



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

血栓を解す：急性期血栓溶解療法の現状と課題

大久保誠二*

Current status and problems of acute thrombolytic therapy

Seiji OKUBO

要約：急性期血栓溶解療法が認可されてから10年以上経過し、さらに血管内治療の有効性が示され、多くの知見が蓄積されるとともに、様々な課題も議論されている。血栓溶解療法には限界があり、血管内治療をうまく組み合わせる、または使い分ける必要がある。発症から治療開始までの時間を少しでも短くすることは重要である。新規抗凝固薬を含め抗凝固療法中であっても適応を考慮して治療は可能である。日本と海外では血栓溶解薬の用量が違うが、これを直接比較した試験も行われた。新しい血栓溶解薬や血栓溶解薬との併用療法も検討されている。発症時間不明の脳梗塞に対する血栓溶解療法の有効性も検討されている。脳梗塞による後遺症を減らすために、今後も様々な努力が必要である。

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy, alteplase



大久保誠二

1995年3月
日本医科大学医学部 卒業
1995年5月
日本医科大学付属第一病院
第二内科
1997年7月
東京都多摩老人医療センター
神経内科
2000年1月
日本医科大学付属病院
第二内科
2004年7月
東京都保健医療公社 多摩北
部医療センター 神経内科
医長
2006年7月
日本医科大学付属病院
神経内科
2011年4月
日本医科大学大学院 医学研
究科 神経内科学分野 講師
2017年4月
NTT東日本関東病院 脳血管
内科 部長

1. はじめに

脳梗塞は一度発症すると改善することは少なく、後遺症が残る疾患であったが、急性期の血行再建療法は近年目覚ましい進化を遂げ、早期に治療開始できれば、治る時代となった。組織型プラスミノゲンアクティベータ(tissue-type plasminogen activator: rt-PA)静注療法に続き、血管内治療の有効性が示され、使用経験が増える中で、様々な問題が議論されており、本稿ではその一部を紹介する。

2. rt-PA 静注療法の歴史

rt-PAであるアルテプラーゼ(alteplase)静注療法(0.9 mg/kg)は1996年以降、欧米諸国で認可されていたが、日本で独自の用量(0.6 mg/kg)による臨床試験(Japan Alteplase Clinical Trial: J-ACT)の結果¹⁾を踏まえて、2005年に脳梗塞への適応拡大が認可された。

脳梗塞が完成すれば改善は困難であり、重篤な後遺症を残すことが多く、リハビリテーションを行っても劇的に改善することは少ない。脳組織は脳虚血の程度と時間経過により、機能障害に陥り症状が出現し、その後不可逆的に壊死してしまう。rt-PA静注療法は、血流を再開させ、脳組織が壊死する前に機能を回復させることが目的である。しかし血流が再開しても、組織が可逆的に改善できる時間は短く、脳組織が不可逆になった状態に血流を再開した場合は、脳組織は回復できないばかりか、脳内に出血を起こす危険がある。このため当初は発症3時間以

*責任者連絡先：
NTT 東日本関東病院脳血管内科
〒141-8625 東京都品川区東五反田 5-9-22
Tel: 03-3448-6111, Fax: 03-3448-6564
E-mail: okubosei@hotmail.co.jp

