

で明示された対象の選択基準は妥当なものであるといえる。問題は実際に対象となった患者層が日常の臨床で遭遇する患者層を表象しているかどうかである。割り付け前バイアスのために患者の分布が歪められている可能性は否定できない。これは患者の研究に参加するか否かの意志決定にかかわって生じた差異、医師側の対象選択にかかわる先入観、同時に参加している他の臨床試験との干渉などで生じうる。しかし、確立された神経学的スケールが用いられていないし、CT所見や転機の状態も確立され標準化された基準ではないので、対象の重症度に関して特徴付けるのは困難である。



III 対象症例数

それぞれ283例、138例、252例が対象となった。必要例数の設定根拠はアルガトロパンの試験を除いて記載されていない。アルガトロパンの試験は最も対象症例数が少なく、第3相試験としては問題があるが、先行研究の結果から改善率を実薬群で60%、対照群で30%と仮定し、その差を $\alpha=0.05$ 、検出力=90%で検出するように必要例数の設定をおこなっている。すなわち絶対改善率 (absolute improvement ratio) あるいは絶対リスク減少率 (absolute risk reduction) を30%、つまり number needed to treat (NNT) を3.3人と仮定したというのだが、何を改善と定義したのかについての記載はないし、実はこの値は信じられないほど楽観的なのである。また残りの2つの試験でも同様な条件、すなわち対照群の改善率を30%、 $\alpha=0.05$ 、検出力=90%で検出するように設定されたとするなら、およそ実薬群の改善率を20%と見積もられたことになる。これでもかなり楽観的な値ではないだろうか。ちなみにNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) のrt-PA試験で示された絶対改善率でさえ15%である。その後の血栓溶解療法の臨床試験でもその前後の予測値が用いられている。



IV どのようにランダム化割り付けがおこなわれたか、2群は相同か

いずれも偽薬対照ランダム化試験で、実薬と偽薬に1:1で割り付けられた。実際はオザグレルナトリウム、

アルガトロパンの試験ではランダムブロック法が用いられ、すなわち4あるいは5例を一組としてそのなかでランダム化がおこなわれたのである。前の割り付けによってその後の割り付けが推測できる可能性はないとはいえないが、2例一組ではないのでまず問題ないだろう。エダラボンの試験については記載がない。

多数例の無作為化によって2群が平均として同等になるようになり、2群は介入 (独立変数) の以外の点 (交絡因子) で同一であり、結果の違いは理論的には介入に帰すことができるというのが無作為化対照試験の最大の利点である。したがって2群が平均として同等であるという仮定が要求される。しかし、無作為化割り付けであっても結果的に2群は相同であったという保証はない。比較すべき2群がアウトカムに影響する可能性のある重要交絡因子に関して偶然に大きく異なっているかも知れない。急性期脳血管障害の予後に大きく影響する因子として、年齢や部位、重症度などが知られている。いずれの試験でも、2群間にこれらの因子に大きな偏りはないとされているが、重症度に関する根拠はやや弱い。オザグレルナトリウムの試験では神経症候は実薬群の方がやや重篤なものが多かったが、後述するようにそのことが前後の変化量を表す「全般改善度」に有利に影響するの不利に影響するのかが判断しがたい。エダラボンの試験では、対象症例全体としての背景因子に差はないことが論文で示されているが、承認の根拠となった発症後24時間以内の例に関する階層分析で、インタビューフォームには2群間に性、年齢、投薬前概括重症度などの背景に偏りはなかったとあるがデータは示されていない。いずれにせよ、どの試験でも最もアウトカムに影響すると考えられる重症度に関する評価は妥当性や信頼性が確認された評価尺度によっていないため、重症度に関して2群間が相同であったということを確認するのはむずかしい。また、たとえ $\alpha=0.05$ で有意ではなかったとしても、相同であるというわけにはいかない。とくにサンプルサイズが小さい場合や階層分析では、比較的小きな偏りであっても、アウトカムに対する影響は無視できない。



V エンドポイントの問題

これら3つの薬剤の試験で共通する最大の問題点の一つはエンドポイントである。仮説を証明するに足る目標

がエンドポイントであるが、いつの時点での何をエンドポイントと設定され、どのようにアウトカムを評価したのか、これらは試験されるべき薬剤の特性などから、あるいは先行研究の結果から立てられる仮説にかかわることであり、研究の目的にもかかわる重要なことである。薬剤が、虚血をなくし症候をなくすのか、進行を抑制し結果的に機能的転機を良くするのか、急性期の再発を抑制するのか、脳浮腫をくい止め生命を救うのか、などによって仮説は異なるはずである。無症候にするのか、障害を減らすのか、再発という事象を減らすのか、死亡を減らすのかなどのいずれを仮説として立てるのか、エンドポイントとする時期も事象も異なり、したがって計測すべきアウトカムも異なる。第3相の研究としてはこれら3つの薬剤の試験はいずれもこの点で問題がある。すなわち検証的研究であるはずだが、仮説を検証すべく研究がデザインされていないのである。エンドポイントが適切に設定されず、複数のアウトカムに関して比較され、その結果が議論されているが、これは探索的研究でなされておくべきことである。

アルガトロバンの試験は、全般改善度、概括安全度、有用度が主解析だとしているものの、薬剤の有効性に関して何に目標をおいているのか明確ではなく、「投与前から投与開始後28日後までの推移を総合して」とあるように、時期も曖昧である。残りの2つでも明示されてはいないが文脈からは同じく全般改善度、概括安全度、有用度のようなものである。オザグレルナトリウムでは投与3, 7, 14, 28日後にこれらが評価されていて、時期的に主たるエンドポイントが複数あるようである。エダラボンの試験ではmodified Rankin Scaleも主たるアウトカムの評価のように読みとれる。このように有効性に関して、少なくとも全般改善度、有用度、modified Rankin scaleの3つ、および副次的解析と考えられるものを加えればさらに多くのエンドポイントが設定されていると、統計をくり返すことになり、後述するように反復比較の補正も必要になる。

さらに、エダラボンのmodified Rankin scaleの解析に順位和検定が用いられているが、前述のように、本来検証的研究では、たとえば「当該薬剤は死亡率を下げる」といった仮説を立てて、その仮説を検定すべきである。順位和検定を用いるのは統計の誤用ではないが、仮説検証的研究における主たるエンドポイントの解析で選択

すべき統計方法ではないと考えられる。もし一般に臨床試験でよく用いられる、障害がない(modified Rankin scale 0または1)と、障害を残すまたは死亡(modified Rankin scale 2以上)とに2分し、 χ^2 検定をおこなったなら、 $\chi^2=3.653$, $P=0.056$ で、障害を残すまたは死亡のオッズ比は0.593(95%CI: 0.347~1.012)となり、有意ではない。



VI. 全般改善度の問題

もう一つの大きな問題は用いられた評価尺度である。本連載第4回「アウトカムの尺度とエンドポイントの評価法」で述べたように、アウトカムの測定には、種々の評価尺度(スケール)が用いられる。臨床研究を吟味する際には、まず用いられた評価尺度の信頼性と妥当性について検討しておく必要がある。評価尺度の信頼性とは同一あるいは異なった計測者が測定をくり返したとき安定した結果が得られるかどうかということを意味し、臨床試験ではくり返し評価したり複数の評価者がいるのが普通で、評価が安定しないことは致命的である。妥当性とは測定すべきものを正当に計測しているかどうかということの意味する。そこでこれら3つの試験で用いられた有効性をみるための「全般改善度」という尺度について少し掘り下げて検討してみたい。

「全般改善度」というのは、対象患者の症状などが全般的に改善したか否かを治験担当医師が主観的に判断し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階にランク付けするものである。従来わが国の臨床試験で用いられてきたものであるが、注意すべきはそれぞれの試験で同じように「全般改善度」が使われていても、測定されたものは異なるということである。ここに取り上げている3つの試験のなかでもそれぞれの「全般改善度」が測定したものは微妙に異なっている。

「全般改善度」に関する共通した問題点をあげれば、1)の信頼性はまったく検討されていない。臨床試験ごとに測定するものが異なっているのなら、試験ごとに信頼性の検討がなされなくてはならない。2)「全般改善度」の階級に関して定義や操作的基準がない。すなわち、「著明改善」は何を意味し、どのような場合に当てはまるのか、「改善」と「やや改善」はどう異なるのかなどが明らかにされていない。評価者の行動に委ねられているので、評

価者間の高い一致度は期待できない。3)「全般改善度」は症状、神経徴候、ADLを「総合」して判断するのだから、内容的妥当性 content validity (個々の評価項目が理論的に、または過去の文献を鑑みて、目的とする対象を測定するのに適切かどうか) はきわめて曖昧である。4) ある一時点の状態を表現する Rankin scale, Barthel index, NIH stroke scale などの尺度とは異なって、「全般改善度」は治療開始前と治療後の変化を表すものである。概念的には変化量を表現しているが、どの程度の変化がどの階級に該当するののかという概念を構造化するのは困難である。すなわち構造概念妥当性 construct validity (想定された構造概念から理論的に予測される性質がその評価結果にみられるかどうか) が評価できない。たとえば、ベースラインで軽症だった患者が完全に無症候になった場合と瀕死の重症だった患者が強い運動障害を残して生命はとりとめた場合、どちらが「著明改善」だろうか、あるいはどちらも「やや改善」だろうか。どのように評価されるかは評価者の行動に委ねられてしまっている。

