

## 脳梗塞急性期治療 再開通療法とその先にある道

西山 康裕 木村 和美

日本医科大学付属病院神経・脳血管内科

### Development of Reperfusion Therapies and Exploration of Prospective Treatment Strategies beyond this Modality to Manage Acute Ischemic Stroke

Yasuhiro Nishiyama and Kazumi Kimura

Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

#### Abstract

The ischemic penumbra is the region of the brain surrounding the ischemic core that receives limited blood supply via collateral circulation. When the occluded artery is not recanalized, the penumbra and the consequent neurological deficit worsen with time. Early recanalization after intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator (tPA; alteplase) improves dependence-free survival in patients with ischemic stroke. However, tPA is effective primarily in patients presenting without major arterial occlusion. Arterial recanalization and subsequent reperfusion with a stent retriever concomitant with the use of tPA greatly improve clinical outcomes even in those with large artery occlusion. Several randomized controlled trials have established the advantages of intra-arterial treatment in patients with acute ischemic stroke showing anterior large vessel occlusion, and these principles have been incorporated into clinical practice. However, some patients continue to show poor outcomes even after successful recanalization, which may be secondary to reperfusion injury. Inducing selective brain hypothermia by transarterial cooling may offer effective neuroprotection and could serve as a prospective/potential treatment strategy worth exploring for the management of reperfusion injury.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 81-89)

**Key words:** alteplase, endovascular thrombectomy, neuroprotection, hypothermia, transarterial regional hypothermia

#### 1. はじめに

～高齢化社会の到来は脳梗塞の病型割合を変える～

わが国における人口10万人対の死亡率では、脳血

管疾患は1951年から1980年にかけて、わが国の死因第一位を占めていたが、1980年代に悪性新生物と心疾患に、2011年には肺炎に抜かれて現在第4位まで後退している。この理由については、高血圧に対する医療者側と国民の認識の変化や治療の進歩、行政介入

Correspondence to Yasuhiro Nishiyama, MD, PhD, Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nomo16@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