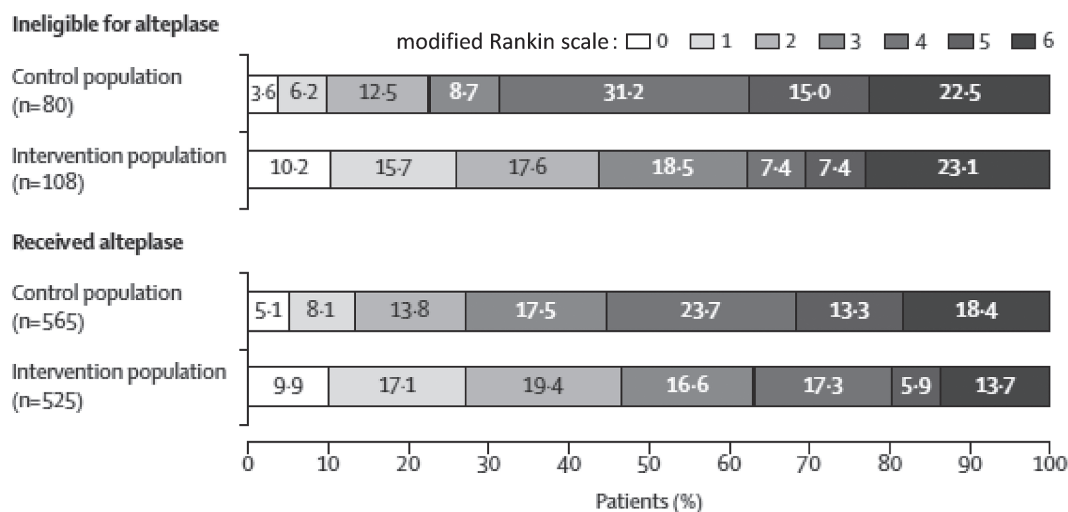


図1 Scores on the modified Rankin Scale at 90 days.
rt-PA (alteplase) 使用の有無によらず、血管内治療は予後を改善させている。
HERMES collaboration (文献5から改変)

内に治療開始できる患者にしか使用できなかった。

その後国内外で新たな知見が報告され、2012年8月には発症4.5時間以内の患者に使用できるようになり、同年10月にrt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針 第二版²⁾が作成された。現在rt-PA静注療法は、日本の脳卒中治療ガイドライン2015でGrade 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される治療である³⁾。

2014年10月以降、MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCATの計5件のランダム比較試験の成績が発表され、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ーバーを用いた血管内治療を施行することにより、内科治療単独の場合よりも予後が有意に改善したことが報告された。これらは脳卒中治療ガイドライン2015作成後であり、経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針第2版が作成された⁴⁾。さらに上記5つの試験を統合したHERMES (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) collaborationにより、内頸動脈・中大脳動脈近位部閉塞に対する血管内治療の有効性と安全性は揺るぎないものとなった⁵⁾。この解析ではrt-PA静注療法の有無によらず、

血管内治療は有効であった(図1)⁵⁾。

3. 血管内治療との住み分け

簡単に言うと、軽症例にはrt-PA静注療法、重症例には血管内治療が有効であることが多い。実際には、rt-PA静注療法と血管内治療はそれぞれ適応を決める必要があり、両者を併用する場合、rt-PA静注療法だけが適応となる場合、血管内治療だけが適応となる場合がある。現状ではどちらも適応がある場合は両者とも施行するにすべきである。rt-PA静注療法が適応とならなかった場合、またはrt-PA静注療法でも再開を得られなかった場合、発症8時間以内に血管内治療を検討することになる。

rt-PA静注療法でも血栓が溶けず、症状が改善しない患者は多く存在する。内頸動脈や中大脳動脈(MCA)の近位部、脳底動脈のような脳主幹部の太い血管を閉塞する大きな血栓はrt-PAでは溶けにくいことが報告され、この場合は虚血範囲が広い、より重症である⁶⁾。MRAで脳主幹部血管の閉塞が確認された場合や、症状が重症で脳主幹部血管が閉塞していると予想される場合は、rt-PAが無効でも血管内治療が有効である可能性があり、血管内治療を行えるように、直ちに準備する。rt-PA静注療法と血管造影の準備を並行し、rt-PA使用中に血管内治

療を開始することで、より早く再開通が得られる。

発症から 4.5 時間以降や頭蓋内出血の既往、血小板減少等の rt-PA 静注療法が禁忌の場合でも血管内治療は可能である場合がある。また ASPECTS が低く、早期虚血所見が広範囲である場合は、rt-PA 静注療法の効果は期待できず禁忌であるが、血管内治療では改善する場合があります。出血性梗塞の危険も少ないことが知られている。

血管内治療はカテーテルが届く場所に閉塞血管が確認できる場合に適応となるが、閉塞血管が確認できない場合は施行できない。確認できても MCA の M3 以降の細い血管ではカテーテルの有効性は低下し、出血合併症は増加する可能性が高く、適応とはならない。MCA の M2 閉塞では血管内治療が有効である症例は存在する⁷⁾。このような細い血管の閉塞では rt-PA 静注療法は有効であることが多い。

