

表 1.

| | UK 群 | コントロール群 | P 値 |
|---------------|--------------|--------------|--------|
| | 91 例 | 182 例 | |
| 女性/男性 | 24/67 | 48/134 | |
| 年齢 (平均±SD) | 65 ± 8 歳 | 65 ± 8 歳 | |
| 来院時 NIHSS スコア | 14 | 14 | |
| 発症からの時間 | | | |
| 来院時間 | 1.1 ± 0.2 hr | 1.1 ± 0.3 hr | |
| 治療開始時間 | 3.4 ± 1.3 hr | ----- | |
| UK 投与量 | 39 ± 20 万単位 | ----- | |
| mRS (平均±SD) | 2.8 ± 2.9 | 3.3 ± 1.8 | 0.031 |
| mRS (中央値) | 2 | 4 | |
| mRS = 2 | 50.5% | 34.1% | 0.012 |
| 死亡率 | 11.0% | 13.2% | 0.0745 |
| 入院期間 | 46 ± 41 | 42 ± 42 | 0.347 |

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

分担研究者 森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法が多施設共同無作為ランダム化比較試験の中間解析の結果、血栓溶解療法の有効性は計画された範囲内にあり、血栓溶解療法群の転帰は対照群のそれと比較して有意ではないものの良好な傾向を示していた。しかし症状悪化を伴う脳内出血の頻度は統計学的に有意には至っていないが血栓溶解療法群で高かった（10%：2%、 $p=0.079$ ）。血压管理の徹底、来院から治療開始までの時間の短縮をはかる必要がある。また追跡期間中の脳梗塞再発が療法群にいずれも有意ではないが多く生じていた。これについても因果関係の有無の検討を含めて今後注目しておかねばならない。

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法が多施設共同無作為ランダム化比較試験の結果に関して、計画に基づいて、試験の進捗状況および本療法の有用性と安全性に関して中間解析を行う。

B. 研究方法

本研究に参加し、局所線溶療法群（以下療法群）と一般的治療法を行う対照群（以下対照群）に割り付けられ、本年3月までに3ヶ月間の試験期間を満了した全ての例を対象にして、群間比較を行うことで局所線溶療法群安全性と有用性に関して中間解析を行う。

（倫理面への配慮）

各施設における倫理委員会による承認を要し、また本試験はGCPに準拠して行われている。有害事象および中間解析の結果は独立した安全性監視委員会に報告している。

C. 研究結果

本年3月までに3ヶ月間の試験期間を満了したのは各群45例ずつであった。療法群に割り付けられた例のうち44例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的治療法を受けていた。これらを対照として中間解析を行った。患者の背景を表1に示す。入院時平均血圧は有意に療法群が高くかった。その他の背景および画像所見

に有意に異なるものはなかった。

| | 対照群 | 療法群 | p |
|--------------------|----------|-----------|-------|
| 患者数 | 45 | 45 | |
| 男：女 | 30:15 | 28:17 | 0.826 |
| 年齢 | 67.8±7.5 | 66.7±10.1 | 0.560 |
| 割付時間(平均±SD分) | 200±51 | 197±62 | 0.803 |
| NIHSS(平均±SD) | 14.2±4.3 | 14.8±5.2 | 0.691 |
| 心原性塞栓 | 80% | 88% | 0.573 |
| 入院時平均血圧 | 102±15 | 111±16 | 0.005 |
| 閉塞血管(M1近位:M1遠位:M2) | 14:19:12 | 11:21:13 | 0.779 |
| 側副血行(不良:軽度:良好) | 9:24:12 | 16:18:2 | 0.166 |
| CT早期虚血変化 | 18 | 21 | 0.335 |

表1. 療法群と対照群の背景

療法群における発症から療法終了までの時間経過は、発症から来院まで 64 ± 40 分（平均±標準偏差）、発症からCTまで 107 ± 61 分、発症から割付まで 197 ± 62 分、発症から療法開始まで 227 ± 61 分、CTから療法開始まで 120 ± 38 分、療法開始から終了まで 54 ± 21 分であった（図1）。CT撮影から療法開始までの経過時間に関して、2～3時間以上が15例、3時間以上も4例存在していた。ウロキナーゼ投与量は、投与なし（1例）、60万単位以下（14例）、60万単位（30例）であった。カテーテルあるいはガイドワイヤーによる血栓の破碎は30例（67%）に行われていた。

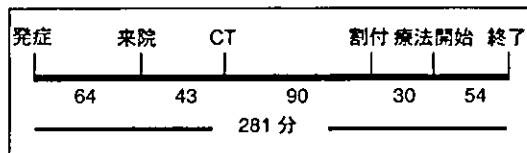


図1. 発症から療法終了までの平均時間経過

再開通は、なし12例、50%未満10例、50%以上21例、完全2例であった。死亡は、対照群で2例、療法群で3例であり、その差は有意ではなかった。24時間以内の症状悪化を伴う頭蓋内出血は、対照群で症候性出血性梗塞1例(3.8%)、療法群では症候性出血性梗塞が4例、およびワイヤー穿孔によるくも膜下・脳内出血が1例(計11.1%)であり、療法群で多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった ($p=0.079$)。さらに、脳浮腫による症状悪化が対照群で1例、療法群で2例(うち1例は空気塞栓による)生じていた。また追跡期間中の脳梗塞再発が療法群にのみ4例生じていた($p=0.058$)。

Primary end point である modified Rankin Scale 0、1、2 (自立) は対照群で40.0%、療法群で46.7%であり、療法群に若干多いものの、その差は有意ではなかった ($p=0.671$)。これらの頻度は計画において想定した範囲内であった(図2)。なおSecondary end point としていた modified Rankin Scale 0、1 (障害なし) は、対照群で20.0%、療法群で37.8%と、療法群に多い傾向を示した ($p=0.104$) (図3)。

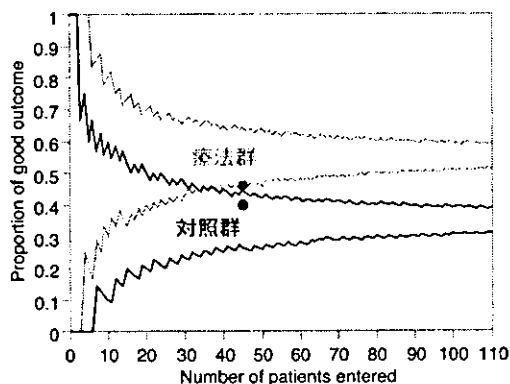


図2. 予測されたエンドポイントの発生率と現時点での実際の発生率

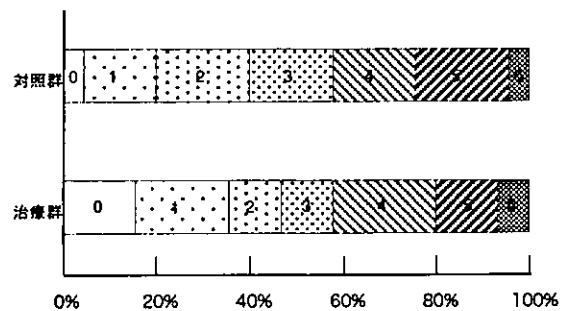


図3. Modified Rankin Scale の分布

D. 考察

平成16年末までにエントリーされた対象数は、当初計画の半分であり、やはり対象の集積は遅れている。昨年の同時期からの1年間で38例がエントリーされたことになる。昨年までのエントリー速度は1.2例/月、この1年間は1.6例/月で、若干改善しているが、今後もエントリーの促進が必要である。

例数が未だ不十分であるため、仮説を検証することはできない。しかしながら、中間解析において、有効性に関して各群の Primary end point (自立) の比率は計画した範囲内にあり、また Secondary end point (障害なし) は有意に療法群に多いという結果が示された。また安全性に関して、症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多かった。対照群との差は有意ではなく、またPROACT II 研究における10%と比較しても許容範囲内であった。入院時の血圧が高いこと(特に血圧による対照洗濯基準違反が全体で18例と多いこと)、来院から療法開始までの経過時間が長いことが指摘できるので、頭蓋内出血を減少させるためにはこれらに関してより一層の配慮が必要である。また手技に起因する有害事象、すなわちワイヤーによる穿孔、空気塞栓が発現発症来院CT割付療法開始終了していることからさらなる注意が必要である。また有意ではないものの再発が療法群で多かったことに関して、療法との因果関係は不明であるが今後注意を払っていく必要がある。

