

- 1) 論文種別 原著
- 2) 論文タイトル
福島県内複数施設における最終未発症から 6 時間以上経過した症例に対する急性期再開通療法の治療成績
- 3) 著者名
伊藤裕平¹⁾、小島隆生¹⁾、佐藤直樹²⁾、生沼雅博³⁾、堀内一臣³⁾、市川剛⁴⁾、織田恵子⁵⁾、前田卓哉⁶⁾、齋藤清¹⁾
- 4) 所属
 - 1) 福島県立医科大学 脳神経外科
 - 2) 柎記念病院 脳神経外科
 - 3) 総合南東北病院 脳神経外科
 - 4) 福島赤十字病院 脳神経外科
 - 5) 南相馬市立総合病院 脳神経外科
 - 6) 大田西ノ内病院 脳神経外科
- 5) 連絡著者の氏名、連絡先
小島隆生
福島県立医科大学 脳神経外科
福島県福島市光が丘 1
Email: kojimat@fmu.ac.jp
- 6) キーワード
血栓回収療法、Late time window、Acute ischemic stroke
- 7) 宣言
本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関紙 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約いたします。

「和文要旨」

【目的】

本研究の目的は、実臨床における発症から6時間以上経過した症例（以後、時間超過症例と記す）に対する、血栓回収療法の有効性と安全性を検証することである。

【方法】

福島県立医科大学および関連施設で2016年から2018年の3年間に、前方循環主幹動脈閉塞（内頸動脈、中大脳動脈 M1 および M2）に対して血栓回収療法を実施した症例のうち、発症前の状態が自立している188症例を対象とした。内訳は発症から6時間以内に治療を受けた158症例および時間超過症例30症例である。患者背景、治療結果、転帰を後方視的に検討し、2群間で比較した。

【結果】

両群間で3ヶ月後に転帰良好であった症例の割合に有意差はなかった（51.3 vs 46.7%: $P=0.644$ ）。ただし、症候性頭蓋内出血は時間超過症例においてより発生する傾向を示し（7.0 vs 16.7%: $P=0.081$ ）、転帰不良の要因となった（ $P=0.022$ ）。

【結論】

本研究は日本の一地方における血栓回収療法の成績を反映している。時間超過症例に対する血栓回収療法の有効性は、6時間以内に実施された症例と同等であった。一方で、症候性頭蓋内出血は時間超過症例で多い傾向を示し、転帰不良の要因となった。

「緒言」

急性期脳主幹動脈閉塞に対する機械的血栓回収療法は、2015年以降そのエビデンスを確立し本邦の脳卒中治療ガイドライン2015[追補2019]¹⁾(以後、脳卒中治療ガイドラインと記す)においてグレードAと推奨されている。従来、科学的根拠が未確立とされた発症または最終健常から6時間以上経過した症例に関しても、近年その有効性を示す報告^{2, 3)}があり、2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke⁴⁾(以後、AHA/ASA guideline2018と記す)において適応が拡大し、脳卒中治療ガイドラインにおいても「神経徴候と画像診断に基づく治療適応判定を行い、最終健常時刻から16時間以内(グレードA)あるいは24時間以内(グレードB)に血管内治療(機械的血栓回収療法)を開始することが勧められる」と追記された。「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第3版」⁵⁾では虚血コア体積 $\leq 25\text{ml}$ がDWI-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores(DWI-ASPECTS) ≥ 7 とおおよそ一致する⁶⁾ことを踏まえ、「最終健常確認時刻から6-16時間のInternal carotid artery(ICA)またはMiddle cerebral artery(MCA) M1閉塞例で、NIHSSが10以上、虚血コアが25ml以下(DWI-ASPECTS 7点以上に相当)であれば本療法の施行が強く勧められる【グレードA】」と記載されている。しかし、実際の臨床データを使用した時間超過症例に対する機械的血栓回収療法の治療成績に関する報告^{7) 8) 9)}は少ない。