4. rt-PA スキップの議論

rt-PA で再開通しにくい太い血管の閉塞では、虚血性心疾患のように、rt-PA を使用せずに血管内治療をなるべく早く行うことが治療のスタンダードになる可能性もあるが、現時点では適応がある場合は、rt-PA 静注療法を優先する必要がある。経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針第 2 版⁴⁾にも明記されている。

rt-PA を使用しないことによるメリットは出血合併症の減少、来院から血管内治療開始時間の短縮が挙げられる。実際 rt-PA 静注療法と血管内治療の併用試験では rt-PA 併用群で出血合併症が増加する傾向がある。SWIFT と STAR という臨床試験の統合解析では血管内治療前の rt-PA の有用性を認めなかった⁸⁾。

rt-PA を使用しないことによるデメリットは血管撮影時に血管蛇行等のためカテーテルが血栓に届かない場合に結果的に何も治療しないことになることが挙げられる。このような場合、遅れて rt-PA を静注することや、血栓溶解薬を動注することもできるが開始時間は遅れてしまうため、頻度や影響を検証する必要がある。また、rt-PA を前投与している場合は、血管内治療による遠位塞栓の軽症化、血栓が回収しやすくなる効果、微小循環の改善等が期待できる。rt-PA を使用した場合、再開通した時の微小循

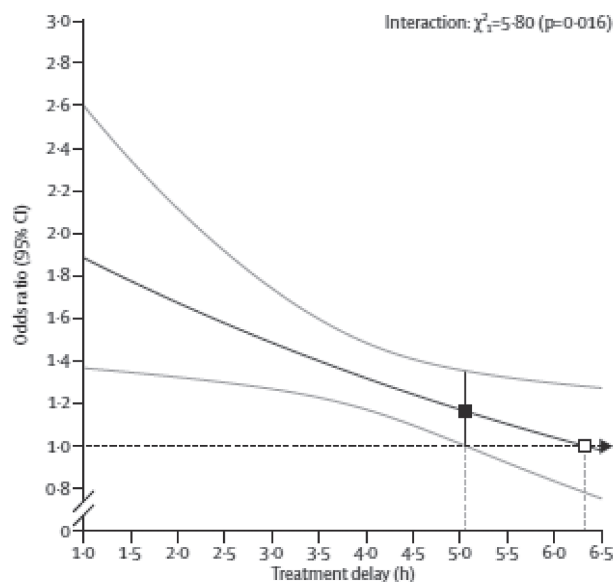


図 2 Effect of timing of alteplase treatment on good stroke outcome (mRS 0-1).

rt-PA (alteplase) 使用は早い方が予後が良くなる (文献 10 から改変)。

環を改善させ、梗塞縮小や症状改善の効果が認められたことが基礎研究で示されている⁹⁾。

このため、rt-PA 静注療法と血管内治療が適応となる前方循環症例に対し、rt-PA を使用する群と使用しない群にランダムに割り付け、血管内治療を行う。脳梗塞超急性期におけ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 (SKIP Study) が日本で開始されている。

5. 発症から治療開始までの時間

rt-PA 静注療法を行う場合、少しでも早く行うことが、予後改善につながる。大規模ランダム化試験のメタ解析発症 4.5 時間以内の Alteplase 投与は、治療後数日内の致死性頭蓋内出血のリスクを増大したが、年齢や脳卒中の重症度にかかわらず良好な転帰改善をもたらした。発症 4.5 時間以内であれば治療開始がより早いほど効果が大きかった (図 2)¹⁰⁾。

rt-PA 静注療法の効果を出し副作用を減らすためには、適応基準を遵守する必要がある。脳卒中治療ガイドラインでは、この適応判断のために費やす時間を 1 時間以内と推奨している。病院によっては来院

表1 Occurrence of ICH with Recanalization Therapies in NOAC Patients

	治療	無症候性頭蓋内出血	症候性頭蓋内出血
文献 13	血管内治療単独 27 例		
	tPA+ 血管内治療 6 例	12(16%)	2(3%)
	tPA 静注療法単独 45 例		
自験例	血管内治療単独 29 例		
	tPA+ 血管内治療 15 例	18(18%)	2(2%)
	tPA 静注療法単独 56 例		

NOAC 内服中の血行再建治療では症候性出血は多くはない
(文献 13 から改変, 自験例)

