

急性期脳梗塞患者に 低用量アルテプラゼは有用か

Journal Club 2017/1/10

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院

佐々木 梨衣

背景

rt-PA、Alteplase (遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクチベータ)

- rt-PAの静脈内投与は、発症4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して強く勧められる(グレードA)
- 我が国ではalteplase 0.6mg/kgの静注療法が保険適応。
- 現時点において、アルテプラーゼ以外のt-PA、desmoteplase、tenecteplaseの静脈内投与は勧められない(グレードC2)。

rt-PA Dosing UpToDate

■海外では：

0. 9mg/kg (投与最大量90mg) の10%を1分かけてボーラスし、
残りを1時間かけて静注

NINDS rt-PA Stroke Study 1995

N Engl J Med 1995; 333: 1581-7

■日本では：

0. 6mg/kg (投与最大量90mg) の10%を1分かけてボーラスし、
残りを1時間かけて静注

J-ACT

Stroke. 2006;37:1810-1815.

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

DECEMBER 14, 1995

Number 24

TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY GROUP*

脳梗塞発症後3時間以内のrt-PA静注(0.9mg/kg)により、
症候性頭蓋内出血は増加したものの、
3ヶ月後の臨床転帰に改善が認められた。

P	発症後3時間以内の脳梗塞患者
I	Alteplase (0.9mg/kg 最大90mg) を静注
C	Placebo群
O	■Part1 (24時間後に評価) : 神経障害の改善⇒NIHSS4点以上の改善または障害の完全消失 ■Part2 (3ヶ月後に評価) : BI : Barthel index mRS : modified Rankin scale GOS : Glasgow Outcome Scale NIHSS : National Institutes of Health stroke scale

BI⇒95または100

mRS⇒1以下

GOS⇒1

NIHSS⇒1以下

} 好ましい転帰(最小限の障害または障害なし)と定義

**Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours of Onset: Japan
Alteplase Clinical Trial (J-ACT)**

Takenori Yamaguchi, Etsuro Mori, Kazuo Minematsu, Jyoji Nakagawara, Kazuo Hashi, Isamu Saito and Yukito Shinohara
for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group

Stroke. 2006;37:1810-1815; originally published online June 8, 2006;

doi: 10.1161/01.STR.0000227191.01792.e3

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2006 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

rt-PA静注(0.6mg/kg)した日本人患者における
転帰および症候性頭蓋内出血の発症率は、
NINDSの結果とほぼ同等であった。

P	発症後3時間以内の脳梗塞患者(日本人限定)
I	Alteplase (0.6mg/kg 最大60mg) を静注
C	NINDS trialの結果
O	発症3ヶ月後のmRS0-1の割合 発症24時間後のNIHSS4点以上の改善または0に減少 治療36時間以内の症候性頭蓋内出血

modified Rankin Scale (mRS)

0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけでないが、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： 何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

JACTで
Primary outcomeと定義

	J-ACT	NINDS	
		rt-PA	Placebo
3ヶ月後のmRS 0-1	36.9%	39%	26%
3ヶ月後のBI 95-100	48.5%	50%	38%
24時間以内に NIHSS4点以上改善or 0に減少	49.5%	47%	39%
36時間以内の 症候性頭蓋内出血	5.8%	6.4%	0.6%
3ヶ月以内の死亡	9.7%	17%	21%

Risk Score for Intracranial Hemorrhage in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator

Bijoy K. Menon, Jeffrey L. Saver, Shyam Prabhakaran, Mathew Reeves, Li Liang, DaiWai M. Olson, Eric D. Peterson, Adrian F. Hernandez, Gregg C. Fonarow, Lee H. Schwamm and Eric E. Smith

Stroke. 2012;43:2293-2299; originally published online July 17, 2012;
doi: 10.1161/STROKEAHA.112.660415

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

発症後3時間以内のrt-PA静注(0.9mg/kg)での
症候性頭蓋内出血の独立予測因子は、高齢・高血糖・
発症時のNIHSS高値・収縮期血圧高値・アジア人であった