我々の施設が位置する福島県は東北地方の南端で、東京からは200km圏内に位置する。その面積は日本で3番目の広さを有してお

り、2次医療圏は6つに区分されている。RESCUE Japan Project 全国調査¹⁰⁾で報告された福島県における人口10万人当たりの治療実施件数は、2016年の6.05件から2018年は8.20件に増加したが、治療実施施設数は変化がないため、各施設における治療実施件数が増加していることが示唆される。治療のアルゴリズムは、脳神経血管内治療学会専門医（以後、専門医と記す）が在籍する施設では急性期脳血管障害の患者を受け入れたのち、アルテプラーゼ静注療法（以後、IV-tPA）、機械的血栓回収療法と進めていく（Mothership）。専門医非在籍施設では、機械的血栓回収療法の適応があると判断した段階で、医療圏内の専門医在籍施設と連絡を取り、専門医在籍施設への転院搬送（Transfer）または該当施設への専門医派遣要請（Trip and Treat）を行い機械的血栓回収療法を実施する診療体制を構築している。転送または派遣の判断はより迅速に機械的血栓回収療法が開始できるかを基準としている。広範な医療圏に対して人的要因が不足する地方において、機械的血栓回収療法の適応を有する患者を安定して受け入れるべく、Mothership、Transfer、Trip and Treatを組み合わせて運用しているのが特徴である。

本研究の目的は、地域における複数診療施設より収集した実際の臨床データを用いて、最終健常確認時刻から6時間以上経過した脳主幹動脈閉塞症例に対する機械的血栓回収療法の有効性と安全性を検証することである。

「対象と方法」

福島県立医科大学および関連施設のうち機械的血栓回収療法を施行している福島県内の10施設において、2016年1月から2018年

12 月の間に実施された機械的血栓回収療法 232 例を治療データベースから収集した。このうち、前方循環閉塞（内頸動脈、中大脳動脈 M1 および M2）かつ脳梗塞発症前の状態が自立しており（modified Rankin Scale: mRS 0-2）、発症または最終健常確認から 24 時間以内に機械的血栓回収療法が実施された 188 例を検討対象とした。最終健常確認から 6 時間以内に治療が実施された 158 症例（early time window: E 群）と 6 時間以降に治療が実施された 30 症例（late time window: L 群）の 2 群に分類し、患者背景、治療成績について検討した（Figure 1）。

患者背景として、年齢、性別、既往歴、抗血栓薬内服の有無、発症した場所、搬送経緯、発症から穿刺までの時間、発症前 mRS、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、術前 CT - Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores (CT-ASPECTS)、閉塞血管部位、アルテプラーゼ静注療法 (Intravenous tissue plasminogen activator: IV-tPA) 併用の有無、病型について後ろ向きにデータを収集した。搬送経緯では、搬送された医療機関に脳神経血管内治療専門医が在籍し機械的血栓回収療法を実施した場合を Mothership、機械的血栓回収療法が実施可能な施設へ転院搬送した場合を Transfer、専門医が出向いて治療が行われた場合を Trip and Treat と分類した。L 群における画像診断は、CT に加え DWI を含む MRI を施行し、DWI-ASPECTS を検討した。内頸動脈を含む複数箇所閉塞 (tandem occlusion) は内頸動脈閉塞に分類した。IV-tPA については適応のある症例は全例実施し、日本における承認用量 (0.6mg/kg) を用いた。

