

Risk factors

To evaluate risk factors, before the initial MRA examination, we checked for the presence or absence of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and habit of smoking. Hypertension was judged as positive when either systolic pressure was >160 mmHg or diastolic pressure was >95 mmHg on repeated examinations or when a history of treatment for hypertension was present. Diabetes mellitus was judged as positive when the diagnosis was made based on appropriate laboratory examination with a fasting blood glucose level of >140 mg/dl or when a history of treatment for diabetes mellitus was present. Hyperlipidemia was judged as positive when laboratory examination of the serum at presentation showed a high total cholesterol level of >220 mg/dl, a high triglyceride level of >150 mg/dl, a low high-density-lipoprotein cholesterol level of <40 mg/dl, or when a history of treatment was present.

Statistical analysis

We used the Fisher's exact test for analysis of discrete variables, Mann-Whitney *U*-test for analysis of ordinal variables, and Student's *t*-test for analysis of continuous variables. A multiple logistic regression analysis was used to estimate independent effects of the predictive variables on atherosclerosis progression. The level of significance was set at $P < 0.05$ for all statistical analyses.

Results

Cerebrovascular and coronary events during the follow-up period

Of 65 subjects in whom information were available from hospital records and telephone interviews, one patient had a cerebrovascular event and 13 patients had coronary events. A cerebrovascular event was a left lateral medullary infarction caused by vertebral artery dissection at 48 months after the initial evaluation. Two of 13 patients with coronary events had acute MI. No patient with cerebrovascular or coronary events died. One patient with cerebrovascular event and nine of 13 patients with coronary events were reevaluated with MRA.

Results of follow-up MRA findings

The follow-up period for the MRA examination averaged 58.8 months and ranged from 53 to 66 months. The results of follow-up MRA findings are summarized

Table 2 Follow-up magnetic resonance angiography (MRA) findings for carotid artery stenoses

Initial MRA	Follow-up MRA			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
Normal	31	1	0	0
Mild	1	2	3	0
Moderate	0	0	2	1
Severe	0	0	0	0

Table 3 Follow-up magnetic resonance angiography (MRA) findings for intracranial arterial stenoses

Initial MRA	Follow-up MRA			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
Normal	34	1	0	0
Mild	0	5	0	0
Moderate	0	0	1	0
Severe	0	0	0	0

for cervical carotid arterial stenoses in Table 2 and for intracranial arterial stenoses in Table 3. The overall agreement of the MRA rating between two readers was 94.6% ($\kappa = 0.92$). Progression of atherosclerosis was found in five patients (12.2%) for the cervical carotid artery and in only one patient (2.4%) for the intracranial arteries. Increased carotid stenosis severity were noted in four (44.4%) of nine patients who had carotid artery stenoses on the initial MRA. Severity of carotid artery stenosis decreased in only one patient.

The characteristics of the patients with and without progression of carotid atherosclerosis are compared in Table 4. Patients with progression of carotid atherosclerosis were significantly older, and had a significantly more advanced carotid disease on the initial MRA than did those without progression. A multiple logistic regression analysis revealed that baseline carotid artery stenosis, age, and coronary events during the follow-up period were significant and independent predictors of progression of carotid atherosclerosis (Table 5).

Discussion

Ultrasonography, which is one of the non-invasive diagnostic tools of carotid artery stenosis, is relatively inexpensive and portable. The main reason for our use of MRA was the MRA's capability to evaluate not only extracranial artery but also intracranial arteries. Furthermore, the imaging technique and the stenosis rating scheme used in the present study have been validated in

Table 4 Characteristics of patients with and without progression of carotid atherosclerosis

	Progression (n = 5)	No progression (n = 36)	P-value
Age (mean ± SD)	73.4 ± 4.8	64.1 ± 9.2	0.034
Sex (male/female)	3/2	26/10	0.620
Hypertension (present/absent)	2/3	12/24	0.999
Diabetes mellitus (present/absent)	2/3	9/27	0.598
Hyperlipidemia (present/absent)	2/3	10/26	0.620
Smoking habit (present/absent)	2/3	17/19	0.999
Baseline coronary artery disease			
Two- or three-vessel disease (present/absent)	4/1	13/23	0.141
Baseline carotid artery stenosis			
Normal, mild, moderate, severe	1, 3, 1, 0	31, 3, 2, 0	0.001
Follow-up period (mean ± SD)	61.2 ± 4.1	58.5 ± 6.8	0.362
Coronary events (present/absent)	3/2	6/30	0.061
Treatment during the follow-up period			
Antiplatelet agents (present/absent)	5/0	28/8	0.563
Statins (present/absent)	1/4	11/25	0.999

Coronary events comprised acute MI or myocardial revascularization procedures such as percutaneous transluminal coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting.

Table 5 Correlations between risk factors and progression of carotid atherosclerosis by multiple logistic regression analysis

Variable	Odds ratio	95% Confidence interval	P-value
Age (> 70 years)	10.40	1.03–104.74	0.047
Male sex	0.58	0.08–3.98	0.577
Hypertension	1.33	0.20–9.08	0.769
Diabetes mellitus	2.00	0.29–13.94	0.484
Hyperlipidemia	1.73	0.25–11.97	0.577
Smoking habit	0.75	0.11–5.01	0.762
Baseline coronary artery disease			
Two- or three-vessel disease	7.08	0.71–70.21	0.095
Baseline carotid artery stenosis	24.80	2.28–269.70	0.008
Coronary events	7.50	1.02–55.01	0.048
Treatment during the follow-up period			
Antiplatelet agents	1.14	0.11–11.72	0.911
Statins	0.57	0.06–5.69	0.631

comparative studies with conventional angiography, and the severity scale categorization is roughly translatable to the percentage stenoses on conventional angiography. The high reliability of the MRA used in the present study is appropriate for longitudinal evaluation of the cervical carotid artery and specific segments of the intracranial arteries.

Carotid artery stenosis either newly appeared or deteriorated in 12.2% of 41 Japanese patients with IHD during the 5-year period. A multiple logistic regression

analysis revealed that baseline carotid artery stenosis, age, and coronary events during the follow-up period were significant and independent predictors of progression of carotid artery stenosis. Progression of carotid artery stenosis has been often studied in patients with asymptomatic carotid disease by using ultrasonography, and the incidence reported was inconsistent amongst studies, ranging from 6 to 36% of the subjects (Roederer *et al.*, 1984; Hennerici *et al.*, 1987; Grotta *et al.*, 1989; Johnson *et al.*, 1995; Mansour *et al.*, 1995, 1999; Infrati *et al.*, 1996; Nehler *et al.*, 1996; Lewis *et al.*, 1997; Mackey *et al.*, 1997; Rockman *et al.*, 1997; Muluk *et al.*, 1999; Liapis *et al.*, 2000). The incidence of stenosis progression in the carotid artery in the present study was somewhat low as compared with those studies. However, the incidence may vary with subjects studied and interval between studies. Our study and several previous studies (Sutton-Tyrell *et al.*, 1994; Infrati *et al.*, 1996; Nehler *et al.*, 1996; Mansour *et al.*, 1999; Muluk *et al.*, 1999) have demonstrated that the degree of baseline carotid artery stenosis is a predictor of stenosis progression. Carotid artery stenosis was absent on the initial MRA in the majority of the subjects of our study. When only those who had carotid artery stenosis on the initial MRA were considered, progression of carotid artery stenosis was noted in 44.4%. When the study interval is taken into consideration, our results seem to agree with the results of the previous studies on asymptomatic carotid artery stenosis. Several factors have been demonstrated to be predictors of disease progression in patients with asymptomatic carotid disease. These include age (Roederer *et al.*, 1984; Infrati *et al.*, 1996), degree of baseline carotid artery stenosis (Sutton-Tyrell *et al.*, 1994; Infrati *et al.*, 1996; Nehler *et al.*, 1996; Mansour *et al.*, 1999; Muluk *et al.*, 1999), coronary artery disease (Grotta *et al.*, 1989; Mansour *et al.*, 1999; Liapis *et al.*, 2000), smoking (Roederer *et al.*, 1984; Hennerici *et al.*, 1987), diabetes mellitus (Roederer *et al.*, 1984), peripheral vascular disease (Hennerici *et al.*, 1987; Nehler *et al.*, 1996), hypertension (Nehler *et al.*, 1996; Muluk *et al.*, 1999), and high levels of low-density lipoprotein cholesterol (Grotta *et al.*, 1989). In an ultrasound study, Liapis *et al.* (2000) found that echolucent plaque was independently associated with the incidence and rate of stenosis progression. Patients with background features that are different from those of our study cohorts with IHD may have different outcomes.

