなかった人 または 施行したが閉塞が解除されなかった人

梗塞巣の体積と臨床症状の乖離

➤ 下記の3群に当てはまる患者を対象とした

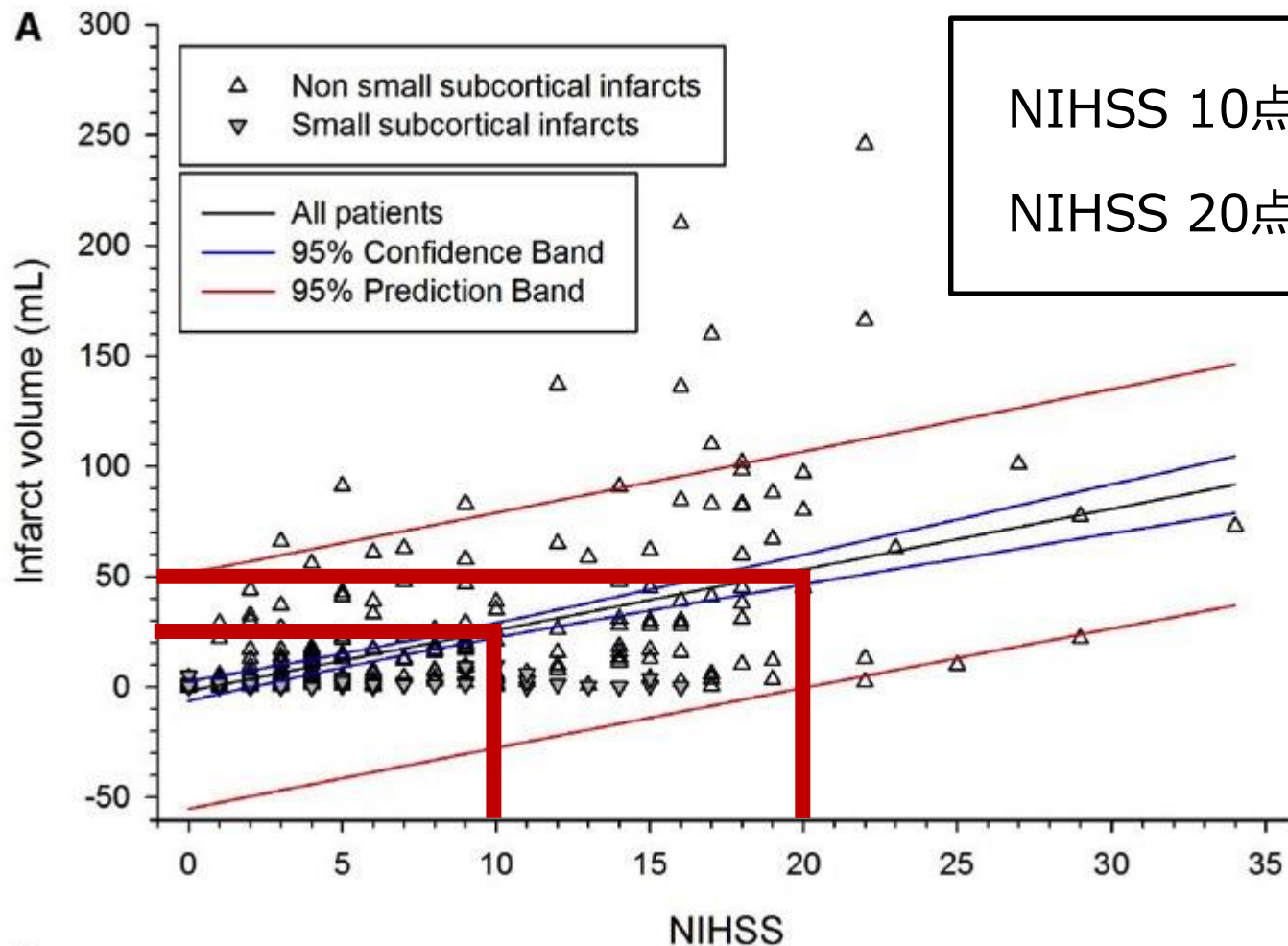
Mismatch Criteria	年齢	NIHSS	*梗塞巣の体積
Group A	80歳以上	10点以上	21ml 以下
Group B	80歳以下	10点以上	31ml 以下
Group C	80歳以下	20点以上	31-51ml

*MRI-DWIまたはperfusion CTをもとに自動解析ソフト (RAPID, iSchemaView)を用いて計算した

Leukoaraiosis Burden Significantly Modulates the Association Between Infarct Volume and National Institutes of Health Stroke Scale in Ischemic Stroke

Johanna Helenius, MD, PhD; Nils Henninger, MD

Stroke. 2015 Jul;46(7):1857-63.
PMID: 25999386



NIHSS 10点→梗塞巣 25ml

NIHSS 20点→梗塞巣 50ml

Treatment

血栓除去
＋
標準的治療

標準的治療
のみ

の2群に分けて調査した

- 1:1の割合でランダムに割り付け
- 下記で層別化した；
 - Mismatch criteria (Group A/B/C)
 - 発症時刻：6-12時間/12-24時間
 - 閉塞部位：頭蓋内内頸動脈/MCAのM1領域

標準的治療に関して

- **抗血小板薬** アスピリン81mg以上内服
 - 出血が否定され次第すぐに開始
 - t-PA投与群では投与24時間に頭蓋内出血除外次第開始

- **血栓溶解療法** 対象患者ではt-PAを0.9 mg/kg（最大90 mg）投与

- **血圧管理** t-PA投与群：185/110 mmHg以下で管理
 t-PA非投与群：220/120 mmHg以下で管理
 血栓除去で再開通達成群：
 収縮期血圧140 mmHg以下で管理