L群における血栓回収療法の治療適応は施設間で統一した基準は設けずガイドラインに準拠するとし、使用する機器に制限は設けず実施医の裁量とした。再開通の評価尺度は Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) 分類を用い、TICI 2b および 3 を有効再開通とした。機械的血栓回収療法の有効性は発症から 90 日後における日常生活自立の程度で評価した。日常生活自立の程度は mRS 分類を用い、mRS 0-2 を転帰良好とした。安全性の評価は症候性頭蓋内出血の発生で行い、直前の神経所見と比して NIHSS 4 点以上の悪化を認め、直後の CT または MRI で出血を確認した場合と定義した。頭蓋内出血は Heidelberg 分類¹¹⁾を用いた。Class 1 は梗塞巣の 30% 以内に留まり mass effect を伴わない出血性変化あるいは血腫形成を指し、このうち Class 1a は散在する小さな点状出血、Class 1b は融合傾向を示す点状出血、Class 1c は梗塞領域の 30% 以内に留まる脳内血腫と定義される。Class 2 は梗塞領域の 30% 以上に及ぶ血腫形成で mass effect を伴うもの、Class 3 は梗塞巣とは離れた部位あるいは脳実質外に生じた血腫とされる。Class 3 は更に 4 つに分類され、Class 3a は梗塞領域から離れた部位に生じる脳内血腫、Class 3b は脳室内出血、Class 3c はくも膜下出血、Class 3d は硬膜下血腫と定義される。また、L群において転帰良好群 (mRS:0-2) と転帰不良群 (mRS:3-6) の間で、転帰不良に関わる因子について検討及び症候性頭蓋内出血をきたした症例に関する検討を行った。

統計学的解析には Mann-Whitney U test 及び χ^2 二乗検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

本研究は当院倫理委員会による承認を得たうえで、参加各施設で

の倫理委員会承認を得た。

「結果」

患者背景を Table 1 に示す。L 群において平均年齢は 79.3 ± 8.3 歳と E 群 74.2 ± 11.8 歳に対して有意に高く ($P=0.041$)、術前 NIHSS 中央値は 15 (四分位範囲 [interquartile range: IQR] 9-19) と E 群 18 (IQR 13-21) に対して低い傾向を示した ($P=0.065$)。発症から穿刺までの時間 (Onset to puncture) に関しては L 群で 754.5 (IQR 497-965.25) 分で、E 群 (160.5 [IQR 115-202.5] 分) に対して有意に長かった ($P<0.01$)。L 群において IV-tPA を併用した割合は 3.3% と E 群 63.9% に対して有意に低かった ($P<0.001$)。また、その他の項目については両群間に有意差を認めないものの、発症前 mRS 0 の割合は 76.7% と E 群 65.8% に対して高い傾向を、病型分類におけるアテローム血栓性の割合は 23.3% と E 群 10.8% に対して高い傾向を示した。搬送経緯については L 群において Direct 27 例 (90%)、Transfer 2 例 (6.7%)、Trip and Treat 1 例 (3.3%) であり、E 群ではそれぞれ 118 例 (74.5%)、12 例 (7.6%)、28 例 (17.7%) であった。

治療結果を Table 2 に示す。症候性頭蓋内出血の発生した割合は 16.7% と E 群 7.0% に対して高い傾向を示した ($P=0.081$)。閉塞血管の有効再開通の割合、発症から 90 日後における転帰良好の割合は両群間に有意差を認めなかった。

L 群において転帰良好 14 症例と転帰不良 16 症例を対象として、転帰良好に関わる因子の単変量解析結果を Table 3 に示す。症候性頭蓋内出血が発生した割合は、転帰不良群 31.3% と転帰良好群 0%

に対して有意に高かった ($P=0.022$)。その他の項目については両群間に有意差を認めなかった。

L群で症候性頭蓋内出血を生じた5症例の内訳をTable 4に示す。出血様式に関しては、Heidelberg分類Class 1が1例、Class 2が2例、Class 3が2例であった。Case 1は基底核の梗塞内に滲むような点状出血(Heidelberg Class 1a)が内包に及び麻痺の増強を呈した。Case 2および3はHeidelberg Class 2の梗塞巣に一致した脳実質内血腫を呈した。Case 3は頸部内頸動脈と中大脳動脈が閉塞したtandem lesionに対して頸動脈ステント留置術を実施し、術直後から抗血小板療法を実施したことが血腫増大に寄与した可能性がある。Case 4は手技に伴う穿通枝損傷のため、術直後よりシルビウス裂に限局したくも膜下出血を認めたが(Heidelberg Class 3a)、経時的に血腫が増大しシルビウス裂から連続する脳内血腫を生じ意識障害を呈した。Case 5は少量の円蓋部外傷性くも膜下出血に対して保存的治療中に脳梗塞を発症した。手術合併症はなかったが術翌日に広範なくも膜下出血(Heidelberg Class 3c)を呈した。外傷性くも膜下出血が拡大した可能性は否定できないが、新たに出血が生じた可能性もある。90日後における転帰は全症例において不良であった。