Tanaka *et al.* (1992) conducted a 2-year follow-up study of 50 Japanese patients with IHD using carotid echotomography. They noted carotid plaque progression in 17 (34%) patients. The incidence of progression in their report is much higher than in our study and higher than in most of ultrasonography studies on

asymptomatic carotid disease. However, the incidence of progression may vary with the method of measurement of carotid disease and the definition of disease progression. In the study of Tanaka *et al.*, progression was defined as the change of plaque score (sum of the maximal thickness measurements of all plaques) > 1.0 mm. The measurement used in their study does not directly represent stenoses, which may account for the very high incidence of progression.

As for the clinical value of serial evaluation of the carotid artery in patients who have asymptomatic carotid disease, studies have yielded conflicting conclusions, which range from a report minimizing the predictive power (Lewis *et al.*, 1997) to a report recommending aggressive application (Mansour *et al.*, 1995). The results of our study showed that the incidence of progression of carotid artery stenosis was too low to justify the routine use of a follow-up program in IHD patients in terms of cost-effectiveness. However, the benefit-to-cost ratio may be improved by confining the follow-up program to groups of patients with baseline carotid stenosis.

In the present study, stenosis in the intracranial arteries evolved only in one (2.4%) of 41 Japanese patients with IHD. Some studies (Schwarze *et al.*, 1994; Akins *et al.*, 1998; Arenillas *et al.*, 2001; Wong *et al.*, 2002) longitudinally monitored occlusive changes of the intracranial arteries. Schwarze *et al.* (1994) reported that, during a mean follow-up period of 21 months, 35% of the intracranial stenoses had transcranial Doppler (TCD) evidence of progression. Arenillas *et al.* (2001) demonstrated that, with a median follow-up of 26.6 months, progression rate of the symptomatic MCA stenoses detected by TCD was 32.5%. In a study of 21 patients with 45 intracranial stenoses who underwent repeated angiography after an average interval of 26.7 months, 40% of the intracranial stenoses progressed (Akins *et al.*, 1998). The incidence of progression of intracranial artery stenosis in the present study was much lower than the incidences in studies on cohorts of patients who were suffering from intracranial artery stenoses. Most of the patients in other cohorts were at high risk, whilst only a part of our patients primarily had mild stenoses in the intracranial arteries. This difference in cohorts may explain the difference in the incidence of stenosis progression. Although larger studies are needed to delineate the pattern of progression of intracranial artery stenosis in a cohort of subjects at high risk, our result suggests that stenosis rarely progresses in the intracranial arteries in subjects with IHD. In this case, we believe there is no need for extensive follow-up examination of intracranial arteries.

In conclusion, our findings suggest that follow-up evaluation of the carotid artery is indicated for patients with IHD in whom carotid artery stenosis was detected on an initial examination. Further study is needed with larger numbers of patients to confirm these findings.

Acknowledgements

This work was supported by a Research Grant for Cardiovascular Diseases (8C-4) from the Ministry of Health and Welfare, Japan.

References

- Akins PT, Pilgram TK, Cross III DT *et al.* (1998). Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* 29:433-438.
- Arenillas JF, Molina CA, Montaner J *et al.* (2001). Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis. A long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 32:2898-2904.
- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA *et al.* (1990). Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 82:1230-1242.
- Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR *et al.* (1986). Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 17:270-275.
- Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC *et al.* (1989). Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 39:1325-1331.
- Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H *et al.* (1987). Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain* 110:777-791.
- Howard G, Ryu JE, Evans GW *et al.* (1990). Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 10:14-19.
- Infrati MD, Salamipour H, Young C *et al.* (1996). Who needs surveillance of the contralateral carotid artery. *Am J Surg* 172:136-139.
- Johnson BF, Verlati F, Bergelin RO *et al.* (1995). Clinical outcome in patients with mild and moderate carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 21:120-126.
- Kannel WB, Wolf PA, Verter J (1983). Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *JAMA* 250:2942-2946.
- Lewis RF, Abrahamowicz M, Cote R *et al.* (1997). Predictive power of duplex ultrasonography in asymptomatic carotid disease. *Ann Intern Med* 127:13-20.
- Liapis CH, Kakisis J, Papavassiliou V *et al.* (2000). Internal carotid artery stenosis: rate of progression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:111-117.
- Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y *et al.* (1997). Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. *Neurology* 48:896-903.
- Mansour MA, Mattos MA, Faught WE *et al.* (1995). The natural history of moderate (50% to 79%) internal carotid

- artery stenosis in symptomatic, nonhemispheric, and asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 21:346–357.
- Mansour MA, Littooy FN, Watson WC *et al.* (1999). Outcome of moderate carotid artery stenosis in patients who are asymptomatic. *J Vasc Surg* 29:217–227.
- Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H *et al.* (1999). Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural history study in 1004 patients. *J Vasc Surg* 29:208–216.
- Nehler MR, Moneta GL, Lee RW *et al.* (1996). Improving selection of patients with less than 60% asymptomatic internal carotid artery stenosis for follow-up carotid artery duplex scanning. *J Vasc Surg* 24:580–587.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee (1991). North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 22:711–720.
- Rockman CB, Riles TS, Lamparello PJ *et al.* (1997). Natural history and management of the asymptomatic moderately stenotic internal carotid artery. *J Vasc Surg* 25:423–431.
- Roederer GO, Langlois YE, Jager KA *et al.* (1984). The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruit. *Stroke* 15:605–613.
- Schwarze JJ, Babikian V, DeWitt LD *et al.* (1994). Longitudinal monitoring of intracranial arterial stenoses with transcranial Doppler ultrasonography. *J Neuroimaging* 4:182–187.
- Sutton-Tyrell K, Wolfson SK, Kuller LH (1994). Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke* 25:44–50.
- Tanaka H, Nishino M, Ishida M *et al.* (1992). Progression of carotid atherosclerosis in Japanese patients with coronary artery disease. *Stroke* 23:946–951.
- Uehara T, Mori E, Tabuchi M *et al.* (1994). Detection of occlusive lesion in intracranial arteries by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Cerebrovasc Dis* 4:365–370.
- Uehara T, Tabuchi M, Ohsumi Y *et al.* (1995). Usefulness of 3-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of carotid artery bifurcation stenosis. *Cerebrovasc Dis* 5:199–203.
- Uehara T, Tabuchi M, Hayashi T *et al.* (1996). Asymptomatic occlusive lesions of carotid and intracranial arteries in Japanese patients with ischemic heart disease: evaluation by brain magnetic resonance angiography. *Stroke* 27:393–397.
- Wong KS, Li H, Lam WWM *et al.* (2002). Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke. *Stroke* 33:532–536.

Functional Brain Imaging as a Surrogate Marker in Vascular Cognitive Impairment

ETSURO MORI

ABSTRACT. Functional brain imaging represents cerebrovascular status, neuronal status, and neuronetwork status, and plays an increasingly important role in the evaluation of vascular cognitive impairment or vascular dementia. In this article, the roles of functional brain imaging are discussed in evaluation of subcortical lesions disrupting cortico-subcortical circuits and in the study of white-matter changes in dementia. Also mentioned is an ongoing clinical trial of extracranial-intracranial artery bypass surgery for hemispheric hemodynamic misery perfusion where single-photon emission tomography is used as a surrogate measure.