- **DVT予防** 早期離床、LMWH/未分画ヘパリン、下肢圧迫デバイス

- **リハビリテーション**

Treatment

- 対象患者はStroke unitsまたはICUで管理
- t-PA非投与患者ではランダム化から24時間以内に抗血小板薬を開始した
- 血栓除去はStryker Neurovascular社のTrevoデバイスを用いた
- その他のデバイスや薬物を用いて救済的再開通療法は行わないこととした
- 内頸動脈ステント術は施行せず
 - ただし、血管内治療を行うためのカテーテル通過に必要である場合のみ血管形成術は行ってもよいものとした

First primary end point

90日後の

*Utility-weighted modified Rankin scale
(UW-mRS)

の平均値

*UW-mRS: modified Rankin scale (mRS)に実際の生活レベルに応じて以下の値を重み付けしたもの

modified Rankin Scale (mRS)

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

Utility-Weighted modified Rankin scale (UW-mRS)

実際の生活レベルに応じてmRSの各scaleにスコア値を重み付けしたもの

modified Rankin Scale		スコアの割り付け
0	まったく症候がない	→ 10
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	→ 9.1
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	→ 7.6
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	→ 6.5
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	→ 3.3
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	→ 0
6	死亡	→ 0

UW-mRSは、0(death)～10(no symptoms or disability)で表示される

Second primary end point

90日後の機能的自立率
(mRS: 0-2 を達成した率)

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

- 試験開始から30ヶ月後にFDAの要請によりsecondary end pointからcoprimary end pointに変更された

Prespecified secondary end points

- 治療反応性
 - NIHSS scoreが10点以上改善
 - NIHSS scoreが入院5-7日目で0または1
(それ以前に退院した場合は退院時点で評価)
- 90日以内の死亡率 (原因は問わない)
- 24時間後の梗塞巣の容量と改善の程度
- 24時間後の再開通率 (CTA/MRAで評価)
- 血栓除去をした群は*mTICI scaleを評価
 - 2bまたは3 (50%以上の再開通) を達成した率

*mTICI scale:

modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scale

Subgroup analysis

- Mismatch criteria: Group A/B/C
- 最終健常確認からランダム化まで：6-12 h/12-24 h
- 閉塞部位：頭蓋内内頸動脈/MCAのM1領域
- 性別
- 年齢：79歳以下/80歳以上
- ベースのNIHSS score：10-17点/18点以上
- 脳梗塞発症様式：起床時/目撃なし/目撃あり
- 症状発症からランダム化まで：0-6 h/>6 h

Safety end point

Main safety end point

- 90日後の脳梗塞関連死

Other safety end points

- 神経学的所見の悪化
 - 5日以内のNIHSS 4点以上の悪化
(ただし脳出血や悪性脳浮腫によらないもの)
- 24時間以内の症候性頭蓋内出血
 - NIHSS score 4点以上の悪化または死亡を含む出血

Statistical analysis

- sample size : 150-500症例
- 解析方法 : ベイズ統計モデル (脳梗塞巣の大きさに調整)
- 有意判定 : 事後確率 ≥ 0.986 - 0.975
- power : 86% (UW-mRS差1の検出)



中間解析で“血管内治療群”の優位性を評価し、
enrollmentを中止/継続の判定を予定した

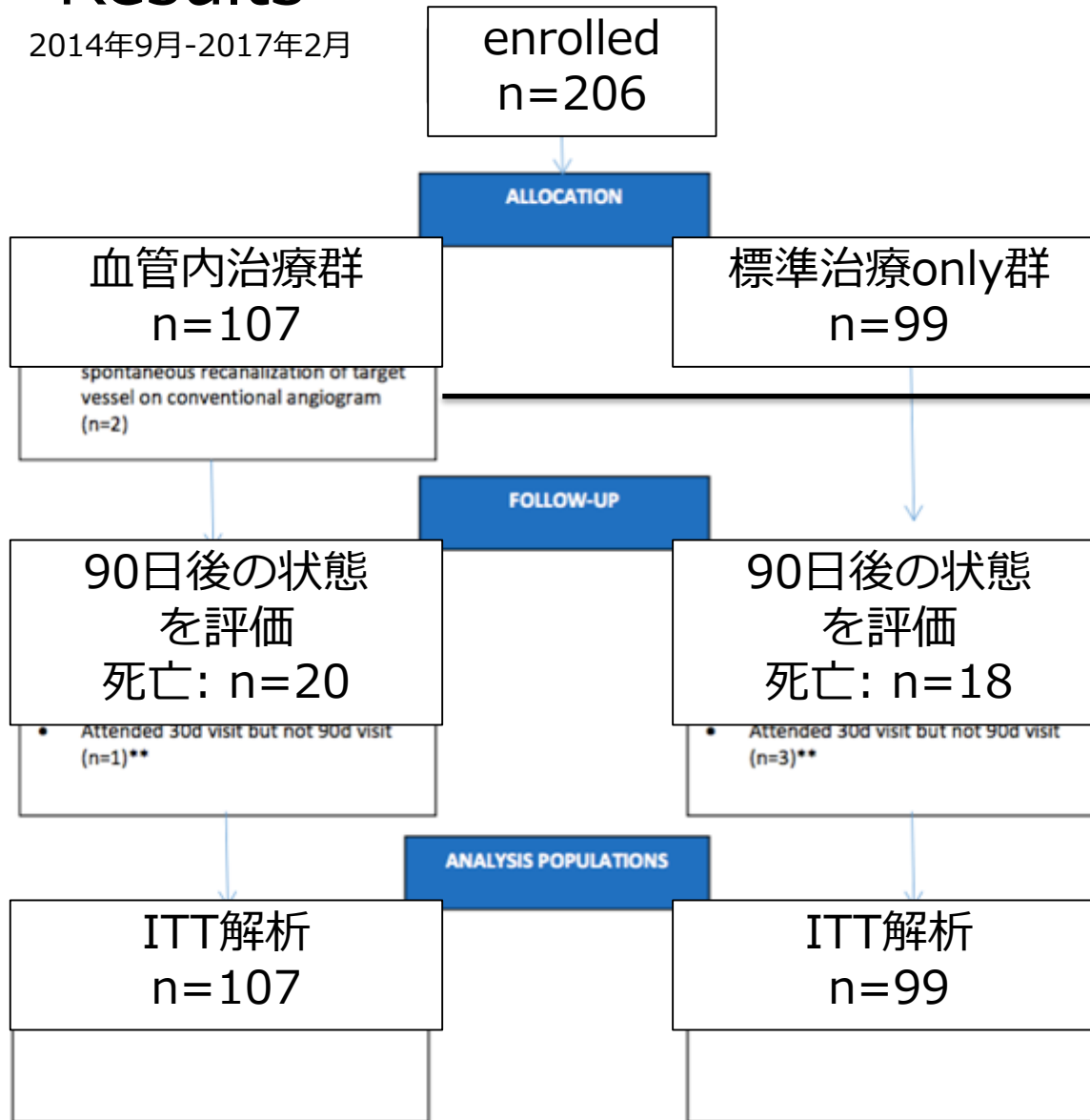
最初の中間解析(当初から200症例時点で予定されていた)で
“血管内治療群”の優位性がprimary end pointで示された

