

Journal Club
「脳卒中における早期リハビリ」

聖マリアンナ医科大学

横浜市西部病院

PGY4 堤 健

指導医 尾崎 将之

2015/09/01

Efficacy and safety of very early mobilisation within 24h of stroke onset (**AVERT**): a randomised controlled trial

Lancet 2015;386:46–55

PMID: 25892679

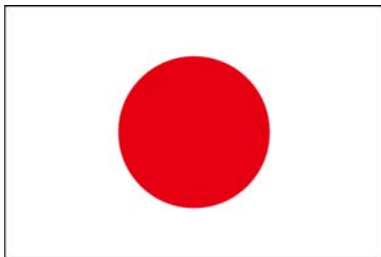
背景

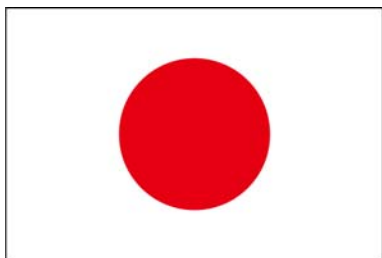
脳卒中の早期リハビリは、
世界中のガイドラインで推奨されている

■ 実は強いエビデンスなし

(Stroke 2015;46:1141-46)

■ 早期離床の定義が曖昧（時期、量、頻度） → 異なる推奨





不働化・廃用症候群を予防し、早期のADL向上と社会復帰をはかるために、十分なリスク管理のもとに、できるだけ発症早期から積極的なリハビリテーションを行うことが強く勧められる（グレードA）

早期離床を行う上で注意すべき病態

1. 脳出血（血腫増大、水頭症、コントロール困難なBP↑、橋出血）
2. 脳梗塞：主幹動脈閉塞/狭窄、脳底動脈血栓症、出血性梗塞
3. くも膜下出血

は、離床の時期を個別に検討可（グレードC1）



Strongly recommend rehabilitation therapy should start **as early as possible**, once medical stability is reached. (VA Grade A)

Recommend that the patient receive **as much therapy as “needed” and tolerated** to adapt, recover, and/or reestablish the premorbid or optimal level of functional independence.

VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Stroke Rehabilitation Care

J Rehabil Res Dev. 2010;47(9):1-43.



People with stroke should be offered frequent opportunity to practise functional activities (eg getting out of bed, sitting, standing, and walking) by an appropriately trained healthcare professional.

People with acute stroke should be mobilised within 24 hours of stroke onset, unless medically unstable, by an appropriately trained healthcare professional with access to appropriate equipment.

早期離床の何がいいの？

1. 不動化関連合併症↓・(感染症、DVT、褥瘡など)

- 安静は筋骨格・心血管・呼吸・免疫を↓
(Lancet 1999;354:1229-33)
- 脳卒中後、早期に多い(Stroke 2000;31:1223-29)
- 早期離床で不動化関連合併症↓・かどうか不明

2. 脳機能回復↑・

- 動物実験では、脳卒中早期に神経可塑性あり
(Nat Rev Neurosci 2009;10:861-72)
- リハの有効性は時間とともに低下（∴早期リハが機能回復↑・かも）(J Neurosci. 2004;24:1245-1254)

Stroke. 2015; 46:1141-1146を追加で参照

早期離床は有害？

早期にhead up→ペナングラの再灌流↓・？

30度ベッドupでMCA血流↓・

(Cerebrovasc Dis. 2014;37:401-408)

運動による血圧↑・で予後↓・

(JAMA 2014;311:469-70)

脳血流と神経学的予後に関連なし

(BMJ Open. 2013;3:e002960.)

tPA症例や脳出血患者の早期離床で再出血↑・が
エビデンスないが懸念される

(Int J Stroke 2011;6:10-15)

Topical review (Stroke. 2015; 46:1141-1146) を参考に作成

先行研究

超早期 (<24h) にリハ開始しても、死亡率→で、
3ヶ月後のADL ↑

AVERT phase II (n=71). Stroke 2008;39:390-396

早期離床は、不動関連合併症を減らす

VERITAS (n=32). Cerebrovasc Dis. 2010;29:352-60.

