

4. Results of nationwide survey of blood pressure lowering for acute intracerebral hemorrhage in Japan (Dr Koga)

- ✓ 99%以上の専門家は発症 24 時間以内脳出血の降圧療法を行っていた
- ✓ 日本での脳出血降圧開始 SBP は 180mmHg と 160mmHg の 2 峰性で、(中央値 160mmHg)、60%は SBP180mmHg 未満で降圧療法を開始していた
- ✓ 日本での脳出血降圧目標 SBP は 160mmHg と 140mmHg の 2 峰性で、(中央値 150mmHg)、38%は SBP140mmHg 以下にコントロールしていた
- ✓ 最も使用されている降圧薬はニカルジピン (57%) で、その理由は降圧効果 (96%) であった
- ✓ ニカルジピンを降圧薬として不適切と考えている最大の理由は添付文書 (85%) で、安全性を指摘するのは 10%のみで他の薬剤よりも少なかった
(スライド説明)

Qureshi 「どうしてニカルジピンが添付文書で禁忌になっているのか？」

豊田 「はっきりとした理由はなく科学的根拠もない。現在、脳卒中学会、脳神経外科学会、高血圧学会を通して厚労省に禁忌の取り消しを要請している。」

Qureshi 「アメリカでもニカルジピンが最も使用されている降圧薬です。」

Palesch 「何故、降圧開始基準が 160mmHg と 180mmHg の 2 峰性になっているのか？」

豊田 「それぞれの医師や病院の判断で行っており、決められた基準はない。」

5. Antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan (Dr Toyoda)

- ✓ 日本で行った急性期脳出血の降圧療法に関する観察研究の結果 (Journal of Hypertension 2008, 26:2016-2021) の報告
- ✓ 発症後 24 時間以内に SBP138mmHg 以下への降圧が転帰良好と関連した
(スライド説明)

6. Discussion

豊田 「それではこれから Discussion に入ります。最初に Qureshi からアメリカでの進捗状況を報告してもらいます。」

Qureshi 「おそらく数日中に NIH の承認がおり日本の登録にも資金面で協力してくれる可能性がある。アメリカだけでなく日本や東ヨーロッパのいくつかの国を含めた 1280 人の登録を計画している。」

豊田「アメリカが半分登録すると考えて、残りの半分ずつを日本と東ヨーロッパで分担すると考えると我々は 300 人くらいの登録が必要となるだろう。ここに集まっている施設でこの ATACH II の研究デザイン、特に降圧群を 180mmHg 以下と 140mmHg 以下の 2 群に分けるということを許容できるか、また 4 年間で 300 人の登録がこの施設だけで可能か、など意見を聞かせていただきたいと思います。」

長谷川「ニカルジピンの添付文書の件はどうなっているか？」

豊田「脳卒中学会、脳神経外科学会、高血圧学会に要望書を出して、脳卒中学会の篠原理事長を中心に、厚労省にニカルジピン禁忌の取り消しを要請した。厚労省の担当からいくつかの質問がきているので、近日中に質問に対する回答を出します。」

山本「この件は厚労省の安全対策課が担当となっている。禁忌の項目というのは治験を経ての承認項目ではないので、安全対策課が納得できれば禁忌項目の取り消しに動くことは可能である。企業側の努力も必要である。しかし、ある程度の時間はかかり、来年前半までに禁忌が取り消されることはまずない。禁忌項目の取り消しがない状況で研究が開始になる可能性が高いと思われる。高度医療評価を利用することがいいかもしれない。一番は各施設の倫理委員会の納得が必要。ニカルジピンは脳出血の治療薬でなく、あくまでも降圧剤であって、脳出血の急性期に使用しても問題ないという証明ができればいいのではないか。」

長谷川「倫理委員会を通すのなら 2009 年 4 月から制度が変わるのでその前に要望をだしたほうがいいのかもかもしれない。」

峰松「逆に制度が変わってからにしろ、と待たされる可能性もある。」

豊田「ニカルジピンの禁忌についてはなんとかしなければならぬ問題であるが、先ほどのように要望書など提出して、現在動いています。もうひとつ議論しなければならぬ大事な問題ですが、血圧について、この ATACH II の基準を容認できるかということです。」

豊田「まず、降圧開始の 180mmHg 以上なら始めるというのは日本のガイドラインでもあるので問題ないと思います。降圧目標として 2 群に分けるのはどうか。」

塩川「杏林大学では、周囲の地域もそうであるが 140mmHg 以下に全例下げるようにしているので、いろいろ問題があるかもしれない。」

西山「患者同士での情報交換が盛んであるから、血圧を 2 群に分けたことによって、悪くなったほうの患者から訴訟の問題が出る可能性がある。」

山本「しかし、しっかりインフォームドコンセントを取った上で行う臨床研究なので訴訟に関しては大丈夫だと思う。訴訟になるとすれば、中間解析などで明らかに 2 群に差があるとわかったのに研究を続けるという時には問題となる可能性がある。」

豊田「140mmHg 以下に下げない群ができることにスタッフ間で合意が得られるかが一番の問題ですね。」

また、もう一度確認ですが、今回の Inclusion としてテント上の 60cc 以下の出血とい

うことと、外科的治療の対象となる例は除外されるということです。」

山上「問題点として、①禁忌がついたままの薬を使用することを患者に説明した際に患者が、研究参加に同意するか、②我々の施設として被殻出血は 30cc 以上なら手術適応となるが、こういった場合はどうなるか」

豊田「②に関しては、施設によって手術基準は違うと思いますが、各施設で手術適応と判断されたなら除外となります。①に関しては、まだ具体的にどういった文書にするか決めていないが、言い回しを考えて現状を記載することが必要。添付文書上は頭蓋内出血が持続しているときに禁忌と記載されているが、エビデンスはなく、実際に多くの施設で使っているなどの記載が必要と考えます。」