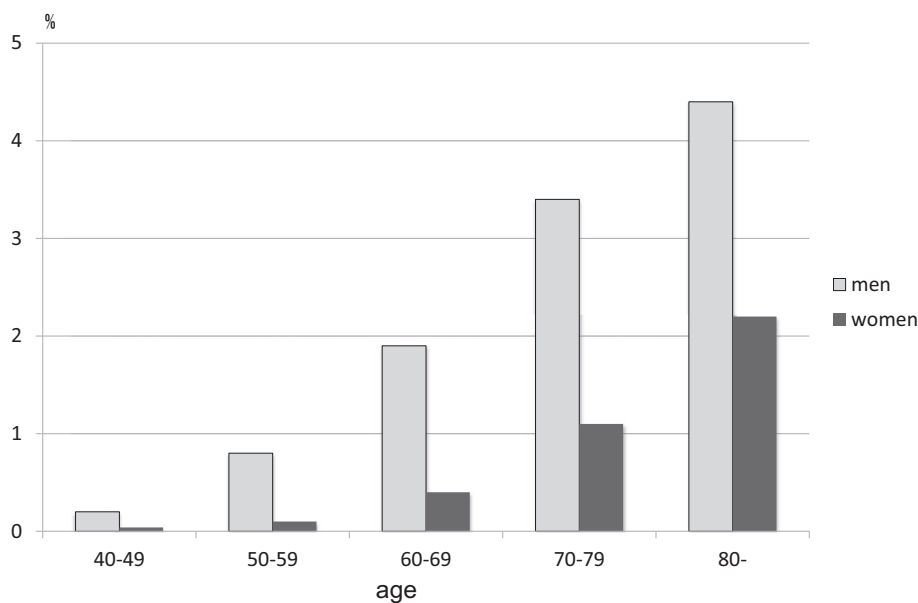


図1 心房細動有病率の年齢による推移  
男女ともに加齢により心房細動が増加していくことがわかる（文献2を改変）

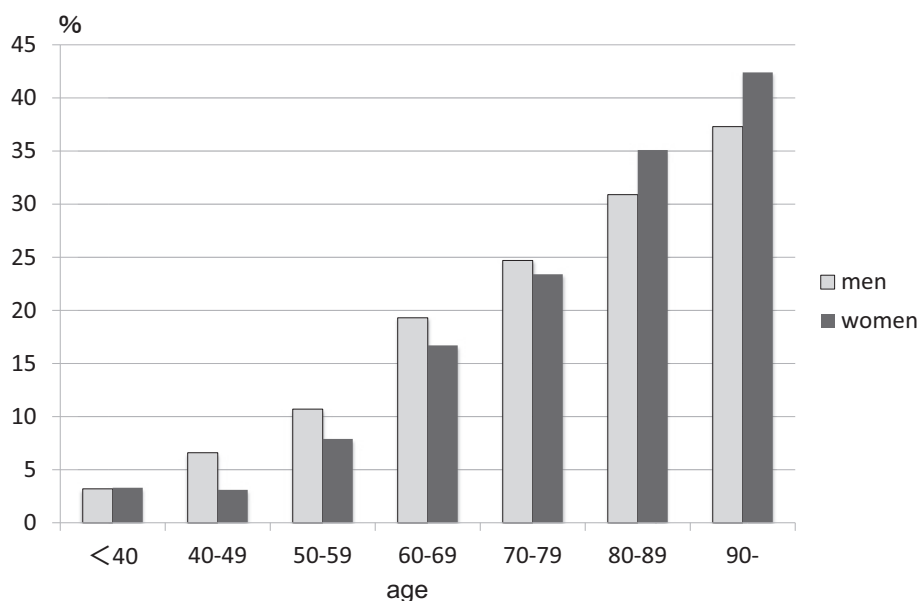


図2 脳梗塞患者における心房細動の合併頻度  
加齢とともに心房細動を有する割合が増加していくことがわかる（小林祥泰編：脳卒中データバンク 2015. より引用）。

での救急整備による早期発見，早期治療の普及がある。特に，近年における超急性期虚血性脳卒中に対する治療および再発予防の進歩が影響していると思われる。しかしながら，脳血管障害受療率に関しては，諸外国に例を見ないわが国の急速な高齢化や生活様式の変化による生活習慣病の増加により1970年の118人から2011年の279人と著明に増加している<sup>1</sup>。ここで特筆すべきは，心房細動は加齢とともに有病率が増加

し（図1），脳梗塞患者における心房細動の合併頻度も同様に加齢に伴い増加している（図2）。すなわち，今後ますます社会の高齢化が進み，心房細動を原因とした心原性脳塞栓症が増加することが予想される<sup>23</sup>。心原性脳塞栓症は突然発症で症状が重篤であることが多い<sup>4</sup>ため，発見が早ければ血行再建療法の適応となる可能性がある。

表1 心原性脳塞栓症のリスク別基礎心疾患 (TOAST 分類)

高リスク	人工弁	中リスク	僧帽弁逸脱症
	心房細動を伴う僧帽弁狭窄症		僧帽弁輪石灰化
	心房細動 (孤立性でない)		心房細動非合併僧帽弁狭窄症
	左心房または左心耳血栓		左房内もやもやエコー
	洞不全症候群		心房中隔瘤
	最近4週以内の心筋梗塞		卵円孔開存
	左心室内血栓		心房粗動
	拡張型心筋症		孤立性心房細動
	左室壁運動消失		うっ血性心不全
	左房粘液腫		左室壁異常運動
	感染性心内膜炎		4週以上6カ月未満の心筋梗塞
			生体弁
			非感染性心内膜炎

## 2. 心原性脳塞栓症について

### 1) 心原性脳塞栓症の病態

心原性脳塞栓症は、基礎心疾患がある患者の心腔内に生じた血栓が遊離し脳内に流入する、または下肢深部静脈などに存在する血栓が右左シャント性心疾患 (卵円孔開存) を介して左心系に移動することによって脳動脈の閉塞をきたし、塞栓症を起こす病態である。その最大の原因は非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation: NVAf) である。先ほど述べた通り、高齢になる程 NVAf を有する率は上昇する。さらに高齢に伴い心疾患の合併も増加するため、塞栓症をきたすリスクを理解することはきわめて大切である。日常臨床でも頻用されている The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類に記載された心原性脳塞栓症の塞栓源リスクの高リスクおよび中等度リスクが診断の参考になる<sup>5)</sup> (表1)。