早期離床が、脳梗塞の重症合併症を有意に減少

Lausanne trial (n=52). Clin Rehabil. 2012;26:451-9

<24h vs 24~48hで離床で、<24hの方が有意に機能改善が悪い

AKEMIS (n=56). Stroke. 2012;43:2389-94

PICO

P : 18歳以上、発症<24hの脳卒中患者

- tPAの使用可
- 梗塞/出血、初発/再発を問わない

I : 超早期離床 (<24h、頻回)

C : 通常の離床 (>24h)

O : 発症3ヶ月後の良好な転帰 (mRS)



modified Rankin Scale(mRS)

| | |
|---|---|
| 0 | 全く症候がない |
| 1 | 症候はあっても 明らかな障害はなし |
| 2 | 軽度の障害 ：発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の 身の回りのことは介助なし に行える |
| 3 | 中等度の障害 ：なんらかの介助を必要とするが、 歩行は介助なし に行える |
| 4 | 中等度から重症の障害 ：歩行や身体的要求には介助が必要である |
| 5 | 重度の障害 ：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする |
| 6 | 死亡 |

mRS 0~2を「良好な転帰」、>3を「不良な転帰」とした



研究デザイン

- 単一盲検、国際多施設、parallel group、RCT
- 56施設、5カ国
- 期間：2006–2014 (8年間)

仮説

より早期・頻回の離床で、
機能予後↑・ (@ 3 M) 、不動関連合併症↓・、歩行
回復↑・ (+ 神経学的合併症→)

対象

Inclusion criteria

脳卒中と診断（梗塞/出血、初発/再発）

発症24時間以内に入院

18歳以上（上限なし）

バイタルが基準値以内

sBP 110–220 mmHg

HR 40–110 mmHg

SpO₂ >92%

BT <38.5°C

声かけに反応する

rtPA 可

Exclusion criteria

発症前の機能障害が重度
(mRS>2)

神経症状が進行中

ICUに直接入室

すぐに手術

他の重症疾患

冠動脈の状態が不安定

緩和ケア

(他の研究に参加)

くも膜下出血



ランダム化と盲検化

- block randomisation法
 - 1ブロック6名
- 施設、重症度 (NIHSS) で階層化
- 患者は盲検化
- 介入スタッフ、評価者・データ評価者は盲検
 - 介入スタッフが本当に盲検化できていたかは疑問

手法

- 通常ケアのリハの内容は、自由裁量
- 超早期離床群
 1. 脳卒中発症24時間以内に開始
 2. 離床活動（座位、立位、歩行）にフォーカス
 3. 最低3つ以上離床活動のセッションが多い
 - 機能障害に応じた4段階のリハ量
 - 回復に伴い調整を行った
- 初回の離床では厳密なプロトコール
 - 立位にしてsBP 30mmHg以上低下があれば、離床中止
- 介入期間：14日間 or SCU退出まで



Outcome

■ Primary

- 発症3ヶ月の良好な転帰 (mRS 0-2)

■ Secondary

- mRSの改善の程度
- 50m以上の自立歩行達成までの時間
- 自立歩行達成率@ 3M
- 死亡と非致死的重症有害事象*@ 3M
 - 脳卒中関連合併症：脳卒中の進行・再発、転倒、狭心症・心筋梗塞、DVT/PE、褥瘡、肺・尿路感染症、うつ病
 - 不動関連合併症、神経学的合併症に分類