→ 31ヶ月206症例でtrialのenrollmentを終了

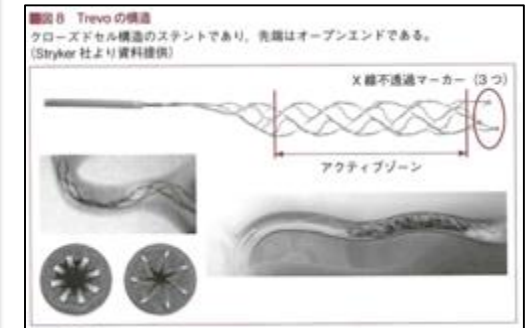
Results

Results

2014年9月-2017年2月



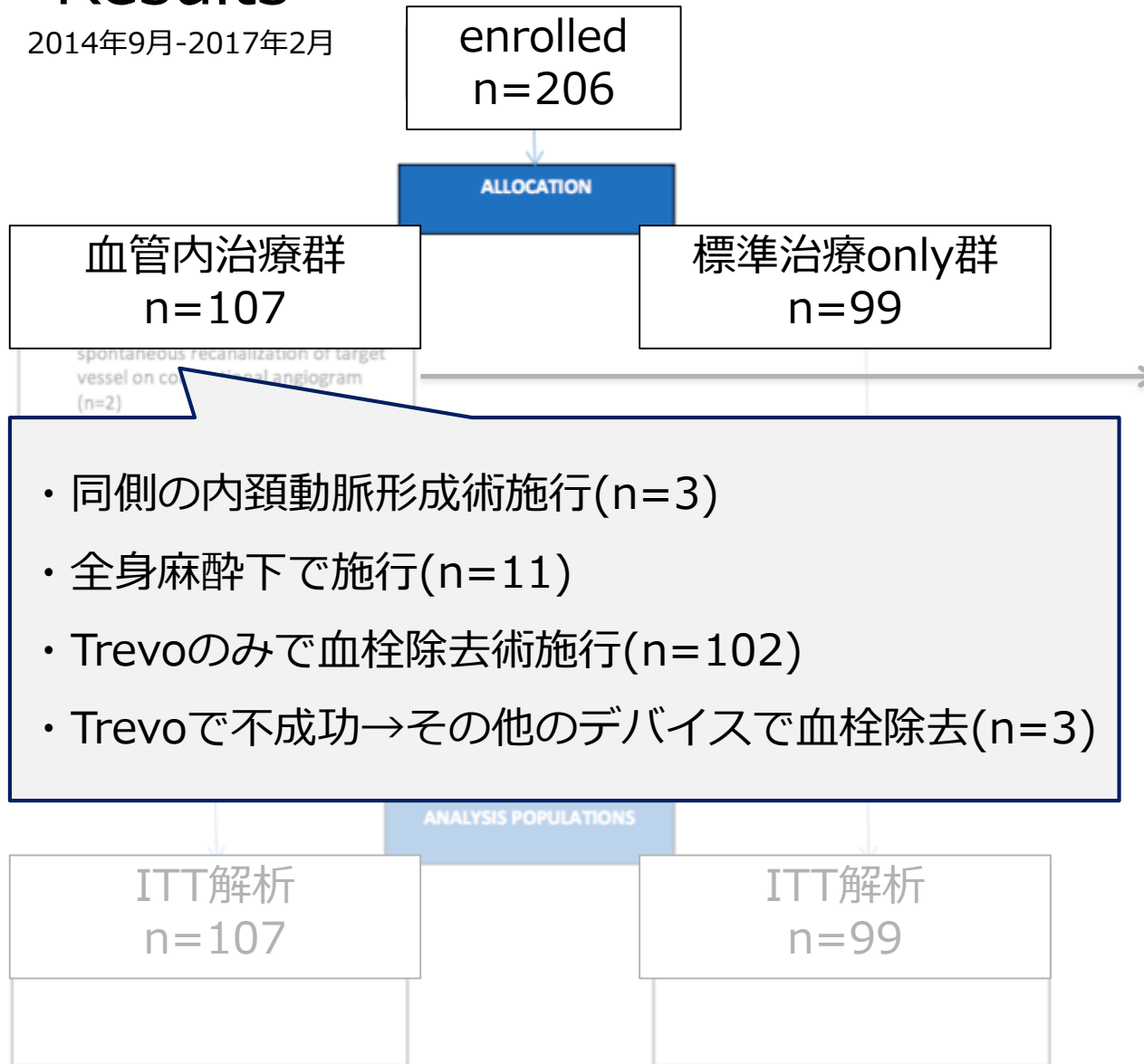
• Trevo施行(n=105)