KEYWORDS: Functional brain imaging; positron emission tomography; single-photon emission tomography; vascular dementia; cognitive impairment

Functional brain imaging represents cerebrovascular status, neuronal status, and neuronetwork status, and thus aims to map brain areas associated with cognitive impairment in patients with dementia or to define the neurochemical correlates of the illness and its treatment (Mori et al., 1999). It plays an increasingly important role in the evaluation of vascular cognitive impairment (VCI) or vascular dementia (VaD). Regional reductions in resting-state brain glucose metabolism and blood flow detected by positron emission tomography (PET) have elucidated basic pathophysiological mechanisms that produce the cognitive decline.

Single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging has provided the practicing clinician with a method of studying brain function and clued in the clinical diagnosis and management of individual patients. In this article, the roles of functional brain imaging are discussed in evaluation of subcortical lesions disrupting cortico-subcortical circuits and in study of white-matter changes in dementia. Also mentioned is an ongoing clinical trial of extracranial-intracranial artery bypass surgery for hemispheric hemodynamic misery perfusion wherein single-photon emission tomography is used as a surrogate measure.

From Department of Clinical Neurosciences, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Himeji, Japan (E. Mori, MD, PhD).

Offprints. Requests for offprints should be directed to Etsuro Mori, MD, Clinical Neurosciences, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, 520 Saisho-ko, Himeji 670-0981, Japan. email: mori@hiabcd.go.jp

SUBCORTICAL LESIONS DISRUPTING CORTICO- SUBCORTICAL CIRCUITS

In subcortical lesions, disrupting cortico-subcortical circuits may visualize the transneural cortical deactivation so that the possible impact of lesions on cortical function can be recognized. Subcortical small infarcts are mostly of lacunar type (Mori, 1998). Symptom onset may be associated with stroke episodes in some patients and may be obscure in others. These lesions disrupt cortico-subcortical circuits, resulting in cognitive dysfunction. Small infarcts involving the thalamus, striatum, globus pallidus, which are central components of the cortico-subcortical circuits (Cummings, 1992), and those disrupting the neural pathway connecting these structures, including the internal medullary lamina and inferior thalamic peduncle, are classified into strategic lesions (Tatemichi, 1992). Disruption of the frontal-subcortical circuits leads to cognitive impairment with striking frontal lobe features (Cummings, 1992), and disruption of the memory-related circuits leads to amnesia (Mori et al., 1986; Chabriat, 1992).

The issue in evaluation of each patient is whether the small lesions are really affecting the critical structures. Avoiding confounding interference from concurrent association, a simplistic approach to the prototypical forms would be helpful to understand the pathophysiology of VCI. In patients with strategic lesions disrupting the cortico-subcortical circuits, hypometabolism or hypoperfusion may be demonstrated in the relevant cortical area on functional brain imaging, whereas lesions sparing the critical sites and not leading to cognitive impairment may not be associated with such pattern

of cortical involvement. The role of functional brain imaging would be to prove functional deactivation of remote cortices. In particular, frontal involvement may be a functional brain imaging sign of subcortical strategic lesions leading to cognitive and behavioral impairment. On the contrary, in patients with lesions not leading to cognitive impairment, such a cortical involvement is not found on functional brain imaging.

Striatal and pallidal lesions lead to behavioral and cognitive changes, including abulia, apathy, and depression in some patients (Mori et al., 1999; Laplane et al., 1989; Bhatia & Marsden, 1994; Mendez et al., 1990; Mori et al., 1996) and disinhibition, hyperactivity, and inattention in others. The changes are often accompanied by abnormalities in executive functions. Episodic memory is generally preserved. On functional brain imaging, hypoperfusion and hypometabolism are noted in the prefrontal lobes, suggesting a disruption of the orbitofronto-striato-pallido-thalamic circuits.

In patients with paprmedian thalamic artery territory infarcts, widespread cerebral hypometabolism, accentuated in the frontotemporal lobes, is noted (Mori, 2001). The behavioral changes and amnesia were attributed to damages in the nonspecific thalamic nuclei and disruption of the fronto-striato-pallido-thalamic circuits and basolateral limbic circuit. In the polar thalamic artery territory infarcts, a verbal memory loss, a verbal semantic memory loss, and frontal lobe dysfunction, including impairment of executive function, abulia, and either indifference or depression, are characteristic (Mori et al., 1999; Mori & Hashimoto, 2001; Ghika-Scmid & Bogousslavsky, 2000).

The lesions affect the mamillothalamic tract and the internal medullary lamina. Functional brain imaging shows hypoperfusion and hypometabolism in the anterior temporal lobe, including the amygdala, the medial prefrontal cortices, and the anterior cingulate gyrus, indicating that the mamillothalamic tract, which is a part of the medial limbic circuit, and the ventral portion of the internal medullary lamina, which contains the basolateral limbic circuit, are the most likely candidates for the verbal memory loss. Infarcts involving the inferior genu of the internal capsule (Tatemichi, 1992) produce the similar symptom and functional brain imaging findings, which are attributed to a disruption of the anterior thalamic peduncle conveying reciprocal connections between the dorsomedial thalamic nucleus and the cingulate gyrus and prefrontal and orbitofrontal cortices, and a disruption of the inferior thalamic peduncle carrying fibers connecting the thalamus with the orbitofrontal, insular, temporal cortices, and amygdala.

WHITE-MATTER LESIONS

White-matter lesions are detected in the otherwise normal brain and in various neurological diseases and strokes. There is a potential application of functional brain imaging for determining the relative contributions of degenerative and vascular pathology to the clinical picture in demented patients with mixed disease. In white-matter changes in dementia, functional brain imaging may elucidate latent cerebral ischemia as a cause of white-matter changes and may also demonstrate the impact of white-matter changes on brain function (Mori et al., 1999).

A number of PET studies demonstrated that blood flow is decreased in individuals with white-matter changes, suggesting that white-matter lesions are caused by chronic cerebral ischemia (Meguro et al., 1990; DeCarli et al., 1995; Sabri et al., 1999). Compensated ischemia without oxygen metabolism changes does cause white-matter changes but would not lead to cognitive impairment. In contrast, uncompensated cerebral ischemia with decreased oxygen metabolism, even though uncoupled with the degree of ischemia, would produce severe white-matter changes and a brain dysfunction. Severe ischemia with disturbed energy metabolism or other factors including degenerative cell loss may be directly involved.

Both cerebrovascular disease and Alzheimer's disease (AD) are common in the elderly. White-matter changes may occur in patients with AD (Hirono et al., 2000a, 2000b). White-matter changes in patients with dementia are causing a big diagnostic dilemma. Patients with dementia and white-matter changes may have either AD with cerebrovascular changes or a form of VaD, or a combination of these two etiologies. In our recent studies, irregular periventricular or confluent deep white-matter changes in patients with dementia were significantly associated with hypertension and lacunar infarcts, indicating that white-matter changes are of an ischemic origin (Hirono et al., 2000a; Hirono et al., 2000b). However, the analyses of the apolipoprotein E epsilon4 genotype, brain atrophy, and clinical features revealed that white-matter changes, being superimposed phenomena of vascular origin on AD pathology, contributed to the frontal-related neurological and neuropsychiatric fea-

tures but not to global cognitive impairment (Hirono et al., 2000a; Hirono et al., 2000b). It would be also a big challenge for functional brain imaging to distinguish the impact of each pathology on cognitive impairment. In our previous PET study, in which 16 probable AD patients with no or minimal evidence of white-matter hyperintensity on T2-weighted MR images were compared with 16 age/sex-matched dementia patients who had moderate to severe white-matter changes but no infarct (Yamaji et al., 1997), we found decreased cerebral blood flow and increased oxygen extraction fraction in patients with white-matter changes uniformly over the hemisphere. Oxygen metabolism was comparable between the two groups. The findings suggest that white-matter changes in patients with dementia are also a consequence of latent ischemia, a state of misery perfusion, not only in the deep structures but also in the whole cerebral cortex. Preservation of oxygen metabolism suggests the absence of clinical correlates, and thus the contribution of white-matter changes to the dementia seems negligible.