### 2) 心原性脳塞栓症の診断

いわゆる突発発症型であり、症状の特徴としては、共同偏視や失語、半側空間無視などの皮質症状を認めることが多い。脳血管が突然閉塞するため、広範な梗塞巣を形成するため転帰も不良なことが多い<sup>4)</sup>。血液検査にて凝固線溶マーカーである d-dimer の上昇、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) の上昇が診断の補助となる。

## 3. 急性期血行再建療法について

近年、急性期脳梗塞治療は劇的な変化を遂げてい

る。しかしながら、発症から病院への到着までが速やかとならなければ、治療の適応にならない。発症時間が明らかで、発見時間が発症から間もない場合は、救急隊により脳卒中救急管理ができる病院に搬送されるシステムが広がっている。例えば、東京都の場合は発症24時間以内の脳卒中が疑われる患者は脳卒中A選定の病院に搬送されることになっている。さらに、血管内治療の対象症例が多く含まれる意識障害を伴う重症脳卒中症例は、今後S選定 (血管内治療実施可能施設) が救急隊端末に加わる議論が行われている。実際に行われている血行再建治療についてはアルテプラゼ静注療法と血管内治療がある。

a) アルテプラゼ静注療法: 脳梗塞の治療戦略を大きく変えたのは2005年10月からわが国でも使用可能となったアルテプラゼ静注による血行再建療法である<sup>6)</sup>。この治療は以下に述べるアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の臨床病型に関わらず使用可能であるが、前述した病歴の特徴から心原性脳塞栓症に対する治療効果の期待が高い。当初は発症3時間以内の使用に限られたが、2012年8月からは発症4.5時間以内に拡大された<sup>7)</sup>。脳卒中治療ガイドライン2015においてグレードAとして推奨されており、投与前チェックリストを確認し、適応基準を満たす場合は本治療を速やかに1分でも早く行うことが推奨される<sup>8)</sup> (図3)。アルテプラゼ静注療法には注意すべき点が2つある。第一に「発症時間」は「発見時間」ではない。発症時間は「患者自身、あるいは症状出現時に目撃した人が報告した時刻」と定義されており、目撃者がいない場合には「患者が無症状であることが最後に確認された時刻 (最終未発症時刻)」を確認すべきである。これは次に述べる血管内治療による血行再建療法にも重要な確認となる。第二にアルテプラゼ静注

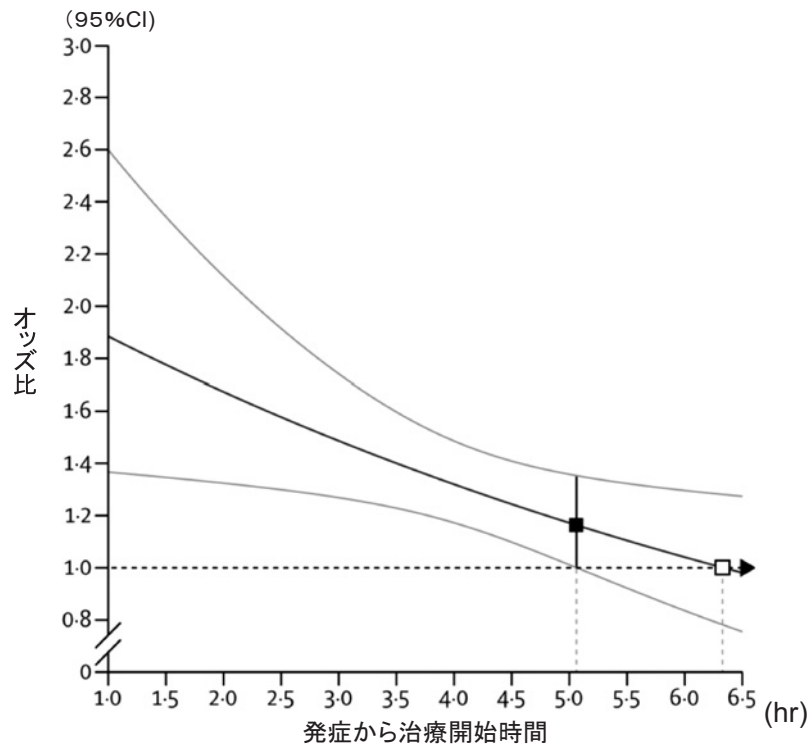


図3 発症からアルテプラゼ投与までの時間と転帰良好の急性虚血性脳卒中に対するアルテプラゼの全てのプラセボ対照無作為化比較試験の meta analysis の結果：血栓溶解療法の有効性と安全性は治療開始時期、患者の年齢、脳卒中の重症度などに影響されるが、発症後4.5時間以内に治療を開始すれば、転帰良好例は有意に増加することを示した。すなわち、早期に治療を開始するほど、より大きな効果が得られることが確認された貴重なデータである。(文献8を改変)