「考察」

機械的血栓回収療法は2015年に5つのRCTが発表され、発症から6時間以内の前方循環における脳主幹動脈閉塞を有する症例に対する有効性が示された¹²⁻¹⁶⁾。これを受けて本邦でも機械的血栓回収術は脳卒中ガイドライン¹⁾においてグレードAで推奨されるように

なり急速に件数が増加している¹⁰⁾。最終健常確認から6時間以上経過した症例^{2) 3)}、中大脳動脈 M2 領域以遠の症例^{17) 18)}、後方循環閉塞症例^{19) 20)}、軽症例²¹⁾、広範囲の虚血性変化を呈する症例²²⁾などに対しても有効性を示す報告が散見され、適応拡大が期待されている。特に時間超過例に関しては2018年にDAWN trial³⁾及びDEFUSE 3 trial²⁾が報告された。DAWN trialでは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) を有する、すなわち80歳以上ではNIHSS \geq 10かつ虚血コア体積 $<$ 21ml、80歳未満ではNIHSS \geq 10から虚血コア体積 $<$ 31mlまたはNIHSS \geq 20かつ虚血コア体積 $<$ 51mlの症例での血管内治療の有効性が、DEFUSE 3 trialでは最終健常確認時刻から6~16時間のICAまたMCA M1閉塞による急性期脳梗塞で、RAPID software (iSchemaView社)によりtarget mismatch (虚血コア体積 $<$ 70mlかつ mismatch ratio $>$ 1.8) を有する症例における血管内治療の有効性が示された。これを受けて、AHA/ASA guideline2018⁴⁾も改定され、DAWN/DEFUSE 3の基準に合致した脳梗塞発症6-16時間以内の症例では機械的血栓回収療法が推奨、DAWNの基準に合致した脳梗塞発症6-24時間以内の症例では機械的血栓回収療法は妥当であるとされた。本邦では虚血コア体積を自動計算できるソフトウェアが普及していないため、虚血コア体積と関連するDWI-ASPECTSの閾値^{6, 23)}と臨床徴候 (NIHSS) を組み合わせて症例ごとに適応を検討する必要がある。経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針⁵⁾では「最終健常確認時刻から6-16時間のICAまたはMCA M1閉塞例で、

NIHSS が 10 以上、虚血コアが 25ml 以下（DWI-ASPECTS 7 点以上に相当）であれば本療法の施行が強く勧められる（グレード A）」と記載された。

本研究では、最終健常確認時刻から 6 時間以上経過した症例において、有効再開通および発症から 90 日後における転帰良好の割合は、6 時間以内の症例と同程度であった。統計学的な有意差はないものの、時間超過症例において発症前 mRS 0 の症例が多く、術前 NIHSS が低い傾向を示しており、発症前の生活自立度が高く、比較的軽症な症例が選択されていた可能性がある。加えて、アテローム血栓性脳梗塞の割合が高い傾向であることは、心原性塞栓症に比して側副血行の発達した症例が多く含まれていた可能性が示唆される。DAWN trial における clinical imaging mismatch と同等の症例選別能を有していたと報告されている Clinical-ASPECTS Mismatch version 1 (CAM1)（80 歳未満の症例における NIHSS \geq 10 かつ ASPECTS:8-10 もしくは NIHSS \geq 20 かつ ASPECTS 6-8、80 歳以上の症例における NIHSS \geq 10 かつ ASPECTS 9-10)²⁴⁾をもちいて、時間超過例に対する適応を検討した。時間超過症例 30 症例中 22 症例が NIHSS \geq 10 であり、このうち 17 例（77.3%）が CAM1 の基準を満たしていた。この結果は、時間超過症例において症状と画像所見から機械的血栓回収療法の効果が得られやすい症例が選択されたためと考察する。また DAWN trial では 90 日後における転帰良好の割合は 49%、DEFUSE 3 trial では 45%であり、時間超過症例に関する既報告と比較しても、本研究時間超過症例における割合は 46.7%であり有効性は同程度であると考察する。