JAPANESE EC-IC BYPASS TRIAL (JET) STUDY

A large international trial failed to confirm the hypothesis that extracranial-intracranial anastomosis is effective in preventing cerebral ischemia in patients with atherosclerotic arterial disease in the carotid and middle cerebral arteries (The EC/IC Bypass Study Group, 1986). After the results of the trial were published, a number of criticisms have appeared (Ausman & Diaz, 1986; Awad &

Spetzler, 1986). Japanese EC-IC Bypass Trial (JET) is an ongoing multicenter randomized clinical trial of extracranial-intracranial arterial Bypass to determine whether bypass surgery would benefit patients with hemodynamic ischemia in the middle cerebral artery territory followed by symptomatic internal carotid/middle cerebral artery occlusive disease (Mori, 2000). Inclusion criteria include patients with recent (within 3 months) minor strokes or transient ischemic attacks who had atherosclerotic narrowing or occlusion of the ipsilateral internal carotid or middle cerebral artery and misery perfusion. Misery perfusion was defined as SPECT evidence of decreased regional cerebral blood flow ($\leq 80\%$ less from normative value) and loss of vasoreactivity on acetazolamide challenge test ($\leq 10\%$ increase from baseline SPECT) in the ipsilateral middle cerebral artery territory. Patients were randomly assigned to the best medical care, or to the same regimen with the addition of bypass surgery. The patients were followed for 2 years; the primary endpoints are major disability or death of strokes and any causes, and cognitive decline over 2 years. One hundred patients in each treatment group were estimated to detect 15% risk reduction. Regional cerebral blood flow measurement, as a surrogate marker of hemodynamic status, is repeated at 6 months, 1 year, and 2 years after the randomization.

The enrollment closed at the end of December, 2001, and the study will be completed by the end of 2003. The results of the planned interim analyses seemed to favor the surgery arm in terms of the primary end points. Preliminary analyses of blood flow status demonstrated that hypoperfusion and

loss of vasoreactivity were improved more in the surgery arm than in the medical treatment arm.

CONCLUSIONS

Functional brain imaging is apparently helpful for diagnosis—for example, in estimation of underlying mechanism of stroke and detection of regions at risk and misery perfusion. In clinical trials, functional brain imaging is possibly utilizable as not only a diagnostic tool for patient selection but as a surrogate outcome measure. Regional cerebral blood flow measurement detects changes of regional cerebral blood flow caused by changes of cerebrovascular status. Contrast of regional cerebral blood flow with metabolism may distinguish changes between cerebrovascular status and neuronal status. In evaluation of subcortical vascular cognitive impairment, the capability to visualize remote functional deprivation of cortices in small subcortical lesions disrupting cortico-subcortical circuits is particularly useful. The prefrontal, anterior temporal, or limbic involvement represents changes in the neuronetwork status. Drugs affecting the neuronetwork would reverse the function in these regions, which might be detected on functional brain imaging.

REFERENCES

- Ausman, J. I., & Diaz, F. G. (1986). Critique of the extracranial-intracranial bypass study. *Surgical Neurology*, *26*, 218-221.
- Awad, I. A., & Spetzler, R. F. (1986). Extracranial-intracranial bypass surgery: A critical analysis in light of the International Cooperative Study. *Neurosurgery*, *19*, 655-664.
- Bhatia, K., & Marsden, C. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, *117*, 859-876.
- Chabriat, H., Pappata, S., Levasseur, M., Fiorelli, M., Tran Dinh, S., et al. (1992). Cortical metabolism in posterolateral thalamic stroke: PET study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *86*, 285-290.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, *50*, 873-880.
- DeCarli, C., Murphy, D. G., Tranh, M., et al. (1995). The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*, *45*, 2077-2084.
- Ghika-Schmid, F., & Bogousslavsky, J. (2000). The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: A prospective study of 12 cases. *Annals of Neurology*, *48*, 13.
- Hirono, N., Kitagaki, H., Kazui, H., Hashimoto, M., & Mori, E. (2000a). Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: A quantitative study. *Stroke*, *31*, 2182-2188.
- Hirono, N., Yasuda, M., Tanimukai, S., Kitagaki, H., & Mori, E. (2000b). Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke*, *31*, 1263-1268.
- Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., et al. (1989). Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions: A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain*, *112*, 699-725.
- Meguro, K., Hatazawa, J., Yamaguchi, T., et al. (1990). Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, *28*, 378-383.

- Mendez, M., Adams, N., & Lewandowski, K. (1990). Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*, *39*, 349-354.
- Mori, E. (1998). Acute behavioral derangement: Impairments of awareness, attention, emotion, and motivation. In M. Ginsberg & J. Bogousslavsky (Eds.), *Cerebrovascular disease: Pathophysiology, diagnosis, and management* (Vol. 2, pp. 1145-1148). Cambridge, England: Blackwell.
- Mori, E. (2000). Randomized controlled trial: A study design for the best evidence demonstrating that a surgical management is better than a medical management. *Japanese Journal of Neurosurgery* (Tokyo), *9*, 409-415.
- Mori, E., & Hashimoto, M. (2001). Diencephalic lesions and memory impairment. *Advances in Neurological Science*, *45*, 198-208.
- Mori, E., Ishii, K., Hashimoto, M., Imamura, T., Hirono, N., et al. (1999). Role of functional brain imaging in the evaluation of vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13*(Suppl. 3), S91-101.
- Mori, E., Yamadori, A., & Mitani, Y. (1986). Left thalamic infarction and disturbance of verbal memory: A clinicoanatomical study with a new method of computed tomographic stereotaxic lesion localization. *Annals of Neurology*, *20*, 671-676.
- Mori, E., Yamashita, H., Takauchi, S., & Kondo, K. (1996). Isolated athymhormia following hypoxic bilateral pallidal lesions. *Behavioural Neurology*, *9*, 17-23.
- Sabri, O., Ringelstein, E. B., Hellwig, D., et al. (1999). Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke*, *30*, 556-566.
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Prohovnik, I., et al. (1992). Confusion and memory loss from capsular genu infarction: A thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology*, *42*, 1966-1979.
- The EC/IC Bypass Study Group Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. (1985). Results of an international randomized trial. *New England Journal of Medicine*, *313*, 1191-1200.
- Yamaji, S., Ishii, K., Sasaki, M., et al. (1997). Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism related to magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, *38*, 1471-1474.