一方、いずれの試験でも、意識レベル、精神症候、自覚症状、神経症候、ADLが評価された(エダラボンの報告では精神症候、自覚症状については記載がない)。意識レベル以外は独自の評価方法であり、いずれも信頼性、妥当性が確認されていない。これらの評価にもとづいて「全般改善度」が決定されるのだが、個々の評価を反映させる方式も規定されていない。「全般改善度」は、オザグレルナトリウムの試験では、「運動障害および四肢脱力・倦怠感の推移に重点をおき判定」された。一方アルガトロパンの試験では、「治療期別概括重症度の推移を総合して判定」されたが、その治療期別概括重症度自体も「意識レベルおよび精神症候、自覚症状、神経症候、ADLの項目別臨床症候概括重症度を総合して7段階に判定」されたもので、さらに項目別臨床症候概括重症度は「各症候の重症度を総合して各項目ごとに4段階に分類」したものであった。エダラボンでは神経症候評価の転機がどうであったか、それがどのように「全般改善度」に反映されたのかについては記載されていない。

Ⅶ 対象の除外によるバイアスと解析方法

いずれの試験でも対象外疾患例や選択・除外基準違反例、その他プロトコル違反例が存在していた。研究対象

からの脱落が、研究目的としている事象と関連していることによるバイアスをいうが、これらの違反例を単純に除外することはバイアスとなる可能性がある。たとえば効果がないものや副作用を経験したもののほうがコンプライアンスが悪く、研究対象から多く脱落すると結果として効果のあるものが最終的に多く残ってしまう。たとえ理由が同意撤回であっても同じことが考えられる。脱落によるバイアスは、まず脱落や中止の基準をあらかじめ決めておくことが重要で、二重盲検試験であれば開鍵前に脱落や中止を決定する作業をおこなうべきであり、これらの3つの試験では、そのような手法がとられているので、解析からの除外に関して恣意性はない。

治験実施計画書に適合した対象集団のみを解析する場合は per protocol set (PPS) 分析, protocol-compatible (PC) 分析とよばれ、これらの試験でもおこなわれているが、脱落例を無視して除外してしまうことは一般に介入側に有利にはたらく傾向になる。それを回避するには、intention-to-treat (ITT) 分析をおこなうことである。ITT分析というのは、もともと割り付けされた患者のデータのすべてを、あらゆるプロトコル違反例、脱落例、割り付けと反対の治療を受けたものもすべて含めて、プロトコルに沿っておこなわれたものとして分析する方法をいう。これら3つの試験のうち、オザグレルナトリウムの試験ではPPS分析がおこなわれ、アルガトロパンの試験ではPPS分析を主とし、ITT分析を従とし、PPS分析では14%の症例が除外されたが、結果的にはPPS分析とITT分析のあいだには解離はなかった。エダラボンの試験ではITT分析がおこなわれた。ただし実はこれらの試験では早期の投薬中止例、対象外疾患例を除外しているため、正確に言えばITT分析ではなく、full analysis set (FAS) 分析(最大の解析対象集団: ITTの原則に可能なかぎり近づけた被験者集団で、最大の解析対象集団は、ランダム化がおこなわれた全被験者から除くべき理由のある最低限の被験者を除外した集団)であった。PPS分析の場合、たとえ対象患者がランダム化対照試験の一部であったとしても、分析の目的から実際上コホート研究、すなわち低水準の研究とみなされる。

Ⅷ 反復比較の問題

反復比較とは、たとえば治療薬の効果を調べるときに、

構音障害、嚥下障害、顔面筋力、上肢筋力、下肢筋力、さらにADLなど関連した項目をくり返し検定することである。反復比較では、たとえば上肢筋力で「有意な」相違が認められたからといって、その項目で効果があると短絡的に解釈してはならない。危険率とは実際に帰無仮説が正しくても、偶然に差が認められる確率のことである。したがって5%の危険率があるということは20回に1回はそのような偶然による差が生じうることを意味している。このため単純に考えると20回同じような検定をくり返せば1つは「有意な」相違が認められることになる。このように同じような統計検定のくり返しは第1種の過誤の危険を増大させる。探索的研究の場合は許されるが、検証的研究なら反復比較の補正をおこなって有意水準を引き上げるか、同じような検定のくり返しを避けて主たるエンドポイントを設定するなどの研究計画の工夫が必要である。このようなことは複数のエンドポイントを設定した場合にも当てはまる。エダラボンの有効性に関して、modified Rankin scaleと全般改善度の2つの似通ったエンドポイントを設定してあるのなら、それぞれの有意水準 α は $0.05/2=0.025$ とすべきであり、そうであるのならmodified Rankin scaleの順位和検定の結果 $P=0.0382$ は有意ではないことになる。



IX エダラボンの試験における層別解析

データのなかからいいところだけを集めて解析すること（後付け層別解析）は誤った結論を導き出す危険性がある。このことが問題となるのはエダラボンの試験である。エダラボンの試験では発症後24時間以内に治療が開始された症例に対して層別解析がおこなわれた。論文およびインタビューフォームでは明らかにされていないが、この解析は計画的になされたものではなく、審査機関の求めによって後付けでおこなわれたものである⁵⁾。発症後経過時間に関しては任意に層別できてしまう。時間は連続的なものであり24時間はきりがいいだけで特別な意味はない。たとえば極端な場合、たまたま有意な結果が得られる7.6時間から26.3時間といった層別もできてしまうが、そんなことをすればなぜそうしたのかとすぐに問われてしまうだろう。24時間であっても実は同様である。仮説にもとづいて予定されておこなわれた層別解析ではないかぎり、後付けの層別解析で得られた

知見は結論を導くためではなく、つぎの研究における仮説の合理的根拠とすべきなのである。



おわりに

ここにとりあげた3つの臨床試験は偽薬を対照にしたランダム化比較試験であり、形式的には高いレベルのエビデンスに位置づけられるものである。しかしそうするわけにはいかない、看過してはならない重大な問題がある。3つに共通の問題はつぎのようにまとめられる。1) 共通の確立された神経学的スケールが用いられていないので、対象患者群の重症度を端的に把握することが困難で、臨床試験ごとに比較することもできず、実際の臨床における再現性も判断しがたい。2) サンプル数が少なく、必要サンプル数の算定がおこなわれていないか、根拠が弱い。3) ベースラインの重症度の点で対照群と相同であったかどうかを端的に知ることが困難である。4) 仮説にもとづいたエンドポイントが設定されていない。5) 「全般改善度」という尺度は、操作的基準はなく、あまりにも主観的で、妥当性、信頼性はまったく確かめられていない。6) ITT分析がなされていない。7) 反復比較に関してまったく配慮されていない。これらの問題の多くは、スケールやアウトカム計測など臨床研究の基盤整備が十分でなかったこと、臨床研究の技術の遅れ、探索的研究と検証的研究の混同に起因したもののようみえる。統計に関しては、本連載第3回にあげたGreenhalgh⁶⁾の皮肉なつぶりの格言、「統計でごまかす10の方法」を思い出していただきたい。ここに関係がありそうなものを再掲しておく。「1) 全部のデータをコンピュータに入れて、 $P<0.05$ の有意なものを全部を報告しよう。2) もしベースラインでの差が介入群のほうに有利だったら、その差は補正しないでおこう。4) 脱落例と無反応例はすべて無視しよう、そうすれば分析は完全に治療を受けた患者だけでできる。7) もし信頼区間が2群間で差がないところを含んでいたらそれを報告しないでおこう、本文で簡単に述べてもいいけど、グラフに描かないで、結論では無視しよう。9) もし結果がおもしろくなかったら、コンピュータで他に何か違って動くサブグループがないかみてみよう、ついには52から61歳の中国人女性に効くということが見つかるかも知れない。10) もし予定していたデータ分析方法で望

表② 批判的吟味のまとめ

	オザグレルナトリウム	アルガトロバン	エダラボン
対象の特徴を知り得るか	Stroke scaleは用いられていない。神経症候やCT所見から重症度を推測することは困難	Stroke scaleは用いられていない。神経症候やCT所見から重症度を推測することは困難	Stroke scaleは用いられていない。神経症候やCT所見の記載から重症度を推測することは困難
必要例数設定根拠	絶対改善率を20%程度とした設計か？その推定の根拠は示されていない	絶対改善率を30%と設定。何を改善と定義したか不明で、その推定の根拠は弱い	絶対改善率を20%程度とした設計か？その推定の根拠は示されていない
2群の背景因子は相同か	神経症候は実薬群の方がやや重篤なものが多かったが、確立された尺度によるものではない	背景因子に偏りはなかったが、確立された尺度によるものではない	背景因子に偏りはなかったというが、データは公表されていない。神経症候合計点が記載されているが、その尺度に信頼性、妥当性は確認されていない
アウトカム評価	多くの評価項目があるが、確立されたスケールはJCSのみ。妥当性、信頼性は示されていない	多くの評価項目があるが、確立されたスケールはJCSのみ。臨床症候、概括重症度、概括重症度も含んで妥当性、信頼性は示されていない	確立された尺度はJCSとmRSのみ。神経学的症候の尺度および神経学的尺度合計は妥当性、信頼性は示されていない
エンドポイント	仮説検証的なエンドポイントの設定ではない。複数のエンドポイントがある。評価法はいずれも妥当性、信頼性は示されていない	仮説検証的なエンドポイントの設定ではない。複数のエンドポイントがある。評価法はいずれも妥当性、信頼性は示されていない。どの時点をエンドポイントとしているのか曖昧	仮説検証的なエンドポイントの設定ではない。複数のエンドポイントがある。全般改善度、概括安全度、有用度については論文には記載なし。mRSは順位和検定されているが、仮説検証的にmRS1以下、2以上で2分して χ^2 検定すると有意性は証明できない
サンプルサイズ		サンプルサイズは第3相試験としては小さい	承認の根拠となった後付層別解析でのサンプルサイズは小さい
エビデンスの水準	PPS分析。したがってコホート研究に分類される	PPS分析が主でITT(正確にはFAS)分析が従。結果的には2つの解析結果に解離はなかったが、コホート研究に分類される	ITT分析(正確にはFAS分析)。mRS1以下と2以上の χ^2 検定すると、対象全体では有意性は証明できないので、後付層別解析を採用するならコホート研究に分類される