から約 20 分で治療開始できる。

また早く治療開始するためには早く来院する必要がある。市民に対し、脳卒中が疑われた場合にはすぐに専門病院を受診するように脳卒中の知識を広める必要がある。救急隊や脳卒中専門医の在籍しない医療機関への啓発や医療連携も重要である。

Act FAST というキャンペーンでは、「F」は「Face」で、顔面に左右差はないか?、「A」は「Arm」で、両腕を前に上げて保持可能か?「S」は「Speech」で、呂律障害や言語障害はないか?、これらのうちの一つでも当てはまれば、脳卒中を疑い、「T」は「Time」で、直ちに救急車を呼び、専門病院を受診するように働きかけている¹¹⁾。

救急隊も各種の病院前脳卒中スケールを使用し、脳卒中を疑えば、脳卒中の専門治療をできる病院へできるだけ早く搬送するシステム、いわゆるストローク・バイパスの構築が必要である。脳卒中専門医が不在の地域では遠隔医療システムにより、画像診断や診察の補助を受け、rt-PA 静注療法が使用可能となるし、航空医療搬送や急性期病院間搬送も行われている。

現在、来院や発見が遅れた患者には rt-PA を使用できず rt-PA の恩恵を受けられる患者は 10% 以下である。これらの時間短縮や医療連携により、rt-PA 静注療法含めた血行再建療法を受けられる患者数を増加させなければならない。

6. 抗凝固療法中の rt-PA 静注療法

抗凝固療法中の脳梗塞に対し rt-PA を使用すると、出血合併症が増加するという懸念がある。ワルファ

リン内服中の場合、PT-INR>1.7 では rt-PA 静注療法は禁忌であり、新規抗凝固薬(NOAC)についても、rt-PA(アルテプラゼ)静注療法 適正治療指針 第二版²⁾に従い、PT-INR が 1.7 以下で aPTT の延長(前値の 1.5 倍[目安として約 40 秒]を超える)がない場合は使用している。米国では PT-INR, aPTT, 血小板, ECT, TT, Xa 活性が正常で、かつ最終服用から 48 時間以上経過していれば投与可能となっている¹²⁾。NOAC 内服中の血行再建療法では頭蓋内出血は多くはなく、安全であると報告されている¹³⁾。われわれの調査でも同様に頭蓋内出血の頻度は少なかった(表 1)¹³⁾。

7. 次世代 rt-PA や rt-PA の用量設定

フィブリンへの親和性を高めることで、血栓溶解効果を高め、有効性や安全性を高め、また therapeutic time window を延長できる可能性がある。このため次世代の血栓溶解薬の開発が進められている。発症から 3~9 時間経過した日本人脳梗塞患者に対し安全性と忍容性が報告された desmoteplase は、海外で行われた第 3 相試験(DIAS-3 trial)では予後改善効果が示されず、さらに行われた DIAS-4 trial でも有効性を示せなかった¹⁴⁾。tenecteplase は alteplase より投与が容易で半減期が長く、フィブリン特異性が高く頭蓋内出血発生の可能性が低いと言われており、頭蓋内閉塞を伴う軽度脳卒中患者に対し実行可能かつ安全であると報告され、大規模比較試験が求められている¹⁵⁾。streptokinase はむしろ有害である結果であった。