医療統計

161

rt-PA 静注による
血栓溶解療法の
臨床試験

米田行宏, 森 悦朗*

YONEDA Yukihiro & MORI Etsuro

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科

*兵庫県立姫路循環器病センター高齢者脳機能治療室

著者プロフィール

(よねだ・ゆきひろ)

1963年、兵庫県生まれ。

【略歴】1988年、岐阜大学医学部卒業。1994年、神戸大学医学部大学院卒業。1994年より現職。1996年、英国シェフィールド大学医学部臨床神経内科学(1年間)。

【専門】臨床神経内科学(とくに脳卒中の診断・治療)。



はじめに

8回連載のこのシリーズも今回で6回目を迎えた。さて、今回は、前回と同様に実際の臨床試験を取り上げて、その試験デザインや解析方法を解説し、批判的吟味を交えながら論じてみたい。今回は、脳卒中診療に従事する医療関係者であれば誰もが知っているであろう、急性期脳梗塞に対する組織プラスミノゲン・アクチベーター(recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA)による血栓溶解療法の大規模臨床試験である、(1)米国のNINDS試験(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)¹⁾、(2)欧州のECASS試験(European Cooperative Acute Stroke Study)²⁾と(3)ECASS-II試験(Second European-Australasian Acute Stroke Study)³⁾、を取り上げる。

医学文献検索エンジンの“Medline”で検索してみると、虚血性脳卒中治療薬のランダム化臨床試験はこれまでに178個もあったという⁴⁾。しかし、このうち試験薬剤の有用性を証明できたのは6つの臨床試験のみである；小規模な低分子ヘパリン臨床試験、2つの大規模なアスピリン臨床試験、発症3時間以内を対象にしたrt-PA静注のNINDS臨床試験、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞による脳梗塞に対するプロウロキナーゼ静注による血栓溶解療法のPROACT-II試験(Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism-II)、抗血栓薬アングロロッドの臨床試験、である。しかし、主たるアウトカム(primary outcome)では統計学的に有意な有用性が証明できなかったが、層別解析または二次アウトカム(secondary outcome)において有用性が示された臨床試験もある。つまり、試験の厳密な総合評価としては“無効”であるが、全体的評価としては有効とも無効とも判断できない、いわゆる“灰色”な結果を示した試験もあり、ECASS試験がその代表的なものである。このことからわかるように血栓溶解療法の臨床試験は、虚血性脳卒中治療のエビデンスにおいてきわめて重要な位置にあるばかりではなく、逆に虚血性脳卒中治療の臨床試験の技術に大きな知見をもたらしたブレイクスルーでもある。

ところで、昨年创刊された【Lancet】誌の神経科学部門の専門誌【Lancet Neurology】誌の2003年1月号に、“急性期脳梗塞治療の臨床試験デザイン⁴⁾”というタイトルの、タイムリーな総説が掲載された。著者の

表① 急性期脳卒中治療薬の臨床試験デザインの指針
(Lees KR et al, 2003¹⁾ より)

1. 仮説と目的	仮説となる臨床試験および実験デザインに基づいた仮説と目的があるか?
2. ランダム化試験であるか?	
3. 患者選択	(1) 神経症状の重症度は決められているか? (2) 発症から治療開始までの時間は決められているか? (3) 画像所見による選択基準はあるか?
4. 患者観察期間	
5. アウトカム設定	主たるアウトカムに適切な評価尺度が?信頼性があるか?シフト尺度か?
6. アウトカム評価	アウトカムがどのように評価されているか?
7. データ解析	(1) Intention to treat (ITT) 分析か? (2) 層別解析はあるか? (3) プロトコル対象 (On-treatment) の解析は適切か?

一人は今回取り上げる ECASS 試験の principal investigator である Werner Hacke 博士であり、2つの ECASS 試験を通じて得られた脳卒中の臨床試験に関する知見が多く盛り込まれている。そこでは今後の急性期脳梗塞に対するランダム化臨床試験の試験デザイン、対象患者の選択基準、患者観察期間、アウトカム評価法、結果の解析法についての推奨指針をあげている (表①)。これは既に本シリーズの 1~4 回に取り上げてきた臨床試験の質に関する一般論を、急性期脳卒中治療に特化したものに他ならないが、rt-PA 臨床試験を検討するうえで大変参考になるので、今回はこの指針に沿って解説してみたい。



1. 3つのrt-PA臨床試験

まず、読者の方はよく御存知かもしれないが、3つの臨床試験の概略を述べておくことにする (表②)。

● 1. NINDS 試験

rt-PA 静注法による血栓溶解療法の有用性を証明でき

た唯一の大規模ランダム化臨床試験である。この試験は 1991~94 年にかけて米国の脳卒中専門施設においておこなわれ、その結果は 1995 年に [N Engl J Med] 誌に報告された¹⁾。この試験は、発症 3 時間以内の 624 名の脳梗塞の患者を対象とした 2 重盲検プラセボ対照試験である。選択基準は、脳 CT で脳出血が否定された発症 3 時間以内のすべての臨床病型の脳梗塞であり、難治性高血圧、軽微な神経症状、脳出血や頭部外傷の既往などが除外基準としてあげられていた。対象患者は無作為に rt-PA のアルテプラゼ (alteplase) 0.9mg/kg またはプラセボに割り付けられ、試験薬剤は 1 時間 (10% ボールス) かけて静脈内投与された。

この試験は、part 1 と part 2 の 2 部に分かれていた。Part 1 の主たるアウトカムは rt-PA 治療後の短期予後として治療 24 時間後の神経症状の改善度をプラセボ群と比較した。具体的には、NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) での 4 点以上の改善を転帰良好と評価した。Part 1 には 291 名の患者が対象になったが、主たるアウトカムでは rt-PA 群とプラセボ群のあいだには統計学的な有意差はなかった。Part 2 では 333 名の患

表② rt-PA 静注法による血栓溶解療法の大規模ランダム化臨床試験

	NINDS ¹⁾ Part-1 & Part-2	ECASS ²⁾	ECASS-III ³⁾
デザイン	2重盲検	2重盲検	2重盲検
試験薬・プラセボ	1 : 1	1 : 1	1 : 1
ランダム化因子	施設、投与開始時間	なし	施設、投与開始時間
試験期間	1991-94年	1992-94年	1995-98年
患者数設定基準 予症例数 危険率 (α) 検出率 (power)	600 5% 95%	600 5% 80%	700 5% 80%
最終登録症例数	612	624	800
選択基準 脳梗塞病型 重症度 CT画像 発症-治療	すべて 軽症は除く 出血を除く ≤3時間	大脳半球梗塞 軽症・重症は除く 早期虚血病変を除く ≤6時間	大脳半球梗塞 軽症・重症は除く 早期虚血病変を除く ≤6時間
試験薬剤 薬品 投与量 (mg/kg)	アルテプララーゼ 0.9	アルテプララーゼ 1.1	アルテプララーゼ 0.9
患者観察時期	3ヵ月 (Part 1 : 24時間後)	3ヵ月	3ヵ月
主たるアウトカム 項目 評価方法	mRS, BI, NIHSS, GOS 全体解析 (4項目) mRS = 0-1 BI ≥ 95 NIHSS ≤ 1 GOS = 1	mRS, BI mRSの分布 BIの分布	mRS mRS = 0-1
総合解析法 解析法	ITT 総合解析 (Wald法) 個別尺度 (Mantel-Haenszel法)	ITT 個別尺度 (Wilcoxon法)	ITT 個別尺度 (Fisher法)
総合結果	有効	無効*	無効**

ITT : Intention to treat 解析

* : プロトコル違反例 (17%) を除いた二次解析では有用性が認められた。

** : 二次解析の自立群 (mRS = 0-2) の頻度では rt-PA 群に有用性が認められた。

者が対象になり、主たるアウトカムは rt-PA 治療後の長期予後として 3ヵ月後の神経症状および機能予後を 4つの評価尺度であった。3ヵ月時点での転帰良好は、(1)

NIHSS で 1 点以下、(2) Barthel Index (BI) で 95 点以上、(3) modified Rankin Scale (mRS) で 0 (後遺症なし) または 1 (完全自立)、(4) Glasgow outcome scale

(GOS) で1 (Good recovery), とされた。さらに4つのスケールの総合評価もおこなわれた^{1) 5)}。Part 1とpart 2を合わせて、rt-PA群で症候性頭蓋内血腫の頻度は有意に増加 (t-PA群6.4% vs. プラセボ群0.6%) したものの、rt-PA群で3ヵ月後のmRS, NIHSS, BI, GOSの4つの神経機能予後尺度がすべて有意に良好であり、その総合評価 (Wald法) においてもrt-PA群が有意に良好だった。死亡率には差がなかった。