Palesch「現実には、日本でニカルジピンを使う時にどこまで詳しく説明しているのか？」

豊田「各医師それぞれの判断で行っている。少なくとも我々の施設では定まった文書で同意をとることは行っていない。」

古賀「主治医が「頭蓋内出血が持続していない」と判断すれば使えるということでしょう。」

豊田「ニカルジピンの禁忌に関してはどうしても問題点としてあがってしまいますが、血圧に関して他にご意見ありませんか」

菊尾「アメリカで Second choice としてラベタノールを使うのは交感神経の亢進を抑えるために使用しているのか、また、日本では Second choice の選択をどうするか」

豊田「日本で ATACH II に参加するときは、この Second choice に関してはマイナーチェンジしてもらう予定です。」

古賀「ATACH II に参加するときに具体的にはどれくらい年間で症例登録可能か、各施設から教えてください。メールで回答いただいたのは 2 施設で、古井先生のところは発症 3 時間の脳出血は 80 例、奥田先生のところからはプロトコールにあうのは 79 例と報告を受けています。」

山上「50 例、3 時間以内で SBP 180mmHg 以上の症例です。テント上や出血量は考慮していません。」

牧原「3 時間以内のテント上の出血は 20 例くらいです。」

奥田「私たちも血圧や部位の検討はしていません。」

古井「私たちも血圧が 180 以上がどれくらいいるか具体的にはわかりません。」

長谷川「およそ 50 例くらい。」

西山「年間 120-130 例くらいだが、血圧 180mmHg 以上で、手術の症例を除外、テント下を除外すると半分くらいになるでしょう。」

古賀「循環器病センターもそれくらいだと思います。」

滑川「自治医は 40 人くらいです。」

柴崎「30 人くらいです。」

豊田「テント上か下かは、全脳出血で小脳、脳幹はそれぞれ 6.7%と言われています。8 割くらいはテント上だと思います。60cc というのが何%くらいになるかはよくわかりま

せんが、3時間以内の症例というのは、多施設研究で24時間以内の脳出血の発症から来院までの中央値が1.8時間でありました。先ほども述べましたが日本が担当するのは4年間で320例、年間80例です。ここの10施設で80例はなんとかなるかな、とは思いますが、実際に始めてみて足りなければ別の施設にもお願いする。また、この場合はお金がどこから出るのかも問題となると思います。」

古井「ニカルジピンは保険適応で使うということになりますか？」

豊田「各都道府県によって変わってくるし、DPCかどうかでも変わってきそうですね。」

山本「臨床研究だから、ニカルジピンだけの費用を出すとすれば、治療全体も保険外となる可能性がある。非常に微妙なところです。高度医療評価制度というのをを使うことも考えられる。」

古井「3ヶ月間後のOutcomeは誰がとるのか？」

Qureshi「中立的な立場の人。医師でなくても可能。」

豊田「拡大解釈すれば深くかかわった主治医でなければいいとも考えます。」

山本「完全にブラインドして他施設から見に行き判断するという手段もあります。各施設で第三者がおけるかどうかの検討が必要。」

古賀「他に何かありませんか？」

長谷川「ニカルジピンの学会への要望書というのはどういったものか？」

豊田「要望書と、厚労省からの質問に対する回答をまた各先生方に送らせていただきます。」

奥田「我々は脳出血の降圧は150~160mmHgくらいにして下げすぎないようにしているが、下げすぎて悪くなることはないのでしょうか？」

豊田「個々によって違ってくると思いますが、それを割り振るのがトライアルであるとも考えています。」

西山「途中で集まる症例が足りなければ、他の施設が加わる可能性があるのですよね？」

豊田「最初はこの施設で動いてみて、どうしても日本のノルマが達成できないときには別の施設にお願いすることになるかもしれません。」

岡田「たとえば両側の内頸動脈狭窄や心不全例はどうなるのか？」

山本「トライアルに入れて、患者の既往歴などから安全に行えないと判断した例は除外しなければならない。」

Palesch「ここにはDRAFTなのでExclusion criteriaとして書かれていませんが、それは普通記載しています。」

山上「血腫量の測定はどうするのか？血腫の拡大に関してなどは？」

Qureshi「初期の血腫量はベッドサイドでマニュアルです。ABC/2を用いる。血腫の拡大はCTを集めて中央で行う。」

豊田「それではここでATACH IIに関してはひとまず終わりにします。とりあえず、ニカルジピンに関しては何とかして、ATACH IIに参加できるようにしていきたい。」

7. Other issues (tPA 後ろ向き登録に関して)

古賀「tPA 登録に関して、データ書き込みでいくつか問題がでています。ひとつは ASPECTS のところで満点ならチェックが入らないので完了にならない、という点。これは完了にならないで提出してもらおう。もうひとつは一回 ID を登録して、後でそれを変えようとするとシステムがうまく動かず、データが消える可能性があるということです。」

永沼「最終的に Excel で回収するときに ID を消してもらって匿名化することはできる。しかし、データ入力最中に ID を変更するのはシステムが不安定になると言われています。ID を変えてしまってからマクロをまた開くと動作が不安定になる。」

古賀「倫理委員会に関してほとんどが通過していると報告を受けていますが問題になっていることはありませんか？ないということでよろしいですね。データは今月中に何とか登録してもらいたいと思いますのでよろしくお願いします。」