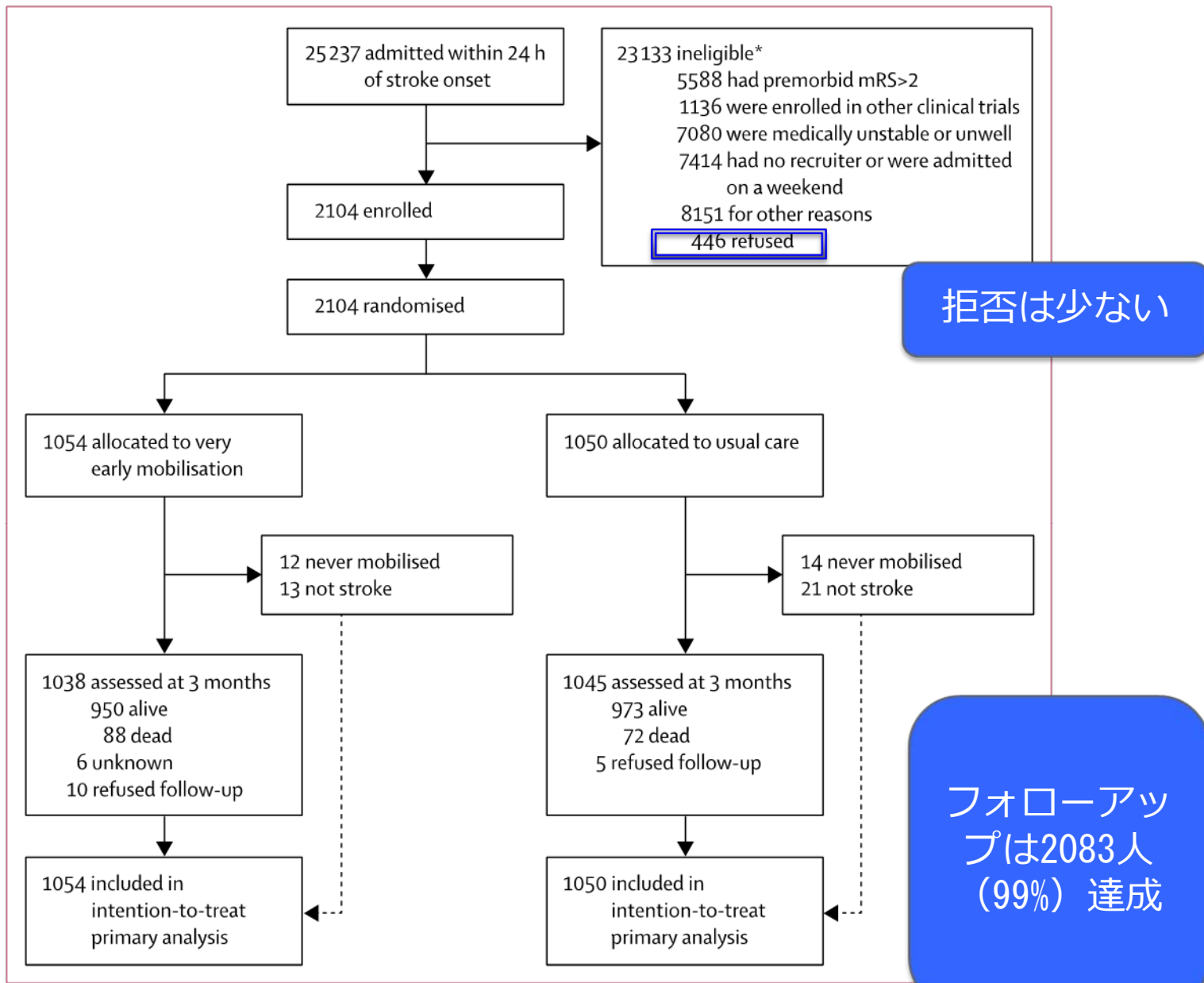
■ Subgroup analysis

- 年齢、重症度、脳卒中サブタイプ、rtPA、離床までの時間
- 3ヶ月後のoutcomeと比較

統計解析

- 絶対リスク減少 (ARR) を7.1%に設定
 - 先行研究より算出 (stroke 1999;30:917-23)
 - Poor outcomeの患者が7.1%減少と予想
- 検出力80%、有意水準0.05で2104人のサンプルサイズが算出された
- ITT解析
- Primary outcome
 - 2値ロジスティック回帰
 - 年齢、脳卒中、重症度、tPA使用、リハ開始までの時間、地域で調整
- Secondary outcome
 - Wilcoxon-Mann-Whitney 一般化オッズ比
 - Cox回帰モデル
 - 2値ロジスティック回帰
 - 負の2項回帰モデル