療法は脳主幹動脈（内頸動脈や中大脳動脈起始部）閉塞例での再開通率が低いことである。Kimuraらは内頸動脈閉塞および中大脳動脈の閉塞後にアルテプラゼ静注療法を行った場合の再開通率を報告した<sup>9</sup>。それによると内頸動脈閉塞では約5%、中大脳動脈閉塞では約15%しか投与後1時間で完全再開通を得られていないことが明らかとなっている。さらに、アルテプラゼ投与から24時間以内は抗血栓療法を追加することができない。このため一次脳卒中センター（rt-PA静注療法が施行可能な脳卒中治療を行う施設）において、急性脳主幹動脈閉塞例に対するアルテプラゼ静注療法を行った場合、速やかに包括的脳卒中センター（脳血管内治療を含む高度な脳卒中治療を行う施設）への搬送を行う診療体制を地域ごとに構築していく時代が到来している。

b)脳血管内治療：先ほど述べた通り、アルテプラゼ静注療法のみでは急性脳主幹動脈閉塞症例には効果が限定的である。一方で脳血管内治療はこの数年で劇的に治療デバイスが進歩し、脳梗塞医療に大きな変革を与えている。この変化の契機となったのが2014～15

年にかけて次々と発表された randomized controlled trial (RCT) である<sup>10-12</sup>。これらの特徴は主にステント型血栓回収デバイスを用いて一定の条件下で治療を行った場合、再開通率が劇的に上昇し、内科的治療（アルテプラゼ単独療法を含む）に優る有効性が示されたことである。これらの結果を踏まえて2015 AHA/ASAのガイドラインが急遽改定され、アルテプラゼ静注療法と血管内治療による再開通療法が同等のエビデンスレベルとなった。これらの大規模試験のメタ解析でも血管内治療の有効性が明らかとなった<sup>13</sup>（図4）。さらに、アルテプラゼ静注療法は主幹動脈への効果に乏しく、出血性合併症のリスク増大および経済的な問題が指摘されてきた。このため、脳主幹動脈、特に内頸動脈閉塞や中大脳動脈起始部閉塞への急性期血行再建療法の治療戦略として、アルテプラゼ静注療法を行わずに直接血管内治療を行うことの安全性及び有効性を検証する「超急性期脳梗塞に対する血管内治療単独療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較研究 (Randomized study of EVT with vs. without IV-tPA in acute Stroke with ICA and MI

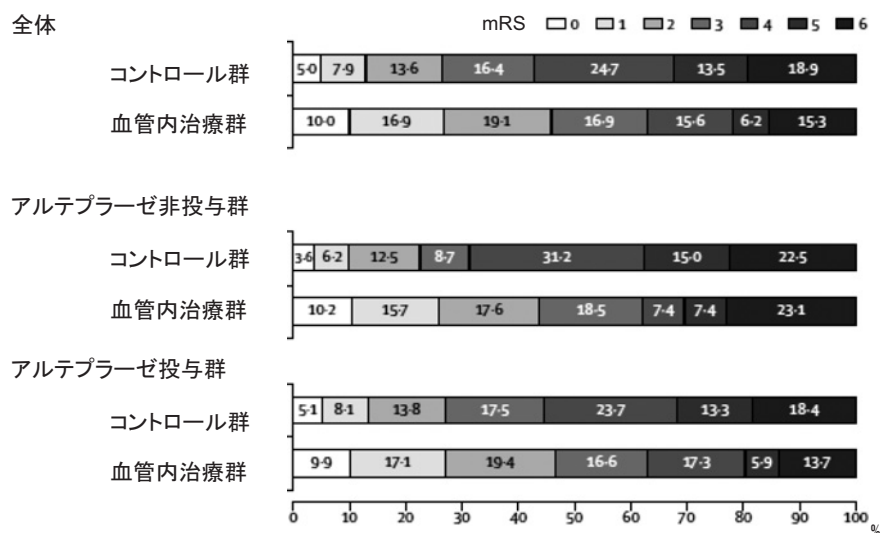


図4 近位部前方循環の脳梗塞急性期における血管内治療の有効性を示した5つの試験の meta analysis の結果：患者背景にかかわらず，近位部前方循環の主幹動脈閉塞における血管内治療は優れた有効性と安全性が示された．この結果によって，ますます迅速な血管内治療体制の構築が進められている．（文献13を改変）

