

脳梗塞の急性期治療(061115)

症例検討会で脳梗塞の治療についての考察があったので、加筆修正して自分なりにまとめてみた。結局のところ、アスピリンは投与するに十分な理由がある。rt-PA(アルテプラゼ)静注療法は症例を選べば有効。短期的予後を期待するのであればグリセロール。高血圧がひどければ降圧薬が有効。他の治療は・・・患者と相談しなければ決められない・・・。盲目的、慣習的に投与している場合にはその理由を自問するべきである。

rt-PA(アルテプラゼ)静注療法

ヨーロッパにて施行された 2 つの大規模 RCT ECASS- I、II (発症 6 時間以内、容量は ECASS- I で 1.1mg/kg、II で 0.9mg/kg) では、効果が否定的という結果に終わった。NINDS (発症 3 時間以内、容量は 0.9mg/kg) による治験で、初めて、血栓溶解薬の効果がリスクを上回るという結果が出た。3ヶ月目での転帰が、実薬群で有意に良好であった。(NIH stroke scale 1 以下 39% vs 26%) 頭蓋内出血は有意に実薬群で多かったが(6.4% vs 0.6%) 全体として有効性ありと判定された。3時間以上6時間以内の投与では明らかな利益はなかった。

日本では、NINDS の投与量を移行すると過剰投与となるとの考えより 0.6mg/kg としての trial J-ACT (発症から約 2.5 時間で投与) が施行された。103 例(80%が心原性塞栓)が登録され、3ヶ月後の予後良好例(mRS 0-1)は 37%、死亡例は 10%、頭蓋内出血は 5.8%であった。

要点

AHA、日本のガイドラインともに、発症 3 時間以内の脳梗塞には、適応基準を吟味した上で、rt-PA の有効性が期待される。(投与量は米で 0.9mg/kg 日本で 0.6mg/kg)

局所動注療法

PROACT II (pro-UK 9mg を、MCA に留置した microcatheter より注入) では、再開通 66%、mRS 2 以下 40% vs 25%、症候性頭蓋内出血 10% vs 2% であった。動注療法は、死亡率、予後を改善するというデータが得られているが、静注療法と比較すると治療成績に差はなかった。90 日の時点での機能的自立は 40% (対照群 25%)、死亡率は両群で同じ(25%、27%) であった。PROACT I、PROACT II をまとめたメタアナリシスによる死亡率のオッズ比は 0.55 (95% CI 0.31-1.0)、絶対リスク減少率は約 13% (95% CI 26 to 1 percent) であった。効果はあるものと判断されてるが、FDA はどう治療を認めておらず、現在 PROACT III が行われている。日本では発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓で NIHSS 5~22 点の患者を対象とした MELT Japan が施行されている。最終対象数は 114 例(療法群 57 例、保存例 57 例) で、3ヶ月後の一次エンドポイントの mRS 0-2 点の患者は 22

例 vs 28 例で有意差なかったが、二次エンドポイントの mRS 0-1 → 13 例 vs 24 例と有意差を認めた。この研究は倫理的問題のため中止となっている。

要点

AHA のガイドラインでは局所動注療法は、全体として予後改善の効果があるが静注療法と治療成績に差はなかった。静注療法と局所動注療法を比較した RCT が必要である。日本のガイドラインでは症例を選んだ上で、動注療法が推奨されているものの、エビデンスは乏しいし、現時点で保険適用は無い。特別な理由(例えば 3 時間以上経過した、予後不良の脳底動脈塞栓性梗塞など)が無い限り rt-PA(アルテプラゼ)静注療法が優先されるべきである。

アスピリン

全ての脳梗塞に対して適応がある。約 2 万人を対象とした 2 つの Trial(International Stroke Trial と Chinese Acute Stroke Study)の meta analysis の結果、急性期(発症 48 時間以内開始)アスピリン 160-300mg/day の予後改善効果は、ごくわずかだが有意との結果だった(end point を死亡または要介助状態、45.8% vs 47.0%,NNT 約 80)。また、急性期の死亡、脳梗塞再発を 11%減少させるものの、症候性頭蓋内出血を 0.8%から 1.0%に増加させる(NNT 500)。抗血小板薬の投与により脳梗塞の再発を有意に軽減する。日本のガイドラインには end point を死亡または要介助状態としたときに約 3 週間の投与で NNT111 と記載している。