Result



拒否は少ない

フォローアップは2083人 (99%) 達成

Figure 1: Trial profile

mRS=modified Rankin Scale. *More than one reason possible per patient.

tPA 24%

26%が
>80歳

| | Very early mobilisation (n=1054) | Usual care (n=1050) |
|---|----------------------------------|---------------------|
| Age (years) | 72.3 (62.3–80.3) | 72.7 (63.4–80.4) |
| <65 | 331 (31%) | 298 (28%) |
| 65–80 | 448 (43%) | 481 (46%) |
| >80 | 275 (26%) | 271 (26%) |
| Risk factors | | |
| Hypertension | 707 (67%) | 717 (68%) |
| Ischaemic heart disease | 235 (22%) | 251 (24%) |
| Hypercholesterolaemia | 419 (40%) | 423 (40%) |
| Diabetes mellitus | 239 (23%) | 228 (21%) |
| Smoking | | |
| Never smoked | 454 (43%) | 491 (47%) |
| Smoker* | 227 (22%) | 204 (19%) |
| Ex-smoker* | 352 (33%) | 341 (33%) |
| Unknown | 21 (2%) | 14 (1%) |
| Atrial fibrillation | 229 (22%) | 237 (23%) |
| Stroke history | | |
| First stroke | 878 (83%) | 843 (80%) |
| NIHSS score | 7 (4–12) | 7 (4–12) |
| Mild (1–7) | 592 (56%) | 578 (55%) |
| Moderate (8–16) | 315 (30%) | 328 (31%) |
| Severe (>16) | 147 (14%) | 144 (14%) |
| Stroke type (Oxfordshire Stroke Classification) | | |
| Total anterior circulation infarct | 224 (21%) | 232 (22%) |
| Partial anterior circulation infarct | 340 (32%) | 328 (31%) |
| Posterior circulation infarct | 93 (9%) | 106 (10%) |

| | | |
|--|-----------|-----------|
| Lacunar infarct | 255 (24%) | 268 (26%) |
| Intracerebral haemorrhage | 142 (14%) | 116 (11%) |
| rtPA treatment | | |
| Yes | 247 (23%) | 260 (25%) |
| Baseline walking (Mobility Scale for Acute Stroke walking score) | | |
| Independent | 439 (42%) | 416 (40%) |
| Supervised or assisted | 522 (49%) | 538 (51%) |
| Unable to walk | 91 (9%) | 96 (9%) |
| Unknown | 2 (<1%) | 0 (0%) |

2群間のベースは同等

18時間でランダム化

45%が
NIHSS>7
(>中等度)



プロトコルの3項目は達成

| | Very early mobilisation (n=1054) | Usual care (n=1050) | p value | Median shift (95% CI) |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|-----------------------|
| Time to first mobilisation (h) | <u>18.5</u> (12.8–22.3; n=1042*) | <u>22.4</u> (16.5–29.3; n=1036*) | <0.0001 | 4.8 (4.1–5.7) |
| Frequency per person† | 6.5 (4.0–9.5) | 3 (2.0–4.5) | <0.0001 | 3 (3–3.5) |
| Daily amount per person (min)‡ | 31 (16.5–50.5) | 10 (0–18) | <0.0001 | 21.0 (20–22.5) |
| Total amount per person (min)§ | 201.5 (108–340) | 70 (32–130) | <0.0001 | 117 (107–128) |

- 通常ケア群でも<24hに離床. 中央値の差は約5h.
 - 先行研究は、>30h (Stroke 2010;41:2632–36)
- 通常ケア群の離床は、28分/年で早まった
- 超早期離床群で、リハ量↑・(変化なし)

通常ケア群も早期離床

| 最初の離床までの時間 | 超早期離床群 | 通常ケア群 |
|------------|------------|-----------|
| <12h | 241 (23%) | 148 (14%) |
| <24h | 965 (92%) | 623 (59%) |
| <48h | 1038 (98%) | 977 (93%) |