んでいた結果が得られなかったら、他の方法で計算してみよう。」どれが今回のどの問題と関連するのかを考えてみていただきたい。

表②には個々の臨床試験の問題を整理しておく。最後にこれらの試験のエビデンスの水準についての私見を明らかにしておきたい。オザグレルナトリウムの試験は、PPS分析のために一段低いレベルのコホート研究のエビデンスにしか位置づけられず、オザグレルの試験はサン

プルサイズの小ささ、脱落・違反例の多さ、PPS分析を主としているののためにやはり小規模なコホート研究として位置づけなくてはならない。エダラボンの試験は、もし適切なエンドポイントの設定がなされていたら灰色の結果のようであり、有意な結果が得られた後付けの層別解析の部分だけを取り上げるなら、小規模なコホート研究に位置づけられる。なおエダラボンに関して公開されている情報は、内容を吟味するためにはいまだ十分では

ないことを指摘しておかねばならない。少なくともいずれの薬剤も陽性の結果を示しているのは事実である。その結果は探索的研究で示されたものとして、つぎの大規模な検証的研究をおこなうための十分な合理的理由を与えるものである。

●文 献●

- 1) 大友英一ほか：脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性。プラセボを対照とした多施設二重盲検試験。臨床医薬 7：353-388, 1991
- 2) 田直ほか：脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805の臨床的有用性。プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験。医学のあゆみ 161：887-907, 1992
- 3) 三菱ウェルファーマ株式会社。医薬品インタビューフォームラジカット注30mg, 2003 (http://di.m-pharma.co.jp/iv_form/f_rct.pdf)
- 4) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group：Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 15：222-229, 2003
- 5) 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会薬事分科会議事録。平成13年3月16日 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/0103/txt/s0316-2.txt>)
- 6) Greenhalgh T：How to read a paper. Statistics for the non-statistician. II：“Significant” relations and their pitfalls. *BMJ* 315：422-425, 1997



医療統計

18

文献の批判的吟味 — EC-IC bypass —

森 悦朗

MORI Etsuro

東北大学大学院医学系研究科
高次機能障害学

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。現在、東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学教授。

【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

この連載もようやく最終回を迎える。EBM、臨床疫学や生物統計学の研究者ではなく、そのユーザーである臨床家、臨床研究家が書くので、読者が興味と親しみをもてるように、なるべく数式は使わずに解説をおこなってきた。シリーズの延長のため後半では、臨場感が得られるようにあえて脳血管障害の治療に関する最新のトピックを取り上げて、批判的吟味の例とした。そのあいだにいわば文献の批判的吟味の集大成ともいべき脳血管障害治療ガイドラインが発行された。そのなかでのエビデンスの評価は本シリーズでの論文の批判的吟味の結果と必ずしも合致していない。メタアナリシスを最重要なエビデンスとし、多数の論文を系統的レビューし、最大公約数的にエビデンステーブルにまとめあげる作業と、純粹に臨床疫学的態度で個々の論文に対して過程を重視しながら批判的吟味をおこなったこととの違いに起因しているのだろう。その意味では本シリーズでおこなった論文の批判的吟味は、系統的レビューやメタアナリシスに内在する問題に対する反駁でもある。今回は慢性期内頸動脈系閉塞性病変に対する頭蓋外-頭蓋内動脈バイパス術 (extracranial-intracranial arterial bypass : EC-IC bypass) を取り上げる。1985年に【*N Engl J Med*】誌に発表された国際ランダム化比較試験の結果¹⁾は、EC-IC bypassの有効性を完全に否定し、多くの議論を巻きおこしながらも結局はわれわれの治療アルゴリズムに決定的な影響を及ぼした。今回はまずこの歴史的な研究を取り上げて、改めて最近の知見のもとで批判的吟味をおこなう。出版されて20年近くも経ている論文なので、記憶が定かではない方や、直接論文に接したことのない方も多くなっているのではないだろうか。ついで、そのような状況のなかで、あえてEC-IC bypassの価値を見直そうと企てられ、筆者自身も試験デザインの作成にかかわっている、厚生省循環器病委託研究費によるhemodynamic ischemiaに対するEC/IC bypass surgeryの効果に関する研究Japan EC-IC bypass Trial (JET study)^{2) 3)}の試験デザインを検討する。この研究は新たな概念のもとに、いったんは否定されている治療法に関してエビデンスを確立しようという野心的なものである。この連載の最後で、いまだ進行中(来年3月末に終了予定)で結果に関する検討はできないJET studyをわざわざ

ざ取り上げるのは、臨床で起こっている事象を疫学という方法論を用いて計測することにより科学的証拠とし、それら証拠を体系的にとらえながら臨床を実践しようというのがEBMであり、単に過去に他人によってなされた研究結果を受動的に受け取るだけでなく、自らがエビデンスの確立に能動的に関与することもその重要な任務であると考えている私の立場の表現である。

I. EC-IC bypass 国際ランダム化比較試験の概要

EC-IC bypass が内頸動脈または中大脳動脈の症候性動脈硬化性病変の患者で脳梗塞の再発率を下げるができるか否かを検討するためにEC-IC bypass 国際ランダム化比較試験が1977年に開始され、その結果は1985年に結果が出版された^{1) 4)}。対象は3ヵ月以内に内頸動脈系に一過性脳虚血発作あるいは軽度の脳梗塞を有し、症候に見合った中大脳動脈幹か主要分枝、あるいは内膜剥離が不可能な内頸動脈の狭窄か閉塞を有した患者であった。対象として適切か否かは中央でチェックされ、不適切な例は割り付けを知らされていないものによってランダム化後に除外された。ランダム化は電話を介しておこなわれた。アスピリン (325 mg/day) は禁忌や副作用がないかぎり全例に期間中投与され、高血圧の管理もつづけられた。主たるエンドポイントはランダム化後5年間における致死性あるいは非致死性脳卒中であった。脳卒中の重症度、つまり機能的障害の程度は、12段階の独自の脳卒中重症度スケールで評価された。重症脳卒中、脳卒中死、同側の虚血性脳血管障害、同側の重症虚血性脳血管障害が二次的エンドポイントであった。対象患者数と追跡期間は、外科治療の効果として臨床的に有意義でEC-IC bypass を正当化してもよいと考えられる程度の、5年間で33%の相対リスク減少率を想定し、片側検定5%の α 、10%の β (90%の検出力) で検出できるように設定されていた。

1495例が登録されたが、そのうち118例は対象選択基準に合致していなかったため後に除外された。1377例の対象患者のうち714例が内科治療に、663例が外科治療に割り付けられた。重要な背景因子や血管病変に関して2群はよく平衡していた。全例が経過観察され、経過観察期間は平均55.8ヵ月であった。必要な延べ24160回

の評価のうち21428回が実施されていた。アスピリンは内科群の74%、外科群の75%に投与されていた。2群とも高血圧はよくコントロールされていた。内科治療に割り付けられた患者の9例が同側のEC-IC bypass を受け、6例が対側のEC-IC bypass を受けていた。外科治療に割り付けられた患者のうち11例がEC-IC bypass を受けなかった。ランダム化後手術までのあいだは平均9日であった。92%の例が術後平均32日後に血管撮影が繰り返され、96%で吻合が開通していた。開通率に関して施設の規模の大きさで、あるいは北米・欧州・アジアのあいだで大きな違いはなかった。

術後30日までの死亡率は0.6%、重症脳卒中は2.5%であった。非致死性および致死性脳卒中の両方が外科治療群でより多く、より早期に生じていた。二次的エンドポイントのいずれの比較においても外科治療の有益性を示すものはなかった。血管病変ごとの分析をおこなっても外科治療の有益性を示すようなサブグループは認められなかった。長期的な機能予後に関しても2群にはまったく差がなかった。78例に同側に脳梗塞が生じたが、その最終的な転機にも違いはなかった。ランダム化から手術までのあいだに事象が生じてしまった例、および11例の外科治療群に割り付けられながら手術を受けなかった例を除外して、最良のシナリオでみても外科治療の有益性を示すことはできなかった。吻合の開通が良好な225例と不良な200例を比較しても全脳卒中および脳卒中死に差はなかった。

この試験における機能予後に関しては別に検討され報告された⁵⁾。外科治療群は6週間後で、言語流暢性、ベッドへの出入り、座る・立つ、トイレ動作、食物を切る・飲み物を注ぐ、着衣・脱衣の能力で有意に悪いことが示された。4.5ヵ月後でも、トイレ動作の能力は有意に悪く、他の機能の点でも悪い傾向を示していた。6ヵ月では2群のあいだには差はなくなっていたので、EC-IC bypass は機能的には術直後を越えて一過性に機能悪化をもたらすことが示された。