症候性頭蓋内出血は、時間超過症例に多い傾向があり、発症から90日後における転帰不良となる有意な因子であった。機械的血栓回収療法後に症候性頭蓋内出血を生じる予測因子として、発症から穿刺までの時間^{25, 26)}、側副血行の発達不良²⁵⁾、CT-ASPECTS<6の広範な脳梗塞²⁵⁾、3パス以上の手技回数²⁵⁾、糖尿病²⁶⁾、心房細動²⁶⁾などが報告されている。頭蓋内出血は時間超過症例における注意すべき合併症であり、複数回の手技回数を避ける、術後の抗血栓療法をマイルドに行うなどの配慮が必要と考える。

地域における複数施設が参加した機械的血栓回収療法の研究として東京都多摩地区の観察研究がある²⁷⁾。多摩地区は430万の人口を有する地域で面積は1160km²、機械的血栓回収療法が実施可能な13施設が存在する。Transferを受けた患者が全体の19%、Trip and Treatで治療された症例はなかった。全患者の94%が発症場所から10km以内の施設に搬送されていた。有効再開通の割合は78.8%、90日後における転帰良好の割合は39.6%と報告されている。本研究は福島県で6つに区分されている2次医療圏のうち、3つの医療圏において急性期脳血管障害の患者を受け入れ、機械的血栓回収療法が実施可能な10施設から取得した診療データを解析した。県北、県中医療圏は人口が約30万人の中核都市（福島市、郡山市）をそれぞれ有し、患者の受け入れは輪番制を敷いている。相双医療圏は東日本大震災の影響が現在も続いており、広範な医療圏を単一施設が対応している。上記3医療圏の人口は114万人、面積は5900km²（資料：国勢調査人口、総務省、平成27年10月1日）²⁸⁾で、機械的血栓回収療法を実施する10施設の内訳は、県北5施設、県中4施設、相

双 1 施設である。専門医が在籍するのは 6 施設（県北 3、県中 2、相双 1）で、そのうち複数名が在籍するのは 2 施設である。多摩地区と比して人口密度でおよそ 22 倍の差があり、必然的に患者搬送距離、施設間の距離が長くなる。本研究で E 群、L 群合わせた全体の症例の中で Transfer（14 例、7.4%）より Trip and Treat（29 例、15.4%）が多く実施された背景には、専門医在籍施設の多くが複数の診療科と共用する脳血管撮影装置を使用しており、常時患者を収容できない環境であること、専門医非在籍施設も脳血管撮影装置を有し所属スタッフによる脳血管造影検査が実施できることなど、都市部とは異なる特性がある。Trip and treat では、血栓回収療法が必要と判断された時点で連携する専門医に連絡を行い、患者を血管撮影室へ搬送しデバイスのセットアップ、動脈穿刺、ガイディングカテーテル誘導を非専門医が行っている。専門医到着時には治療の準備が整っていることが多く、前述のように患者搬送に時間のかかる地域での Transfer に比して時間短縮を図ることができるといえる。

本研究の limitation として、収集した情報項目に欠損があること（搬送距離、手技施行回数、使用デバイスの詳細など）、症例選択および治療適応はガイドラインに準拠したうえで各施設に任せられていることが挙げられる。また時間超過症例においては、機械的血栓回収療法未実施症例を含めた検討が重要であると考察する。いずれも後ろ向き観察研究の弱点であり、今後は脳主幹動脈急性閉塞症例に対する前向きの登録研究が必要と考察する。