この試験結果にもとづいて、1996年6月米国食品医薬局は、発症3時間以内の脳梗塞に対するrt-PA静注法による血栓溶解療法を承認した⁶⁾。現在では、この治療法は米国では広く普及しており、さらに1999年にはカナダでも承認され、2000年以降にはドイツなどの欧州諸国でも脳卒中専門施設にかぎって暫定承認されている。

● 2. ECASS 試験

欧州でも、NINDS試験と同時期の1992～94年にかけてrt-PA静注による血栓溶解療法の大規模臨床試験がおこなわれ、その結果は1995年に『JAMA』誌に報告された²⁾。NINDS試験との試験デザインの違いは、ECASS試験では、(1) 発症～治療開始時間を6時間以内、(2) 大脳半球梗塞に限定、(3) 試験薬剤アルテプラゼの投与量がやや多い1.1 mg/kg、(4) 脳CTで早期広汎虚血病変を認める場合を除外、である。主たるアウトカムは、3ヵ月後のBIとmRS (中央値) であった。

欧州14ヵ国で620名の患者が参加した。Intention-to-treat (ITT) 分析では、rt-PA群とプラセボ群のあいだに主たるアウトカムに順位と検定で統計学的有意差はなかった。109例 (17%) が試験デザインに違反しており、その半数以上が早期広汎虚血病変の見逃しだった。違反症例を除いたProtocol compatible (PC) 解析では、mRS ($P=0.035$) においてrt-PA群が良好だった。また、二次アウトカムのmRSとBIの統合解析において、ITT分析 ($P=0.003$) およびPC分析 ($P<0.001$) の両方でrt-PA群が有意に良好だった。死亡率では2群間に差はなかったが、症候性頭蓋内出血の頻度ではrt-PA群が有意 ($P<0.001$) に多かった。

主たるアウトカムにおいて有意差が認められなかったことから、ECASS試験の総合評価は“無効”とされたが、二次アウトカムおよび層別解析において有用性が認められたため、ECASS-II試験へと引き継がれることになった。

● 3. ECASS-II 試験

ECASS試験につづいて、1996～98年にかけてECASS-II試験がおこなわれ、その結果は1998年の『Lancet』誌に報告された³⁾。ECASS-II試験では、ECASS試験と同様にタイムウインドウは発症6時間以内に設定されたが、アルテプラゼの投与量はNINDS試験と同じ0.9 mg/kgに減量された。また、ECASS試験において脳CTでの早期広汎虚血病変のプロトコル違反が多かったことから、あらかじめCT判読講習がおこなわれた。主たるアウトカムは、3ヵ月後のmRSで0 (後遺症なし) または1 (完全自立) の頻度であった。

この試験には800例が参加した。その結果、主たるアウトカムの転帰良好 (mRS=0-1) の頻度では、rt-PA群とプラセボ群のあいだに有意な差 ($P=0.277$; Fisher直接確率法) は認められなかった。しかし、二次アウトカムであった自立 (mRS=0-2) の頻度は、rt-PA群のほうで有意 ($P=0.024$) に多かった。死亡率には両群間で有意差はなかった。症候性頭蓋内出血の頻度は、rt-PA群 (8.8%) がプラセボ群 (3.4%) よりも多かったが、統計学的な有意差はなかった。

ECASS-II試験も、主たるアウトカムにおいて有意の差が得られなかったことから、総合評価としては“無効”とされたが、二次アウトカムでrt-PA群に有意差が認められ、有用性を期待できると解釈された。欧州では、米国NINDS試験¹⁾ やECASS-II試験³⁾ の結果を合わせて、2000年以降にはドイツ、スペイン、イタリアなどの欧州各国において発症3時間以内の急性期脳梗塞にかぎってrt-PA静注による血栓溶解療法が脳卒中専門施設に限定して暫定承認された。



II. 3つの臨床試験の吟味

● 1. 仮説と目的

3つの臨床試験の目的は共通で、発症数時間以内の急性期虚血性脳卒中に対するrt-PA静注による血栓溶解療法の有用性と安全性を検討することだった。これらの試験の以前にも、小規模なrt-PA静注のランダム化臨床試験がおこなわれており、臨床基礎データもかなり揃っていた。しかし、3つの試験のなかではNINDS試験が最も基礎データに忠実に試験デザインが設定されている。それは、NINDS試験チームはパイロット試験として用

量依存試験と小規模なプラセボ対照試験の結果にもとづいて、rt-PAの投与量や3時間というタイムウインドウを設定したのである。

一方、ECASS試験とECASS-II試験では、タイムウインドウは6時間以内とされたが、これは動脈内投与試験の結果を加味したデータにもとづいて設定されている。動脈内投与ではより選択的に血栓溶解薬が脳内動脈の血栓に到達しやすいので、静注法よりもタイムウインドウが長いこともありうる。ECASS-II試験では、ECASS試験とNINDS試験の結果を考慮して、rt-PAの投与量を変更したり、プロトコル違反症例を少なくするためにCT判読講習をおこなうなどの改良もおこなわれた。

● 2. 試験デザイン

3つの臨床試験は、rt-PA群とプラセボ群を1:1の比率でランダム化した試験デザインである。もう少し踏み込めば、NINDS試験ではランダム化に際して試験施設と治療開始時間(90分以内 vs. 90-180分)の2つの因子を考慮してランダム化している。一方、ECASS試験ではプラセボ群とrt-PA群の2群間のランダム化のみだった。試験薬剤以外の治療手技や患者ケアなどにおいて参加施設間でばらつきがあるのは当然であり、これは試験結果に影響を及ぼすバイアスであり、実行バイアス(performance bias)とよばれる。したがって、参加施設間をランダム化の因子とすることは、この実行バイアスをできるだけ少なくする方法として臨床試験ではよく用いられている方法である。施設間差に関して、欧州の多くの国が参加したECASS試験は米国内でおこなわれたNINDS試験よりも大きいかも知れない。ECASS-II試験では、試験施設と治療開始時間(3時間以内 vs. 3-6時間)の2つの因子を考慮してランダム化がおこなわれたのは当然であろう。

● 3. 患者選択基準

患者選択基準として重要な因子として、(1)神経所見の重症度、(2)発症～治療開始までの時間、(3)治療開始前のCT所見の基準、があげられる⁴⁾。NINDS試験は、パイロット試験の結果から、対象を発症3時間以内、アルテプラゼの投与量を0.9 mg/kg程度が出血性合併症との関連から最も適切であるとした。神経症状の重症度については、NINDS試験では軽微な神経症状のみの患者や急速に神経症状が改善している症例は除外している。

一方、ECASS試験では、発症6時間以内の大脳半球梗塞、つまり内頸動脈系の脳梗塞に限定していた。椎骨脳底動脈系の脳幹梗塞などでは臨床診断に誤りが生じる可能性が高くなることから除外している。中等度の重症度の患者を対象にしており、意識障害や共同偏視を認めるような重症例は除外された。さらにCTでの除外基準として、中大脳動脈領域の1/3以上を占める早期虚血病変や脳浮腫が含まれていた。ところが、試験終了後の解析では全体の10%近くの症例が画像判定委員会により選択基準違反とされた。これは、解析方法として用いられたITT解析とPC解析の結果の解離を生んだ。この経験をもとに、ECASS-II試験では事前にCT判読講習を施行して、早期虚血病変に関する診断能の向上がはかられ、その結果プロトコル違反例が少なくなり、試験の質が向上した。