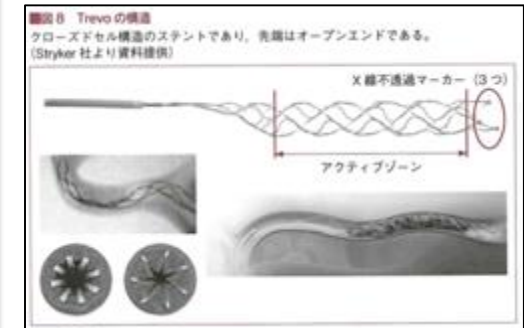
• 自然再開通(n=2)

Results

2014年9月-2017年2月



• Trevo施行(n=105)



• 自然再開通(n=2)

Patient characteristics

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Variable	Thrombectomy Group (N = 107)	Control Group (N = 99)
Age — yr	69.4±14.1	70.7±13.2
Age ≥80 yr — no. (%)	25 (23)	29 (29)
Male sex — no. (%)	42 (39)	51 (52)
Atrial fibrillation — no. (%)	43 (40)	24 (24)
Diabetes mellitus — no. (%)	26 (24)	31 (31)
Hypertension — no. (%)	83 (78)	75 (76)
Previous ischemic stroke or transient ischemic attack — no. (%)	12 (11)	11 (11)
NIHSS score†		
Median	17	17
Interquartile range	13–21	14–21
10 to 20 — no. (%)	78 (73)	72 (73)
Treatment with intravenous alteplase — no. (%)	5 (5)	13 (13)
Infarct volume — ml		
Median	7.6	8.9
Interquartile range	2.0–18.0	3.0–18.1

若干若い人が多い

心房細動が多い

糖尿病が少ない

t-PA少ない

梗塞巣の体積少ない

Patient characteristics

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Variable	Thrombectomy Group (N = 107)	Control Group (N = 99)
Type of stroke onset — no. (%)‡		
On awakening 起床時発症が多い	67 (63)	47 (47)
Unwitnessed stroke 目撃なしが少ない	29 (27)	38 (38)
Witnessed stroke	11 (10)	14 (14)
Occlusion site — no. (%)§		
Intracranial internal carotid artery	22 (21)	19 (19)
First segment of middle cerebral artery	83 (78)	77 (78)
Second segment of middle cerebral artery	2 (2)	3 (3)
Interval between time that patient was last known to be well and randomization — hr		
Median ランダム化までの時間	12.2	13.3
Interquartile range	10.2–16.3	9.4–15.8
Range	6.1–23.5	6.5–23.9
Time from first observation of symptoms to randomization — hr		
Median	4.8	5.6
Interquartile range	3.6–6.2	3.6–7.8