「結語」

福島県における複数診療施設より収集した臨床データを用いて、最終健常確認から6時間以上経過した脳主幹動脈閉塞症例に対する機械的血栓回収療法の有効性と安全性を検証した。地方における機械的血栓回収療法の状況を反映しており、時間超過症例に対する機械的血栓回収療法の有効性は、6時間以内に実施された症例と同等であった。一方で、症候性頭蓋内出血は時間超過症例で多い傾向を示し、転帰不良の要因となるため注意すべき合併症であると考察する。

「謝辞」

なし

「利益相反開示」

筆頭著者及び共著者全員が利益相反はない

「引用文献」

- 1) The Japan Stroke Society: Japanese Guideline for the Management of Stroke 2015, supplement version 2019(in Japanese)
- 2) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al: Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018; 378: 708-718.
- 3) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11-21.
- 4) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al: 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. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
- 5) The Japan Stroke Society, The Japan Neurosurgical Society, The Japanese Society for Neuroendovascular Therapy. Guidelines for the Proper Use of Percutaneous Transluminal Cerebral Thrombus Retrieval Devices, Edition 3. 2018. *Jpn J Stroke* 2018; 40: 285-309. (in Japanese)
 - 6) Terasawa Y, Kimura K, Iguchi Y, et al: Could clinical diffusion-mismatch determined using DWI ASPECTS predict neurological improvement after thrombolysis before 3 h after acute stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 864-868.
 - 7) Nannoni S, Strambo D, Sirimarco G, et al: Eligibility for late endovascular treatment using DAWN, DEFUSE-3, and more liberal selection criteria in a stroke center. *J Neurointerv Surg* 2019[Epub ahead of print].
 - 8) Desai SM, Rocha M, Molyneaux BJ, et al: Thrombectomy 6-24 hours after stroke in trial ineligible patients. *J Neurointerv Surg* 2018; 1011: 1033-1037.
 - 9) Motyer R, Kok HK, Asadi H, et al: Outcomes of endovascular treatment for acute large-vessel ischaemic stroke more than 6 h after symptom onset. *J Intern Med* 2017; 282: 537-545.
 - 10) RESCUE-Japan Study: RESCUE Japan Project Action 1:

Results of national survey 2017-2018. http://www.rescue-japan.jp/公開データ2017_2018.pdf. (Accessed March 14, 2020)
(in Japanese)

- 11) von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al: The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke* 2015; 46: 2981-2986.
- 12) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
- 13) Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-1018.
- 14) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
- 15) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.
- 16) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-2295.
- 17) Sweid A, Head J, Tjoumakaris S, et al: Mechanical Thrombectomy in Distal Vessels: Revascularization Rates,

- Complications, and Functional Outcome. *World Neurosurg* 2019; 130: e1098-e1104.
- 18) Dorn F, Lockau H, Stetefeld H, et al: Mechanical Thrombectomy of M2-Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1465-1470.
- 19) Alawieh A, Vargas J, Turner RD, et al: Equivalent favorable outcomes possible after thrombectomy for posterior circulation large vessel occlusion compared with the anterior circulation: the MUSC experience. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 735-740.
- 20) Weber R, Minnerup J, Nordmeyer H, et al: Thrombectomy in posterior circulation stroke: differences in procedures and outcome compared to anterior circulation stroke in the prospective multicentre REVASK registry. *Eur J Neurol* 2019; 26: 299-305.
- 21) Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, et al: Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018; 110: 263-269.
- 22) Ohta T, Morimoto M, Okada K, et al: Mechanical Thrombectomy in Anterior Circulation Occlusion Could Be More Effective than Medical Management Even in Low DWI-ASPECTS Patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018; 58: 156-163.
- 23) de Margerie-Mellon C, Turc G, Tisserand M, et al: Can DWI-ASPECTS substitute for lesion volume in acute stroke? *Stroke*