E. 結論

症例の集積が遅れているものの、昨年度までよりは改善してきている。当該血栓溶解療法の

安全性および有効性は計画された範囲内にあり、全体として血栓溶解療法の優位性は示している。副作用や有害事象に十分に注意を払いながら、計画通りの症例数が得られるまで進めていくべきである。

F. 健康危険情報

症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの、対照群との差は有意ではなく、また従来の研究と比較しても許容範囲内である。しかしながら手技に起因した有害事象が少数ながら生じているの、よりいっそうの注意を喚起するとともに、今後注意深く監視していかねばならない。

G. 研究発表

1. 論文発表

森悦朗. 血栓溶解療法：update. 脳卒中, 印刷中

2. 学会発表

Etsuro Mori, Takenori Yamaguchi, Kazuo Minematsu, Kazuo Hashi, Yukito Shinohara, Isamu Saito, Jyoji Nakagawara, J-ACT Study Group. A clinical trial of alteplase for acute ischemic stroke in Japan. 8th International Symposium Thrombolysis and Acute Stroke Therapy, Whistler, BC, Canada, June 19-22, 2004

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究
分担研究者 宮本 享 国立循環器病センター脳血管外科部長

研究要旨 超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験(MELTJapan)の精度を高めるために、研究外での意図的な線溶療法の実施、プロトコル違反の有無について監査した。その結果、数施設において本研究について倫理委員会の認可が得られていないものの、重大なプロトコル違反はなくプロトコルは遵守されていると判断された。

A. 研究目的

研究施設に対するアンケート調査および訪問査察を適宜行い、プロトコル遵守の実態を把握し、本研究事業の精度を高めることを目的とした。更に、リアルタイムにRCT実施に伴う各種バイアスを検証し、安全性に関する評価・監視を行い、研究継続の可否を判断した。

B. 研究方法

施設訪問による査察を行い、未だ倫理委員会の審議が未完了乃至これまで仮登録もない施設を対象とし、以下の項目を確認した。

1. 倫理委員会の審議が終了していない理由
2. これまで仮登録が1例もない理由
3. 平成14年1月の本研究登録開始後の研究外での中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法施行の有無

更に、登録症例のendo pointを評価した。

C. 研究結果

倫理委員会審議未終了9施設のうち審議再申請中及び倫理委員会の設置拒否が各1施設、未申請が3施設であり、4施設で本研究への参加が倫理委員会でも却下されていた。このうち、5施設から本研究からの脱退の申し出があった。

更に倫理委員会審議終了後に未だ仮登録のない7施設が訪問査察されたが、研究期間中に登録可能症例は存在しなかった。

D. 考察

プロトコル遵守委員会はプロトコル遵守の実態を把握し指導するとともに、重大なプロ

トコル違反や、理由の明らかでない研究外の「局所線溶療法」の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告することにより、より精度の高い研究事業の遂行を推進する役割を担っている。

施設訪問査察を行った結果、プロトコルの著しい逸脱はなかったと判断できたが、倫理委員会が本研究への参加を却下した施設や現在に至っても未だ倫理委員会申請を行っていない施設に対しては今後の研究参加について辞退を勧告する必要があると考えられた。

E. 結論

未だに症例登録のない施設の参加の有無を確認し、研究を続行出来ない施設には研究体制からの辞退を勧告する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験
分担研究報告書

急性期脳梗塞における頭部CT検査の標準化に関する研究

分担研究者 佐々木 真理 岩手医科大学放射線医学講座講師

研究要旨

MELT-Japanでは当初より頭部単純CTの標準化に取り組み、初期虚血変化の判定精度向上を図ってきた。本研究では画像診断中央判定委員会で判定を行った登録症例の画像について、撮影法、表示法、画質、適応判定に関するプロトコル違反の有無について検討を行った。撮影法、表示法の軽微なプロトコル違反が一部に認められたが、画質が不十分であった例は無く、適応判定に関する違反もみられなかった。画像診断の標準化は多施設臨床研究の質向上に重要な役割を果たしていると考えられた。

A. 研究目的

厚生労働科学研究補助金によるMELT- Japan (MCA-embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial)では、頭部単純CTの撮影法、表示法、判定法の標準化を世界に先駆けて推進することで、治療適応判定の精度向上と施設間格差の減少を達成した。

登録症例全例について、担当医師の判定に加え、画像診断中央判定委員会による登録直後の仮判定、判定委員全員による本判定のトリプルチェックの体制を当初より継続しており、画像診断の質を維持する努力を続けている。

本年度になって新たな参加施設も加わり、また標準化作業より数年が経過したため、画像診断に関するプロトコルがどの程度遵守されているか検証する必要があると考えられる。そこで、本研究では登録画像の撮影法、表示法が適切で十分な画質が得られているか、治療適応判定が妥当に行われているかについて検討した。

B. 研究方法

1. 頭部単純CTの標準化の実際

治療適応基準は、1)CTでまったく変化を認めないか、2)シルビウス裂に限局する軽微な虚血変化(烏皮質、前頭側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下やシルビウス裂の消失あるいは/かつレンズ核の不鮮明化)と

し、シルビウス裂以外の皮質領域の脳溝の消失や淡い低吸収域は治療非適応とした。

頭部単純CTの撮影・表示条件は、1)装置の世代に関わらずコンベンショナルスキャンとする、2)スライス厚は原則としてテント上は8-10mm厚とする、3)再構成関数(フィルタ)は最適のものを選択する、4)観察は十分狭いWindow幅で行う(Window幅80以下を推奨)、5)管電圧、管電流、回転速度は装置ごとに最適の条件で撮像する(回転速度(スキャン時間)は最新機種であっても180度/秒以下(2秒/回転以上)を推奨)。などとした(<http://melt.umin.ac.jp>)。

上記の条件で撮影、表示されたフィルムの画質をあらかじめ画像診断中央判定委員会で判定し、撮像法や画質に問題のある場合は、具体的にアドバイスをした上で再提出を求めた。

初期虚血変化の判定法については上記ウェブページでの読影訓練プログラムの履修を必須としたほか、班会議・全体会議の際に繰り返し説明し、習熟を徹底した。

2. 対象と方法

対象は平成16年1月から12月に初回頭部単純CTが事務局に提出された登録患者34例とした。画像診断中央判定委員の一人がフィルムの事務局到着後速やかに仮判定を行った。その際、患側とNIHSSの情報のみを参考に

ブラインドで判定した。また、別途画像診断中央判定委員会を開催し、判定委員全員で正式判定を行った。撮影条件、表示条件、画質についても合わせて検討した。

C. 研究結果

1. 治療適応判定

34例全例において、初期虚血変化は認めないかシルビウス裂内に限局しており、治療非適応と考えられる例は無かった。

2. 撮影条件、表示条件、画質

撮影条件では、後頭蓋窩の5mm厚撮影が基底核に及んでしまった例が34例中1例あったが、その他の例ではプロトコル違反は認めなかった。整備不良によるアーティファクトも皆無であった。表示条件ではWindow幅を100HUとしている例が34例中2例あったが、その他の例ではWindow幅80以下であった。視覚的に画質不良と判定され、改善が必要と考えられた例は無かった。

D. 考察

今回、約一年間の登録症例のうち、画像判定基準のプロトコル違反は一例も認められなかった。撮影条件、表示条件のプロトコル違反も軽微なものが3件のみで、画質不良例は認められなかった。このような良好な結果が得られた理由として、1)標準化の内容が妥当であったこと、2)プロトコルの周知徹底を図ったこと、3)画像診断中央判定委員会からのフィードバックが機能したこと、4)研究参加者の十分な理解と協力が得られたことなどが挙げられる。画像判定基準の遵守が徹底されているとは患者予後の向上や重大合併症の減少に少なからず貢献していると考えられ、今後も現在の状況を維持するべく努力していく必要があると思われる。

MELT-Japanにおける頭部単純CTの標準化は世界でも前例がなく、今後の急性期医療や臨床研究のモデルとなりうるものと思われるが、初期虚血変化の読影は未だ難易度が高いのも事実である。特に最近のマルチスライスCT(MDCT)は従来のCTに比べS/N比ではやや不利であり、今後画質向上のための更なる努力や工