古井「登録が全部終わっていない段階でも送ったほうがよいか？」

豊田「集まりの状態次第で、集まりが悪ければ各施設それぞれにお願いすることになると思います。」

西山「3ヶ月後の mRS に関して、2か月半とかで代用できるか？」

古賀「データを入れて一応コメントをつけておくってもらいたいと考えています。」

古賀「研究分担案について、14日までに希望を事務局まで送ってもらいたいと思います。ここに書いていない項目でも構いません。最終的な研究班としての実績を出す必要があるので、2月ころまでには研究分担案の解析をもらい文章報告してもらいたいと考えています。」

8. 事務連絡

- ✓ 第4回班会議：2月27日（金）千里ライフサイエンスセンター

9. 第3回班会議終了後の集合写真



平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」
[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成20年度 第4回班会議

日時 2009/2/27 (金曜) 12:00~15:30 終了予定

(12:00より昼食を準備しています)

場所 千里ライフサイエンスセンター 6階 603号室

大阪府豊中市新千里東町1丁目4-2 TEL:06-6873-2010

議事次第

進行役 国立循環器病センター内科脳血管部門 古賀 政利

1. 12:00~ 昼食、個別会合

2. 13:00~ 挨拶(5分)

主任研究者

国立循環器病センター内科脳血管部門 医長 豊田 一則

3. 多施設 t-PA 登録調査: 分担解析結果発表(100分、各10分)

全体解析他

事務局

閉塞病変

中川原 譲二先生

t-PA後の抗血小板薬療法など後続療法他

古井 英介先生

耐糖能障害

長谷川 泰弘先生

頭蓋内出血

塩川 芳昭先生

血圧・脈拍

菊尾 七臣先生

エダラボン

奥田 聡先生

発症前抗血栓薬投与

山上 宏先生

心房細動他

木村 和美先生

スタチン

岡田 靖先生

休憩(5分)

4. 前向き多施設共同研究(案)(30分)

古賀 政利

「急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性および有効性に関する多施設共同研究」

5. 事務連絡(10分)

➤ 今後の予定

✓ 3月6日 分担報告書提出期限

➤ 厚生労働科学研究費事務処理について

平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

「わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究」

[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成 20 年度 第 4 回班会議

日時 2009/2/27(金曜) 12:00~15:30

場所 千里ライフサイエンスセンター 6 階 603 会議室

議事録

参加者 (敬称略、順不同) :

自治医科大学 循環器内科、神経内科

中村記念病院 脳神経外科

広南病院 脳血管内科

杏林大学 脳神経外科、脳卒中センター

聖マリアンナ医科大学 神経内科

(国)名古屋医療センター 神経内科

神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター

川崎医科大学 脳卒中学

(国)九州医療センター 脳血管内科

事務局 (国立循環器病センター)

菊尾 七臣、滑川 道人

中川原 謙二

古井 英介

塩川 芳昭、西山 和利

小林 洋和

長谷川 泰弘、秋山 久尚

加藤 貴之

奥田 聡、野田 智子

山上 宏

柴崎 謙作

岡田 靖、牧原 典子

豊田 一則、古賀 政利

永沼 雅基

祐津 智久、森 真由美

徳永 梓、金井 治香

1. 挨拶

豊田「本日はお集まりいただきありがとうございました。この班を立ち上げて 1 年になります。この 1 年はまずは tPA に関して、先生方に協力いただきまして、後ろ向きで何とか 600 例を集めることができました。今、市販後調査が行われていますが、それとは違う切り口で、脳卒中基幹病院で集めた 600 例というのは非常に意味のあるデータがそろったと思います。後半の 30 分は前向きの出血に関する話を話したいと思っています。それではまずは後ろ向き tPA 調査の全体解析を発表させていただきます。」

2. 多施設 t-PA 登録調査：分担解析結果発表

(スライド；わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究

国立循環器病センター 豊田)

* 質疑応答

岡田「高血圧が 38.3%で降圧剤使用が 44.2%というのは定義をはっきりして統一したほうがよいのでは？」

豊田「確認して統一します。(⇒後に高血圧が 61.7%であることで修正)」

(スライド；t-PA 静注療法の転帰に関する検討—閉塞病変の影響—

中村記念病院 中川原)

* 質疑応答

山上「ICA 閉塞の中で DWI ASPECTS の程度で予後が変わるという結果はできましたか？」

中川原「おそらくだと思いますが、そこまでまだしていません。ICA 閉塞では静注療法は限界があるという見解が強いと思います。こういった症例で Merci Retriever のような治療が効果を発揮するのだと思います。」

山上「Merci の治験を進めるにあたって、厚労省は ICA 閉塞の死亡率を出せと言っていますが ICA 閉塞で死亡率が高いことがわかれば厚労省は Merci の治験を認めるかもしれません。」

中川原「確か、市販後調査でも ICA 閉塞は死亡率が高かったですよね。もちろんこの 10 施設ではそれよりかは死亡率は低かった気がします。」

古井「脳底動脈に関してはどうでしょうか？」

中川原「症例数が少なくても言えませんが、やっぱり（予後は）悪いですね。脳底動脈の場合は非常に入院時の重症が強いため（tPA 治療を）やめたケースもあると思います。そういったケースはまた別に考えないといけないと思います。」

(スライド；t PA 静注療法を行った脳卒中患者の管理、抗血栓療法の実態と治療成績—糖尿病—

聖マリアンナ医科大学 長谷川)

* 質疑応答

菊尾「AHA も急性期の血糖の管理は重要であると最近勧告をだしていますし、糖尿病の有無にかかわらず、血糖値が（予後に）関係したというのは興味深いです。」

長谷川「そうですね。HbA1c は関与しないのですが、入院時の血糖値は関与していました。」

菊尾「血糖値がどこにある基準で突然悪くなるといった傾向はありましたか？」

長谷川「4 分位で解析しましたがそれはないようです。」

苜尾「低いレベルからじわーっと悪い感じだったんですね。また、他の因子との関わりによる増悪というのはありましたか？ $1+1=2$ でなく、 $1+1=3$ といったような。」