- >48hでの離床は、わずか7%
- <24hで75%が離床

通常ケア群のほうが、3ヶ月後の転帰良好

| | Very early mobilisation (n=1038*) | Usual care (n=1045*) | Adjusted analysis | | Unadjusted analysis | |
|--------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | | | OR, generalised OR, or HR† (95% CI) | p value | OR generalised OR, or HR† (95% CI) | p value |
| Primary | | | | | | |
| 年齢と重症度などで調整 | | | | | | |
| Favourable outcome‡ | 480 (46%) | 525 (50%) | 0.73 (0.59-0.90) | <u>0.004</u> | 0.85 (0.72-1.0) | <u>0.068</u> |
| mRS category | .. | .. | 0.94 (0.85-1.03) | <u>0.193</u> | 0.94 (0.85-1.03) | 0.202 |
| 0 | 90 (9%) | 96 (9%) | .. | .. | .. | .. |
| 1 | 200 (19%) | 204 (19%) | .. | .. | .. | .. |
| 2 | 190 (18%) | 225 (22%) | .. | .. | .. | .. |
| 3 | 238 (23%) | 218 (21%) | .. | .. | .. | .. |
| 4 | 140 (14%) | 127 (12%) | .. | .. | .. | .. |
| 5 | 92 (9%) | 103 (10%) | .. | .. | .. | .. |
| 6 | 88 (8%) | 72 (7%) | .. | .. | .. | .. |
| Walking 50 m unassisted§ | 6 (5-7; n=1051) | 7 (6-8; n=1049) | 1.04 (0.94-1.15) | 0.459 | 1.05 (0.95-1.16) | 0.331 |