夫が望まれる。最近我々はMDCTによる容積画像と3次元ノイズ除去フィルタを併用することで、頭部CTの画質を大幅に向上させる手法を提案した。同一線量で3~4倍線量に相当する良好なコントラストが達成でき、初期虚血変化の判定精度向上に繋がることが期待される。

E. 結論

MELT-Japanの登録症例における画像判定基準のプロトコル違反は無く、撮影法、表示法に軽微な違反がわずかに認められたのみであった。本研究では画像検査の標準化が適正に機能していると考えられ、治療成績の向上に寄与することが予想される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断-血栓溶解療法における現状と課題-。日磁医誌 24:130-136, 2004

2) Sasaki M, Oikawa H, Ehara S: Clinical impact of 16-row multislice CT on central nervous system. Visions 5:23-27, 2004

3) 佐々木忠司、羽成孝夫、佐々木真理、他: CT灌流画像における量子ノイズ除去フィルタを用いた被曝線量低減の検討。日放技誌 60:1688-1693, 2004

4) 片田和廣、佐々木真理、高原太郎、他: マルチスライスCT-その現状と将来-。映像情報Medical 36:29-54, 2004

5) 佐々木真理: CT灌流画像の撮影手法と解析手法-その現状と課題-。Innervision 19:61-65, 2004

6) 興梶征典、佐々木真理、青木茂樹、他: EBM画像診断ガイドラインは有効か。Innervision 19:40-45, 2004

7) 佐々木真理: 脳塞栓症急性期のCT, MRI診断。分子脳血管病 3:35-41, 2004

2. 学会発表

1) 佐々木真理: 頭部CT検査の被曝-リスクマネージメントのための基礎知識-。第34回日本神経放射線学会 2/12/05 名古屋

2) 佐々木真理: CT/MR灌流画像の標準化は

何故必要か？第34回日本神経放射線学会
2/10/05 名古屋

3) 佐々木真理: 脳梗塞急性期の画像解析－
CTを中心に－。第3回北海道ブレインアタ
ックフォーラム 1/22/05 札幌

4) 佐々木真理: マルチスライスCTによる急
性期脳虚血の画像診断の進歩。第10回日本脳
神経外科救急学会 1/21/05 名古屋

5) 佐々木真理: 急性期脳梗塞の画像診断: 現
状と課題。第8回MR実践講座「急性期脳梗
塞のMRI」東京 12/11/04

6) 佐々木真理: CTP/MRP標準化ワーキン
ググループ活動の現状。第2回CTP研究会
東京 11/6/04

7) 佐々木真理: CT灌流画像による検査被
曝。第40回日本医学放射線学会秋季大会
10/30/04 東京

8) 佐々木真理: 急性期脳梗塞に対する
MSCTの有用性。第63回日本脳神経外科学会
10/7/04 名古屋

9) 佐々木真理: 脳血管障害画像診断ガイド
ライン策定の概要。第63回日本医学放射線学
会学術集会 横浜 4/9/2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|-------------------|-----------|----------|------|-----|------|---------|
| 根本 繁 | 血栓溶解療法 of EB M | 山浦 晶 | 脳神経外科学体系 | 中山書店 | 東京 | 2004 | 157-169 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---------------|-------|---------|------|
| 小川彰 | 大規模試験の遂行に行政の壁 | 日経メディカル | 434 | 135 | 2004 |
| 井上敬、小笠原邦昭 | MELT Japanのその後 | 分子脳血管病 | 3 | 61-64 | 2004 |
| Hassan T, Ezura M, Timofeev EV, Tominaga T, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T. | Computational Simulation of Therapeutic Parent Artery Occlusion to Treat Giant Vertebrobasilar Aneurysm. | AJNR | 25 | 63-68 | 2004 |
| Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Tominaga T, Takahashi A, Takayama K. | Computational Replicas: Anatomic Reconstructions of Cerebral Vessels as Volume Numerical Grids at Three-Dimensional Angiography. | AJNR | 25 | 1356-65 | 2004 |
| 高田達郎 | 超急性期治療の最前線-血栓溶解療法を中心に- | Pharma Medica | 22 | 33-39 | 2004 |
| 高田達郎, 山口武典 | 私の処方—血栓溶解薬の使い方— | 脳と循環 | 10 | 63-67 | 2005 |
| Uehara T, Tabuchi M, Mori E | Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese | Eur J Neurol | 12 | 218-222 | 2005 |
| 森悦朗 | 血栓溶解療法: update | 脳卒中 | 印刷中 | | 2005 |
| 佐々木真理 | 急性期脳梗塞の画像診断: 血栓溶解療法における現状と課題 | 日本磁気共鳴医学会雑誌 | 24(4) | 130-136 | 2004 |
| 佐々木真理 | 脳塞栓症急性期のCT, MRI診断 | 分子血管病 | 3(1) | 35-41 | 2004 |

血栓溶解療法 of EBM

脳卒中のなかでも、虚血性疾患である脳梗塞は、死亡率は高くないが、罹病率は高く、発症後の治療管理だけでなく予防が重要である。脳梗塞は脳血栓、脳塞栓に分けられてきたが、脳梗塞の病因から、①アテローム血栓性脳梗塞、②ラクナ梗塞、③心原性脳塞栓症、④その他の梗塞に分類されるようになった。

脳梗塞の治療では、急性期の治療と慢性期の治療とに分けられ、慢性期の治療は再発予防が主体となるが、急性期治療では、虚血症状の回復と梗塞病変拡大抑制が中心となる。急性期治療には、血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法がある。血栓溶解療法は、閉塞した血管を再開通させるという、より積極的な治療である。抗凝固療法、抗血小板療法については、さまざまな臨床研究に基づいて治療薬の選択が行われているが、血栓溶解療法では、適応決定、治療法選択についての明確な基準がなく、各施設がそれぞれ独自の経験に基づいて行っているのが現状である。

救急医療の現場では、血栓溶解療法による血行再建術で、劇的に神経症状の改善が得られる症例が経験されている。しかし症状改善が得られず、出血性合併症のために悪化する症例も経験されており、脳梗塞急性期に行われる治療がはたして患者にとって有益であるのかという疑問が投げかけられている。

各臨床医の個人的な経験による判断だけでなく、適切にデザインされた臨床研究から得られたデータに基づき、統計学的に有意な結論を客観的に判断する evidence-based medicine (EBM) の必要性が認識されるようになってきている。

脳血管障害における EBM

有効性の評価

脳血管障害の新しい治療法が患者を治療するうえで役に立つかどうか判断するために、治療法の有効性を判定しなければならない。新しい治療法には、従来の治療法と比べて治療成績が優れているという研究結果をださなくてはならない。この研究結果が信用に値するものであるかどうかは、研究のデザイン、結果判定、分析が重要である。すなわち、その結果が妥当なものであると客観的に評価される必要がある。新しい治療法の有効性を立証するには、新しい治療群が対照群あるいは標準的治療群と比較して有効であるか、少なくとも同等の有効性が証明されなければならない。

臨床研究におけるバイアス

結果やその解釈に影響を及ぼすバイアスは臨床研究の各段階で生じる。以下にその主なものを示す。

■ 診断バイアス

発症時の神経学的所見、CT スキャン画像診断での初期脳梗塞所見や血管造影所見について正確な評価が下せないと、適応症例を誤ることになる。たとえば、CT スキャンの解像度が悪いために脳梗塞初期変化を見落とししたり、また、撮像条件が同一の CT 画像であっても診断する医師によって判定が異なると、診断、適応を誤ることになる。診断時の判定法を標準化させることにより、脳梗塞急性期の初期虚血変化を判定する際のバイアス (diagnostic bias) を回避することが可能である。

■ 選択バイアス

治療群と対照群で、患者の年齢構成、重症度などの分布が異なっていると、正確な治療成績評価が困難となる。そのため治療群と対照群に振り分ける際に生じる選択バイアス(selection bias)は、無作為化して割り付けすることにより対処する。

■ 実行バイアス

治療群に割り付けられた場合に、治療手技がガイドラインどおりに遂行されるかどうかで、実行バイアス(performance bias)が生じる。プロトコル以外の治療を行うこともこれに含まれる。術後管理でも同一の管理が必要である。こうした治療手技には標準化が必要となる。