II. EC-IC bypass 国際ランダム化比較試験の批判的吟味

このようなまったく陰性の結果を受け入れたくないという気持ちからか、この試験に対する批判がいくつかの

ジャーナルのなかで展開された。可能性のあるバイアスとして、観測バイアス（患者も治療も盲目化されていなかった）、“randomization-to-treatment”バイアス（ランダム化後手術前の期間での発症が高かった）、そして「ランダム化前」あるいは選択バイアス（研究に参加した患者は脳血管障害を有するものうちの偏ったサンプルであったということが指摘された⁶⁾。最後のものが最も強く主張されたもので、一部の施設では多くの患者が試験外で手術を受けたというものであった。しかし、観測バイアスは一般に介入群に有利するようにはたらくものである。しかも主要な評価は、試験に参加していない神経内科医および治療割り付けに盲目化された脳神経外科医が独立しておこなったので、少なくともEC-IC bypass群が不利になったとは考えにくい。ランダム化後手術前の期間での発症はintention-to-treatの原則からそのまま解析すべきであり、それを除外してあるいは対照群として解析（有効性分析）すれば、もともとそのような例は対照群では存在しえないので一方的に対照群が不利になってしまう。そのような例を除外して解析されたが、結果は変わらなかったことも示されている。また主たる解析は、対象選択基準に合致しなかった例のみを除外した解析、つまりfull analysis set (FAS) 分析であったが、それらの例をすべて含めたITT解析が二次的解析としておこなわれたがそれでも結果は変わらなかった。また試験外でEC-IC bypassで治療された例がもし多く存在すれば確かに重大な問題である。研究参加施設は、基準にあっていなかった例および試験以外でEC-IC bypassをおこなった例のリストを提出するように求められていて、その結果選択基準に合致しながら試験参加を拒否したものは115例、主治医のEC-IC bypassをするようにという主張によるもの52例、理由が不明のもの11例がいたと報告されている。報告された以外にも多くのそのような例が存在した可能性は否定できないが、疑いの域を出ない。この正式な報告から知りうるかぎり、そのようなバイアスが結果を覆すほどに重大であったとはいえない。その他サンプルサイズと追跡期間に関して、対照群の再発率を高く見積もりすぎたのではないかと疑われたが、介入による相対リスク減少率の設定根拠は臨床的にも社会的にも十分に納得できるものである。主たるエンドポイントはすべての脳卒中と脳卒中死であり、軽度の脳梗塞も含んでいて必ずしも

臨床的に有意なものとは言えない。しかし二次的解析では、重篤な脳卒中と脳卒中死が解析され、そこでも結果は変わらないことが示されている。脳卒中以外のエンドポイントも考えておく必要はあっただろうが、そのような偶然の事象は両群同等に生じるため、それを加えても結果を覆すことはなかったと思われる。すなわち、試験デザインの点では、この試験には決定的な傷を見出すことはできず、EC-IC bypass支持者たちは反駁することができなかった。むしろ、この試験が20年以上前に開始されたのに、現在の臨床疫学からみても問題を指摘するところがほとんどないほどに妥当なものであり、当時の研究者の英知と努力には頭が下がる。

最も重大な問題の指摘は、試験デザインの面ではなく、理論上EC-IC bypassが最も有効と考えられている慢性的血行力学的脳虚血の存在する例だけが対象ではなかったこと、またそのような一群を分けて分析することができないところにある。患者選択基準の問題ではなく、血行力学的脳虚血の有無など科学的評価に対する認識不足という固有技術的な問題であった。このことは後にEC-IC bypassの有用性を見直そうという考えの根拠になっている⁷⁾。そのような臨床試験の一つがJET studyであり、SPECTなどを用いて、脳循環低下、脳循環予備能低下を対象選択基準に取り入れている。また米国では、保険・医療保障の状況からコストの分析が必須なようで、EC-IC bypassの再発予防効果によるコスト削減予想とPETとEC-IC bypassに関わる費用から、quality-adjusted life year (QALY) という概念を用いて、患者一人あたり\$11,000のコスト削減になるという理屈を示したうえで、PETを取り入れた研究が進行している⁸⁾。

Ⅲ EC-IC bypass 国際ランダム化比較試験のもたらしたもの

外科的経験はその大部分が手術後の転機の個人的な観察にもとづいている。すなわち外科の文献のほとんどは、自分が発明した、あるいは新たな術式による転機を研究している外科医自身によっておこなわれた観察的、後方視的研究である。しかし、そのような研究およびそこから導かれる結論には、偽薬効果、対象選択の問題、直接手を下した外科医との患者医師関係、自然経過の影響など多くの問題がある。ある手術で劇的な改善が得られた

という観察的研究の報告の後、その手術が広まると、実はそれほどではなかったという経験は少なくない。すなわち、適切な比較研究がなされるまでに、多くの患者が不確かな、あるいはむしろ有害な治療を受けることになるということである。EC-IC bypassはそのようなものの典型だとしてよく取り上げられている。

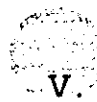
EC-IC bypassは、1967年を最初に、広くおこなわれるようになり、1985年までに200以上のケースシリーズが報告され、そのほとんどが有益な治療であると強調していた。これらのケースシリーズでは、患者の術前術後が比較され、時に以前のEC-IC bypassがおこなわれていない場合のデータ（歴史的対照）と比較された。また脳血流が増加するという生理学的な検討（代用計測）の報告も少なくなく、脳血流が増加すれば将来の虚血性脳血管障害を抑制できるのだろうと推測するものであった。その結果EC-IC bypassは確かな根拠もないままに多くの患者に適用されるようになっていた。手術なしで生じる危険の大きさが過大評価される一方で、周術期の危険が過小評価されて、手術すべきという誤った主張がなされたのである。国際ランダム化比較試験が、どのようにみてもEC-IC bypassによいところはまったくなく、それどころか短期的にみればEC-IC bypassはむしろ有害だという結果が報告された後、すみやかに、内頸動脈系閉塞性病変における脳梗塞予防としてのEC-IC bypassは一般的にはおこなわれなくなった。唯一のランダム化比較試験の結果が陰性で、他に手術の有益性を示す確実な根拠はないとして、欧米では保険でカバーされることもなくなった。わが国でも、それでも一部ではおこなわれ続けていたようだが、一般にはほとんどおこなわれなくなっている。脳卒中合同ガイドライン委員会の脳卒中治療ガイドライン⁹⁾では、EC-IC bypass術に関しては、脳梗塞、一過性脳虚血発作再発の面からは、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症など広い疾患範囲を対照とした場合、EC-IC bypass術は推奨できない（グレードD：おこなわないように勧められる）とされている。EC-IC bypass国際ランダム化比較試験の影響は、その手術を淘汰することだけにおわらず、脳梗塞の予防的効果に関する疑義はEC-IC bypassより歴史の古い頸動脈血栓内膜剥離術にまで及び、後にこれのランダム化対照試験でその有益性が検討されたのである。



IV. JET study

こうした背景のもとで、JET studyは1998年に厚生省循環器病委託研究費を得て開始された。EC-IC bypassが、内頸動脈系閉塞性病変があって血行力学的脳虚血を伴う患者において、脳梗塞の再発予防のみではなく、高次脳機能障害の悪化を防ぐという仮説を検証すべく計画された多施設共同のランダム化対照比較試験である。対象症例の選択基準は、年齢73歳以下で、3ヵ月以内に一過性脳虚血発作あるいは軽度の脳梗塞を有し、ADLがほぼ自立している（modified Rankin scale (mRS) ≤ 2 ）こと、CT、MRIで広範な脳梗塞巣がないこと、血管撮影で内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄があること、脳血流criteriaとして負荷前後の定量的脳血流測定を必須とし、厳密に血行力学的脳虚血が示された例である。2年間の追跡期間で要介護（mRS ≥ 3 ）になるようなすべての事象あるいは死亡（転機不良と定義）、および高次脳機能障害の悪化を主たるエンドポイントとしている。二次的エンドポイントには、mRS ≥ 3 の虚血性脳血管障害、同じく同側性虚血性脳血管障害などである。対象は外科治療群（EC-IC bypass + 抗血小板剤）と内科治療群（抗血小板剤）の2群にランダムに割り付けられる。必要症例数は、これまでの小規模な非ランダム化試験の結果をもとに、2年間追跡で、重症虚血例での転機不良を内科群で24%（再発22% + 偶発死2%）、外科群で9%（周手術期合併症4% + 再発3% + 偶発死2%）と予測し、これを両側検定5%の α 、20%の β （80%の検出力）で検出できるように各群100例と設定された。EC-IC bypassは、一定の経験と技術水準を有する脳神経外科医によっておこなわれ、術後の治療は全例神経内科医によっておこなわれ、治療方針の決定には脳神経外科医は関与しない。再発の評価は内科医、高次機能評価は心理士によっておこなわれる。

JET studyには全国で29施設が参加し、1998年に登録を開始した。2002年3月末日で登録を終了しており、全登録症例数は206例であった。追跡期間は2004年3月で終了する。



V. JET studyのデザインの解説

ここでJET studyのデザインの吟味を試みてみる。た

表① EC-IC bypass 国際ランダム化比較試験と JET study の試験デザインの比較

	EC-IC bypass 国際ランダム化比較試験	JET study
試験様式	ランダム化対照試験	ランダム化対照試験
対象	3ヵ月以内にTIAあるいは軽度の脳梗塞を有する患者	3ヵ月以内にTIAあるいは軽度の脳梗塞 (mRS2以下) の患者
対象: 血管病変	MCAが主要分枝, あるいはICAの狭窄が閉塞	MCAが主要分枝, あるいはICAの狭窄が閉塞
対象: 脳血流	条件なし	脳血流低下, 循環予備能低下
対象症例数	EC-IC bypass群663例, 対照群714例	EC-IC bypass群103例, 対照群103例
必要例数設定根拠	33%の相対危険減少率, 片側検定5%の α , 90%の検出力	15%の絶対危険減少率, 両側検定5%の α , 80%の検出力
割り付け	センター (電話)	センター (ファックス)
適合性審査	割り付け後に中央審査	割り付け前に中央審査
転換の計測	症状, 神経徴候, 障害を加味した脳卒中重症度スケール	mRS, 高次脳機能検査
評価者	神経内科医および脳神経外科医	神経内科医および心理士
主たるエンドポイント	5年間の非致死性および致死性脳卒中	2年間のすべてのmRS3以上の事象, 高次脳機能悪化
二次的エンドポイント	重症脳卒中, 脳卒中死, 同側の虚血性脳血管障害, 同側の重症虚血性脳血管障害	同側性虚血性脳血管障害, それによる死亡
主たる分析	full analysis set 分析	Intention-to treat 解析

mRS = modified Rankin Scale

だし筆者はJET studyの研究デザインをつくった張本人である。批判的吟味はできようがないので, ここはEBM的解説ということにしておきたい。EC-IC bypass 国際ランダム化比較試験とJET studyの試験デザインは表①にまとめて比較した。