mRSは両群間で有意差なし

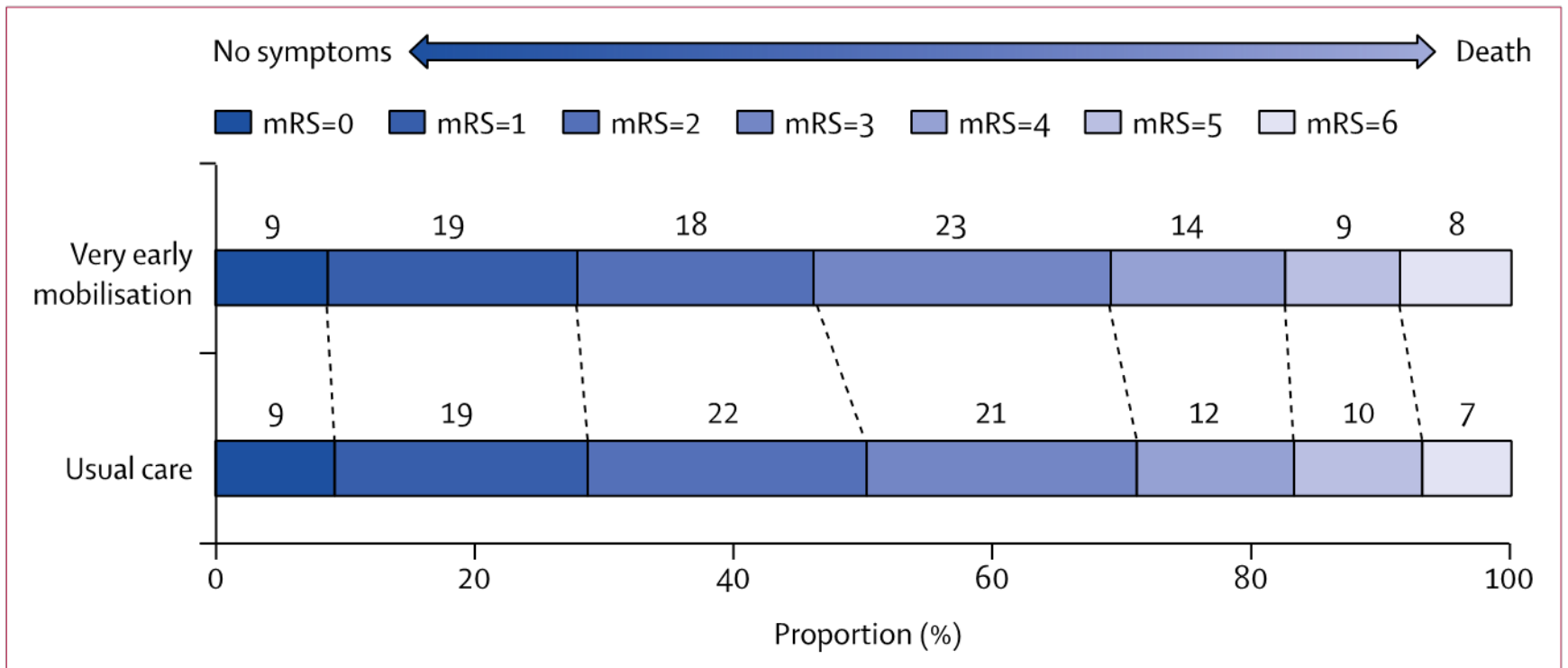


Figure 2: Patients achieving each mRS score at 3 months
mRS=modified Rankin Scale.