例えば、年齢が高い群でわけたりした時に、特に血糖の影響が強くなるとか。」

長谷川「75歳以上で分けた時はそういった感じはなかったです。」

(スライド；多施設 t-PA 登録調査 血圧・脈拍
自治医科大学 滑川)

*質疑応答

山上「降圧静注薬の検討はどうでしょうか？」

滑川「まだ十分な検討ができていないため今回は発表を控えさせてもらいましたが、使っても悪いとはいえないそうでした。」

古井「治療前後の血圧が 120mmHg 以上 140mmHg 以下が (予後が) よいといったことですが、静注をして下げたほうがいいのかどうかまではわかっていないということですね。」

(スライド；rt-PA 静注療法に関する大規模後方視研究—脳出血の合併に関して—
杏林大学 西山)

*質疑応答

岡田「広範囲な脳梗塞が出血するというのはあるでしょうか？」

西山「それはあると思います。」

中川原「多分枝の閉塞が出血に関わるということはあるですか？」

西山「多分枝に関しては検討していません。」

塩川「出血の問題は再灌流障害、そして基礎疾患による血管の脆弱性の 2 点で考えるといいのかもしれないね。」

苜尾「我々の検討では症候性出血では血圧が関係して、無症候性出血では血圧は関係していませんでした。」

塩川「病変のサイズなどが関係している可能性があります。血圧が低くても出血している例を検討してみると何か出るのかもしれないね。」

中川原「ASPECTS スコアでは基底核などの 4 領域の点数と他の領域 (皮質) の点数が同等であるがそこを考慮してみるとまた違う結果がでるかもしれない。」

苜尾「T2*を t-PA 投与前にとってみるとまた面白いですね。」

古賀「施設によっては T2*をとっているところもありますね。」

古井「余分に係る時間は撮影法によりますが 1 分程度ですから。」

(スライド；t-PA 静注療法研究—エダラボン—
国立病院機構名古屋医療センター 奥田)

*質疑応答

山上「私も少しエダラボンの解析を行いました。確かに予後良好（mRS0-1）ではエダラボンの使用で差は出ませんでした。mRS5-6を予後不良と定義した場合、予後不良には効いてきました。」

古賀「それはエダラボンが脳浮腫を軽減させ致死的な死亡率を減らしたのでしょうかね。」

豊田「転帰不良を mRS4-6 にしたのではなく mRS5-6 にしたのはどうしてですか？」

山上「臨床的印象です、mRS4-6 では有意差は出ませんでした。」

（スライド；治療前抗血栓薬投与

神戸市立医療センター中央市民病院 山上 ）

*質疑応答

長谷川「2剤併用というのはやはり（冠動脈）ステントを入れている症例ですか？」

山上「おそらくそういったケースは多いと思います。」

豊田「Bravoさんが報告した論文と本研究はサンプルサイズも似ていますが、背景因子などの違いがありましたか？」

山上「十分な検討はできていませんが、人種の違いなどがあります。」

（スライド；心房細動を有する急性期脳梗塞患者におけるrt-PA静注療法

川崎医科大学脳卒中医学教室 柴崎 ）

*質疑応答

長谷川「心房細動がある、というのは心原性脳塞栓というふうに解釈しましたか？」

古賀「例えば右左シャントの検討とかはどうでしょうか？」

柴崎「右左シャントの検討は今回していません。」

山上「心原性脳塞栓という診断が今回の調査でどれくらい正しく付けられているかわからないので心房細動の有無で議論するのもいいのでしょうかね。」

（スライド；rt-PA静注療法施行例におけるスタチンの使用状況と頭蓋内出血および予後の関連

国立病院機構九州医療センター 牧原 ）

*質疑応答

山上「3ヶ月後の予後でHDLが効いてきましたが、LDL/HDLなどの検討はされましたか？」

牧原「そこまでは今回していません。」

塩川「急性期スタチン投与という定義が今回、72時間以内ということにしているので、食事が食べれる人というのが大きく関わっているのかもしれないね。」

古賀「いずれにしるスタチン投与が悪さをしているといった傾向にはなっていませんね。」

古賀「次は古井先生の発表ですが、大変申し訳ないことに、今回のデータで一部入力間違いがあることがわかりました。特に古井先生が発表される 24 時間以内の抗血栓薬に関わるデータです。改めて後日、修正したデータを示しますが、本当に申し訳ありませんでした。」

(スライド; rt-PA 開始 24 時間以内の抗血栓薬・血栓溶解薬
広南病院 古井)

* 質疑応答

塩川「24 時間以内の抗血栓療法の禁止というのは市販後調査の時でしたっけ? それとも添付文書に記載があるのでしたか?」

豊田「rt-PA 静注療法適正治療指針に記されています。」

塩川「そうですね。これも Merci Retriever の治験を進めるにいたって大きな問題点となっていますね。」

rt-PA 治療指針では 24 時間以内の抗血栓療法の併用を禁止している一方で、Merci Retriever では rt-PA 治療無効例の 8 時間以内に治療を要するとなっていますからね。」

豊田「Merci のトライアルで Merci 使用例がとても良い結果になって rt-PA 使用 24 時間以内の抗血栓療法併用の禁止がとれればいいのですけどね。」

古賀「非常に活発な意見ありがとうございました。多くの検討、結果が出て大変意義のある調査研究であったと思います。それでは休憩をはさんで後半は前向き研究の話に入りたいと思います。」