研究の対象は一定の基準にしたがって選択されるべきである。選択基準と除外基準によって研究で示された結果が及ぶのはどのような患者の範囲までかが明らかにされる。JET studyでは, 臨床的criteriaと放射線学的criteriaの他に, 脳血流criteriaが用意され, 国際ランダム

化比較試験で問題にされた血行力学的虚血を有する患者のみが対象とされた。対象例はかなり少なくなるが, それほど非現実的でもなく, 頸動脈血栓内膜剥離術の臨床試験がそうであったように, まず, 現在ある確立されたエビデンスに対抗する最初の一步のエビデンスを得ようというものである。国際ランダム化比較試験で, 反応しそうな患者の多くは作動的に研究外で治療されていたのではないかという疑問が提出されたが, すべての研究外のEC-IC bypassとその理由を把握し, そのような批判がないような配慮がなされている。

実用的研究では、効果に差がない治療法を差があると誤るという Type I error より、本当は効果に差があるのに差がないとする Type II error を小さくすることが重要である。そこでサンプルサイズは十分に大きいことが要求される。また追跡期間も研究の臨床的意義を判断するうえで重要である。短すぎる追跡期間ではエンドポイントに達する頻度が小さすぎることもあり、また効果の臨床的意義が少ない。逆に長すぎると、追跡からの脱落や余病の併発などさまざまなノイズが入り込む頻度が高くなってしまい検出力に影響を及ぼし、研究に必要な経済的な負担も大きくなってしまふ。JET study では、これまでの小規模な研究の結果をもとにサンプルサイズを決定した。20年前にくらべ、内科的治療下での再発率予測も EC-IC bypass の効果予測もより高い確度で可能であり、より小さいサンプルサイズで十分であるということを示すことができた。また2年間の追跡は臨床的效果を知るために最低限の必要な期間であり、ノイズの関与や経済的な理由、あるいは倫理的な面からも妥当なものであろう。

JET study の再発予防に関する主たるエンドポイントは、2年間の追跡で mRS ≥ 3 の脳血管障害、すべての原因による死亡と mRS ≥ 3 の障害、および内科医の判断で外科治療に移行したものである。国際ランダム化比較試験とは異なり、すべての非致死性の脳卒中を主たるエンドポイントにはしなかった。これはごく軽度の脳卒中あるいは一過性脳虚血発作で終われば臨床的に患者本人の健康にほとんどインパクトがない。また同側性虚血性脳血管障害やそれによる死亡は介入の直接的な効果、あるいは作用機序をみるために重要であるが、臨床的な意義は小さくなるので二次的なエンドポイントとしている。将来の同側の梗塞が減少しても、対側の梗塞を生じてしまえば施術の意味がなくなるし、手術によってかえって対側の脳卒中が増える可能性も否定できないからである。他臓器の血管障害や悪性腫瘍などによって死亡した場合、個人にとっては施術の危険とコストを上回る利益は得られないので、これらも主たるエンドポイントに含められている。また高次脳機能に関するエンドポイントとしては知能、記憶、前頭葉遂行機能、情動・意欲について標準化されたテストで評価し、2年間での高次脳機能悪化としている。

JET study では、ランダム化後の治療はすべて独立し

て第三者的内科医がおこない、術担当・関係者以外によって評価をおこなうなど、実行バイアスや観測バイアスなどの系統的バイアスの源を絶つようにしてある。ただし盲検的に比較をおこなっていないため完全に介入の時点以降での系統的バイアスの関与を排除することはできない。シャム・オペレーションをおこなったり、術創を患者や評価者からかくして二重盲検にするということは倫理的にも技術的にも無理である。このような点はこの研究を含む外科手術の試験の限界である。主たる解析は intention-to-treat 分析である。対象者が実際に割り付けられた治療を完結したか、あるいは実際にはじめから受けたかどうかにかかわらず、当初割り付けた群にしたがって分析される。対象者が最初に無作為に割り当てた治療方針にしたがわなかったのには何らかの理由があるためであり、intention-to-treat 分析では、治療そのものというよりは、そのマイナスの治療効果も含めて「治療方針」を比較していることである。



VI. メタアナリシス

ここでメタアナリシスについて若干補足しておきたい。メタアナリシスが最も高位のエビデンスだとする EBM 研究家の意見が一般的に受け入れられているが、この連載ではメタアナリシスについてはまったく取り上げなかった。メタアナリシスというのは一つひとつの臨床研究では統計的な検出力が不十分なとき、既存の研究結果を併合し、その時点で結論をまとめようとする分析の方法で、場合によっては有効な手段である。しかしながらメタアナリシスの結果を絶対的の真実のように考えるのは大きな危険を伴う。メタアナリシスはあくまでも事後的である。出版バイアス（ポジティブな結果が得られた研究だけが出版され、ネガティブな結果の研究の出版されない）も表面には出にくい重大な問題である。メタアナリシスは生命統計学者が考え、その意義を高いものとして主張してきた。固有技術を無視し、個々の研究の独創性を異質性として排除し、臨床研究を平板化させているように感じてしまうのは筆者だけだろうか。メタアナリシスより、筆者はよくデザインされた個々の研究のほうがより重要であり、各研究の等質性の仮定のもとで統計学的にまとめあげるよりは、個々の研究の方法と結果の等質性と異質性を吟味するほうが単一の研究より深い洞察

が得られると考えている。たとえばEC-IC bypass国際ランダム化比較試験とJET studyの研究結果をメタアナリシスにかければ、サンプル数のために、JET studyの結果は埋没してしまうのは必至である。



おわりに

最後に、臨床研究から得られた知見を臨床で実践していく過程においてもいくつかの問題が指摘されている。臨床試験の全般的結果は将来の同じような患者に対して一般化できると普通は考えられている。この仮定は臨床試験の結果を実地臨床に適用できるということを意味しているが、これまでに実証されているわけではない。臨床研究は一般的に選ばれた先端的施設や先端的医師のもと、すなわち理想的条件下でおこなわれたものであり、とくに外科手術のような場合研究成果がそのまま適応できるのは実は同等の力量を持った施設や医師にかぎられている。JET studyの場合、EC-IC bypass 術をおこなう医師は限定されている。手術にまつわる合併症やbypassの開通率などは外科医間で大きく異なるので、そこで得られた知見は、診断能力も含めて同等の力量をもつ医師に限定してあてはめることができる。好ましい結果が出たとしても、今後のbypass手術はすべてこの研究に参加した名手によっておこなわれる必要があるのではないかという意見は極論としても、エビデンスを現実の患者にあてはめるときには十分な注意がいる。研究に参加している術者と同レベルの技量の医師を創っていく客観的な教育研修システムの確立が必要だという意見はもっともである。治療を正当化するための基準として、Safety (安全性：危険は許容できるか)、Efficacy (有効性：はたらきうるか-理想的条件下での純利益)、Effectiveness (実効性：はたらくか-臨床の条件下での

純利益)、Efficiency (効率：値打ちがあるか-純利益対純経費)があげられるが、臨床試験で検証されているのは安全性と有効性だけであることに留意すべきである。実効性と効率については社会的な医療資源との関係で別に判断しなければならない。

●文献●

- 1) The EC/IC Bypass Study Group : Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313 : 1191-1200, 1985
- 2) 森悦朗：無作為化対照試験：外科治療が内科的治療に勝るとい証拠を得るため方法論。脳神経外科ジャーナル 9 : 409-415, 2000
- 3) 小川彰, JET Study Group : 脳卒中の外科におけるEBM : JET studyを中心に。脳神経外科ジャーナル 10 : 596-603, 2001
- 4) The EC/IC Bypass Study group. The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study) : methodology and entry characteristics. *Stroke* 16 : 397-406, 1985
- 5) Haynes RB *et al* : Functional status changes following medical or surgical treatment for cerebral ischemia. Results of the extracranial-intracranial bypass study. *JAMA* 257 : 2043-2046, 1987
- 6) Awad IA *et al* : Extracranial-intracranial bypass surgery : a critical analysis in light of the International Cooperative Study. *Neurosurgery* 19 : 655-664, 1986
- 7) Adams HP Jr *et al* : Preview of a new trial of extracranial-to-intracranial arterial anastomosis : the carotid occlusion surgery study. *Neurosurg Clin N Am* 12 : 613-624, 2001
- 8) Derdeyn CP *et al* : Cost-effectiveness analysis of therapy for symptomatic carotid occlusion : PET screening before selective extracranial-to-intracranial bypass versus medical treatment. *J Nucl Med* 41 : 800-807, 2000
- 9) 篠原幸人ほか編。脳卒中治療ガイドライン2003。脳卒中合同ガイドライン委員会、2003

総説

Review

血栓溶解療法の現状と展望*

森 悦朗**

Key words thrombolytic therapy, stroke, clinical trials, brain ischemia, fibrinolytic agents