今回の論文の背景

Standars-dose (0.9mg/kg) 静注における症候性頭蓋内出血の独立予測因子であるアジア人において、Low-dose (0.6mg/kg) とStandard-dose (0.9mg/kg) の臨床転帰・症候性頭蓋内出血の、大規模なRCTの報告はなかった。



アジア人において、Standars-dose (0.9mg/kg) の使用が可能か検討が必要

今回の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 16, 2016

VOL. 374 NO. 24

Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke

C.S. Anderson, T. Robinson, R.I. Lindley, H. Arima, P.M. Lavados, T.-H. Lee, J.P. Broderick, X. Chen, G. Chen, V.K. Sharma, J.S. Kim, N.H. Thang, Y. Cao, M.W. Parsons, C. Levi, Y. Huang, V.V. Olavarría, A.M. Demchuk, P.M. Bath, G.A. Donnan, S. Martins, O.M. Pontes-Neto, F. Silva, S. Ricci, C. Roffe, J. Pandian, L. Billot, M. Woodward, Q. Li, X. Wang, J. Wang, and J. Chalmers, for the ENCHANTED Investigators and Coordinators*

N Engl J Med 2016;374:2313–23.

P

発症4.5時間以内の急性期脳梗塞患者

I

Low-dose (0.6mg/kg) alteplase によるt-PA

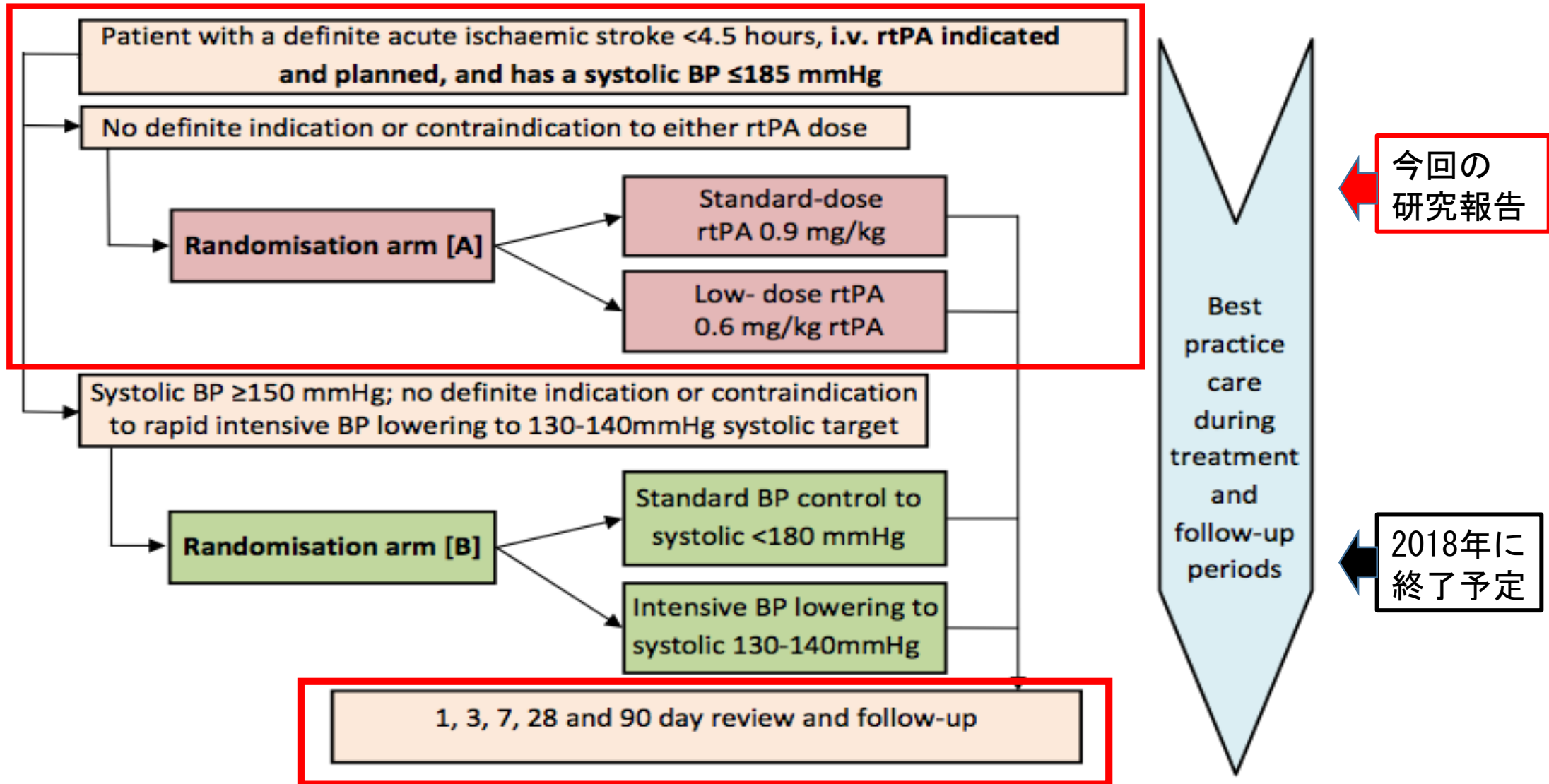
C

Standard-dose (0.9mg/kg) alteplase によるt-PA

O

90日後の死亡および障害

方法



方法

■ 国際・多施設・前向き・ランダム化

open label、盲検化、非劣性試験

■ 発症4.5時間以内の脳梗塞患者