自立歩行までの時間は、有意差なし

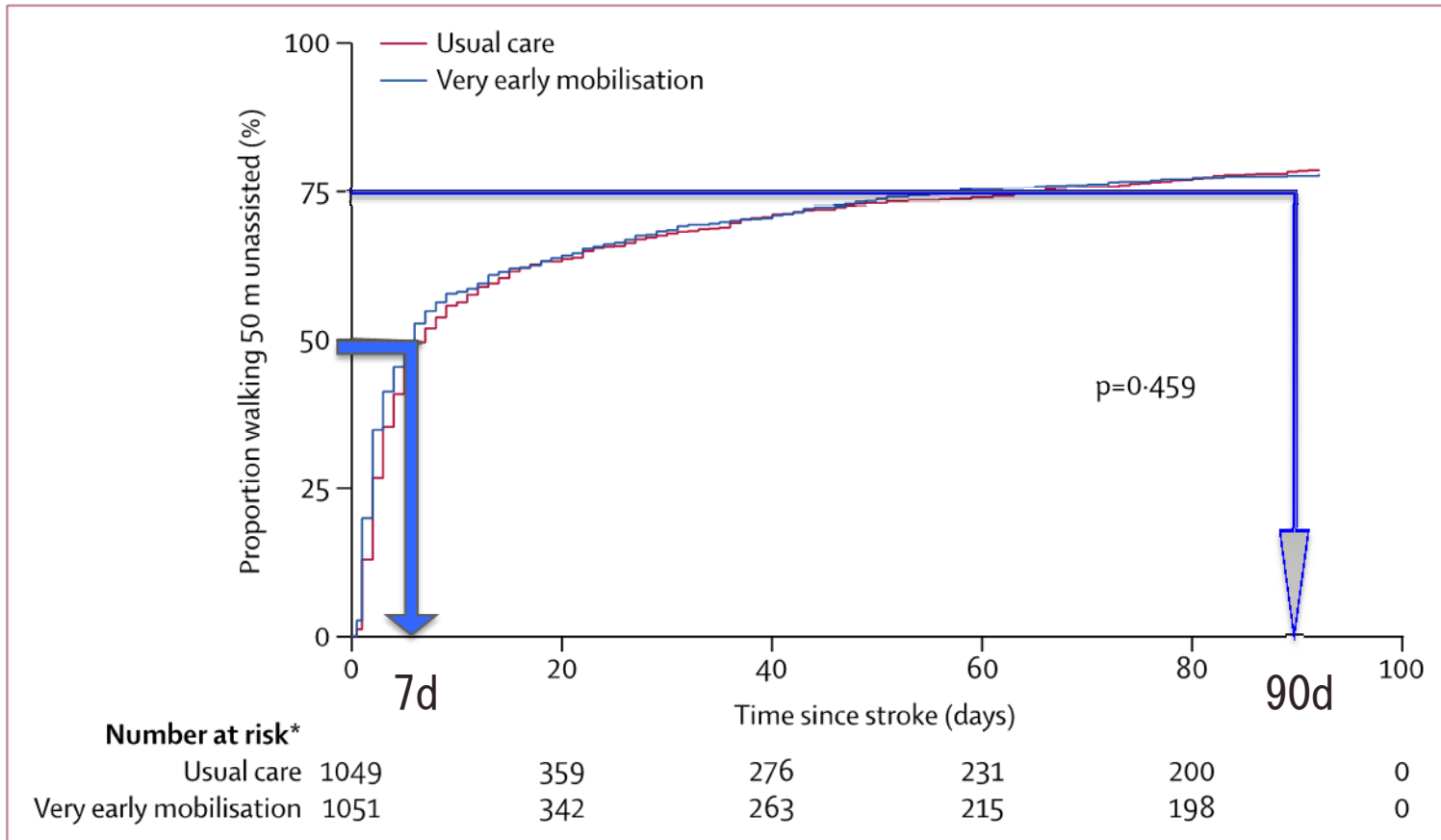


Figure 3: Time to walking unassisted 50 m by 3 months

*Number of patients who had not achieved walking.

adjusted OR 0.83, 95% CI 0.64–1.07, p=0.143

3ヶ月死亡で有意差なし

| | 超早期離床群 n(%) | 通常ケア群 n(%) | OR (95% CI) | P値 |
|----|----------------|---------------|------------------|-------|
| 死亡 | 88 (8%) | 72 (7%) | 1.34 (0.93-1.93) | 0.113 |

先行研究と比較して死亡率半分以下

| 主な死因 (64%) | | |
|------------|--------|-------|
| | 超早期離床群 | 通常ケア群 |
| 脳卒中の進行 | 31 | 19 |
| 肺炎 | 19 | 15 |
| 脳卒中の再発 | 11 | 7 |

しかし、超早期離床群で脳卒中の進行が多く見られている

有害事象発生率は全体的に少ない

| | Very early mobilisation (n=1054) | Usual care (n=1050) | OR or IRR* (95% CI) | p value |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Non-fatal serious adverse events | | | 0.88 (0.72-1.07) | <u>0.194</u> |
| 0 | 853 (81%) | 842 (80%) | .. | .. |
| 1 | 157 (15%) | 146 (14%) | .. | .. |
| 2 | 32 (3%) | 41 (4%) | .. | .. |
| 3 | 10 (1%) | 16 (2%) | .. | .. |
| 4 | 2 (<1%) | 4 (<1%) | .. | .. |
| 5 | 0 | 1 (<1%) | .. | .. |
| Immobility serious adverse events‡ | | | 0.92 (0.62-1.35) | <u>0.665</u> |
| 0 | 1000 (95%) | 997 (95%) | .. | .. |
| 1 | 50 (5%) | 46 (4%) | .. | .. |
| 2 | 4 (<1%) | 5 (1%) | .. | .. |
| 3 | 0 <6% | 2 (<1%) | .. | .. |
| 4 | 0 | 0 | .. | .. |
| 5 | 0 | 0 | .. | .. |
| Neurological serious adverse events‡ | | | 1.26 (0.95-1.66) | <u>0.108</u> |
| 0 | 947 (90%) | 967 (92%) | .. | .. |
| 1 | 104 (10%) | 78 (7%) | → | → |
| 2 | 3 (<1%) | 4 (<1%) | .. | .. |
| 3 | 0 | 1 (<1%) | .. | .. |
| 4 | 0 <12% | 0 | .. | .. |

両群間で有意差なし

不動関連合併症が少ない

脳卒中の進行

128 (6%)