No Shinkei Geka 31(3) : 249-260, 2002

I. 血栓溶解療法の原理

脳梗塞の多くは、動脈が血栓で閉塞し、その動脈の灌流領域が虚血に陥ることで生じる。血栓溶解剤は plasminogen から plasmin への変換を促進し、血栓の線維素の骨組みに酵素的に割れ目を作り血栓を溶かす作用（薬理的な血栓溶解）を有している¹⁾。したがって血栓溶解剤で血栓を溶かし動脈閉塞を解消することで血流の再開を計ることは虚血性脳血管障害に対する合理的な治療法であり、線溶剤の出現以来、試みられてきた²⁾。すなわち、1) 血栓溶解剤は血栓で閉塞した脳動脈を再開通させ、2) 再開通による虚血組織の早期の再循環は神経学的改善をもたらす、という2段階の仮説が血栓溶解療法の論理である³⁾。しかし、梗塞に陥ってしまった組織を再灌流することは無意味であるばかりか、虚血で既に障害された血管を破綻させ出血を引き起こし、また血栓溶解剤でもたらされた凝固異常はこれを助長する可能性もある。

一方、局所性脳虚血の間に起こる脳血流と代謝の変化は動物実験によって明らかになってきた⁴⁾。血管が閉塞したとき、重篤な虚血の中心部と灌流

が側副血行によってある程度維持され血流の低下が比較的軽いその辺縁領域ができる。脳血流がおおよそ 20 ml/100 g/min 以上あれば脳の代謝と機能の変化は生じない。これ以下の水準になると脳の電気活動は停止し神経機能の脱落が起こる。細胞の生化学過程は酸素供給が低下するためにエネルギー供給に不足が起こり障害される。ATP の欠乏が起こり、わずかに残っている血流と細胞内貯蔵のブドウ糖の嫌気性解糖で乳酸アシドーシスが生じる。10~12 ml/100 g/min 程度のより強い脳血流の低下では細胞膜の異常が生じ、細胞内 K⁺ の細胞外への流出と細胞外 Ca²⁺ の細胞内への流入が起こる。再灌流がなければ細胞死が生じる。再灌流によって生化学的、イオンの障害は虚血による傷害の強さに応じて種々の程度に是正されるが、free radicals や prostanoids の産生、血中の白血球の活動などによって再灌流細胞傷害も生じ得る。

ニューロンの虚血を耐えて生き残る力は虚血の程度と時間によって決まる。年齢、種、体温、利用できるブドウ糖量、ニューロンの種類による耐性など他の要因も虚血に対する耐性に影響する。機能を失っているが生きていて再灌流によって蘇

* Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke : Present and Future

**兵庫県立姫路循環器病センター高齢者脳機能治療室, Etsuro MORI, M.D., Ph.D., Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Hyogo Brain and Heart Center

(連絡先) 森 悦朗=兵庫県立姫路循環器病センター高齢者脳機能治療室 (☎670-0981 姫路市西庄甲 520)

Address reprint requests to: Etsuro MORI, M.D., Ph.D., Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Hyogo Brain and Heart Center, 520 Saisho-ko, Himeji 670-0981, JAPAN

生できるニューロンが存在している急性脳虚血の病的状態は ischemic penumbra (penumbra = 日食の半陰影部) と呼ばれている。実験動物ではこの病的状態は不安定で、脳血流がさらに低下することがなくてもニューロンは数時間以内に死んでいくことが知られている。ヒトの虚血性脳血管障害における ischemic penumbra の程度と時間については未だ明らかではないが、血栓溶解療法が目指す再灌流の作用対象はこの ischemic penumbra の部分である。

II. 血栓溶解剤

血栓溶解剤の作用は、fibrin に結合した plasminogen を plasmin に変換し、その plasmin が fibrin の融解をもたらすことによって得られる⁵⁰⁾。血栓溶解療法には streptokinase, urokinase, prourokinase, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) が使われてきた。

Streptokinase の全身投与の臨床試験で、症状の悪化を伴う梗塞の出血性変化、またはそれによる急性期死亡が有意に多く発生し、虚血性脳血管障害急性期に対する streptokinase による血栓溶解療法の有効性、安全性は否定された。

Urokinase は plasminogen を直接活性化する能力を有するセリンプロテアーゼである。二重鎖のポリペプチドで、低分子 (31,600 ダルトン) のものと高分子 (54,000 ダルトン) のものがあり、前者は後者の活性部分であるが、両方が臨床に用いられている。半減期は約 16 分である。生理的物質なので抗原性はない。

Prourokinase は一本鎖の urokinase で、plasmin の存在下で、特に fibrin の表面で二重鎖の UK に変化し、強い plasminogen 活性化作用を持つようになる。すなわち血栓特異性が高い。Prourokinase の半減期は約 7 分と短い。

rt-PA は分子量 70,000 ダルトンの糖蛋白の serine protease であり、遺伝子組み替え技術によって作られる。血漿中の plasminogen に対しては活性は低く、fibrin の表面に結合した plasminogen に作用するため比較的血栓特異性が高い。rt-PA は半減期 4～5 分である。半減期を長くした rt-PA の変異型もある。

III. 血栓溶解療法の手法

血栓溶解剤の投与経路には静脈内全身投与と動脈内投与の 2 つがある⁴⁹⁾。全身投与法では急性心筋梗塞の場合に用いられているのとほぼ同等か若干下まわる量が通常 1 時間かけて点滴静注される。全身投与は動脈内投与に比較し、技術的には容易で簡単に実施できるが、局所までの残存血流に依存した薬剤の受動的運搬による制限、全身の血液による希釈、また拮抗物質による不活化、などのため効率が悪くなる。血管撮影を前提としたプロトコルでは治療の直前直後に血管撮影を行い、血管の閉塞とその再開通を確認する。臨床症状に基づいたプロトコルでは、血管撮影を行わないことで診断特異性は落ちるが、より迅速に治療を開始できるという利点がある。

動脈内投与法では内頸動脈・中大脳動脈あるいは脳底動脈系の閉塞部付近にまで進められた血管撮影用あるいは超選択性カテーテルを介して 10 分から数時間かけて血栓溶解剤が注入される。カテーテルの先端を置く位置によって領域動脈内注入と局所線溶療法に分けられるが、前者の方がより効率がよい。領域動脈内での再開通率は全身投与に比較して必ずしも高いということは示されていない。局所線溶療法では血栓溶解剤を直接血栓に暴露させることが可能であり全身投与法に比べ効率はよい。血栓溶解薬の投与とともに、ガイドワイヤーやその他のデバイスを用いて血栓を機械的に破碎する方法がしばしば併用される。局所線溶療法は、技術的に複雑で時間もかかり、血栓溶解剤の投与の遅れ最大の欠点であるが、前に血栓溶解剤の全身投与を行い、引き続いて血管撮影を行い、閉塞が残っている場合に局所線溶療法を追加するという手法もいくつかの小規模な臨床試験で試みられている^{18, 32, 41)}。

IV. 血栓溶解療法の臨床試験

1. 全身投与の臨床試験

a) 本邦の rt-PA 臨床試験

1990 年代前半に、日本において先駆的な rt-PA 経静脈的血栓溶解療法の臨床試験が行われた (Table 1)。筆者らは、1988～90 年に発症 6 時間以

Table 1 Thrombolysis for acute ischemic stroke : randomized controlled trials

Study	Patients	Time	Window	Agent	ICH	Results
I.V. rt-PA						
NINDS pilot	27	≤ 3 hours	alteplase	0.85 mg/kg	NS	—
Mori et al.	31	≤ 6 hours	duteplase	2/3,000 MIU	NS	beneficial
Yamaguchi et al.	98	≤ 6 hours	duteplase	2,000 MIU	NS	beneficial
NINDS	624	≤ 3 hours	alteplase	0.9 mg/kg	increased	beneficial
ECASS-I	620	≤ 6 hours	alteplase	1.1 mg/kg	increased	NS ¹⁾
ECASS-II	800	≤ 6 hours	alteplase	0.9 mg/kg	increased	NS ²⁾
ATLANTIS-B	579	3-5 hours	alteplase	0.9 mg/kg	increased	NS
ATLANTIS-A	142	≤ 6 hours	alteplase	0.9 mg/kg	increased	NS
I.A. prourokinase						
PROACT-I	40	≤ 6 hours	prolyse	6 mg	NS	—
PROACT-II	180	≤ 6 hours	prolyse	9 mg	increased	beneficial

¹⁾not beneficial on the Intention-to-Treat analysis, but significantly beneficial on the target population analysis where subjects with protocol violation (n = 109) were excluded.

²⁾not beneficial on the primary end-point analysis (modified Rankin Scale = 0 and 1), but significantly beneficial on the secondary outcome analysis (modified Rankin Scale = 0, 1, and 2).

ICH : intracranial hemorrhage.