● 4. 観察期間

NINDS試験の当初はpart 1の24時間後のNIHSSによる神経症状の評価が主たるアウトカムで3ヵ月後の症候の評価が二次アウトカムであったが、part 2として主たるアウトカムと二次アウトカムを入れ替えられた。その最大の理由は24時間後に効果が認められたとしても、その後に効果が認められなくなるようであれば、治療自体の意義がなくなってしまうからである。24時間後の評価では差がつきにくかったという技術的な理由もあったようである。観察期間が長いと脱落例が増える。NINDS試験、ECASS試験、ECASS-II試験のすべてが3ヵ月間を観察期間とし、その後の急性期治療の臨床試験における観察期間は3ヵ月間としているのが一般的となっている。脱落例が多いと、ITT分析をおこなう場合には治療介入群に不利にはたらくとされている。たとえば、ECASS試験では2.3% (14例)が脱落したが、rt-PA群に割り付けられた患者には最も重篤な点、プラセボ群に割り付けられた患者には最も軽い点をつけてITT分析されている。このことが結果に影響していることは否めない。NINDS試験では、わずか0.8% (5例)、ECASS-II試験では0.9% (7例)が脱落したにすぎなかった。3ヵ月間という観察期間は、治療の現実的な意義からも脱落を管理するうえでも妥当なもののように思われる。

● 5. アウトカム設定と評価

主たるアウトカムの設定は、その試験全体の結果に大きな影響を与えるので重要な項目である。主たるアウト

カムが、その試験デザインの評価において不適切な項目に設定されていれば、その試験で陽性結果が示されたとしても、その結果の意義が評価されないこともある。

NINDS試験では、GOS, NIHSS, mRS, BIの4つの評価尺度を主たるアウトカムの評価項目としていた。この4つのアウトカム項目の個別解析に加えて、総合評価(global static)をWald法により解析している^{1) 5)}。その結果、総合評価では、rt-PA治療による3ヵ月後の予後は、オッズ比1.7 (95%信頼区間1.2-1.6; $P=0.008$)で有意に良好であり、絶対有効率12%, 相対有効率32%だった。また、4つの評価項目もMantel-Haenszel法を用いた個別解析において、rt-PA群がすべての項目で有意に良好だった。多くのアウトカムを設定することは統計の反復の点からは問題がある。ECASS試験では当初2つの主たるアウトカムを設定したため有意水準を0.025と設定してあった(結果的に2つのアウトカム評価は高度に相関しているということで有意水準は0.039に設定し直された)。【Lancet Neurology】誌の総説⁴⁾では、NINDS試験のように、主たるアウトカムの評価として、いくつかの項目を設定して、さらに総合評価をおこなうことを推奨している。

ECASS試験では、主たるアウトカムとしてmRSとBIの2つを設定したことは妥当であるが、治療群とプラセボ群の2群を順位和検定で比較している。しかし、mRSは機能予後(死亡を含む)を7段階に評価するスケールであり、このスケールの中央値(あるいは平均値)を2群間で比較することは、あまり妥当とはいえない。NINDS試験のように、mRSを転帰良好群(mRS=0-1)と不良群(mRS=2-6)に分けて、その頻度を2群間で比較する解析法がより妥当である。後にECASS試験の結果をNINDS試験と同じアウトカムを用いて再分析がなされ、mRSとNIHSS、および総合評価(global static)で有意にrt-PA群がよかったという結果が得られたという報告がある⁷⁾。しかし、転帰良好と不良の2分化して分析することにもいくつかの欠点がある。まず2分化することで情報量が減り、そのことが統計上のパワーを減弱させる。また、ECASS-II試験において、主たるアウトカムのmRS=0-1の頻度では有意な差は得られなかったが、二次アウトカムのmRS=0-2の頻度では有意にrt-PA群がよかったというように、評価のカットオフ点を変えるだけで結果が異なってしまう。ECASS-II試験の結果も後に、転帰良好と不良の2分化して分析することによる

不利がないbootstrap法を用いて再分析され、2群間のmRS=0-1の頻度の差は有意であったと報告されている⁸⁾。

● 6. サンプル・サイズ

NINDS試験は、絶対有効率20%, 検出率(α)5%, 検出力(power)95%でサンプルサイズを計算しており、part1で280例(各群140例)、part2で320例(各群140例)の計600例に設定された⁹⁾。ECASS試験では、rt-PA群でBIが15点高い、mRSで1段階良好であることを、検出率(α)5%, 検出力(power)80%, プロトコル違反率20%の予測により計算され、サンプルサイズは600例(各群300例)に設定された。ECASS-II試験では、絶対有効率10%, 検出率(α)5%, 検出力(power)80%計算し、サンプルサイズは700例(各群350例)に設定された。

3つの試験ともに、大規模ランダム化試験における検出率(α)と検出力(power)の設定は妥当であろう。NINDS試験のみが検出率95%に設定されており、より保守的な試験サイズに設定されていた。

● 7. 解析方法

3つの試験ともに、すでに述べられているように解析法は、Intention to treat (ITT) 分析がおこなわれている。このITT分析は、これまでの「EBMと医療統計」のシリーズで述べてきたように、「レベル」のエビデンスとして評価されるための大規模ランダム化臨床試験では、当然用いられる解析法である。また、各試験ともに、二次解析や層別解析もおこなっており、この点も臨床試験の推奨指針⁴⁾に沿っている。各試験で、その解析項目は異なっているが、それぞれ妥当であろう。

ECASS試験では、選択基準違反が全体の17%にも上っており、この違反例を除いた二次解析では、主たるアウトカムのmRSにおいてrt-PA群が順位和検定で有意($P=0.035$)に良好だった。さらに、二次アウトカムに設定されていたmRSとBIを統合した解析では、全例およびプロトコル対象例の両方の解析において、rt-PA群が有意に良好だった。

ECASS-II試験では、主たるアウトカムではrt-PA群の有用性は認められなかったが、二次解析では、自立(mRS=0-2)の頻度においてrt-PA群(54%)がプラセボ群(46%)よりも絶対差8.3%で有意($P=0.024$)に良好だった。

表③ rt-PA静注による血栓溶解療法のメタ解析 (Lees KR *et al.*, 2003⁴⁾ より)

発症～治療開始 (分)	患者数	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
0-90	311	2.83 (1.77-1.43)	<0.01
91-180	618	1.53 (1.11-2.11)	<0.05
181-270	801	1.40 (1.06-1.85)	<0.05
271-360	1046	1.16 (0.91-1.49)	>0.05

NINDS試験, ECASS試験, ECASS-II試験, ATLANTIS試験の2,776例が対象。
発症3ヵ月後の転帰良好 (mRS=0-1, 後遺症なし～完全自立) の頻度を解析。

● 8. メタ解析 (Meta-analysis)

試験デザインが共通しているいくつかのランダム化臨床試験を総合解析するメタ解析法 (Meta-analysis) の結果は、最も信頼できるエビデンスと評価される。またメタ解析法は、単独の臨床試験では検出できなかったものをより鋭敏に検出することができる。NINDS試験の結果は“positive”だったが、ECASS試験とECASS-II試験は基本的には“negative”な結果だった。さらに、北米で1996～98年におこなわれたATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke) 試験¹⁰⁾ は、発症3-5時間の脳梗塞を対象にして、NINDS試験とほぼ同じデザインでおこなわれたが、この試験も“negative”だった。4つの臨床試験の発症6時間以内の脳梗塞2,776例を対象にしたメタ解析がおこなわれ (表③), rt-PA静注は発症4.5時間後までは有用であるという結果が示されている⁴⁾。この結果は、発症3時間以内の脳梗塞に対するrt-PA静注の有用性をより確実に示すと同時に、それ以降の脳梗塞に対する有用性をも示唆し、将来の新たな臨床試験に向けての理論的根拠を与えている。

おわりに

今回取り上げた3つのt-PA臨床試験は、試験デザインも共通している部分が多く、エビデンスとしては明らかに最も高い“レベルI”に位置づけられるものである。しかし、臨床試験の結果ばかりでなく、今回のように試験デザインの詳細を検討すれば、各試験の違いも明らかになったであろう。あえていえば、NINDS試験が最も

洗練された試験であるといえよう。実際の臨床においても、臨床試験と同様の有効性が得られることがphase IV研究や市販後のコホート研究で示されていて、プロトコル違反例に出血性合併症が多いことも報告されている。このことはNINDS試験の妥当性を示しているに他ならない。今回取り上げた3つの試験は、試験デザインの具体的な内容に立ち入って論文を吟味するのにいい教材であるし、急性期脳卒中の臨床試験を計画する際には大いに参考になる。