- 2013; 44: 3565-3567.
- 24) Bousslama M, Bowen MT, Haussen DC, et al: Selection Paradigms for Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke Endovascular Therapy. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2017; 44(5-6): 277-284.
- 25) Hao Y, Yang D, Wang H, et al: Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017; 48: 1203-1209.
- 26) Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, et al: Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 16-21.
- 27) Ota T, Shigeta K, Amano T, et al: Regionwide Retrospective Survey of Acute Mechanical Thrombectomy in Tama, Suburban Tokyo: A Preliminary Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 3350-3355.
- 28) Statistics Bureau of Japan :2015 Population Census. <http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/kekka.html>
(Accessed March 14, 2020) (in Japanese)

「図表の説明」

Table 1:

Baseline characteristics and treatment. CT-ASPECTS: CT-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores; ICA: Internal Carotid Artery; mRS: modified Rankin Scale; M1: 1st segment of Middle Cerebral Artery; M2: 2nd segment of Middle Cerebral Artery; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Score; IV-tPA: Intravenous tissue plasminogen activator;

Table 2:

Clinical outcomes. mRS: modified Rankin Scale; TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction

Table 3:

Comparison of demographic and clinical characteristics between good outcome group and poor outcome group in late time window patients. DWI-ASPECTS: DWI- Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores; M1: Middle Cerebral Artery M1 segment; M2: Middle Cerebral Artery M2 segment; mRS: modified Rankin Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Score; TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction

Table 4

Summary of symptomatic intracranial hemorrhagic cases in late time window patients. DWI-ASPECTS: DWI- Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores; ICA: Internal

Carotid Artery; M1: Middle Cerebral Artery M1 segment; M2: Middle Cerebral Artery M2 segment; mRS: modified Rankin Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Score; TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction

Figure 1:

Patient's flowchart of present study. ICA: Internal Carotid Artery; M1: Middle Cerebral Artery M1 segment; M2: Middle Cerebral Artery M2 segment; mRS: modified Rankin Scale

Table1. Baseline characteristics and treatment

	≤6hr	6hr<	P value
N	158	30	
Age, mean (SD)	74.2(11.8)	79.3(8.3)	0.041
Female, (%)	68(43)	15(50)	0.481
Past history, no(%)			
Hypertension	91(57.6)	20(66.7)	0.354
Diabetes mellitus	27(17.1)	8(26.7)	0.217
Dyslipidemia	37(23.4)	9(30.0)	0.442
Smoking	41(25.9)	7(23.3)	0.763
Atrial fibrillation	76(48.1)	17(56.7)	0.390
Pre onset antithrombotic therapy,no.(%)			
Antiplatelet agent	28(17.7)	5(16.7)	0.889
Anticoagulant agent	38(24.1)	4(13.3)	0.196
None	95(60.1)	21(70.0)	0.308
In-hospital stroke, no.(%)	23(14.6)	3(10)	0.507
Treatment modality,no.(%)			
direct	118(74.5)	27(90)	0.124
transfer	12(7.6)	2(6.7)	
trip & treat	28(17.7)	1(3.3)	
Pre onset mRS, no.(%)			
0	104(65.8)	23(76.7)	0.119
1	36(22.8)	2(6.7)	
2	18(11.4)	5(16.7)	
NIHSS, median [IQR]	18[13-21]	15[9-19]	0.065
CT-ASPECTS, median [IQR]	9[8-10]	9[8-10]	0.903
Occlusion site,no.(%)			
ICA	57(36)	7(22.3)	0.176
M1	76(48)	20(66.7)	
M2	25(16)	3(10)	
Onset to puncture, min, median [IQR]	160.5 [115-202.5]	754.5 [497-965.25]	<0.01
Stroke cause, no.(%)			
Cardiogenic embolism	129(81.6)	23(76.7)	0.140
atherosclerosis	17(10.8)	7(23.3)	
Other	7(4.4)	0	
Undetermined	5(3.2)	0	
IV-tPA,no. (%)	101(63.9)	1(3.3)	<0.001