■ 検出バイアス

治療結果を判定する際に、担当医、治療実施者が判定すると、偏見、先入観のために客観的評価が難しくなると考えられ、検出バイアス(detection bias)が生じる。治療結果を判定する場合には、盲検化された第三者評価が必須である。

■ 症例減少バイアス

治療後の追跡調査で脱落症例があると、症例減少バイアスが生じ、せっかくの登録症例も治療成績評価に影響を与える。

EBMの重要な点

数多くの症例を対象とした多施設共同研究で重要な点は、以下のとおりである。

① 治療群と対照群が無作為に割り付けられた randomized controlled trial であること。患者が治療を希望したり、医療側が故意に治療しやすい患者を治療群に選択してはならない。

② 患者と治療者、結果判定者が治療について“盲検化”されていること。治療群であるか対照群であるかの認識があると、先入観により結果、判定を歪めることになる。

③ 治療群、対照群とも同様の患者構成であること。治療群が明らかに軽症者ばかりであったり、対照群が高齢者ばかりであったりすると、治療の

実際の有効性を上回る偽りの成績が得られる危険性が生じる。

④ 十分な追跡調査が行われていること。

⑤ 有効性を立証するに足る妥当なエンドポイントで効果を判定すること。項目としては、発症率、死亡率、再発率といった“比率”をみるもの、生存期間、再発までの期間などの“時間”をみるもの、治療後のQOL(quality of life)をみるものなどがある。QOL評価の場合には主観的要素が介入して結果を歪める危険があるので、Glasgow Outcome Scale(GOS), modified Rankin Scale(mRS), Barthel Index(BI), National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)などのより客観的な分類で評価する必要がある。

⑥ 客観的かつ正確な結果の判定を行うこと。無作為化で新しい治療群と非治療群(標準的治療群)に割り付けしても、患者が治療を途中で拒否したり、術者がプロトコルどおりの治療法を行わなかったり、副作用などのために治療を中止した場合に、きちんと治療を受けた患者だけを治療群として判定すると、その治療法の副作用などのマイナス面を見逃して、治療法の有効性判定を誤る危険が生じる。治療群に割り付けられた患者のうちで、きちんと治療を受けた患者もプロトコルどおりの治療を受けなかった患者も、合わせて治療群として判定する intention-to-treat 分析が必要である。

検査と診断法に関するエビデンス

CT

CTでは、脳梗塞発症後6~8時間で梗塞病変が低吸収域として通常検出されるが、発症早期でも軽微な変化が認められる。中大脳動脈閉塞症では、島皮質(insular cortex)の境界不鮮明化、基底核の低吸収域化、大脳皮質脳溝の消失などである。これらの変化のうちで、大脳皮質脳溝の消失は不可逆的变化を示唆していると考えられている。

CTで中大脳動脈がhigh densityに映るのは、中大脳動脈のthromboembolic occlusionの特徴的所見といわれており、中大脳動脈閉塞症を選別するのに有効といわれている¹⁾。

MRI

MRIはCTに比べて、虚血性変化を早期に検出可能である。通常のT1, T2強調画像では検出不可能な軽微な早期の梗塞病変でも、拡散強調画像(DWI)では高信号域として検出される。

DWIで認められる高信号病変は、一般に不可逆的虚血病変といわれており、血行再建を行っても回復する可能性は低いと考えられている²⁾。DWIで広範囲に高信号域が認められる場合には適応外といわれている。灌流強調画像(PWI)で異常を示して、DWIでは異常が認められない、DWI-PWIのミスマッチがみられる症例が血栓溶解療法のような適応ではないかともいわれている^{3,4)}。しかしながら、血栓溶解療法の適応決定で、DWIが有効であるという明らかなエビデンスは報告されていない。

脳血流評価

脳血流が遮断され、残存血流量が20 mL/100 mg/分以下になると不可逆的状态に陥るため、血行再建の適応外になるといわれている⁵⁾。

脳血流の評価としては、脳血流シンチグラム(SPECT)やダイナミックCT⁶⁾、キセノンCT(Xe-CT)、ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)などがある。

急性期に脳血流評価が重要であることは認識されているが、脳血流検査が24時間実施可能な救急医療施設は、わが国ではきわめて少ないのが現状である。CTのみでは、虚血病変の診断に限界があるが、MRIを24時間体制で稼動することも一部の施設を除いては困難であり、CTのみで診断している施設が多い。

急性期脳虚血の病態

急性期脳虚血の病態と血栓溶解剤

一過性脳虚血では、出現した神経症状は24～48時間以内に回復し、閉塞血管が自然再開通することによるとされている。このことは、閉塞した脳動脈を早期に再開通すれば脳組織は回復する

能力があることを示唆する。

血栓により脳血流が遮断されると、脳細胞に酸素と糖分の供給が停止され、anaerobic(無酸素状態)な代謝過程に移行し、初期には“ischemic penumbra”とよばれる血流再開により回復可能な状態であるが、遷延すると神経細胞死へと移行する。この回復可能なischemic penumbraの時期に的確な診断を下して治療を行うことが、急性期脳梗塞の治療の根幹となる。

動脈内血栓形成機転が生じると、血小板由来の白色血栓が形成され、そこにフィブリノーゲンが活性化されフィブリンとなって付着し、血栓が形成される。一方、フィブリン血栓が形成されると、血液中のプラスミノーゲンアクチベーターが活性化されてプラスミノーゲンに作用し、これをプラスミンに変化させ、フィブリン血栓に付着して血栓を溶解する作用、線維素溶解(fibrinolysis)が発生する。体外から外因的なプラスミノーゲンアクチベーターを加えることにより、より強力な線維素溶解作用を起こすのが血栓溶解療法である。

プラスミノーゲンを活性化させる物質として、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノーゲンアクチベーター(t-PA)などが知られている。わが国では、ヒトの尿から採取したウロキナーゼが最も多く使用されている。

血栓溶解療法の経緯

心筋梗塞急性期に、閉塞した冠動脈を薬剤注入により再開通させる試みが行われた。まず、血栓溶解作用のあるストレプトキナーゼを静脈内投与し、さらにカテーテルから閉塞血管に直接注入する治療法が行われ、局所線溶解療法の有効性が示された⁷⁾。

脳動脈閉塞に対してもストレプトキナーゼを静脈内投与する試みが行われ、有効と思われる症例も報告された⁸⁾が、合併症のために研究が中止された⁹⁾。わが国では、ウロキナーゼを静脈内投与する治療が試みられ、1日6万単位のウロキナーゼ点滴静脈内投与は、急性期脳血栓症患者の症状改善に有効とされており¹⁰⁾、保険適用となっているが、客観的評価による判定はなく、十分な科学的根拠はない。

急性期に開頭術で閉塞血管を再開通する血行再建術は、時間の制約があり、実施困難であるが、薬剤の静脈内投与による血栓溶解療法は、手技が

単純であり、時間もかからないという簡便性から、導入されるようになった。

急性期脳梗塞治療のEBM

血栓溶解療法

血栓溶解療法は、閉塞した血管を再開通させるという、より積極的な治療であり、脳塞栓症の発症早期に回復可能な虚血状態であると診断されれば、血栓溶解の適応となる。血栓溶解療法の第一の方法は、線維素溶解剤を静脈内投与して閉塞動脈の再開通させる方法である。この方法の利点は、診断後すみやかに治療開始が可能なことであり、特殊な手技を要せず、救急の現場で実践しやすい。

■ t-PA 静脈内全身投与

アメリカでは、1995年のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)の臨床研究において、急性期脳梗塞発症3時間以内にt-PAを静脈内投与することにより、発症3か月後の神経症状で、プラセボ投与群より有意に改善が得られたことが証明された^{11,12)}。

この臨床研究のPart 1では、291人を対象とし、発症24時間以内にNIHSSで4点以上改善か症状消失を調査したが、t-PA投与群とプラセボ群では有意の差が認められなかった。しかし、Part 2では、333人を対象とし、発症3か月後のBI, GOS, mRS, NIHSSの各スコアを調査し、4つのどのスコアにおいても治療群は対照群に比べて後遺障害がほとんど残らない可能性は、相対評価で30%以上高いということが証明された。対象症例として、脳血栓症、脳塞栓症が含まれ、血管撮影も行っていないために閉塞血管も同定されていないなど、数多くの問題点を含んでいるものの、無作為に割り付けして、t-PA治療群とプラセボ治療群を比較していることから、信頼度の高い臨床研究とされている。