occlusion)」いわゆる SKIP study を立ち上げ，当科木村和美大学院教授が研究責任者，鈴木健太郎医師が主任研究者となり多施設にて共同研究を進めており，注目されている．しかしながら，こうした時間短縮を目標にしたシステム構築を議論してきた時期が続いていたが，最近 DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch with Trevo (DAWN trial) が報告され<sup>14</sup>，発症から時間が経過していても，脳画像と脳血管のミスマッチ（例：DWI/MRA ミスマッチ）があれば血管内治療を行うことで転帰が良好になる可能性が示された．この報告により，これまでの時間短縮だけでなく，ミスマッチの存在の有無を確認した上で血管内治療適応を判断する時代に突入する．つまり脳血管内治療適応の時間範囲が延長する可能性が高くなり，脳卒中急性期診療のシステムが大きく変わることが期待される．

#### 4. 脳保護療法について

主幹動脈が閉塞する広範な脳虚血が原因となり，エネルギー代謝が障害されるような病態においては，神経細胞は機能を制御維持できずに重篤な脳障害をきたす．実際の臨床現場においては，最後の手段である血管内治療により再開通を得ることができなかった症例だけでなく，再開通を得られた症例においても，虚血再灌流傷害により重篤な脳障害をきたす例は少なくない．これらのケースに対して，できるだけ後遺症を少

なくする治療法の発展に力が注がれてきたものの，現時点でいまだに有効な治療法は確立されていない．考えられる戦略として薬物療法と非薬物療法があるが，薬物療法の代表である Edaravone はフリーラジカルスカベンジャーとして長らく臨床現場で使用されているものの，脳保護薬として著明な効果を得ているとは言えない．例えば，Aoki らは，多施設共同前向きランダム化比較試験 YAMATO の結果で，脳梗塞急性期における tPA (アルテプラゼ) 治療を行う際，tPA 投与前または同時のエダラボン投与は，tPA 後の同薬投与と比較して，早期再開通率や機能予後を改善しないことを明らかにした<sup>15</sup>．薬物療法はげっ歯類などを用いた基礎研究では効果を認めても，実際にヒトで行われた治験の結果は有効性を示すことができない結果に終わることが多く<sup>16</sup>，臨床の現場にはほとんど登場していない．

#### 5. 脳低温療法について

脳保護療法として代表的な脳低温療法は，虚血前からわずかに 2~4℃ の軽微な脳温降下により，海馬 CA1 錐体細胞に発生する遅発性死が著明に抑制されたという Busto らによる報告が発端となった<sup>17</sup>．低体温療法は脳代謝と活動を抑制するため，軽微な脳温降下は脳虚血に伴う脳障害に対して保護効果を発揮すると考えられる．そのメカニズムとして，Ca<sup>2+</sup>流入阻止，Blood-Brain Barrier 機能維持，興奮性アミノ酸の流

入阻止などが考えられている<sup>18</sup>。また、臨床では脳卒中患者においては体温が高いことと脳梗塞体積の増大、生命予後と神経機能予後の不良が相関すると報告されている<sup>19,20</sup>。この理由として脳の高温は cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>) を増加させて脳障害を助長することが報告されている<sup>21</sup>。このように脳の温度管理が脳機能保護にとってきわめて重要であることは明らかである。