要点

AHA ガイドライン、日本のガイドラインともにアスピリン投与による急性期の予後改善効果は有意なものとしている。非常に安価な薬剤であり、消化性潰瘍やアスピリン喘息の副作用に注意すれば有用であることに違いはない。発症 48 時間以内の開始が推奨される。また、アスピリンは脳梗塞の再発を有意に軽減する。

オザグレルナトリウム(TXA2 synthase inhibitor)(キサソボン、カタクロット)

適応は発症 5 日以内のアテローム性梗塞及び、ラクナ梗塞。海外では RCT なし。本邦における RCT は、開発時の第 3 相試験 1 例のみ(1991 年)。日常生活動作の改善に関してはマン・ホイットニ検定(U test)を用いると有意差を認めるものの、2×2 の表を用いると有意差を認めなかった。日常生活動作の「トイレ」「食事」「更衣」「歩行」はいずれも改善していない。また、神経症候の「嚥下障害」「構音障害」も改善していない。観察期間が 4 週間であり、長期的な予後は不明である。

要点

日本のガイドラインでは急性期の脳血栓(心原性塞栓を除く)に対する治療法として推奨しているが、エビデンスとしては心細い。唯一のエビデンスが短期間の3相試験のみであり、しかも長期的効果は不明といってよい。毒にはならないと思われるが10万円単位分の薬の効果は期待できない可能性もある。AHA ガイドラインには記載なし。

ヘパリン

抗凝固療法は、梗塞後の再梗塞の予防効果を意図して施行されている。未分画ヘパリン(International Stroke Trial:IST)、低分子ヘパリンとも大規模 RCT にて、有効性が証明されなかった。ISTでは2週間後、6ヶ月後ともに死亡や再発、機能予後出血などのアウトカムを改善しなかった。ISTではヘパリン非投与例の14日以内の再発率は、4.9%と低値であり、出血のriskを考慮すると、その意義が疑問視されている。米国 Cerebral Embolism Task Force では出血性脳梗塞がない場合でも、大梗塞または高血圧(180/100 以上)合併の脳梗塞はヘパリン投与によって大出血を生じる可能性があるとして発症後少なくとも7日後に投与するべきとしている。

Chochrane Stroke Group が、発症14日以内の抗凝固療法の効果を調べるために21試験23,427例を対象としたメタアナリシスを施行しているが、死亡、要介助の転機不良が減少するというエビデンスは得られなかった。

要点

日本のガイドラインでは発症48時間以内のヘパリンの使用を考慮しても良いが十分な科学的根拠はないとしている。少なくとも、大梗塞や高血圧症例に急性期の治療を行うべきではないと思われる。基本的に短期的、長期的な効果は期待できない。そうであれば、敢えて投与する必要はない薬剤と考えられる。

アルガトロバン(ノバスタン)

適応は発症48時間以内のアテローム性梗塞である。日本における報告では有用とされている。オザグレリナトリウムを対象とした無作為化比較試験で同等の効果とする報告もある。ただし、前述したとおり、オザグレリナトリウムの効果自体にも疑問があるため、同等とはいっても著名な効果ありと即断は出来ない。2004年北米で施行されたRCTでは、アルガトロバン投与群とplacebo群で、ICHの頻度は変わらなかったが、神経学的予後の改善にも差がなかった。Cochrane Stroke Groupによる21試験23427症例を対象としたmeta-analysisでは、14日以内の脳梗塞に対する抗凝固療法は死亡、要介助の転機不良が減少するというエビデンスは得られなかった。

要点

AHA ガイドラインでは脳梗塞急性期における抗凝固療法は推奨されないものの、日本のガイドラインでは発症 48 時間以内のアテローム性梗塞に対するアルガトロバンの使用は推奨されている。日本人のみ特殊な人種と考えれば日本のガイドラインに従うほかないが、総合的なエビデンスの質から考えるとアルガトロバンの効果にも疑問符を打たざるを得ない。

エダラボン(ラジカット)

エダラボンは日本で開発された薬剤である。小規模な研究で有効性を証明するデータもあるが、無作為化が行われていない論文もあり、エビデンスレベルはそれほど高くない。大規模な RCT は施行されていない。同じ free radical scavenger の NXY-059 については、更なる研究が必要である。JSSRS による多施設検討結果ではオザグレールとの併用、アルガトロバンとの併用の何れも、各抗血栓薬の単独使用と差を認めなかったとしている。