■ ①発症 >3 時間 vs ≤ 3 時間、②NIHSS >10 vs ≤ 10 で層別化

■ Alteplase 0.9mg/h vs 0.6mg/h

■ 発症1時間以内のBP <180 mmHg vs <140 mmHg

■ 急性期の血管内治療は地域のガイドラインに応じた

■ 24時間、72時間、7日、28日、90日後のoutcomeを評価

■ 画像評価：CT⇒entry時、24時間後に盲検化された評価者が評価

ランダム化

Inclusion criteria

- ✓ 18歳以上の急性期脳梗塞患者
- ✓ 発症から4.5時間以内
- ✓ 発症前mRSが0または1
- ✓ 収縮期血圧185mmHg以内

Exclusion criteria

- ✓ 認知症等で治療による利益が得られないと予想される症例
- ✓ 24時間以内に死亡する確率が非常に高いと予想される症例
- ✓ Outcomeに影響が出るような他疾患を持つ症例
- ✓ 同意の得られない症例
- ✓ ENCHANTED登録症例

Outcome

■Primary outcome

- ✓3ヶ月後の死亡⇒mRS 6
- ✓3ヶ月後の障害⇒mRS 2~5

- SITS-MOST基準で
PH2 (parenchymal hematoma)
⇒有意なmass effectを有する梗塞領域の
30%を超える血腫

■Secondary outcome

- ・ 36時間以内の症候性頭蓋内出血
- ・ 36時間以内の死亡もしくはベースラインからNIHSS4点以上の悪化
- ・ 90日後のmRS、重篤な機能障害 (mRS 3~5)
- ・ 7日後・90日後の死亡
- ・ 72時間以内の死亡と神経学的所見の増悪 (NIHSS4点以上の増悪)
- ・ 90日後のEQ-5D、入院日数、再発性AMI・再発性脳梗塞
- ・ 90日後の長期療養病院・施設への転院とサービス介入

統計解析 1

■rt-PA投与量と血圧管理強化

- ✓臨床結果に影響を与える相互作用を考慮して、2つの治療変数の影響を評価する試験を設計。
- ✓rt-PA投与量の本研究群が、血圧管理強化の研究群よりも早期に終了した

■一次解析

- ✓非劣性を証明するため、非調整ロジスティック回帰モデルを用いた非劣性仮説を満たすためには、標準用量と比較した低用量の転帰のオッズ比の95%信頼区間の上限は、1.14のマージンを下回る必要があった。