3. 前向き多施設共同研究

「急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性および有効性に関する他施設共同研究」

豊田「それでは後半は前向き研究に関して話し合っていきたいと思います。うちの病院に提出する予定の高度先駆医療申請書を資料としてはさんでいます。前回の班会議で提案した内容との大きな変更点があります。血圧に関してですが、降圧目標を 2 段階に分けるのは介入になり、非常に難易度の高い研究になりますので、1 つのレンジにしぼっての観察研究という形にさせてもらっています。

これについては後ほどスライドで詳しく説明いたします。また、前回の班会議後に動いた、いくつかの事柄について報告させていただきます。

まず、ATACH2 ですが、昨秋の段階での NIH への申請は受理されず、再検討をいわれています。アメリカの Palesch 教授はもう一度申請して、今度は通る可能性が高いと言われていました。通れば、本試験は来年の 1 月頃から始めたいと言っていました。

日本でもできればその1月からの試験に参加したいという考えです。

2番目はニカルジピンの禁忌項目に関する問題点ですが、脳卒中学会、脳神経外科学会、高血圧学会の3学会合同で10月に厚労省に改定要望を提出いたしました。これに関して、厚労省のほうではまだ動きがありませんが、厚労省の安全対策課の担当者は個人的には、「事情はよくわかるが、できればもう少し臨床データがほしい、少なくとも ATACH1 の結果が出るまでは待ってほしい」といった内容でした。これに関しては先日の International Stroke Conference で ATACH1 の結果が、学会レベルですが、出ました。まだ、担当者の個人的な見解なので決定ではありませんがもう一度話し合ってみたいと思います。

3番目は脳卒中ガイドラインの件ですが、今脳卒中ガイドライン 2009 の作成が行われていますのでどういった記載になるのか確認をしました。脳出血急性期の項目に関しては「ベルジピンに関しては慎重に使う」といった内容で前回の 2004 とそれほど変わらず、その根拠としての内容がいくつか増えているといった感じです。それに、今回少し無理にお願いしまして、欧米のガイドラインではニカルジピンは治療推奨薬となっていること、欧米の能書では脳出血への使用制限の記載がないことなどの記載を追加していただきました。

4番目は厚労科研の研究成果発表会が 2/9 に行われました。今回私どもの班研究は1年目だったので私は発表しなかったのですが、聴講いたしました。他の研究者の発表になかなか厳しい審査が寄せられていました。今年は後ろ向きの tPA 調査を軸にわかりやすい内容で成果を出せたと思いますが、来年度以降前向きで成果を出していかなければなりません。難しい問題点を含んでいて、いろいろ大変だと思いますがよろしく願いいたします。それでは前向き研究に関するスライドを発表させていただきます。」

(スライド：急性期脳出血例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究(案)

国立循環器病センター 豊田)

*質疑応答

豊田「今回の前向き研究案で使用する降圧剤ですが、いろいろな薬を許可すると、何の結果をみているのかわからなくなってくる点、ATACH への参加を考えている点などからニカルジピンのみで行っていかうと思います。普段からニカルジピンを使用している施設は何も問題ないと思いますが、使っていない施設がこの研究案に対してどのように思われるかご意見を頂ければと思います。」

岡田「九州医療センターは国循での倫理委員会が通れば問題なくやれると思います。」

長谷川「うちも問題ないと思います。」

中川原「中村記念も大丈夫です。うちの病院は添付文書を重視するといった病院なの

で普段はニカルジピンは使用していませんが、今回の場合は臨床研究ですから全く問題ないと思います。」

山上「うちの病院は適応外使用かどうかでこだわってくる可能性があります。」

豊田「発行準備中の脳卒中治療ガイドライン 2009 では慎重投与となりますので、できるだけ早くガイドライン 2009 を手に入れたいと思います。」

中川原「高血圧治療ガイドラインは推奨薬として書いてありましたよ。」

豊田「自治医科大学や名古屋はどうでしょうか？」

菊尾「自治医は脳外が脳出血を診療するので、また相談しておきます。」

奥田「名古屋は個人的には大丈夫だと思うのですが、倫理委員会次第だと思います。ちゃんと説明すれば大丈夫だと思います。あと、少し気になったのが、ニカルジピンの安全性の証明というのはどうやって行うのでしょうか？」

岡田「J-ACT の時みたいに目標設定があればいいんですけど、発症 2 時間半以内の脳出血例というのはデータがないんでしょうね。」

豊田「そういったデータがあれば一番いいのですが、今回は観察研究ですので、ありのままのデータを示すといったことしかできないと思います。」

奥田「金谷先生がまとめた脳出血 1000 例くらいのデータなんかありましたが、うまく使えればいいですね。」

長谷川「研究目的を安全の証明、とするのはどうしても血腫増大や悪くなる人がいるので問題となるかもしれません。」

山上「ニカルジピンの安全の証明を示したいのであれば、ジルチアゼムとの比較を行うとかは？」

豊田「それももちろん大事だと思うのですが、今回は限られた期間での、ニカルジピンを用いた観察研究で行きたいと思います。」

山上「具体的な方法としてボラス投与は使用しないということですね。」

豊田「今回は使用しません。」

山上「それなら時間内に降圧目標に達せない症例もあると思いますので、それとの比較を副次評価項目にしてもいいのかもしれない。」

古賀「まだ検討項目があると思いますが時間がせまってきましたので、事務連絡に行きたいと思います。」

4. 事務連絡

➤ 今後の予定

- ✓ 3月6日 分担報告書提出期限
- ✓ 厚生労働科学研究費事務処理について
- ✓ tPA 調査のエクセルデータ修正について

平成 20 年度 厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
「わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班