その結果、アメリカ食品医薬品局(FDA)は急性期脳梗塞発症3時間以内のt-PA静脈内投与を適応として認可している。さらに、治療時間を脳梗塞発症5時間以内に拡大し、プロトコールは

NINDS同様とした Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)試験が行われたが、有効性は認められなかった¹³⁾。また、1995年のヨーロッパの多施設共同研究European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)でも、脳梗塞発症6時間以内にt-PAを静脈内投与した場合には、プラセボに比べて有効性は証明されなかった^{12,14-16)}。これらの臨床研究から、脳動脈閉塞後、可及的早期、3時間以内に血流再開させることが治療成績に反映するものと考えられる。

しかし、t-PAの静脈内投与には出血性合併症の問題がある。NINDSの臨床研究においては、t-PA治療群では6%に出血性合併症が発生しており、プラセボ群の2%に比べて有意に発生頻度が高く、発生した合併症の50%に当たる3%に致死的な脳出血を起こしている¹⁷⁾。このことから、t-PAは静脈内投与した場合に、有効ではあるものの、出血性合併症の危険も高いことから¹⁸⁾、適応には慎重になる傾向がある^{19,20)}。

■ 局所線溶療法

血栓溶解療法のもう一つの方法は、血管撮影で閉塞部位を確認し、引き続き閉塞部位にマイクロカテーテルを誘導し、線維素溶解剤を閉塞部位に直接注入する局所線溶療法である。この方法の利点は、薬剤の局所血中濃度が高く、すみやかな再開通が期待できることである(図1)。欠点としては、血管撮影を実施するのに要する時間のために治療開始が遅れることであり、血管内治療手技のための特別な訓練が必要になる。薬剤注入だけでは十分な再開が得られないこともあり、ガイドワイヤーを用いて血栓を粉碎したり²¹⁾、さらにバルーンカテーテルで血栓を粉碎除去する方法も行われる(図2)。いずれも特殊な技術を要するだけでなく、血管内治療手技によるリスクも伴うことに注意しなければならない。

マイクロカテーテルを用いた脳血管内治療の発展により、頭蓋内動脈へのカテーテル誘導が可能になり、脳梗塞急性期に閉塞血管の部位診断と同時に局所線溶療法が可能になった。閉塞部位では血流が低下していることから、静脈内投与した場合には、薬剤が閉塞部位に十分な量到達することは難しいと考えられるが、動脈内投与では、閉塞部位の血栓内に直接高い濃度の薬剤を注入するため、再開通に関しては静脈内投与よりは有効であ



図1 中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法(66歳, 男性)

左半身麻痺で発症, 右中大脳動脈分枝閉塞に対して発症3時間でウロキナーゼ12万単位を注入し, 再開通させた。直後から左半身麻痺は消失し, 後遺症なく退院した。発症直後のCT像では異常所見を認めなかった。

a: 右内頸動脈撮影画像(左: 正面像, 右: 側面像)。右中大脳動脈分枝閉塞を認めた(→)。

b: 局所線溶療法。左: 右中大脳動脈内に血栓を認めた(→)。右: ウロキナーゼ注入後, 再開通した。

c: 右内頸動脈撮影画像(左: 正面像, 右: 側面像)。中大脳動脈再開通を確認(→)。

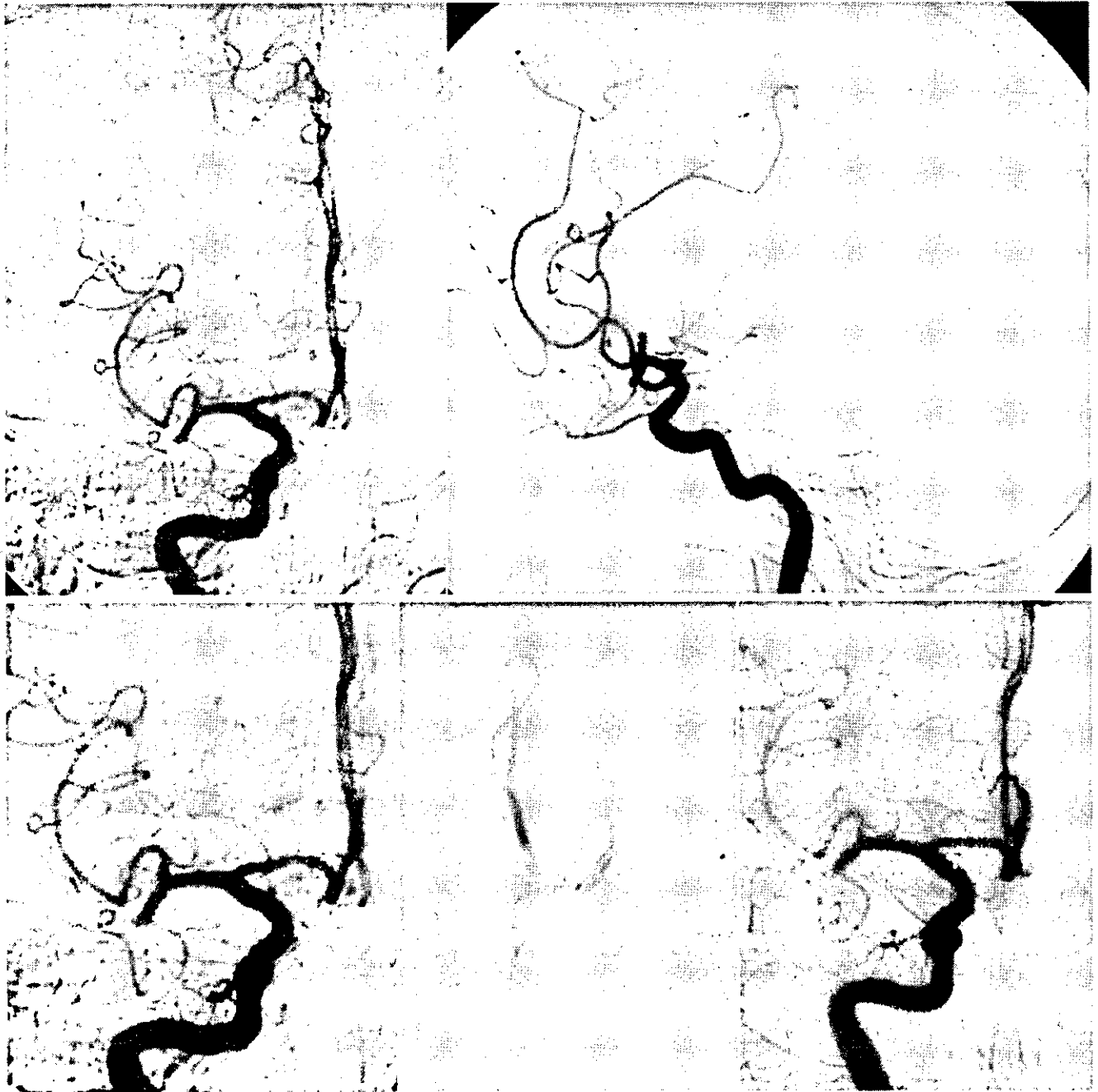


図2 中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法とPTA(62歳, 男性)

左半身麻痺で発症, 発症1時間て来院.

a: 右内頸動脈撮影像(左: 正面像, 右: 側面像), 中大脳動脈分枝閉塞を認めた(→).

b: 局所線溶療法. ウロキナーゼ12万単位を注入するも再開通が得られなかった. 左: 注入前, 中: 注入中(中大脳動脈内に血栓を認める), 右: 注入後.

ろうと考えられている^{22, 23)}. しかし, 出血性合併症が高いという欠点もある. 完全虚血に陥り, 血液脳関門(blood-brain-barrier)が破綻した組織に血流を再開させると, 脳組織の腫脹, 出血をきたし, かえって症状は悪化する. 動脈閉塞後早期に再開通が得られても, 再灌流による出血性合併症が起こると予後不良となる(図3).

脳血管内治療の進歩と普及に伴い, 救急医療施設で脳梗塞急性期に局所線溶療法が行われるよう

になっているが, その有効性を検討する臨床研究の必要性が議論されるようになった.