## 6. 脳局所低温療法について

実際には、これまで脳低温療法が臨床の場で有効性を示した報告は決して多くなく、特に大規模試験の報告はほとんどない。この理由として、脳低温療法を行う施設におけるプロトコルの統一の難しさや SCU や ICU の設置が必須など、施設条件の問題が大きく、さらには対照群の設定などランダム化試験を実行する難しさがあった。こうした中、まずは冷却灌流の安全性と有効性についての検討が行われた。脳梗塞ではない研究だが、ヒトに冷却灌流を行い安全性が確認された研究報告があり<sup>22</sup>、rat や sheep を用いて行った脳虚血モデルではその有効性が示された<sup>23,24</sup>。しかしながら一方で、米国で行われた Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L) では発症 3 時間以内に tPA を投与した脳梗塞症例 59 例に対して経静脈的に 24 時間、33℃ の冷却灌流を設定し、冷却灌流の有無をランダム化した試験を行った<sup>25</sup>。この結果、冷却灌流を行った群では肺炎などの合併症が多い結果となり、有効性は認められなかった。このため、プロトコルの見直しを行い、tPA を用いた脳梗塞症例に対して再度試験を行ったが、再び冷却灌流の有効性を見出すことはできなかった<sup>26</sup>。また、ヨーロッパで行われた European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke (EuroHYP-1) 研究では、tPA 静注後 1 時間以内に 4 度の生理食塩水 (20mL×BW (Kg)) を 1 時間で点滴静注するという実用的なプロトコルにて 2013 年 8 月から 1,500 人の登録を目標に始まったものの、2017 年 9 月までで 87 人しか登録されておらず、完遂困難な状況である。こうした中、北海道大学の鏡谷講師らは血管内血栓除去治療後に虚血再灌流傷害が生じ、予後不良となる経験に基づき、局所脳低温治療により虚血再灌流傷害を抑制できるのではないかと考えた。すなわち、血管内治療後の再開

通した主幹動脈に留置したカテーテルから冷却生理食塩水を灌流させることは合併症が少なく、安全に施行出来ると期待できる。

## 7. 脳局所低温療法のメカニズム

Abumiya らはラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて 2 時間虚血を行い、再灌流直前から 15 分間 10℃ (cold 群) および 37℃ (warm 群) の生理食塩水を内頸動脈から投与して、対照群との 3 群で梗塞体積、神経徴候、組織学的に比較検討した。24 時間後の梗塞体積、脳浮腫体積は cold 群で有意に縮小していた。このメカニズムとして、冷却灌流により aquaporin-4 (AQP4) の発現が抑制されることで血管周囲アストロサイトの終足の膨化が抑制され、微小血管の狭小化が抑制されることを示した<sup>27</sup>。これにより微小血管の血流や機能、構造が維持されることにより、最終的な梗塞体積の縮小化につながると報告した(図 5)。AQP4 は水チャネル蛋白の一つであり、細胞膜を通して水分子の拡散を制御するが、これは特に血管周囲のアストロサイトの終足に強く発現しているといわれている。

別のメカニズムとして好中球や単球の集積がある。del Zoppo らは霊長類の中大脳動脈閉塞モデルを用いて、3 時間虚血を行い、その後 1 時間の再灌流で中大脳動脈領域内の微小血管の 8.2% が好中球により完全または不完全に閉塞されていると報告し、これらはいわゆる no-reflow 現象を引き起こすと報告した<sup>28</sup>。また、Garcia らはラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて、虚血 30 分後には好中球が毛細血管や細動脈を中心に集積して約 12 時間後にはピークに達していたと報告した<sup>29</sup>。これらの現象から、図 6 に示すように脳虚血発生直後には好中球、続いて単球が閉塞血管部位、すなわち梗塞巣に向かって集積し始め、血管内治療後には再灌流障害を含む免疫担当細胞を介したサイトカインストームなどの現象が生じることが予想される。冷却灌流はこうした機序による虚血再灌流障害を抑制できる可能性がある。

## 8. 脳局所低温療法のプロトコル作成

経動脈的な冷却灌流による局所低温療法が安全に行われたという臨床的な報告はすでに認められている。Choi らは血管奇形の既往のある患者に対する定期的な脳血管撮影の際に 18 人に対して 4 度から 17 度の生理食塩水を 33 mL/分で 10 分間投与したが、体温、血