日本での alteplase の使用量である 0.6 mg/kg の有

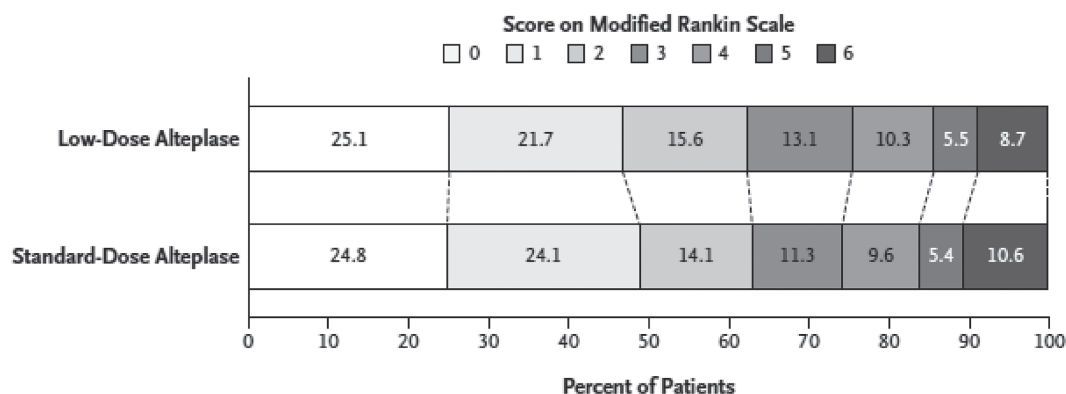


図3 Functional Outcomes at 90 Days, According to Score on the modified Rankin Scale.
alteplase 0.6 mg/kg は 0.9 mg/kg と比較して、非劣性を示した。
ENCHANTED 試験(文献 16 から改変)

効性や安全性は、海外では十分に検証されていないため、0.9 mg/kg と比較する国際共同試験 Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) が行われた。90 日後の死亡や障害 (modified Rankin Scale 2–6) では非劣性を示せなかったが、modified Rankin Scale の順位解析では非劣性を認めた(図 3)¹⁶⁾。この結果はアジア人だけでなく、非アジア人でも同様であった。これにより、出血リスクのある抗血栓薬内服中患者や血管内治療を検討する患者では、今後 0.6 mg/kg を使用することも議論されている。

8. rt-PA との併用療法

rt-PA の therapeutic time window を延長する、血栓溶解効果を増強する、血栓溶解薬の使用量を減少する、早期再開塞を予防する、出血合併症を減少する、等の目的で、rt-PA との併用療法の研究が行われているが、現時点では大規模臨床試験で効果を証明できた併用療法はない。

edaravone は日本で使用されているフリーラジカル消去作用のある脳保護薬であるが、rt-PA 療法による閉塞血管再開通時の再灌流障害抑制、血管内皮保護作用、出血性梗塞や脳浮腫の軽減が報告されている。また edaravone を併用した方が血管の再開通率が高いことが報告されたため、多施設共同研究である YAMATO study が行われたが、edaravone の前投与は再開通率に影響しなかった¹⁷⁾。

eptifibatide(本邦未承認)はヘビ毒の構造をもとに作られた合成ペプチドで、競合型血小板 GP IIb/IIIa 受容体阻害薬で受容体選択性が高く、半減期が短い。eptifibatide と rt-PA の併用についても臨床試験が行われている。

rt-PA 使用中に経頭蓋超音波を血栓部位に照射することで再開通率が高まる報告があり、第 3 相試験 CLOTBUST-ER が行われている¹⁸⁾。

9. 画像診断による rt-PA 静注療法の適応拡大

脳虚血による障害の進行には、虚血時間だけではなく、虚血の程度も関係する。rt-PA 静注療法の適応判断に、画像所見は必須だが、虚血の程度を調べる検査は必須ではない。発症 4.5 時間以降でも広範囲の脳血流低下や症状があり、不可逆的障害の範囲が狭い症例では、rt-PA で改善する可能性はある。このような rt-PA 適応外だが有効である可能性について MRI を用いて評価する試みが行われてきた。

発症時間が不明な場合は、最後に健康であったことを確認した時間を発症時間とみなすことになっているが、これは真の発症時間ではない。このため、発症時間不明、とくに起床時に発見された患者は rt-PA 適応から除外されることが多い。

MRI による DWI-PWI mismatch 陽性の発症後 3 ないし 4.5～9 時間または起床時発見例に対し t-PA 療法を行う臨床研究 EXTEND, DWI-FLAIR mismatch に基づく発症時間推定により発症時間不明または起