動脈内投与では, 薬剤投与量が少なくすむこと, 再開通率が高いことなど利点があるが, 出血性合併症をきたす症例があり, 局所線溶療法が有効となる適応症例を選別することが重要であると考えられる²⁴⁾.

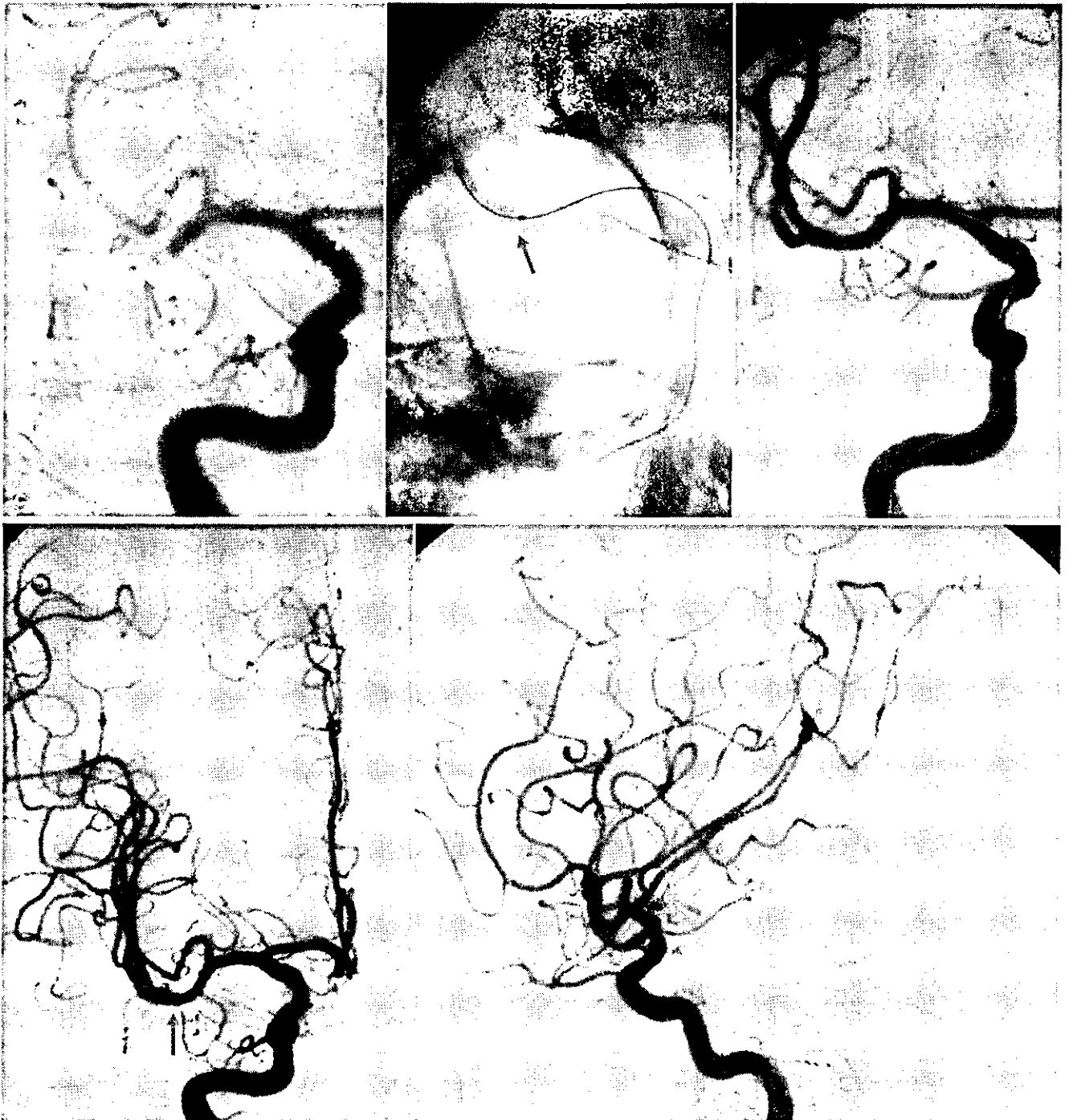


図2 中大脳動脈閉塞に対する局所線溶療法とPTA(つづき)

c: direct PTA. マイクロバルーンカテーテルで血栓を粉碎. 左: PTA前, 中: バルーンで拡張中, 右: PTA後, 再開通が得られた(→). d: 右内頸動脈造影像(左: 正面像, 右: 側面像). 中大脳動脈再開通を確認(→). 直後に左半身麻痺は消失.

急性期局所線溶療法のEBM

中大脳動脈閉塞症に対して、カテーテルを用いてウロキナーゼを注入する局所線溶療法の臨床研究では、症状が改善する症例は報告されているが、統計的に有効性は証明されていない²⁵⁾。

CT上広範な低吸収域がみられる場合には、出血性合併症のリスクが非常に高くなるため適応外

となることは広く認められているが^{26,27)}、いわゆる初期の徴候(early sign)が認められる場合に局所線溶療法が有効であるのかということについては、明らかなエビデンスが得られていない。

血栓溶解療法で、発症3時間以内のt-PA静脈内投与は有効で、6時間以内は有効ではないという結果が示されたが、t-PAの動脈内投与なら発症後6時間以内でも有効であろうという推論から、局所線溶療法への道が開かれた²⁸⁾。t-PAを

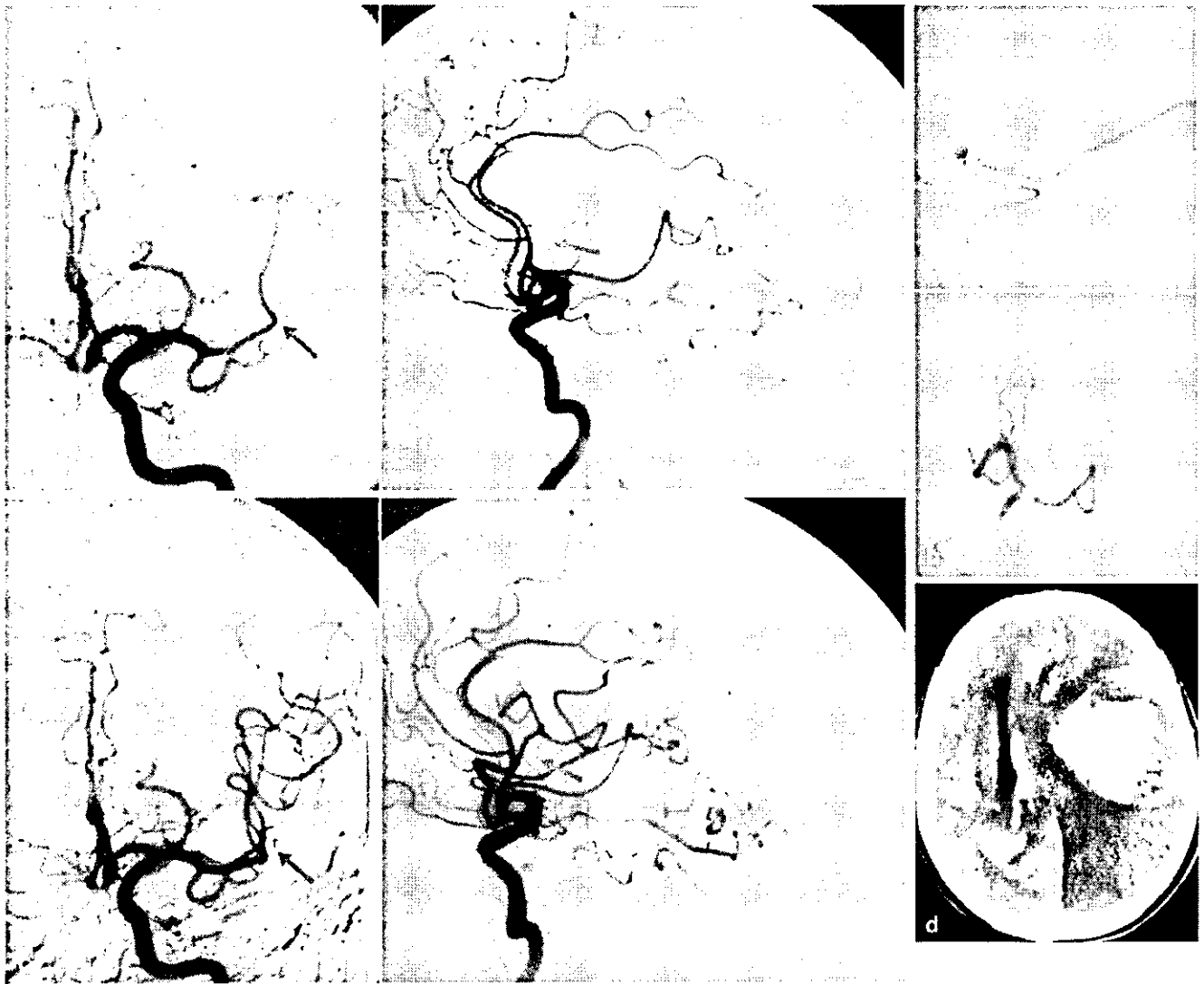


図3 中大脳動脈閉塞治療後の出血性合併症例(77歳, 男性)