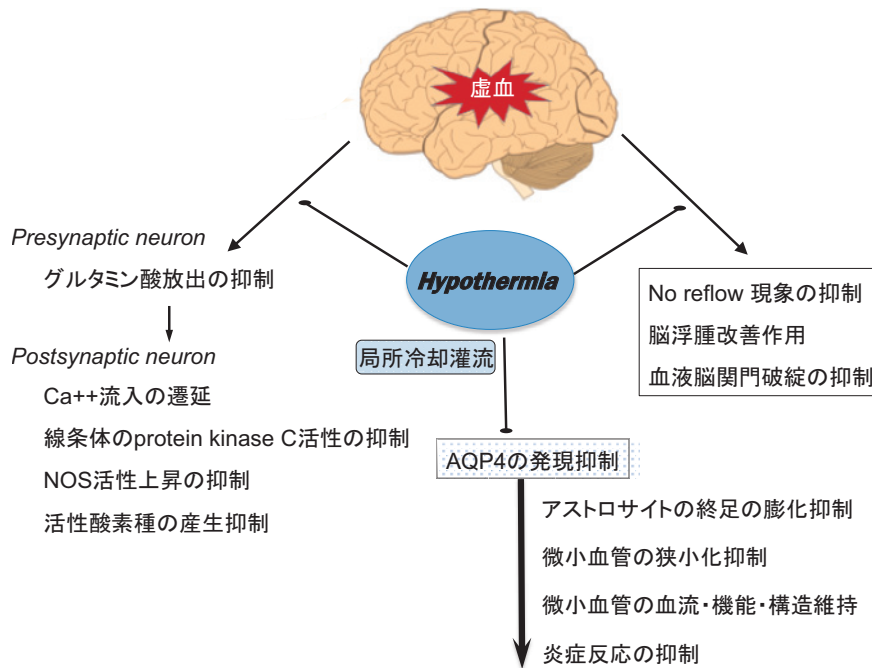


図5 低体温および脳低温療法の作用機序：脳虚血が起こるとグルタミン酸が presynaptic neuron から放出される。細胞外のグルタミン酸の急激な増加は NMDA, non-NMDA channel などのグルタミン酸受容体を介して  $Ca^{++}$  の動員を招く。細胞内  $Ca^{++}$  の上昇は PKC 活性の上昇や NOS 活性上昇、活性酸素種の産生などにより神経細胞死を導く。Hypothermia はこれらの反応を抑制することが報告されている。また、hypothermia は no-reflow 現象の抑制、脳浮腫の抑制、血液脳関門の破綻抑制などが報告されている。また最近 Abumiya らは脳局所冷却灌流が AQP4 surge を抑制し、アストロサイト終足の膨化抑制することで微小血管の狭小化抑制が起こり、微小血管の血流や構造が維持されることを報告した。(文献 18, 27 を改変)

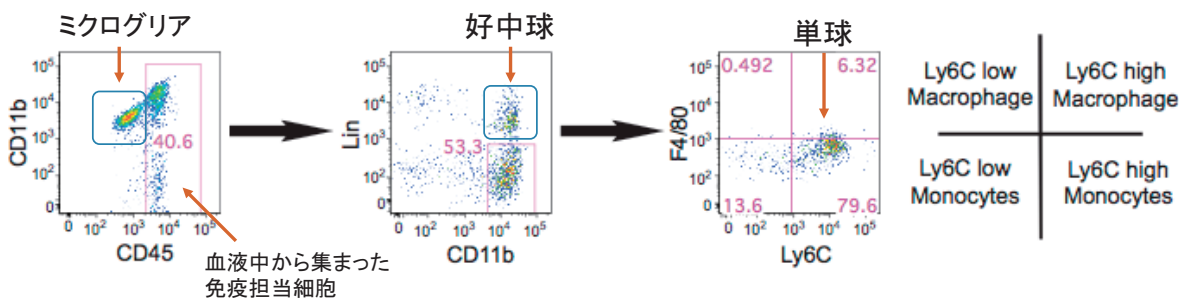


図6 マウス一過性脳虚血モデルにおける虚血後1日目でのフローサイトメトリーの結果：C57BL/6J マウスを用いて一過性局所脳虚血作成後翌日に梗塞巣を含む脳細胞を単離し、フローサイトメトリーで解析すると既に好中球及び単球が大量に脳内に流入していることがわかる。これらの細胞から炎症性サイトカイン、ケモカインが著明に認められていることはすでに報告されている。

圧、ヘマトクリットなどの有意な変化を認めず、安全に行われたことが確認されている<sup>30</sup>。また、Chen らは 22 人の脳梗塞発症 8 時間以内の主幹動脈閉塞患者に対して 4 度の生理食塩水を血管内治療前と治療後に合計 350mL 投与したが、有害事象なく進められたことが報告されている<sup>30</sup>。しかしながら、Awad らは vitro ではあるが、ヒト血管内皮細胞に対して 8 度 30 分間