Efficacy outcomes

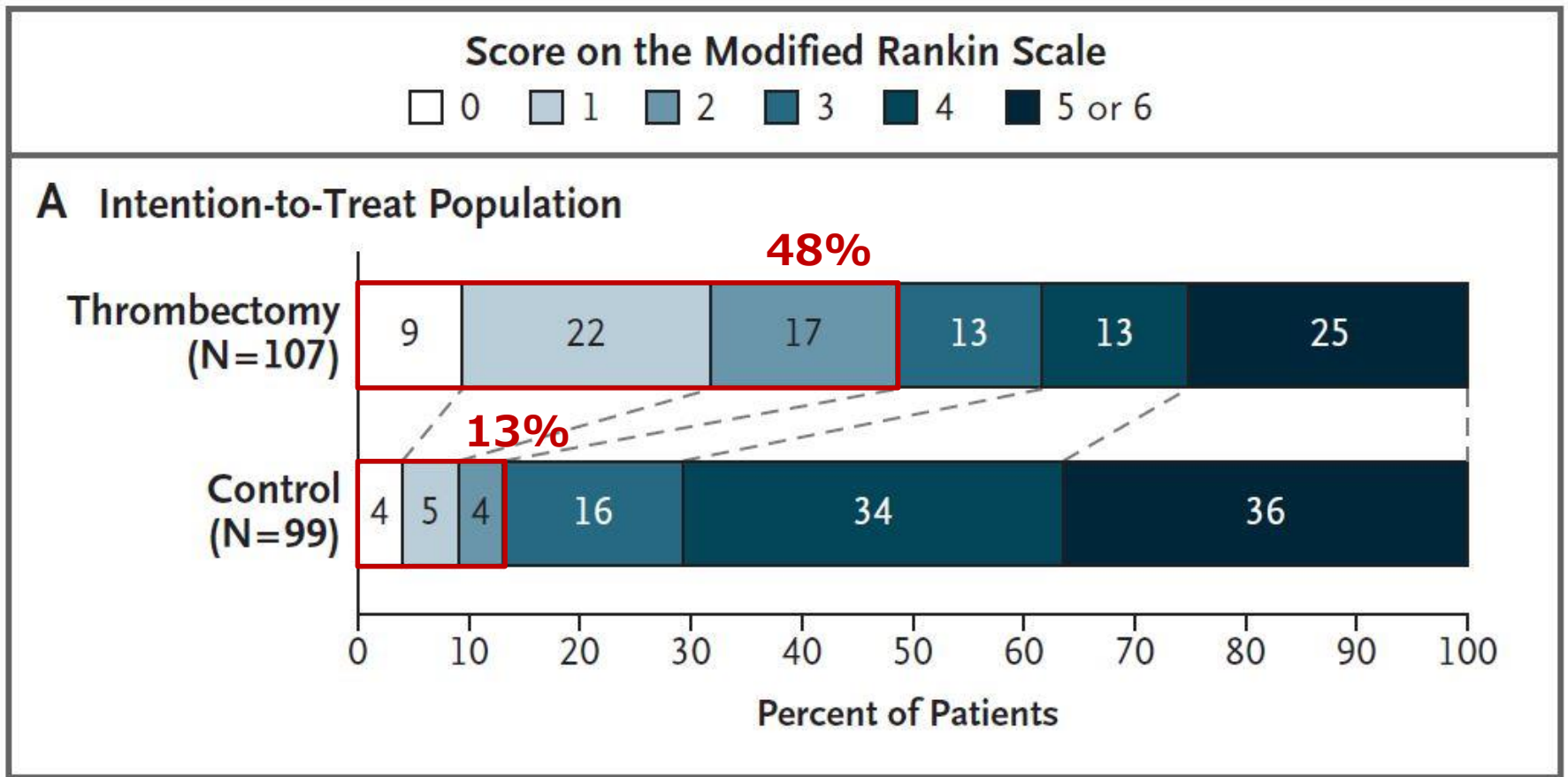
➤ Primary end pointのUW-mRSは介入群で有意に良かった

Table 2. Efficacy Outcomes.*					
Outcome	Thrombectomy Group (N = 107)	Control Group (N = 99)	Absolute Difference (95% CI) [†]	Adjusted Difference (95% Credible Interval) [‡]	Posterior Probability of Superiority
Primary end points					
Score on utility-weighted modified Rankin scale at 90 days§	5.5±3.8	3.4±3.1	2.1 (1.2–3.1)	2.0 (1.1–3.0)	>0.999
Functional independence at 90 days — no. (%)¶	52 (49)	13 (13)	36 (24–47)	33 (21–44)	>0.999
				Risk Ratio (95% CI)	P Value
Secondary end points					
Early response — no. (%)	51 (48)	19 (19)	29 (16–41)	3 (2–4)	<0.001**
Recanalization at 24 hr — no. (%) ^{††}	82 (77)	39 (39)	40 (27–52)	2 (2–4)	<0.001**
Change from baseline in infarct volume at 24 hr — ml ^{†††}					0.003 ^{‡‡}
Median	1	13			
Interquartile range	0–28	0–42			
Infarct volume at 24 hour — ml ^{†††}					<0.001 ^{‡‡}
Median	8	22			
Interquartile range	0–48	8–68			
Grade of 2b or 3 on mTICI scale — no. (%)§§	90 (84)	NA			