内の内頸動脈系の脳梗塞31例に対してrt-PA経静脈的血栓溶解療法の臨床試験⁴⁷⁾を行った。試験薬はduteplase(二本鎖rt-PA)を用いた。その結果、rt-PA治療群(duteplase 3,000万単位を1時間静注法)で対照群に比して有意に神経症状の改善が良好であり、中大脳動脈閉塞症に限れば有意に閉塞脳血管の再開通率が高かった。同時期に行われた日本の多施設共同臨床試験⁶⁶⁾では、rt-PA治療群(duteplase 2,000万単位)では有意に神経症状の改善が良好だった。両試験において、出血性合併症、特に頭蓋内出血性梗塞の頻度や程度においてrt-PA治療群と対照群に有意差はなかった。

これらの結果から日本でのrt-PA経静脈的血栓溶解療法の承認が期待されたが、試験薬剤duteplaseが特許権問題により1996年に開発が中止され、日本でのrt-PA経静脈的血栓溶解療法は現在まで未承認のままである。

b) NINDS 臨床試験

1995年に報告された米国NINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)のrt-PAの臨床試験⁶²⁾は、発症3時間以内の脳梗塞に対するrt-PA経静脈的血栓溶解療法の有用性を証明した画期的な大規模臨床試験である(Table 1)。

この臨床試験では、発症3時間以内の全ての臨床病型の脳梗塞に対するrt-PA(alteplase 0.9 mg/kg)の静脈内全身投与方法(1時間投与)を、偽薬

投与群と比較・検討した。その結果、rt-PA投与群で頭蓋内血腫の頻度は有意に増加(rt-PA群6.4% vs. 偽薬群0.6%)したものの、rt-PA群で3カ月後のmodified Rankin Scale(mRS=0-1:完全自立)、NIHSS(National Institute of Health Stroke Scale)、Barthel Index、Glasgow Outcome Scaleの4つの尺度で有意に良好であるという結果が得られた。さらに、いずれの臨床病型の脳梗塞に対してもalteplaseは有用だった⁶³⁾。この結果を受けて、1996年から米国では脳梗塞に対するalteplaseの静脈内投与方法による血栓溶解療法が承認された。その後発表された治療ガイドライン¹⁾では、治療対象は、脳CTスキャンで脳出血が否定された発症3時間以内の全ての臨床病型の脳梗塞であり、出血傾向・手術歴・高血圧などの厳密な除外基準が設定されている。rt-PAの投与方法は、NINDS試験と同じである。

c) ECASS および ECASS-II 試験

欧州でもrt-PA経静脈的血栓溶解療法の大規模臨床試験が行われた。1995年のECASS試験(European Cooperative Acute Stroke Study)²⁸⁾に引き続いて、1998年にはECASS-II試験(Second European-Australasian Cooperative Acute Stroke Study)²⁹⁾の結果が報告された。ECASS試験では発症後6時間以内の比較的重症の患者を対象とし、alteplase 1.1 mg/kgの全身投与が検討され

た。対象の選択基準に合致した例のみの分析では良好な結果が示されたが、治療が企図された例全体の (intention-to-treat: ITT) 分析では rt-PA 投与群に症状の悪化を伴う梗塞の出血性変化が有意に多く生じ、rt-PA の有用性を確認するには至らなかった。その後、対照群より rt-PA 投与群の方が転帰がよかったとする ECASS 試験の結果の二次的な事後分析が報告されている^{26,58)}。

ECASS-II 試験では、発症 6 時間以内の脳梗塞に対する rt-PA 経静脈的血栓溶解療法の有用性が検討された (Table 1)。発症から治療開始までの時間を 6 時間に設定して、rt-PA の種類・投与量 (alteplase 0.9mg/kg 静脈内全身投与法) が行われた。ECASS 同様 ECASS-II 試験でも、治療開始時の脳 CT で中大脳動脈領域の 1/3 以上を占める梗塞巣がすでに認められた症例は除外された。その結果として、主たる転帰評価 (primary outcome) である mRS の完全自立 (mRS = 0-1) の頻度では、rt-PA 治療群と偽薬対照群に有意差はなかった。一方、二次的転帰評価 (secondary outcome) の 1 つである機能的自立 (mRS = 0-2) の頻度では、rt-PA 群の方が有意に良好だった。結局、ECASS-II 試験も rt-PA 経静脈的血栓溶解療法が有望な治療法である可能性を示すにとどまり、その有用性を確立するには至らなかった。しかしながら NINDS 試験や ECASS 試験の結果も総合して、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限って rt-PA 経静脈的血栓溶解療法が暫定承認された。

d) ATLANTIS 試験 (米国)

1999 年、米国では“タイム・ウインドウ (発症から治療までの時間)”の拡大を目的とした ATLANTIS 試験¹²⁾ (Alteplase Thrombolysis for Acute Non-interventional Therapy in Ischemic Stroke) が報告された (Table 1)。この試験では、治療開始時間を発症後 3 ~ 5 時間の脳梗塞に限定して、他のプロトコルや rt-PA 投与方法は NINDS 試験と同様に行われたが、有効性は証明できなかった。

2. 動脈内投与の臨床試験

a) 動脈内投与パイロット試験

1988 年にいくつかの動脈内投与パイロット試

験の結果が報告されて以来、動脈内投与のケースシリーズの報告は増加しているが、いずれもエビデンスの水準は高くない。動脈内投与法では全身投与法に比べて高い再開通率が報告されているが、報告者によるバイアスは否定できず、真の再開通効果および臨床的予後におよぼす影響についても明確ではなく、全身投与法と直接比較することもできない⁴⁸⁾。再開通率を上げることが必ずしも対象となった患者群全体としての臨床的転帰を良くすることに結びつくとは限らない。手技による合併症のことも考慮に入れなければならない。動脈内投与で梗塞の出血性変化、特に脳内出血が減少するという証拠は示されていない。科学的な、批判に耐える研究が望まれている⁴⁸⁾。

b) PROACT-II 試験

1999 年に発表された北米の PROACT-II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism-II) 臨床試験²¹⁾ は、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超選択的カテーテルを用いた prourokinase 局所動脈内血栓溶解療法をヘパリン投与のみの対照群と比較した (Table 1)。動脈内投与法としては、中途終了した PROACT-I 以外では唯一のランダム化対照比較試験である。その結果、prourokinase 群で閉塞血管の再開通率 (prourokinase 群 66% vs. 対照群 18%) が有意に高く、機能評価尺度の日常生活自立 (mRS = 0-2) の頻度 (prourokinase 群 40% vs. 対照群 25%) も prourokinase 群で有意に高かった。症候性頭蓋内血腫の頻度 (prourokinase 群 10% vs. 対照群 2.0%) は prourokinase 群で有意ではなかったが高かった。この試験規模が十分大きくなかったため、米国 FDA はこの治療法の臨床使用を未だ承認していない。

V. 血栓溶解療法の閉塞血管に対する効果：再開通

血栓溶解療法が血栓溶解の速度や程度を高め、早期の再開通を促進することは明らかである⁴⁹⁾。血栓溶解療法の閉塞血管に対する効果すなわち再開通は、閉塞の側の因子、すなわち関与している動脈の大きさや部位、閉塞の経過時間、閉塞のメカニズム (塞栓か局所の血栓か)、塞栓性の時は血管を閉塞している物質の性質 (赤色 fibrin 血栓、白色血小板血栓、石灰化した栓子、コレステロー

ルのプラーク), 血栓性の時は基盤にある狭窄の性質と程度 (線維筋性かコレステロールのプラークか, 閉塞はプラークか血栓かその混合か), 血栓の付着は緩いか組織化し癒着しているか, 血栓の長さ (長さは血管の解剖と大きさに依存) によって異なることが推測される。

また血栓溶解剤の投与方法の面からは, 血栓溶解剤の種類, 量, 投与ルート (全身投与か動脈内投与か), 投与速度, 投与時間, および血栓および虚血が生じてからの時間, 他の薬剤 (療法の前, 中, 後のアスピリンやヘパリン) によっても左右される。現在のところこれら多くの因子と再開通の関係はほとんど明らかとはなっていないし, 実は投与量, 投与モードも最適化されてはいない¹⁴⁾。

現在までに示されているのは, 閉塞動脈の再開通率 (部分再開通を含めて) は, 全身投与では部位によって異なり, 中大脳動脈分枝 > 中大脳動脈本幹 > 内頸動脈であり, 50%程度までである。動脈内投与では, 再開通は全身投与より治療開始から時間が長く経過してからのものであるが, より高い再開通率が報告されている。それでもやはり内頸動脈の再開通率は低い。再開通と神経学的改善との間には明らかに関連があり, 再開通を生じた場合良好な神経学的改善が得られるはいくつかの研究で示されている^{14, 19, 46)}。療法後に生じる再開通, すなわち遅発性再開通の時期, 頻度, 転帰に対する影響は明確とはなっていないが, 経頭蓋ドプラーを用いた観察では再開通のタイミングは臨床的回復と関係し, 極早期の再開通だけが転帰と関係しているようである¹¹⁾。

VI. 血栓溶解療法の安全性

血栓溶解療法の間, 血管内にある栓子の fibrin と止血栓の fibrin と区別なく, fibrin に結合した plasminogen は活性化される。結果として止血栓を溶解することになり出血を引き起こす。また血管内での plasminogen の活性化は止血機構に影響を与える。流血中での plasmin の形成 (血漿中 plasminogen の活性化) は fibrinogenolysis, 第 V および VIII 凝固因子の減少, fibrinogen-degradation products の増加をもたらす。これらは全て凝固能を障害する。血小板膜に結合した plasminogen の

活性化で血小板膜にできた plasmin は血小板の粘着と凝集に必要な糖蛋白膜を分解し, 血小板粘着能と凝集能を低下させる可能性がある。また止血栓の中の凝集した血小板の分解を促進する。血管内皮の表面に出現した plasmin は, 血管内皮表面への血小板や fibrin の付着を抑制する。血栓溶解剤によって生じる止血栓の溶解は出血性副作用の大きな原因であり, また血栓溶解剤によってもたらされる止血凝固能の低下は出血の危険因子となる^{13, 15)}。したがって再灌流を生じさせることを目的とした血栓溶解療法における最大の副作用・合併症は致命的ともなる頭蓋内出血であり, 全身性の出血も副作用として挙げられ, 特に外傷や消化管出血の既往や血栓溶解療法周辺の血管損傷が問題となる^{14, 15, 49)}。

血栓溶解によってもたらされる再灌流は虚血で障害された血管, あるいは出血し止血が完成している血管を破綻させ, 出血を引き起こすかも知れない。さらに血栓溶解剤で引き起こされる凝固異常は出血を助長する可能性がある。