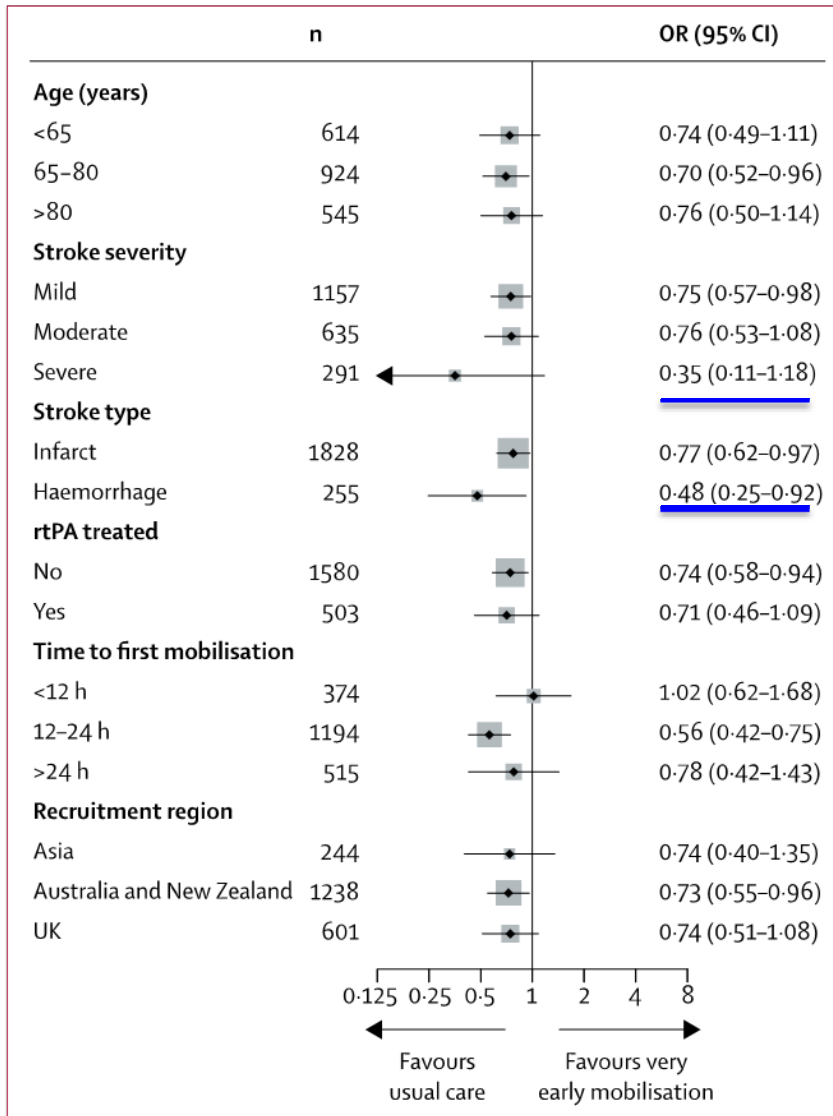
超早期離床群

通常ケア群

72

56

サブグループ解析



■ 両群間で有意差なし (P>0.05)

■ 重症脳卒中・脳出血は超早期離床群で不良？

■ rtPA群でも有意差なし

まとめ

より早期からのリハビリ量↑は、

- 3ヶ月後の転帰良好群を減らした
 - しかし、mRSの比較では有意差なし
- 不動関連合併症は減らない
 - 通常ケアが年々早期化したのが原因？
- 3ヶ月後の自立歩行達成率を改善しない
- 脳出血患者にとって、超早期離床は害かも？
- rtPA患者で有害とする根拠なし

過ぎたるは猶、及ばざるが如し



limitation

- 交絡因子なりうる生理的データ（血圧など）
に関しては、評価できていない
 - 大規模試験では、実現困難だった
- 通常ケア群で規定を作らなかつたところ、かなり早期介入になった
 - 原因は、Protocolのコンタミ？経年的なりハの早期化？
- 盲検化は本当にできている？
- リハ以外の治療介入に関しては、明確な記載なし

私見

- リハビリの早期開始ではなく、早期のリハビリ量で差が出たのではないか
- 世界的なリハビリの早期化は、機能予後を改善している可能性あり
- 超早期離床群での、脳卒中の進行・再発の増加は無視できない（死因含む）
- 病態診断は考慮していない
- ベット上リハ、嚥下リハなどは検証なし
- リハビリのアウトカム評価として、mRSは妥当？
 - リハ領域で近年、身体活動量やQOL、ADLの自立度、生活行動範囲などをoutcomeへ変更

自施設での臨床応用

- 特に脳出血、重症の脳梗塞は、発症24時間以降にリハビリを開始
- 離床リハの量・頻度は、<24時間は増やしたり急ぐメリットはなし
 - これまで通り、病態を考えて慎重に開始するのが妥当