発症から再開通までの時間の中央値：13.6時間

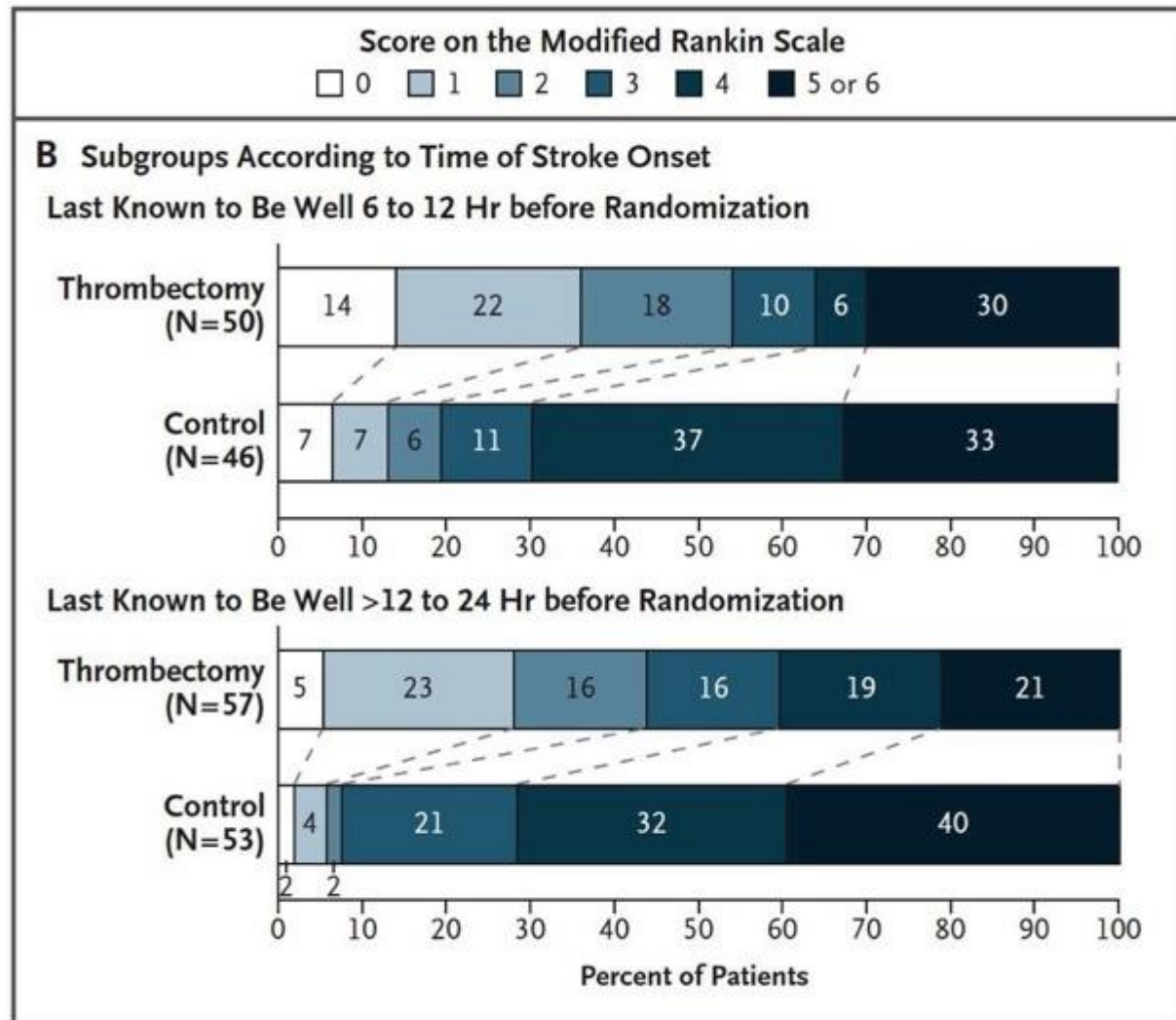
Efficacy outcomes

➤ 機能的自立率も介入群で有意に良かった



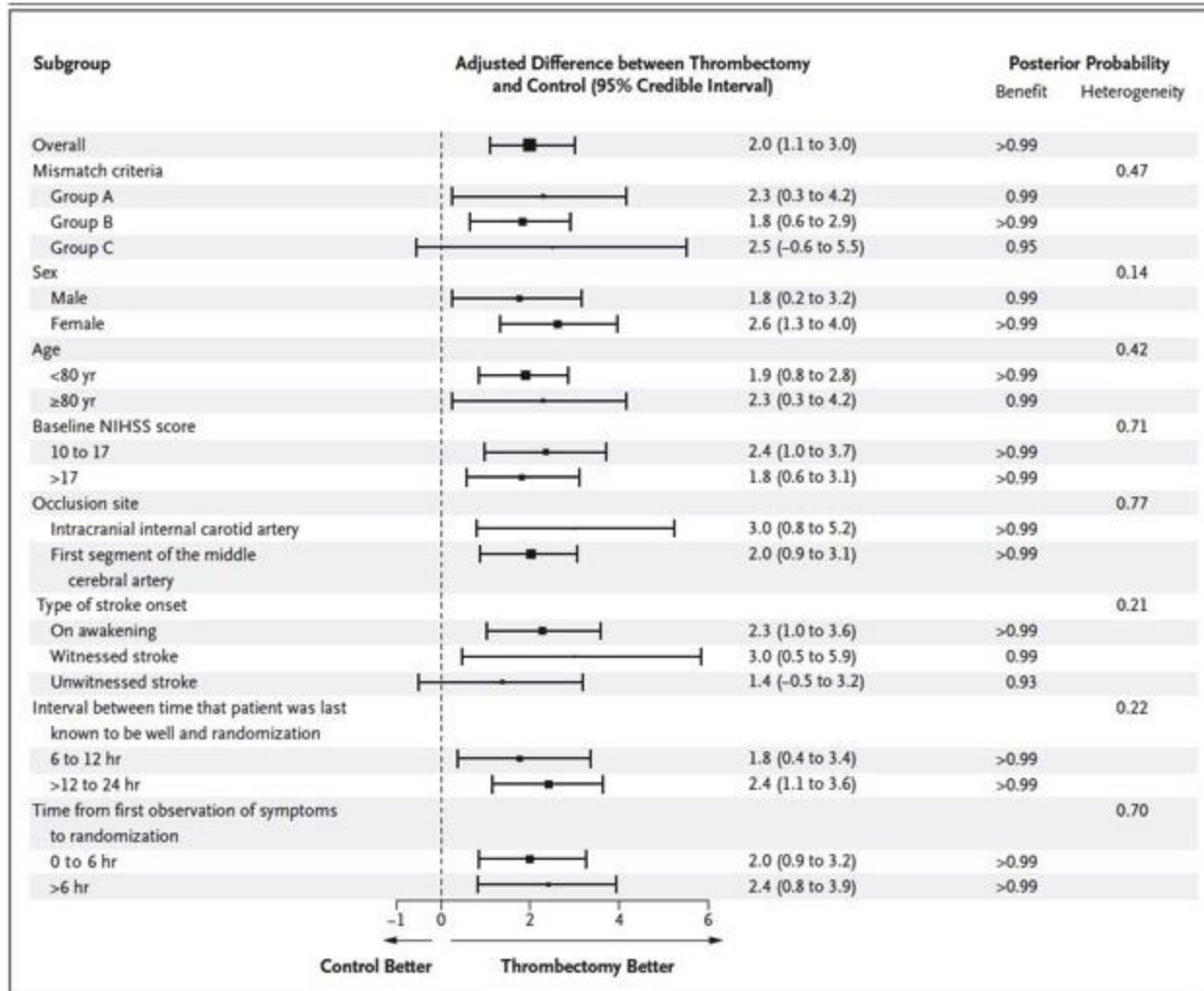
Efficacy outcomes

➤ ランダム化までの時間で層別化しても介入群の方がよかった



Efficacy outcomes

- First primary end point(はどのsubgroupにおいても介入群の方がよかった)



Safety outcomes

Table 3. Safety Outcomes.*				
Outcome	Thrombectomy Group (N=107)	Control Group (N=99)	Absolute Difference (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)
	no. (%)		percentage points	
Stroke-related death at 90 days	17 (16)	18 (18)	-2 (-13 to 8)	1 (1 to 2)
Death from any cause at 90 days	20 (19)	18 (18)	1 (-10 to 11)	1 (1 to 2)
Symptomatic intracranial hemorrhage at 24 hr†	6 (6)	3 (3)	3 (-3 to 8)	2 (1 to 7)
Neurologic deterioration at 24 hr‡	15 (14)	26 (26)	-12 (-23 to -1)	1 (0 to 1)
Procedure-related complications	7 (7)	NA		
Distal embolization in a different territory	4 (4)	NA		
Intramural arterial dissection	2 (2)	NA		
Arterial perforation	0	NA		
Access-site complications leading to intervention	1 (1)	NA		

脳梗塞関連死、全死亡率、症候性頭蓋内出血：有意差なし

神経所見の悪化：血栓除去群で有意に低い

Discussion 1 – 背景因子

	Thrombectomy	Control
Age >80 yr	23 %	29 %
Diabetes mellitus	24 %	31 %
Infarct volume -- Median	7.6 ml	8.9 ml
Unwitnessed stroke	27 %	38 %