国際会議参加報告書

First International Sonothrombolysis Conference 参加報告

2007 年 7 月 5 日・6 日、ドイツ マンハイム

古賀政利

国立循環器病センター 内科脳血管部門

はじめに

2008年7月4-5日にドイツのマンハイムで、第1回の International Sonothrombolysis Conference が開催された。この会議では、近年注目を集めている超音波を用いた脳や心臓の血管障害の治療に関する基礎から臨床までの様々な分野のエキスパートが、最先端の知見を発表し、今後期待される超音波の役割について活発な討論が行われた。超音波には、直接の血栓溶解作用のみでなく、マイクロバブルやナノ粒子、リポソームなどを血栓部位で破砕して、血栓溶解を増強させる作用が期待されている。わが国では慈恵医大の古幡を中心としたグループが Transcranial Targeting Low Frequency Ultrasonic Thrombolysis (TCT-LoFUT)を開発し、臨床応用に向けた研究を行っており、その紹介も行われた。本会議の概要と、虚血性脳血管障害に関する主な発表内容、我々の発表に関して報告する。

会議の概要

会議は、7月4日(土)午前9:00からマンハイムの Congress Center Rosengarten で開催された。議長を務めたマンハイム大学神経内科学の Prof. Stephan Meairs から挨拶があり、超音波血栓溶解へ高まる期待に関するコメントで開幕した。会議には、ドイツ、フランス、ベルギー、イギリス、スペイン、チェコ、カナダ、シンガポール、イスラエル、米国、日本などから約100名の専門家が集まり、これまでの超音波血栓溶解に関するレビューや最新のトピックスが報告された。ドイツでは、古くから脳血管障害の臨床に超音波を導入しており、近年では多くの超音波血栓溶解に関する研究を報告している。白人を中心とした欧米人は経頭蓋超音波検査の良好な骨窓をもつ場合が多く、以前から経頭蓋超音波が頭蓋内主幹動脈の閉塞性病変の診断などに応用されてきた。このような背景は、今回の会議がドイツで開催された理由の一つであろう。

“The Clinical Challenge: Vascular Disease and Thrombolytic Treatments”, “Mechanisms of Ultrasound-mediated Thrombolysis”, “Enhancing Thrombolysis with Bubbles and New Drug Delivery Approaches”, “Safety and Bioeffects of Sonothrombolysis”, “Clinical Trials of Sonothrombolysis”, “Models and Standards”, “Ultrasound Platforms and New Devices for Therapeutic Ultrasound”, “Invasive Treatment Strategies”と基礎から臨床にわたる計8の口演セッション(総計42演題)とポスターセッション(計13演題)から構成され活発な討論が繰り広げられた。本会議の演題抄録は、Cerebrovascular Disease Vol.26, Suppl. 1, 1-18, 2008 に掲載されている。

なお古賀は、7月3日(木)に関西国際空港を出発し、同日フランクフルトに到着した。フランクフルトからドイツ鉄道を利用してマンハイムに移動した。会期中には、ポスターセッションでの発表を行った。会議終了翌日の7月6日(日)にドイツ鉄道でフランクフルトに移動し、フランクフルトを出発、翌7日(月)に関西国際空港に帰国した。

CLOTBUST 試験

Combined lysis of thrombus in brain ischemia using transcranial ultrasound and systemic TPA (CLOTBUST) 試験結果が2004年に New England Journal of Medicine に発表されて以来、2MHzの経頭蓋超音波(TCD)をt-PAと組み合わせた超急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解療法が脚光を浴びるようになった。超音波が血管閉塞を来している血栓を溶解する機序として、血栓を構

成するフィブリンの構造変化、血漿成分の血栓内への移動および通過、一酸化窒素 (NO) 放出による血管拡張、t-PA の結合促進、酵素的作用、血流増加作用などが想定されている。本試験では、t-PA を投与した急性期脳梗塞患者 126 人を無作為に 2 時間 TCD モニター群と非モニター群の 2 群に割り付け、安全性の指標として症候性頭蓋内出血 (sICH)、有効性の指標として閉塞血管再開通の有無、3 ヶ月後の転帰などが比較された。sICH は両群ともに 3 例で差はなかった。t-PA 投与後 2 時間での閉塞血管の再開通は、TCD モニター群 38%、非モニター群 13%であり、TCD モニター群が有意に良好であった。modified Rankin scale で評価した 3 ヶ月後の転帰には有意差はなかったが、各群 274 人登録すれば 3 ヶ月後の転帰の改善を証明できることが推測された。

6 つの無作為割付試験と 3 つの非無作為割付試験をまとめた 414 例のメタ解析の結果も報告された。この中で、t-PA 単独治療で sICH は 3.5%、再開通率は 18.8%であったが、TCD 併用で sICH 3.8% (n.s.)、再開通 40.9% ($p < 0.001$) と、安全に再開通率が改善していた。一方で、経頭蓋カラードブラ (TCCS) 併用では sICH は 9.7% (n.s.) で、再開通率は 42.3% (n.s.) であった。統計学的には有意差がないものの、TCCS 併用で出血率の増加が危惧される結果である。また、次の TRUMBI 試験で詳述する 300Hz の低周波経頭蓋ドブラ (LFUS) の併用では、sICH が 35.7% ($p < 0.001$) と著明に増加した。

TRUMBI 試験

Transcranial low-frequency ultrasound mediated thrombolysis for brain ischemia (TRUMBI) 試験は、ダイヤモンド型をした特殊な低周波超音波照射探触子 (周波数 300kHz、バースト波 0.5ms、繰り返し周波数 100Hz、音響強度 $0.7\text{W}/\text{cm}^2$ spta、ビーム口径 28~30mm) を t-PA と組み合わせた場合の血栓溶解効果を評価した phase II 試験である。結果的に、t-PA のみの症例よりも明らかに症候性頭蓋内出血 (14 例中 4 例、うち 1 例は死亡；t-PA のみでは 12 例中 1 例のみ、死亡なし) が多く、途中で中止された。この理由として、使用した探触子の条件に問題があることが推察され、より安全で有効性が期待できる条件を検討する必要があることが報告された。