要点

AHA ガイドラインは急性期に推奨される脳保護薬はないとしている。日本のガイドラインでは発症 24 時間以内の急性期の治療として脳保護作用のあるエダラボンの使用は推奨されるとしている (grade B)。ただし、付記にてこの推奨は流動的としている。急性腎不全の副作用も報告されており、効果と副作用とコストを天秤にかけて判断しなければならない。客観的に判断すると、一般化して推奨するに値する質の高いエビデンスはまだ無いと考えられる。他剤と併用したとしても、大きな効果は期待出来ないかもしれない。

脳浮腫管理

高張グリセロールについての 6 試験 454 例の meta-analysis では、発症 14 日以内の死亡を有意に減少させた。発症 1 年後の死亡を減少させなかった。マンニトール、フロセミドの有効性は認められていない。グリセロールの投与量は年齢、重症度にもよるが、10~12ml/kg を数回に分けて投与する。50kg の患者であれば 500~600mlが目安となる。

要点

AHA ガイドラインと日本ガイドラインともに、グリセロールの静脈内投与は、頭蓋内圧亢進を伴う大きな梗塞の急性期に対して推奨される。あくまで、短期予後は改善するが、長期予後は改善しないことに注意する。マンニトールについては十分な科学的根拠が無い。使うのであればグリセロールが理にかなう。

急性期の降圧療法

脳梗塞急性期には血流自動調節機能が障害されており、わずかな血圧低下により脳血流が急激に低下する危険が示唆されている。よって、一般に降圧を行わないが、著しい高血圧を認めるときにはゆっくりと降圧することが各種ガイドラインで推奨されている。日本高血圧ガイドラインでは拡張期血圧が 140 以上が持続する場合、220/120 以上、あるいは平均血圧 130 以上を降圧の対象としている。脳卒中治療ガイドラインでは収縮期 220 以上または平均 130 以上、大動脈解離、心不全、腎不全などを合併している場合に限り慎重な降圧を推奨している。342 人を対象とした最近の研究 (ACCESS) で急性期のカandesartan の投与により血圧値に有意な影響を与えなかったが、1 年間の死亡率や血管事故の発症を有意に減少させたと報告されている。対象患者は 6～24 時間後の血圧 $\geq 200/110\text{mmHg}$ 、または 24～36 時間後 $\geq 180/105\text{mmHg}$ の患者である。死亡と血管イベントのオッズ比は 0.475 (95%CI 0.252–0.895) である。降圧剤を投与するのであればカandesartan を考慮するに十分なエビデンスと思われる。

Study course

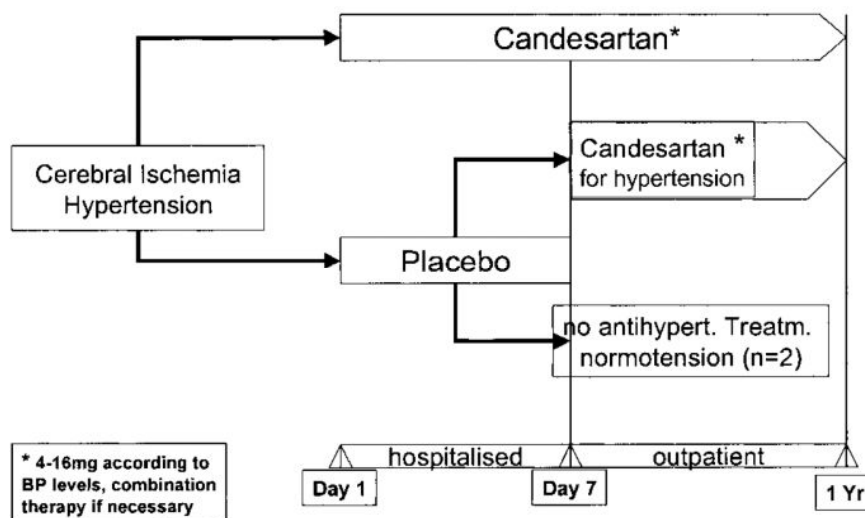


Figure 1. Study design. BP indicates blood pressure; antihypert Treatm, antihypertensive treatment.

(文献3より引用)

要点

大動脈解離、心不全、腎不全などを合併していなければ大体 220/120 以上 mmHg 以上で降圧薬の投与を考えたい。投与するのであればカandesartan にエビデンスがあるので考慮したい。

参考文献

1. 篠原幸人ら.脳卒中治療ガイドライン 2004.協和企画,東京,2004.

2. 井林雪郎.ファーマナビゲーター脳卒中編.メディカルレビュー社,東京,2006.
3. Schrader J et al on behalf of the ACCESS study group: The ACCESS study; evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*. 2003; 34: 1699-703.