梗塞の出血性変化は出血性梗塞と脳内血腫に区別できる^{14, 15)}。出血性梗塞では, CT 上淡い点状あるいは小斑状の出血の集簇で, 梗塞内にとどまる。比較的遅発性に出現することも多い。一方脳内血腫は通常周囲への圧迫を伴い, 脳梗塞外へ進展し, しばしば脳室内やくも膜下腔に穿破する。ときに梗塞巣外に生じることもある。発症あるいは療法後短時間以内に生じる。症状の悪化は主に脳内血腫に伴い, 出血性梗塞では症状の悪化を伴わないことが多い。虚血巣内に生じる出血性梗塞や脳内血腫は脳塞栓の自然経過中にしばしばみられる。血栓溶解療法に伴って梗塞の出血性変化, 症状悪化を伴う脳内出血の頻度は増加し, これが本療法の安全性に最も関係している⁶⁾。治療後 1 ~ 2 日に CT でみられる出血性梗塞は安全性に関わるものではない。それは早期の再開通を示すもので, むしろ結果的に梗塞体積が小さくなり, 臨床的転帰が良くなることを意味するとも言われている⁴⁵⁾。

出血性変化を来す危険因子が, alteplase 大規模試験の二次的な解析^{8, 39, 55)}, alteplase 市販後調査^{16, 60)}, あるいは局所線溶療法の臨床試験^{34, 36)} で示

されている。多くの研究ではほぼ共通して示されている危険因子は、重症なもの、糖尿病または高血糖、低血小板数、再開通までの時間経過である。血栓溶解剤の用量と出血性変化と関係も一部の研究で示唆されている⁴⁰⁾。虚血部位とは離れた部位の脳内血腫は血栓溶解療法に伴って起きることがあり、これには amyroid angiopathy や動静脈奇形も危険因子と考えられている^{14, 30)}。

早期 CT 虚血変化が出血性変化の危険因子であるか否かについては未だ議論があるところである。NINDS rt-PA 試験で、早期 CT 虚血変化は 31% にみられたが、rt-PA 治療反応性とは関係せず、症候悪化を伴った脳内出血にも関係が示されなかった⁵⁵⁾。しかしこの見解に対しては反論もあり、ECASS 試験では早期低吸収のない患者が脳内出血が少なく、良好な転機をとったと報告されている⁶⁹⁾。他の研究では MCA 領域 1/3 を超える大きな早期 CT 虚血変化は脳内出血の危険因子として認められている⁶⁰⁾。

さらに神経組織の再灌流傷害も副作用として理論的には危惧される。梗塞の出血性変化は再灌流傷害の 1 つとしても最も重要だが、それ以外にフリーラディカル、興奮性アミノ酸、炎症などが関与した細胞傷害が知られている。しかし実際の現象面ではこれまでに再灌流傷害の具体的証拠は示されていない。また rt-PA そのものに神経毒性があることが指摘されているが^{37, 51, 64)}、臨床的に有意なものかどうかは不明である。

Ⅶ. 画像検査と対象選択

これまでに行われた臨床試験のほとんど、またその結果に基づいた作成された治療ガイドラインでは対象の選択において CT の所見を最も重視している。CT は脳内出血の除外はもちろん、いわゆる早期 CT 虚血変化を検出するために用いられる。早期 CT 虚血変化のうち、吸収値のわずかな低下、レンズ核の不鮮明化や皮髄の吸収値の消失、脳溝や裂の消失は梗塞の極早期の徴候であり、不可逆的变化であると考えられている。そのような変化が著しい場合、例えば中大脳動脈領域の 1/3 を超えるような場合、前述のように未だ議論はあるものの脳内出血や転機不良の危険因子で

あるため血栓溶解療法の対象から除外される。しかし早期 CT 虚血変化をつかまえることはなかなか困難であることも多くの研究で指摘されている^{17, 25, 33)}。検者間信頼性は低く、検者によって検出力に極めて差が大きく、早期 CT 虚血変化に熟練しているか否かに左右される。また感度そのものもそれほど高いわけではなく、限界がある。それらを改善するために早期 CT 虚血変化を検出するための訓練やスコアリングシステムを使って標準化する試みがなされている⁵⁾。また後述する MELT Japan 研究では CT の機種、撮像法によっても検出力に差が出ることも指摘された⁵²⁾。

一方、MRI 拡散強調画像 diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI) では虚血病巣は DWI では拡散係数の低下として表され、CT よりも早期に虚血性損傷を捕捉できるものとして注目されている。実際われわれは DWI で発症後 39 分で病巣を描出した例の経験がある⁶⁸⁾。DWI は CT に比べ検者間信頼性が高く、感度もずっと高い²⁰⁾。経験の浅いものにとってその差はより歴然とすることが示されている²⁰⁾。DWI における拡散係数低下で示される虚血領域の大きさが脳内出血の予測因子であると指摘されている⁵⁷⁾。一方で、DWI での異常が血栓溶解療法による再開通後の早期に回復し、それとともに症状も消失した例の報告もあり³⁸⁾、DWI によって示される異常が何を意味するのか、CT で示されるものと同質・同等なのかどうかは未だ明らかではない。血流を表現する perfusion-weighted imaging (PWI) における虚血領域と DWI が示す損傷領域のミスマッチ部分は血栓溶解療法で改善できることも示され、患者選択やモニターに役立つと言われている⁵⁴⁾。

SPECT を用いた血流検査が血栓溶解療法の患者選択に有用ではないかという意見もあるが、その価値については未だ議論がある³⁾。一断面をみている血流検査には虚血時間の変数が入ってこないため、基本的に治療反応性を判断するツールとしては不十分であろう。実際治療前 ^{99m}Tc-ECD SPECT は出血性変化を予測しないという否定的な報告が最近なされている⁵³⁾。

Table 2 Thrombolysis for acute ischemic stroke : Meta-analysis (Based on Reference 65)

Number of trials	17 (I.V.=15, I.A.=2)
Study design	randomized placebo controlled trial
Total number of patients	5,216
Agent	rt-PA (2,889 : 56%) streptokinase, urokinase, prourokinase
Outcome	
Death (=10 days)	OR : 1.85 (CI : 1.48-2.32)
Death (total)	OR : 1.31 (CI : 1.13-1.52)
Symptomatic intracranial hemorrhage	OR : 3.53 (CI : 2.79-4.45)
Death/dependent (mRS =3-6)	OR : 0.83 (CI : 0.70-0.94)

OR : Odds ratio, CI : 95% confidential interval, mRS : modified Rankin Scale.

Ⅷ. 血栓溶解療法のエビデンス：メタ解析と治療ガイドライン

1. コクランレビュー

コクランレビュー (Cochrane Review) とは、あらゆる治療法に対する国際的エビデンスを確立するために、各分野の国際的エキスパートが無作為割付偽薬対照試験を中心とした臨床試験から得られたデータを総合的に評価する最新の情報システムである。脳梗塞に対する rt-PA および prourokinase を用いた血栓溶解療法の主な臨床試験の結果を Table 1 に示す。コクランレビューでは、合計 17 の臨床試験から得られた 5,216 例を対象としたメタ解析 (meta-analysis) を行っている⁶⁵⁾ (Table 2)。rt-PA 経静脈的血栓溶解療法の臨床試験から得られたデータが全体の 56% を占めている。その結果、血栓溶解療法は、発症 10 日以内の死亡率、観察期間中 (1~3 カ月) の死亡率、症候性頭蓋内血腫の頻度を有意に増加させるが、死亡/要介助 (mRS =3-6) の頻度を有意に低下させる。特に、発症 3 時間以内の rt-PA 経静脈的血栓溶解療法は死亡/要介助の頻度 (オッズ比 0.58; 信頼区間 0.46-0.74) を最も低下させる。しかし、各臨床試験間で、薬剤、投与量や投与方法、投与開始時間、併用薬剤などにばらつきがあるために、至適選択基準、至適薬剤や至適投与方法についての結論を得るには至っていない。

2. rt-PA 経静脈的血栓溶解療法 (発症後 6 時間以内の例) のメタ解析

最近、発症 6 時間以内の rt-PA 経静脈的血栓溶

解療法の大規模臨床試験のメタ解析が行われている^{27,56)}。この解析の目的は、発症 3 時間以降の rt-PA 経静脈的血栓溶解療法の有用性を検討することである。対象となった臨床試験は、rt-PA 経静脈的血栓溶解療法の大規模臨床試験である NINDS 試験⁶²⁾、ECASS-I 試験²⁸⁾、ECASS-II 試験²⁹⁾、ATLANTIS-B 試験¹²⁾ である。その結果、発症 6 時間以内の脳梗塞に対する rt-PA 経静脈的血栓溶解療法は、3 カ月後の日常生活自立 (mRS =0-2) の頻度 (rt-PA 群 47.6% vs. 偽薬群 38.8%) を有意に増加させていた。死亡率 (rt-PA 群 15.0% vs. 偽薬群 13.5%) には差はなかったが、症候性頭蓋内血腫の頻度 (rt-PA 群 10.5% vs. 偽薬群 3.0%) は有意に増加していた。このことから、発症 6 時間以内の rt-PA 経静脈的血栓溶解療法は有用である可能性が指摘されている^{27,56)}。

治療効果をの大きさを判定するため NNT (number needed to treat) という指標がある (Table 3)。エンドポイントの発生を 1 人減らすために治療することが必要な人数である。NNT が小さいほど効果的な治療であることを示す。死亡または要介助に関して、発症 3 時間以内の rt-PA 経静脈的血栓溶解療法では NNT は 6 (6 人の患者を治療すれば 1 人の死亡または要介助を減らせるということ)、発症 3~6 時間の rt-PA 治療では NNT は 18 であり、発症 3 時間以内の治療に比べて治療効果は約 1/3 になる。しかし、低用量アスピリンによる抗血小板療法³¹⁾ の NNT が 83 であるのに比べて、発症 3~6 時間の rt-PA 治療でもその効果はアスピリンを大きく上回る。いずれにしても、発症後できるだけ早期に rt-PA 治療を開始した方が