➤ 有意差はないものの

Thrombectomy群に有利な背景因子の偏りもある

	Thrombectomy	Control
Treatment with intravenous alteplase	5 %	13 %

➤ t-PA非投与群が多いにもかかわらずよい結果が出ていることは評価できる

Discussion 2 – Subgroup解析

Subgroup	Adjusted Difference between Thrombectomy and Control (95% Credible Interval)	Posterior Probability	
		Benefit	Heterogeneity
Overall	 2.0 (1.1 to 3.0)	>0.99	
Mismatch criteria			0.47
Group A	 2.3 (0.3 to 4.2)	0.99	
Group B	 1.8 (0.6 to 2.9)	>0.99	
Group C	 2.5 (-0.6 to 5.5)	0.95	
Type of stroke onset			0.21
On awakening	 2.3 (1.0 to 3.6)	>0.99	
Witnessed stroke	 3.0 (0.5 to 5.9)	0.99	
Unwitnessed stroke	 1.4 (-0.5 to 3.2)	0.93	

Group CとUnwitnessed strokeの2群は
95%信頼区間が0をまたいでいる



脳再灌流療法の介入が早ければ早いほど
予後が良いという原則に変わりはない

Discussion 3 – 合併症

発症後6-24時間と従来より時間が経過した後の再灌流療法であるため、
出血の合併症増加が予測された

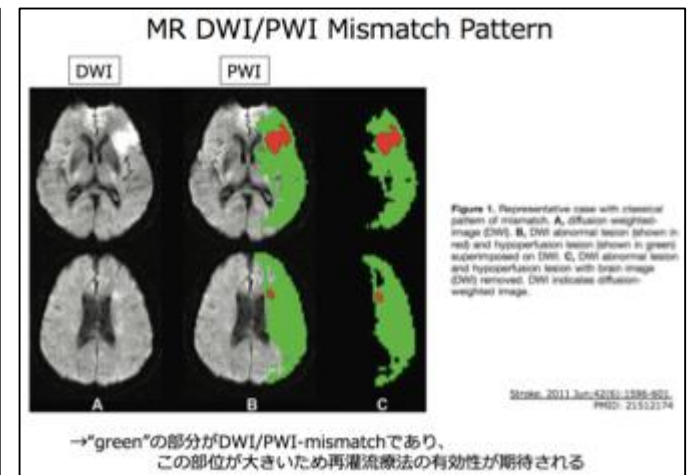
	Thrombectomy	Control
別領域の塞栓症	4 %	NA
脳動脈解離	2 %	NA
脳動脈穿孔	0 %	NA
穿刺部の合併症	1 %	NA
症候性頭蓋内出血	6 %	3 %

症候性頭蓋内出血はThrombectomy群とControl群で有意差なし
過去の報告と同様の発症率であった

Discussion 4 – 症例選択

梗塞巣の体積をmismatch/症例選択に利用したstudyでは自動解析ソフト(RAPID iSchemaView)が使用されている

Mismatch Criteria	年齢	NIHSS	*梗塞巣の体積
Group A	80歳以上	10点以上	21ml 以下
Group B	80歳以下	10点以上	31ml 以下
Group C	80歳以下	20点以上	31-51ml



本邦では自動解析ソフトが流通していないため、MRI-DWIでischemic coreを、神経学的所見で脳灌流低下部位を評価し、mismatchがあるか判定している施設が多いと思われる。

This trial has limitations

■ リスク因子

既存のリスク因子→ランダム化前に層別化済み
ただし、その他の因子については偏りがある可能性

■ Inclusion criteria

過去の研究とほぼ同様
6時間以内という制限は撤廃され24時間以内まで拡大
画像criteriaは過去のstudyと同様であった

■ デバイス

プロトコル上その他のデバイスは使用しないこととしたが、
介入群のうち3例は他のデバイスを用いて血栓除去をしている

DEFUSE 3 trial

発症6時間以降の脳血管内治療の有効性を検討した他のtrial

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging

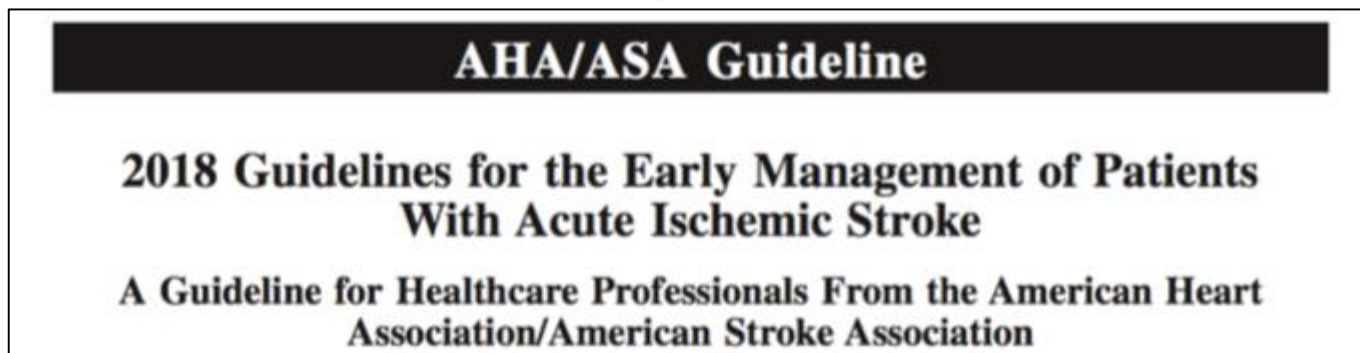
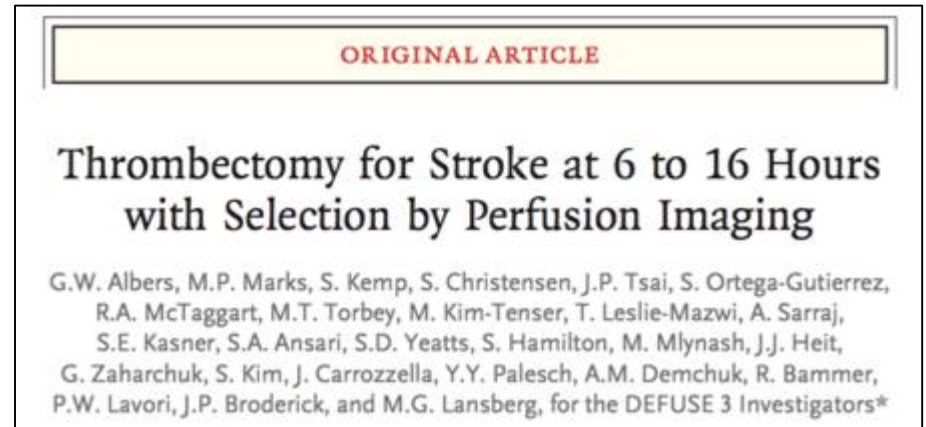
G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R.A. McTaggart, M.T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S.E. Kasner, S.A. Ansari, S.D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J.J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, R. Bammer, P.W. Lavori, J.P. Broderick, and M.G. Lansberg, for the DEFUSE 3 Investigators*