Table2

Clinical outcomes

	≤ 6hr	6hr <	P value
N	158	30	
TICI,no. (%)			
2b ≤	137(86.7)	23(76.7)	0.157
3	78(49.4)	11(36.7)	0.202
mRS0-2 at 90 days,no.(%)	81(51.3)	14(46.7)	0.644
Cerebrovascular complications,no.(%)			
Intracranial hemorrhage	40(25.3)	10(33.3)	0.362
Symptomatic intracranial hemorrhage	11(7.0)	5(16.7)	0.081
Death at 90 days,no.(%)	21(13.3)	2(6.7)	0.310

Table3

Comparison of demographic and clinical characteristics
between good outcome group and poor outcome group in late time window patients

	Good outcome	Poor outcome	P value
N	14	16	
Age, mean (SD)	78.2(9.3)	80.3(7.6)	0.552
Female,no.(%)	7(50.0)	8(50.0)	1.000
Hypertention ,no.(%)	10(71.4)	10(62.5)	0.605
Diabetes mellitus ,no.(%)	8(57.1)	9(56.3)	0.961
Dyslipidemia ,no.(%)	3(21.4)	5(31.3)	0.544
Smoking ,no.(%)	3(21.4)	6(37.5)	0.338
Atrial fibrillation,no.(%)	4(28.6)	3(18.8)	0.526
Pre onset antithrombotic therapy ,no.(%)	3(21.4)	6(37.5)	0.338
NIHSS, median [IQR]	15[7-17]	15.5[10.5-20]	0.313
DWI-ASPECT, median [IQR]	7[5.5-8.5]	7[5.5-8.0]	0.833
Onset to puncture, min, median [IQR]	665[494-890]	862[579-968.5]	0.240
TICI 2b \leq ,no.(%)	10(71.4)	12(75)	0.825
TICI 3,no.(%)	6(42.9)	5(31.3)	0.510
Intracranial hemorrhage,no.(%)	3(21.4)	7(43.8)	0.196
Symptomatic intracranial hemorrhage,no.(%)	0(0.0)	5(31.3)	0.022

Table4 Summary of symptomatic intracranial hemorrhagic cases in late time window patients

Case	Age	Antithrombic therapy	mRS prior to onset	NIHSS	DWI-ASPECTS	Occlusion site	Onset to puncturte(min)	TICI	Heidelberg Bleeding Classification	mRS at 90 days
1	83	None	0	9	NA	M1	1227	3	1a	4
2	83	Antiplatelet	2	19	8	M2	864	2b	2	5
3	72	None	0	10	9	ICA	490	2b	2	5
4	82	DOAC	0	13	9	M1	498	3	3a	5
5	74	Warfarin	0	14	8	M1	779	2b	3c	6

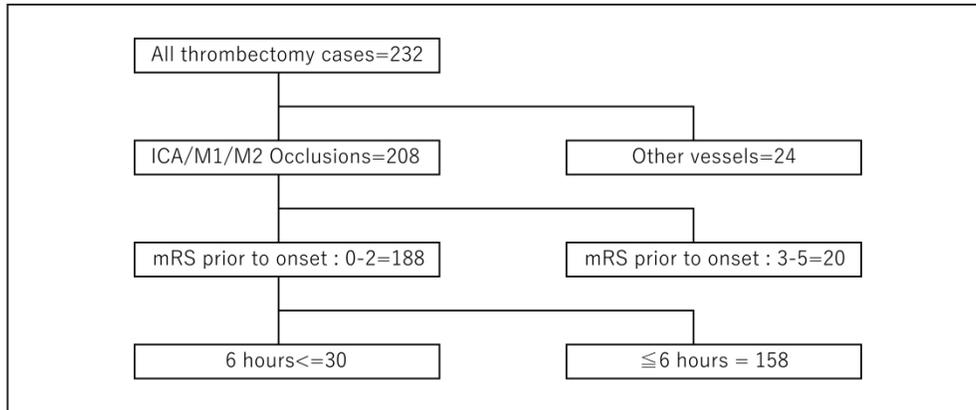


Fig1

169x74mm (1200 x 1200 DPI)