Microbubble enhanced sonothrombolysis

Molina らは、t-PA に TCD と microbubble (MB) である Levovist® や Sonovue® などの超音波造影剤経静脈投与を組み合わせることで効果の改善を図っている。Levovist® 2.5g を t-PA 開始から 2 分、20 分、40 分で計 3 回静注しながら TCD モニター (MB/t-PA/US) を行った 38 例と、t-PA と TCD モニター (t-PA/US) の 37 例および t-PA のみの 36 例を比較したところ、MB を併用した場合、t-PA 後 2 時間目の完全再開通率 (MB/t-PA/US 54.5%、t-PA/US 40.8%、t-PA のみ 23.9%、 $p = 0.038$) が改善し、再開通時間 (MB/t-PA/US 19 ± 12 分、t-PA/US 26 ± 18 分、 $p = 0.12$) が早くなる可能性が示唆された (Stroke Vol 37, 425-429, 2006)。一方で、Perflutren という脂質微粒子 (MRX-801) と t-PA 併用の用量を段階的に増加する試験が行われた。この物質に超音波を照射することで、血栓付近局所で粒子の拡張や縮小、空包形成がおこり、血栓を機械的に溶解する作用や、t-PA の血栓内への浸透を促す役割が期待された。2 バイアルの MRX-801 を使用する段階で頭蓋内出血症例が明らかに増加したために試験は中断された。1 バイアルの MRX-801 では安全性に問題がなかったが、機能予後に差はなかった (18 例の検討)。

今後は、①MB併用によるt-PA減量、②t-PAを包含したMBによる標的治療、③t-PAなしのMBと超音波による治療（3もしくは6時間を超えた症例や、血栓溶解薬が禁忌で使用できない症例）などの研究が行われるであろう。

TCCSによる超音波血栓溶解療法

Eggersらは、t-PA治療とTCCS1時間連続モニター群(t-PA/TCCS、24例)、t-PA治療とTCCS非モニター群(t-PA/no TCCS、38例)、t-PA治療なしのTCCS1時間連続モニター群(no t-PA/TCCS、14例)、t-PA治療とTCCSモニターの両方なし群(no t-PA/no CUS、11例)からなる、発症6時間以内にTCCSで診断した中大脳動脈水平部(M1)閉塞症例87例に関して、閉塞血管の再開通、NIHSS改善、90病日のmodified Rankin Scale (mRS)、頭蓋内出血の発生頻度を検討した。その結果、再開通、NIHSS改善、良好なmRSにTCCSの併用が関連していた。しかし、TCCSとt-PAの併用により頭蓋内出血が増加する可能性があった。

Perfluorocarbon Nanoparticles

フッ素化合物などを器質とし、フィブリンを標的とした微小粒子による血栓溶解療法の研究が進行中である。この粒子は脂質膜を持ち、t-PAやストレプトキナーゼ、ウロキナーゼなどの血栓溶解剤を包含して血栓まで運ぶことが期待されている。血栓局所に結合した微小粒子に超音波を照射することにより、血栓の存在する場所にターゲットを絞って血栓溶解を行おうというものである。血栓溶解薬の全身投与に比べて、出血性の合併症の減少が期待される。

新規超音波プラットフォーム

慈恵医大の古幡らは、ラットやカニクイザルを用いた基礎研究により超音波血栓溶解の安全性と有効性を検討してきた。その結果、500kHzの連続波超音波で、emission intensity<0.3W/cm²であれば、脳に生物学的影響がなく、安全に使用できることを証明してきた。また、診断と治療の両方の機能を備えた一体型の装置を開発してTCT-LoFUTとして、臨床導入を目指している。診断用のユニットには、一般的に臨床で使用されているTCCSを、治療用のユニットには500kHzの連続波超音波が組み込まれ、新規に開発された探触子が両方の機能を兼ね備えていることが特徴である。この装置を用いれば、超急性期脳梗塞患者の頭蓋内閉塞血管を二次元カラードブラ画像で確認しながら、超音波血栓溶解療法を開始できることになり、そのモニター中に再開通の有無を確認できる。数年内には、この装置の臨床治験が開始される予定である。同時に、古幡らは特殊な探触子を長時間固定するための装置と、良好な骨窓が得られない場合にMRI画像と組み合わせる閉塞血管に超音波を照射するBrain Virtual Sonography (BVS)の開発を進めている。

Alexandrovらは、操作者の技術に依存しない超音波照射装置(US Patent #6,733,450)を開発中である。これは、一側の側頭骨窓周囲(病側)に6つ程度の小型超音波照射探触子を貼り付けて、対側の側頭骨窓周囲にも6つ程度の小型超音波感知探触子を貼り付ける方法である。これをコンピュータ制御で、最も有効な探触子を同定し、CLOTBUST試験で照射した安全性の確保された超音波照射量エネルギーレベル(<700mW)に調節できる。