統計解析 2

■サンプルサイズ：3300例が必要

✓5%のドロップアウト、および、血圧管理強化と低用量tPaとの間の潜在的な負の相互作用があると仮定し、少なくとも90%powerが必要と判断。

✓症候性の頭蓋内出血のリスクに関して、Low-doseがStandard-doseより

40%のリスク低下を満たす、80%powerの症例数を算出。

■二次有効性分析

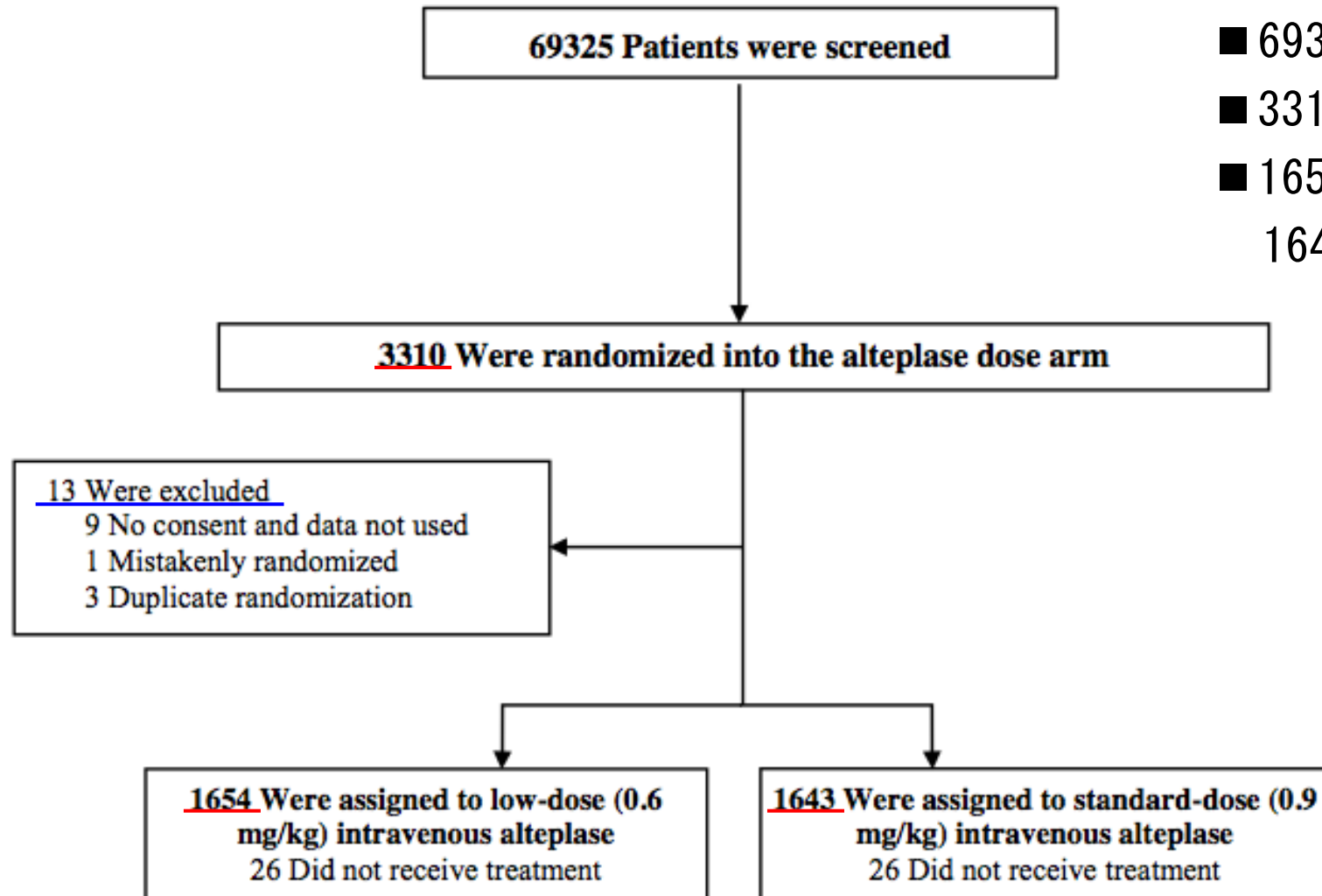
✓mRSでの序数の比較に関して、標準的ロジスティック回帰を使用。

✓オッズ比の算出は、尤度比検定を使用。

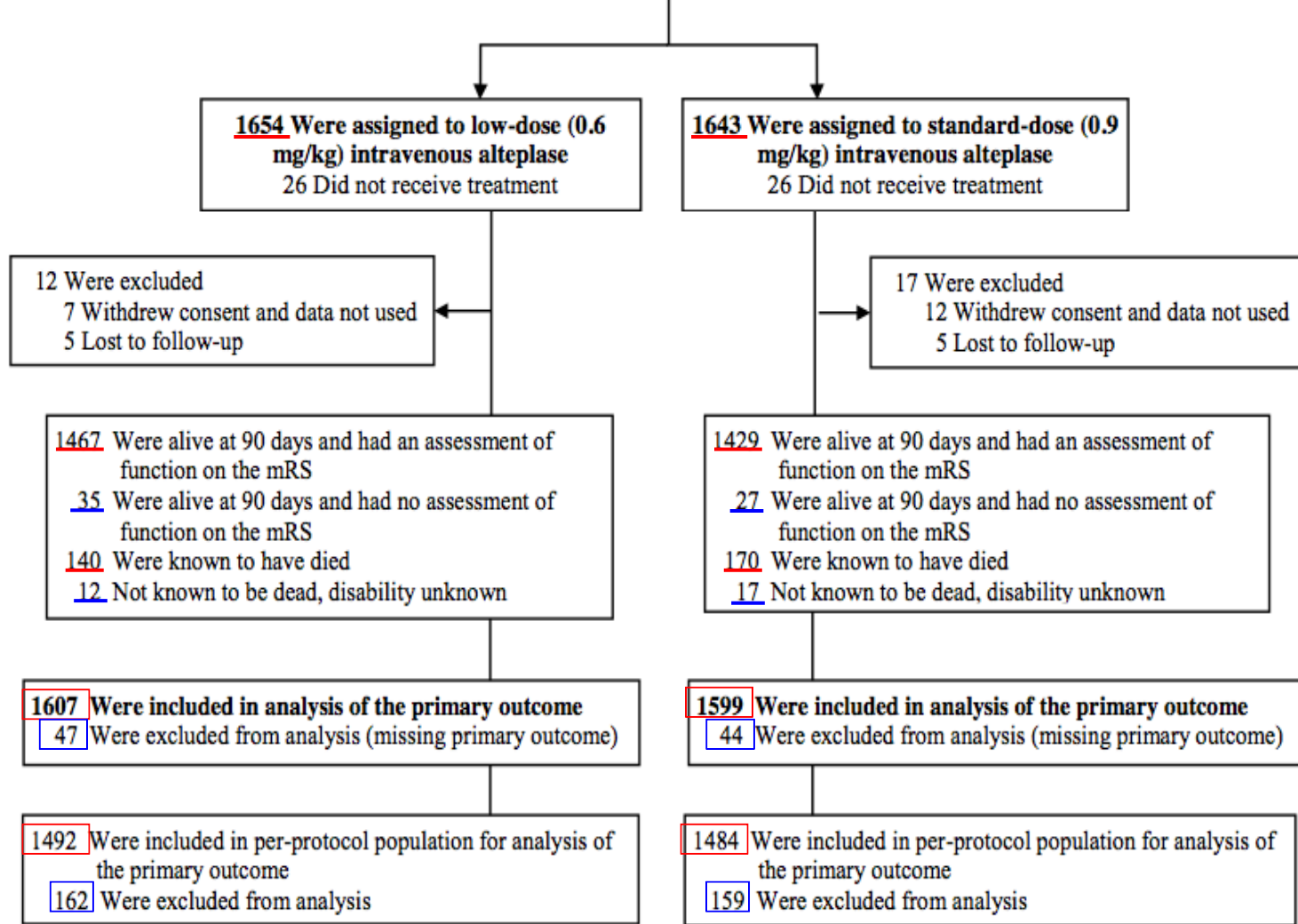
■SASソフトウェア、バージョン9.3（SAS Institute）を分析に使用。