の条件下ではダメージを受けたこと、また Ding らはラット脳梗塞モデルに対して 20 度の生理食塩水を 6 mL/分 で 10 分間においても著明に脳梗塞体積が縮小することを報告した<sup>31,32</sup>。このため、鏡谷らは生理食塩水の温度を 15 度に設定した。今後われわれは同様の条件設定にて多施設共同研究を進めていく予定である。

## 9. おわりに

わが国における脳梗塞の急性期治療は、2005年にアルテプラゼが登場して以来、劇的に変化を遂げている。2008年に投与適応時間が発症3時間以内から4.5時間以内に延長され、2010年に血栓を絡みとるメルシートリバーが保険収載となり、血栓回収デバイスが実用化された。続く2011年には現在も広く用いられている血栓吸引型のペナンプラが使用可能となった。さらに、2014年にMulticenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)の結果を皮切りに、保存的治療に対するtPA+血管内治療の有用性を示す論文が次々と発表され、血管内治療全盛時代の幕開けとなった。アルテプラゼおよび血管内治療が発症から治療開始までの時間短縮が転帰改善に強く影響するため、どの施設もシステム構築に力を注いできた。血管内治療デバイスや診療システムの改善が進む一方で、治療を受けても転帰不良となる患者も少なくなく、こうした症例に対する治療手段および治療戦略はいまだ確立されていない。これから先も難題は山積みであるが、少しでも治療の進歩に取り組んでいきたいと考えている。

## 文 献

- 厚生労働省. 平成26年患者調査の概況.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
- Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, et al: Cardioembolic stroke is the most serious problem in the aging society: Japan standard stroke registry study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 811-814.
- Arboix A, Alió J: Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150-161.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929-1935.
- Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al: Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol* 2009; 62: 287-292.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al: MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al: ESCAPE trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-1030.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al: EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-1018.
- Goyal M, Menon BK, van Zwan WH, et al: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-1731.
- 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.
- Aoki J, Kimura K, Morita N, et al: YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy). *Stroke* 2017; 48: 712-719.
- O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al: 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467-477.
- Busto R, Dietrich WS, Globus MY, et al: Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729-738.
- 片岡喜由, 柳瀬尚人: 低体温の脳保護作用—その歴史的歩みと現在の基礎的知見—. *日本集中治療医学会雑誌* 1997; 1: 11-17.
- Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 410-414.
- Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al: Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 3029-3033.
- Bain AR, Morrison SR, Ainslie PN: Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol* 2014; 5: 92.
- Choi JH, Marshall RS, Neimark MA, et al: Selective brain cooling with endovascular intracarotid infusion of cold saline: a pilot feasibility study. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 928-934.
- Ding Y, Li J, Luan X, et al: Local Saline Infusion into Ischemic Territory Induces Regional Brain Cooling and Neuroprotection in Rats with Transient Middle Cerebral Artery Occlusion. *Neurosurgery* 2004; 54: 956-965.
- Moomiaie RM, Gould G, Solomon D, et al: Novel intracranial brain cooling catheter to mitigate brain injuries. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 130-133.
- Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al: Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for



- Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L). *Stroke* 2010; 41: 2265-2270.
26. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, et al.: Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* 2016; 47: 2888-2895.
  27. Kurisu K, Abumiya T, Nakamura H, et al.: Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery* 2016; 79: 125-134.
  28. Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, et al.: Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 1991; 22: 1276-1283.
  29. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al.: Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 144: 188-199.
  30. Chen J, Liu L, Zhang H, et al.: Endovascular Hypothermia in Acute Ischemic Stroke: Pilot Study of Selective Intra-Arterial Cold Saline Infusion. *Stroke* 2016; 47: 1933-1935.
  31. Awad EM, Khan SY, Sokolikova B, et al.: Cold induces reactive oxygen species production and activation of the NF-kappa B response in endothelial cells and inflammation in vivo. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1716-1726.
  32. Luan X, Li J, McAllister JP 2nd, et al.: Regional brain cooling induced by vascular saline infusion into ischemic territory reduces brain inflammation in stroke. *Acta neuropathol* 2004; 107: 227-234.

(受付 : 2018 年 1 月 12 日)

(受理 : 2018 年 3 月 12 日)

---