右半身麻痺と失語症で発症。発症1時間以来院。CT像, MRI T2強調画像でラクナ梗塞を認めた。

a: 左内頸動脈撮影像(左; 正面像, 右; 側面像)。発症3時間後, 中大脳動脈分枝閉塞を認める(→)。

b: 局所線溶療法。中大脳動脈内に血栓を認め, ウロキナーゼ12万単位注入。

c: 局所線溶療法後の左内頸動脈撮影像(左; 正面像, 右; 側面像)。再開通が得られたが(→), 症状の改善は認められなかった。

d: 治療26時間後のCT像。広範な脳腫脹と脳出血を伴う脳ヘルニアを認めた。

動脈内投与する治療も試みられ, その有効性が示唆されたが, 有意の差を証明するには至らなかった²⁹⁾。

ウロキナーゼとt-PAのどちらが有効であるかというエビデンスは示されていないが, t-PAのほうがフィブリン親和性が高く, より有効と考えられる。プロウロキナーゼ(pro UK)は, ウロキナーゼより血栓親和性が高く, pro UKのほうが再開通率が優れている³⁰⁾。

Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)の研究では, 発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症に対して, 血管撮影で確認後, 治療群にはヘパリン投与と, recombinant pro-urokinase (r-pro UK)を閉塞動脈内に直接注入し, 対照群

ではヘパリン投与のみとする40例のrandomized trialが行われた。この研究では, 有効症例を報告し, 動脈内投与による再開通効果が優れていることが判明したが, 治療成績では統計的に有意差を証明するには至らなかった²¹⁾。その後のrandomized controlled study PROACT IIでは, 180例を対象とし, 発症90日後では, 治療群ではmRS 0-2の予後良好例は40%であるのに対し, 対照群では25%であり, pro UK動脈内投与群の治療成績が優れていると結論し($p = 0.04$), 局所動注による血栓溶解療法の有効性が示された³¹⁾。この研究でも出血性合併症が高いことが注目された³²⁾が, 死亡率では差がみられなかった。

閉塞部位に関しては, 症候性の内頸動脈閉塞は,

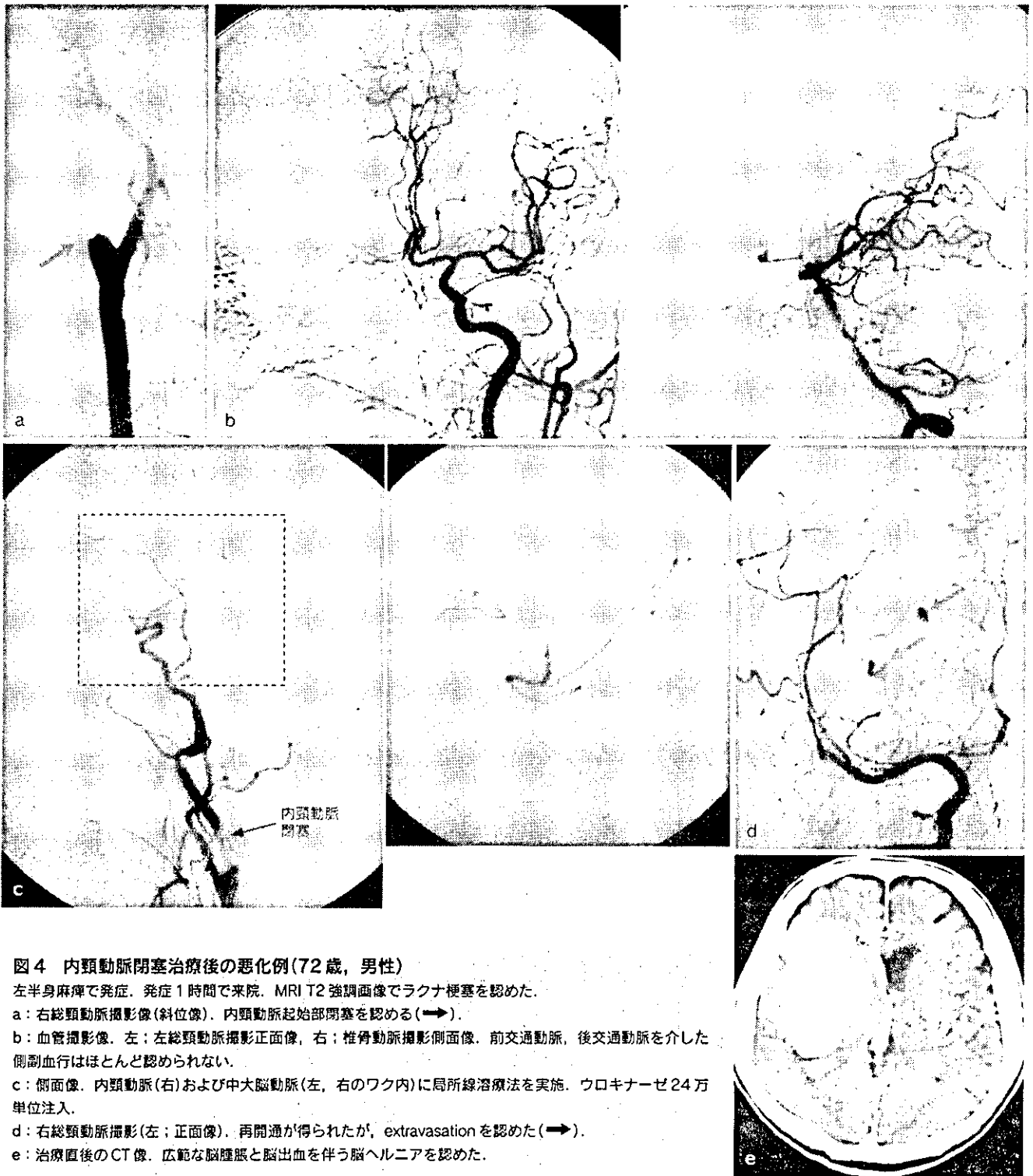


図4 内頸動脈閉塞治療後の悪化例(72歳, 男性)

左半身麻痺で発症。発症1時間で来院。MRI T2強調画像でラクナ梗塞を認めた。

a: 右総頸動脈撮影像(斜位像)。内頸動脈起始部閉塞を認める(→)。

b: 血管造影像。左: 左総頸動脈撮影正面像, 右: 椎骨動脈撮影側面像。前交通動脈, 後交通動脈を介した側副血行はほとんど認められない。

c: 側面像。内頸動脈(右)および中大脳動脈(左, 右のワク内)に局所線溶療法を実施。ウロキナーゼ24万単位注入。

d: 右総頸動脈撮影(左; 正面像)。再開通が得られたが, extravasationを認めた(→)。

e: 治療直後のCT像。広範な脳腫脹と脳出血を伴う脳ヘルニアを認めた。

再灌流が起こると脳腫脹, 脳出血の起こる危険が高く, 血栓溶解療法の適応となりにくい。再開通後に悪化する症例を経験することが多い³³⁾(図4)。症候性的内頸動脈閉塞は, 自然経過の悪化例も多いが, 治療による悪化例が多い場合にはエビデンスを追求する臨床的意義は少ない。内頸動脈閉塞例に関する研究では, 動脈内投与の有効性は示されなかった³⁴⁾。