● 文 献 ●

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995
- 2) Hacke W *et al*: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274: 1017-1025, 1995
- 3) Hacke W *et al*: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352: 1245-1251, 1998
- 4) Lees KR *et al*: Design of future acute-stroke treatment trials. *Lancet Neurology* 2: 54-61, 2003
- 5) Tilly BC *et al*: Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA stroke trial. *Stroke* 27: 2136-2142, 1996
- 6) Adams HP Jr *et al*: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing

- group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27 : 1711-1718, 1996
- 7) Hacke W *et al* : Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set : post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 29 : 2073-2075, 1998
- 8) Stingle R *et al* : Bootstrap statistics of ECASS II data : just another post hoc analysis of a negative stroke trial? *Cerebrovasc Dis* 11 : 30-33, 2001
- 9) NINDS t-PA Stroke Trial Investigator : The NINDS t-PA stroke trial : progress report. In : *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III*, ed. by Yamaguchi T, Mori E, del Zoppo GJ, Minematsu K, Springer-Verlag, Tokyo, 1995, pp193-197
- 10) Clark WM *et al* : Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study : a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 282 : 2019-2026, 1999



文献の批判的吟味 —わが国における 急性期薬物治療薬—

森 悦朗

MORI Etsuro
神戸学院大学人文学部
人間行動学科

著者プロフィール

(もり・えつろう)

1951年、福井県生まれ。

【略歴】1977年、神戸大学医学部卒業。1982年、神戸大学大学院医学研究科内科学系修了。1992年、兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科。1990年、Scripps Clinic and Research Foundation, The Scripps Research Institute 研究員。1993年、兵庫県立高齢者脳機能研究センター。2002年、兵庫県立姫路循環器病センター 高齢者脳機能治療室。2003年、神戸学院大学人文学部人間行動学科教授。

【専門】臨床神経学。

【研究テーマ】脳血管障害、痴呆性疾患の診断・治療。行動神経学（高次脳機能）。



はじめに

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) は1990年前後より急性期虚血性脳血管障害の治療として注目され、欧米やわが国で臨床試験がおこなわれ、わが国では特許権の問題で開発が中断され遅れをとったが、欧米ではすでに急性期虚血性脳血管障害に対する治療として唯一の確立されたものとなっている。これらの血栓溶解療法の臨床試験が進むのと平行して臨床試験の技術やEBMも進歩してきた。とくに急性期虚血性脳血管障害を対象にした臨床試験はその過程で大きな進歩をとげ、筆者はまさにその渦中に身を置いてきた。このような連載を担当することになったのもそのせいであろう。今回は、現在わが国において、急性期虚血性脳血管障害の治療として繁用されているオザグレルナトリウム、アルガトロバン、エダラボンを取り上げ、それらの第3相臨床試験の批判的吟味をおこなうことにする。いずれもrt-PAと同じく1990年前後から臨床試験がおこなわれたものである。多くの読者はこれらの薬剤を日常用いていることだろうが、恐らくそれらの論文の全文に接したことはないだろう。臨床試験の詳細を知らずに臨床に用いているとするならEBMからは程遠い態度ではないだろうか。このことが今回これらの薬剤を取り上げる最大の理由であるが、ここでの目的はこれら薬剤の効能の議論ではなく、これらの薬剤の臨床試験のデザインや結果の分析法から論文に示された結果がどれだけ確からしいかを吟味することである。吟味には批判的態度が絶対的に必要であるが、ここでの批判は臨床研究の発展のためとご理解いただきたい。



1 オザグレルナトリウム、アルガトロバン、エダラボンの偽薬対照ランダム化比較試験

オザグレルナトリウム、アルガトロバン、エダラボンのいずれも、偽薬を対照としたランダム化比較試験が第3相臨床試験としておこなわれた。オザグレルナトリウムの試験は1989～1990年、アルガトロバンの試験は1990～1991年、エダラボンの試験は1993～1996年におこなわれた。オザグレルナトリウムとアルガトロバンの試験に関してはそれぞれ1991年¹⁾、1992年²⁾に論文が出版され、試験の詳細を知ることができる。エダラボン

表① 研究デザインのとまとめ

	オザグレルナトリウム	アルゴトロバシ	エダラボン
試験様式	偽薬対照ランダム化比較試験	偽薬対照ランダム化比較試験	偽薬対照ランダム化比較試験
対象	発症 5 日以内の運動麻痺を有する脳血栓症	発症 5 日以内の 1.5cm 以上の梗塞あるいは皮質徴候を有する脳血栓症	発症 3 日以内の虚血性脳血管障害
必要例数設定根拠	記載なし	改善率 60% (実薬群) 対 30% (対照群) と仮定して $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$	記載なし
割り付け	4 例ずつのランダムブロック	5 例ずつのランダムブロック	記載なし
アウトカム評価	意識障害 (JCS), 神経徴候, ADL, 自覚症状, 精神症候	意識障害 (JCS), 神経徴候 (握力を含む), ADL, 自覚症状, 精神症候, 臨床症候概括重症度, 概括重症度	意識障害 (JCS), 神経徴候, Rankin scale, 他
主たるエンドポイント	3, 7, 14, 28 日後の全般改善度, 概括安全度, 有用度	28 日後まで (1, 3, 7, 14, 28 日) の概括重症度の推移を総合した全般改善度, 概括安全度, 有用度	3 ヶ月後または退院時の全般改善度, 概括安全度, 有用度, Rankin scale
症例数	実薬群 140 例, 対照群 143 例	実薬群 69 例, 対照群 69 例	実薬群 125 例, 対照群 127 例
主解析	PPS 分析 (実薬群・対照群から対象外疾患例, 投与方法違反例, 選択基準違反例などでそれぞれ 8 例, 12 例を除外)	PPS 分析 (実薬群・対照群から対象外疾患例や選択基準違反例など 9 例, 10 例を除外), 従解析として ITT 分析 (正確には FAS 分析, すなわち実薬群・対照群から早期投薬中止例 1 例ずつ, 対象外疾患例 1 例, 3 例除外)	ITT 分析 (正確には FAS 分析, すなわち実薬群・対照群から対象外疾患例 1 例ずつ除外)
結果	3 日後以降, 全般改善度, 有用度は有意に実薬群がすぐれ, 概括安全度には差がなかった	PPS 分析でも FAS 分析でも全般改善度, 有用度は有意に実薬群がすぐれ, 概括安全度には差がなかった	全般改善度, 有用度は有意に実薬群がすぐれ, 概括安全度, 副作用の出現率には差がなかった

の試験に関しては, これまではインタビューフォーム³⁾のみが公式な情報源で試験の詳細については知ることができなかった。つい最近論文が出版された⁴⁾が, すでに公表されていた以上の情報は少なく, またインタビューフォームに記載されていた全般改善度や有用度にはまったく触れられていない。これらの論文にもとづいて, エダラボンについてはインタビューフォームも加えて, それぞれの試験の特徴を表①にまとめる。試験デザインは多少の違いはあるものの, 基本骨格はそれ以前のわが国での臨床試験を引き継いでいて, 同じである。したがって, 批判的吟味にあたって問題とすべきところも 3 つの試験に共

通する。そこでまず 3 つの試験に共通した問題を中心に述べ, ついで個別の試験について触れていくことにする。



II. 研究の対象は何か

いずれの研究でも対象は, 虚血性脳血管障害の型, および発症後の時間経過の規定がある。さらに意識障害や神経症候などに関する基準がある。いずれの試験でも対象は明示的で再現可能であり, また現実的なものである。対象が明確に定義できるかどうかは, 研究から得られた結論が一般化できるかにかかわっている。これらの研究