- 前向き多施設phaseⅢ-RCT、blinded endpoint
- 発症から6-16時間に対してthrombectomyを施行
- ischemic coreとperfusion↓のmismatchで症例選択
- endpoint : 90日後のmRS $\leq$ 2の比率
mRS $\leq$ 2, 44.6 vs 16.7 (RR 2.67 95%CI 1.60-4.48 p<0.0001)

DAWN trial



DEFUSE-3 trial



AHA/ASA Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart
Association/American Stroke Association

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
7. In selected patients with AIS within 6 to 16 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria, mechanical thrombectomy is recommended.	I	A	New recommendation.
8. In selected patients with AIS within 6 to 24 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN eligibility criteria, mechanical thrombectomy is reasonable.	Ila	B-R	New recommendation.

DAWN / DEFUSE-3 のinclusion criteriaを満たし
脳梗塞発症6-16時間以内の症例では脳血管内治療を推奨する

DAWNのinclusion criteriaを満たし
脳梗塞発症6-24時間以内の症例では脳血管内治療は妥当である

DAWN / DEFUSE-3 のinclusion criteria

発症 $\geq$ 6時間で血管内治療が推奨/妥当な症例

	DAWN	DEFUSE-3
最終確認からの時間	6-24時間	6-16時間
閉塞血管 (CTA/MRA)	ICA or MCA-M1	ICA or MCA-M1
mismatch criteria	NIHSS/梗塞巣 MRI-DWI, CTP RAPID software (iSchemaView)	ischemic core/maximum core MRI, CTP RAPID software (iSchemaView)
	NIHSS $\geq$ 10 + core $\leq$ 31ml NIHSS $\geq$ 20 + core :31-51ml	ischemic core <70 ml mismatch ratio >1.8 mismatch >15 ml
年齢	18歳以上	18-90歳
ベースのmRS	0-1	0-2
NIHSS	$\geq$ 10	$\geq$ 6

Brain Imaging

AHA/ASA Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients
With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart
Association/American Stroke Association

11. Additional imaging beyond CT and CTA or MRI and magnetic resonance angiography (MRA) such as perfusion studies for selecting patients for mechanical thrombectomy in <6 hours is not recommended.

III: No Benefit

B-R

New recommendation.

発症6時間以内の症例において
脳血管内治療の適応判断のために灌流画像を追加することは推奨しない

12. In selected patients with AIS within 6 to 24 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation, obtaining CTP, DW-MRI, or MRI perfusion is recommended to aid in patient selection for mechanical thrombectomy, but only when imaging and other eligibility criteria from RCTs showing benefit are being strictly applied in selecting patients for mechanical thrombectomy.

I

A

New recommendation.

発症6-24時間以内の症例において脳血管内治療の適応判断のために
灌流画像(CTP, DWI-MRI, PWI-MRI)の施行を推奨する

Mechanical Thrombectomy

AHA/ASA Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients
With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart
Association/American Stroke Association

3.7. Mechanical Thrombectomy (Continued)	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
17. In patients who undergo mechanical thrombectomy, it is reasonable to maintain the BP $\leq 180/105$ mm Hg during and for 24 hours after the procedure.	Ia	B-NR	New recommendation.
18. In patients who undergo mechanical thrombectomy with successful reperfusion, it might be reasonable to maintain BP at a level $<180/105$ mm Hg.	IIb	B-NR	New recommendation.
There are very limited data to guide BP therapy during and after the procedure in patients who undergo mechanical thrombectomy. RCT data on optimal BP management approaches in this setting are not available. The vast majority of patients enrolled in under 6-hour RCTs received IV alteplase and the trial protocols stipulated management according to local guidelines with BP $\leq 80/105$ during and for 24 hours after the procedure for these participants. Two trial protocols provided additional recommendations. The ESCAPE protocol states that systolic BP ≥ 150 mm Hg is probably useful in promoting and keeping collateral flow adequate while the artery remains occluded and that controlling BP once reperfusion has been achieved and aiming for a normal BP for that individual is sensible. Labetalol or an IV β-blocker such as metoprolol in low doses is recommended.¹⁰⁴ The DAWN protocol recommends maintaining systolic BP <140 mm Hg in the first 24 hours in subjects who are reperfused after mechanical thrombectomy (defined as achieving more than two thirds MCA territory reperfusion).¹⁸³			See Table XXIII in online Data Supplement 1 .

脳血管内治療を施行した症例は

施行後24時間はBP $\leq 180/105$ mmHgでの管理は妥当である

当院における脳梗塞への対応

- 脳梗塞発症4.5時間以内であればtPA投与を行う。
- 発症8時間以内であれば脳血管内治療を考慮する。
- 脳血管内治療の症例選択は、神経学的所見(NIHSSなど)と画像所見(early CT sign, MRI-DWI)などのmismatchを利用する。
- 脳梗塞発症が24時間以内と考えられる症例では脳血管内治療が適応となる可能性があるため、早期画像評価と合わせて脳神経外科とDiscussionを行う。