血管内治療デバイス

現在、米国では EKOS 社の超音波カテーテル（カテーテルの先端から超音波を照射可能）が下肢末梢血管の閉塞性動脈硬化症や深部静脈血栓症の治療に認可されている。虚血性脳血管疾患に関しては治験中で、EKOS 社の超音波カテーテル（先端から t-PA を注入可能）を静脈投与 t-PA に可能な限り併用する IMS II 試験で 69% の閉塞血管再開通率が示された。これは、経静脈と経動脈 t-PA 治療を併用した場合には超音波カテーテルが使用できなかった第一相の IMS I（再開通率 55.6%）よりも良好な結果で、1995 年に NINDS t-PA 試験で報告された 1.65 倍の患者が 3 ヶ月後に自立できるようになった。IMS I と IMS II では死亡率（ともに 16%）に差はなかったが、症候性頭蓋内出血（IMS II 11% 対 IMS I 6.3%）は IMS II で多かった。現在、対象症例数を 900 例に増やした IMS III が進行中で、その結果が待たれる。

我々の発表

日本人などのアジア人種は良好な骨窓を持つ頻度が 60-70% と低く、TCD や TCCS が十分に臨床応用されているとは言えない。そこで、我々は頭蓋内動脈の検出率を改善させる研究に取り組んだ。我々の施設から 2 つのポスター発表を行った。向井は、iE33 とその探触子 S5-1（Philip 社製）を用いると、M1、前大脳動脈、後大脳動脈の検出率が有意に 20% 前後改善したことを発表した。この改善は 60 歳を超える高齢者に顕著であった。その理由として、S5-1 の先端に PureWave crystal という超音波減衰を改善させる単結晶の材料が使用されていることが考えられた。よって、超音波装置の改善によってわが国でも TCCS はさらに有用になる可能性がある。古賀は、側頭骨窓に組み合わせて前頭骨窓（frontal bone window）を使用すると、特に前大脳動脈の検出率が有意に改善することを報告した。日本人を含むアジア人では、頭蓋内動脈病変が多く、前頭骨窓の応用が、前大脳動脈をはじめとした頭蓋内動脈病変の検出に有用と考えられた。

おわりに

本会議はたった 2 日間であったが、この短い日程中に超音波血栓溶解療法の歴史と最先端の知識や技術のほぼすべてを学ぶことが出来る非常に有意義なものであった。この知識が、平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金による循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班で虚血性脳血管障害に関する急性期内科治療戦略の検討に役立つよう研究をすすめていく。我々の施設は、近日中に臨床応用が期待されている古幡らの超音波血栓溶解装置の開発に協力し、その有用性を確認していく予定である。

国際学会参加報告書

第 10 回血栓溶解と急性期脳卒中治療に関する国際シンポジウム

2008 年 9 月 21～23 日、ハンガリー ブダペスト

10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy (TAST 2008)

Budapest, Hungary, September 21-23, 2008

わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究
主任研究者 豊田 一則 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長

□TAST の歴史□

「血栓溶解と急性期脳卒中治療に関する国際シンポジウム」(International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy: TAST) は、偶数年に開催される脳卒中急性期治療を主題とした、国際学会である。

1990 年にドイツ、ハイデルベルグで、虚血性脳卒中への血栓溶解療法に特化した学会として初回大会が開かれ、1992 年に米国ラ・ホヤ、1994 年に奈良(山口武典会長)と、当時の血栓溶解療法研究の先進地区で会が持ち回りで開催された。以後も 1996 年にデンマーク、コペンハーゲン、1998 年に米国ワシントン DC、2000 年に豪州クイーンズランド、2002 年にフランス、リヨン、2004 年にカナダ、ウィスラー、2006 年に香港と、世界各地で開かれてきた。近年は血栓溶解療法以外の急性期脳卒中治療にも重点を置くようになった。比較的少人数の参加者が集中的に討論する、良質の学会である。

□TAST 2008 の概要□

第 10 回大会にあたる TAST 2008 は、2008 年 9 月 21～23 日、ハンガリー ブダペストで、地元ハンガリーの László Csiba 教授、フィンランドの Markku Kaste 教授の共同主宰で開かれた。会場となった Sofitel Budapest Hotel は、ドナウ川の左岸ペスト地区と右岸ブダ地区を結ぶセーチェニ鎖橋の袂にあり、会場の広い窓から、対岸の丘上に建つブダ城を眺めることが出来た。

この学会と、続いてオーストリア、ウィーンで開かれる第 6 回世界脳卒中会議

(6th World Stroke Congress, Vienna, Sep. 24-27, 2008) とに分けて、世界中の注目を集める欧州での rt-PA 静注療法の介入試験 European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS 3) の最終成績が発表されることになっており、参加者の人数に比べて会場がやや手狭なこともあってか、従来よりも熱気の高まった開会となった。

□ECASS 3□

2 日間の会期中に、口演発表は 1 会場に限定して行われ、皆が腰を落ち着けて盛んな討議を行った。特筆すべきは、会の最終演題としてドイツ、ハイデルベルグ大学の Werner Hacke 教授が発表した ECASS 3 の安全性に関する報告である。脳梗塞への rt-PA 静注療法は、NINDS rt-PA 試験で発症 3 時間以内の患者に有効性が示された反面、他の大規模臨床試験で 3 時間を越えた患者への有効性を示せず、現時点で世界中で発症 3 時間以内の脳梗塞患者のみに投与が認められている。しかしながら NINDS, ECASS 1, ECASS 2, ATLANTIS の 4 試験に基づくメタ解析では、発症 4.5 時間以内までは有意な有効性を認めた。この結果に基づき、欧州では 2002 年の rt-PA 静注療法承認時に、発症 3～4.5 時間の患者への rt-PA 静注療法の治療成績を偽薬投与患者と比べる介入試験 (ECASS 3) が企画された。

TAST 2008 での安全性報告、世界脳卒中会議での有効性報告を合わせて、ECASS 3 で発症 3～4.5 時間の脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法が有用であることが報告され、会場からの喝采を浴びた。この成績は、同じ月の New England Journal