椎骨脳底動脈系の閉塞では, 多くの症例で自然

経過が不良とされており, 血栓溶解療法で改善する例もあることから(図5), 積極的に治療する施設が多いが, これに対するエビデンスはまだ得られていない。

MELT Japan

急性期脳梗塞の局所線溶療法が有効な治療手技であるのかどうかについて, 統計的に有意の

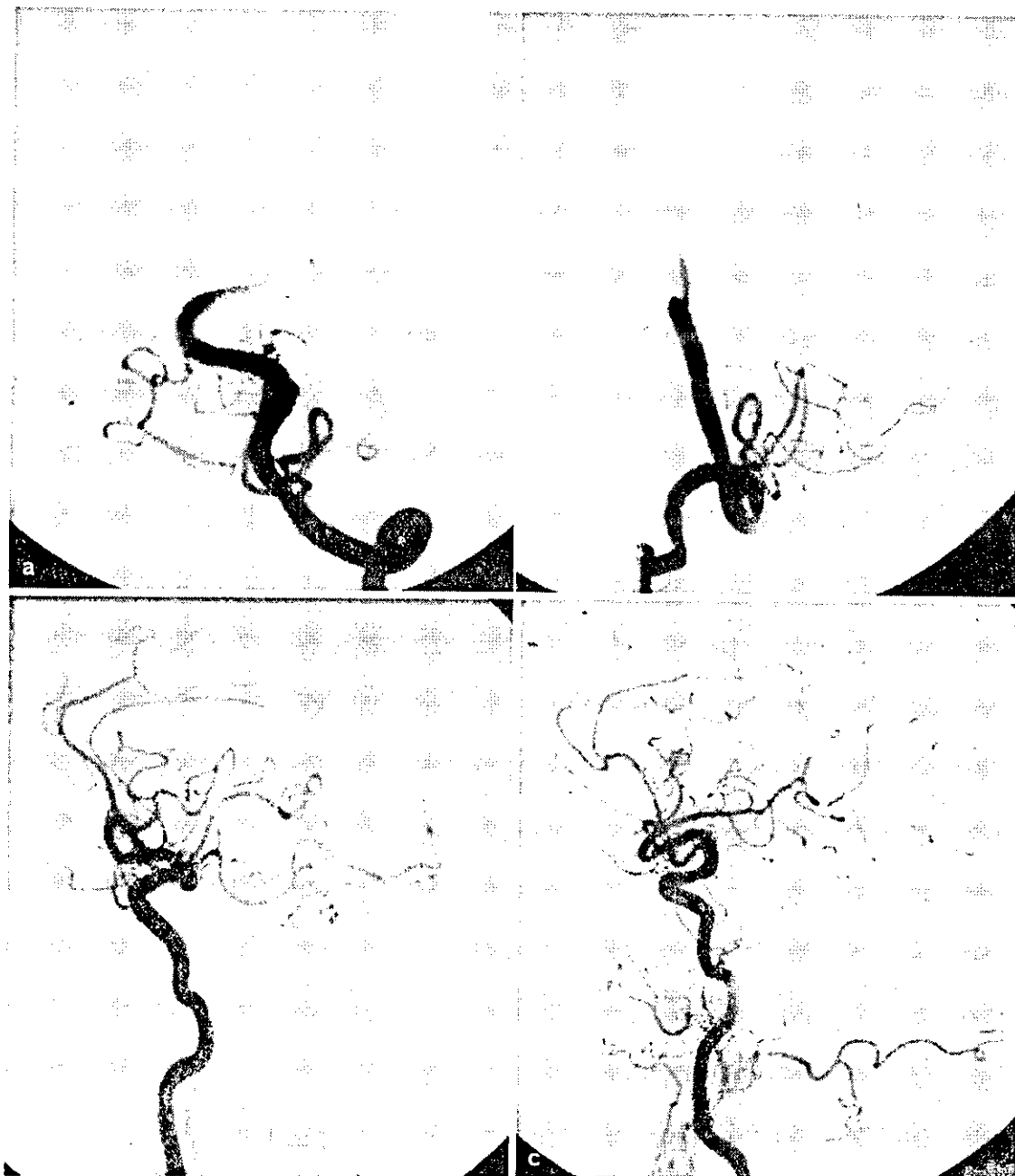


図5 脳底動脈閉塞に対する局所線溶療法(73歳, 男性)
 意識障害で発症(JCS100)。CT像, MRI像で異常所見を認めない。
 a: 椎骨動脈撮影(左:正面像, 右:側面像)。脳底動脈末端部閉塞を認める。
 b: 右内頸動脈撮影側面像。右の後交通動脈を介した後大脳動脈への側副血行を認める。
 c: 左内頸動脈撮影側面像。側副血行は認められない。

EBMを得るために多施設共同ランダム化比較試験が必要と考えられた。こうした背景から、2001年に厚生労働省班研究として、超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究(MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial; MELT Japan)が発足した。この研究は、中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法の有用性と安全性を従来の薬物療法と比較した、前方視的無作為多施設共同比較臨床試験であり、レベル1のEBMを目標としている³⁵⁾。

MELT Japanの適応は、①中大脳動脈M1およびM2の塞栓症、②発症6時間以内に治療開始可能、③CT上、軽微な初期変化を除いて所見を認めない、④入院時NIHSS 5~22点、⑤患者年齢20~75歳、としている。局所線溶療法の手技は、Seldinger法によりX線透視下にガイディングカテーテルを内頸動脈に誘導し、coaxialに挿入したマイクロカテーテルを患側中大脳動脈に誘導し、閉塞部位を貫いた部位および閉塞部位に、ウロキナーゼ最大投与量60万単位を注入する。



図5 脳底動脈閉塞に対する局所線溶療法(つづき)

d: 脳底動脈内にウロキナーゼ24万単位注入。

e: 局所線溶療法後の椎骨動脈造影像(左: 正面像, 右: 側面像)。脳底動脈の再開通を認め、意識障害は改善した。

対照群である従来の薬物療法では、予後良好群 (good recovery ; GR) が35%と予想され、血栓溶解薬静脈投与の国立衛生研究所 (NIH) などの trial では、予後良好群は対照群より7~14%の改善が見込まれることから、局所線溶療法では有用性を検証するには、対照群より20%良好な55% GRが必要になる。p値を0.05とすると、sample sizeとしては対照群100例、治療群100例の合計200例の症例が必要になる。

検査、治療の流れとしては、患者来院後、診察、検査の後、適応症例と予想された場合には、allocation centerに仮登録を行い、ランダム化比較試験のためのインフォームドコンセントを患者家族に行う。これと並行して、血管撮影を行い、適応症例と決定されれば、正式登録を行い、治療群か対照群かの割り付けを行う。治療群に割り付けられれば、標準化された局所線溶療法手技を行う。治療終了後、術後検査管理をそれぞれの群で行い、退院時評価およびフォローアップの評価を行う。

MELT Japanは現在、研究調査が進行中である。

抗凝固療法

脳梗塞の治療に抗凝固療法は最も早くから導入されていた。International Stroke Trial (IST) では、発症後48時間以内にヘパリン投与された群と非投与群に無作為に分け、さらにアスピリンを投与

した群と非投与群の亜群を設け、発症後14日以内の死亡および6か月後の死亡、再発、機能予後、合併症を評価した。その結果、ヘパリン投与群と非投与群の差はなかった³⁶⁾。その後、ISTのスタディーでは心房細動合併症群についてヘパリンの有効性を調査したが、有効性を示すには至らなかった³⁷⁾。このように、現在のところヘパリンの急性期脳梗塞に対する有効性を示すエビデンスは得られていない。

日本では、選択的トロンビン阻害薬であるアルガトロバンによる二重盲検比較試験を含む臨床試験が行われ、発症後48時間以内の急性期脳梗塞 (ラクナ梗塞を除く) に対する有効性が証明され、1996年4月より認可されている³⁸⁾。

抗血小板療法

急性期脳梗塞にはアスピリンと選択的トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬であるオザグレルナトリウムが使用されている。

International Stroke TrialとChinese Acute Stroke Trialのmeta-analysisでは、発症後48時間以内の脳梗塞に対してアスピリン投与は、軽度ではあるが再発予防効果および長期予後改善が認められている³⁹⁾。しかし出血性合併症の増加も認められた⁴⁰⁾。このことから、アスピリンの投与は予防の効果はあるものの出血の可能性も考えねばならな