床時発見例に対し rt-PA 静注療法を行う臨床研究 THAWS が進行中である¹⁹⁾。

MRI 撮影や評価のために rt-PA 投与が遅れることは、患者に不利益になる可能性が高いため、迅速に撮影、評価を行う必要がある。

10. おわりに

rt-PA 静注療法により脳梗塞超急性期治療は進化した、血管内治療によりさらに激変した。つい 10 年前までの治療であれば寝たきりになったであろう患者が、歩いて退院できることが増えている。しかし未だにわかっていないことは多い。今後も新たなエビデンスとともに、脳梗塞治療を発展させ、後遺症に苦しむ患者を減らしていきたい。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* **37**: 1810–1815, 2006.
- 2) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・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. 脳卒中 **34**: 443–480, 2012.
- 3) 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 2015. 東京, 協和企画, 2015, 61–63.
- 4) 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: 経皮経管の脳血栓回収用機器 適正使用指針 第 2 版. 脳卒中 **37**: 259–279, 2015.
- 5) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafé A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* **387**: 1723–1731, 2016.
- 6) Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T; Japan Alteplase Clinical Trial II Group: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* **41**: 2828–2833, 2010.
- 7) Sarraj A, Sangha N, Hussain MS, Wisco D, Vora N, Eljovich L, Goyal N, Abraham M, Mittal M, Feng L, Wu A, Janardhan V, Nalluri S, Yoo AJ, George M, Edgell R, Shah RJ, Sittion C, Supsupin E, Bajgur S, Denny MC, Chen PR, Dannenbaum M, Martin-Schild S, Savitz SI, Gupta R: Endovascular therapy for acute ischemic stroke with occlusion of the middle cerebral artery M2 segment. *JAMA Neurol* **73**: 1291–1296, 2016.
- 8) Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, Bonafé A, Jahan R, Fischer U, Gralla J, Saver JL, Pereira VM: Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke. A pooled analysis of the SWIFT and STAR studies. *JAMA Neurol*. 2017 Jan 9. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5374. [Epub ahead of print]
- 9) Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, Lapergue B, Amarenco P, Ajzenberg N, Jandrot-Perrus M, Michel JB, Ho-Tin-Noe B, Mazighi M: Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke* **46**: 3241–3248, 2015.
- 10) Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Oliviot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group: 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.
- 11) Wall HK, Beagan BM, O'Neill J, Foell KM, Boddie-Willis CL: Addressing stroke signs and symptoms through public education: the Stroke Heroes Act FAST campaign. *Prev Chronic Dis* **5**: A49, 2008.
- 12) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology: 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* **44**: 870–947, 2013.
- 13) Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis GM, Bonati LH, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn PJ, Kägi G, von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST; NOACISP Study Group: Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment

- with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*; 29; 132: 1261–1269, 2015.
- 14) von Kummer R, Mori E, Truelsén T, Jensen JS, Grønning BA, Fiebach JB, Lovblad KO, Pedraza S, Romero JM, Chabriat H, Chang KC, Dávalos A, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A, Albers GW; DIAS-4 Investigators: Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: The DIAS-4 trial (Efficacy and safety study of desmoteplase to treat acute ischemic stroke). *Stroke* **47**: 2880–2887, 2016.
 - 15) Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, Kenney C, Demchuk AM, Smith EE, Subramaniam S, Goyal M, Patil S, Menon BK, Barber PA, Dowlathshahi D, Field T, Asdaghi N, Camden MC, Hill MD; TEMPO-1 Investigators: Tenecteplase–tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke* **46**: 769–774, 2015.
 - 16) Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators: Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*; 16; 374: 2313–2323, 2016.
 - 17) Aoki J, Kimura K, Morita N, Harada M, Metoki N, Tateishi Y, Todo K, Yamagami H, Hayashi K, Terasawa Y, Fujita K, Yamamoto N, Deguchi I, Tanahashi N, Inoue T, Iwanaga T, Kaneko N, Mitsumura H, Iguchi Y, Ueno Y, Kuramoto Y, Ogata T, Fujimoto S, Yokoyama M, Nagahiro S; YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy). *Stroke*. 2017 Jan 24. pii: STROKEAHA.116.015042. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015042. [Epub ahead of print]
 - 18) Schellinger PD, Alexandrov AV, Barreto AD, Demchuk AM, Tsivgoulis G, Kohrmann M, Alleman J, Howard V, Howard G, Alexandrov AW, Brandt G, Molina CA; CLOTBUSTER Investigators: Combined lysis of thrombus with ultrasound and systemic tissue plasminogen activator for emergent revascularization in acute ischemic stroke (CLOTBUSTER): design and methodology of a multinational phase 3 trial. *Int J Stroke*. **10**: 1141–1148, 2015.
 - 19) Koga M, Toyoda K, Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T, Kitazono T, Aoki J, Seki K, Homma K, Sato S, Minematsu K; THAWS investigators: Thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) trial. *Int J Stroke* **9**: 1117–1124, 2014.