Result

Trial flowchart



- 期間：2012年3月～2015年8月
- 69325名が参加
- 3310名(111施設、13カ国)がランダム化へ
- 1654名がLow-dose (0.6mg/kg) 投与
1643名がStandard-dose (0.9mg/kg) 投与



Standard-dose 1607名
Low-dose 1599名
⇒primary outcomeを分析

Standard-dose 1492名
Low-dose 1484名
⇒per-protocol分析
※除外基準の記載なし

患者背景

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline and Their Treatment.*		
Variable	Low-Dose Alteplase (N=1654)	Standard-Dose Alteplase (N=1643)
<u>Age</u> — yr		
Median	<u>68</u>	<u>67</u>
IQR	58–76	58–76
Female sex — no. (%)	634 (38.3)	614 (37.4)
Region of recruitment — no. (%)		
<u>China</u>	708 (<u>42.8</u>)	711 (<u>43.3</u>)
United Kingdom, continental Europe, or Australia	445 (26.9)	439 (26.7)
Asia, other than China	336 (20.3)	334 (20.3)
South America	165 (10.0)	159 (9.7)
<u>Asian race</u> — no./total no. (%)†	1043/1651 (<u>63.2</u>)	1036/1640 (<u>63.2</u>)
Medical history — no./total no. (%)‡		
Hypertension	1031/1648 (62.6)	1034/1640 (63.0)
Any stroke	287/1654 (17.4)	302/1643 (18.4)
Coronary artery disease	256/1648 (15.5)	223/1640 (13.6)
Atrial fibrillation	330/1645 (20.1)	306/1640 (18.7)
Diabetes mellitus	325/1648 (19.7)	321/1640 (19.6)
Hypercholesterolemia	297/1648 (18.0)	258/1640 (15.7)
Current cigarette use	377/1646 (22.9)	393/1638 (24.0)
Modified Rankin scale score of 0 before stroke§	1349/1647 (81.9)	1325/1639 (80.8)
Use of antihypertensive agent	755/1648 (45.8)	743/1640 (45.3)
Use of statin or other lipid-lowering agent	333/1646 (20.2)	282/1638 (17.2)
Use of aspirin or other antiplatelet agent	407/1647 (24.7)	345/1638 (21.1)
Warfarin anticoagulation	48/1647 (2.9)	34/1638 (2.1)

- 平均年齢68歳
- 女性が38%
- 63%がアジア人、その内43%が中国人

Table 1. (Continued.)

Variable	Low-Dose Alteplase (N = 1654)	Standard-Dose Alteplase (N = 1643)
Any alteplase given to patients — no. (%)	1628 (98.4)	1617 (98.4)
Bolus dose — mg	6.2±1.2	6.3±2.1
Infusion dose — mg	35.5±7.3	56.0±11.3
Concurrent inclusion in part of trial dealing with blood-pressure control — no. (%)	460 (27.8)	475 (28.9)
Assigned to intensive blood-pressure lowering	224 (13.5)	232 (14.1)
Assigned to standard blood-pressure lowering	236 (14.3)	243 (14.8)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	149±20	150±20
Diastolic	84±13	85±13
NIHSS score — median (IQR)¶	8 (5–14)	8 (5–14)
Signs of cerebral ischemia on brain imaging — no./total no. (%)	388/1648 (23.5)	383/1640 (23.4)
Proximal vessel occlusion on CTA or MRA — no./total no. (%)	258/1622 (15.9)	248/1624 (15.3)
Final diagnosis at time of hospital discharge — no./total no. (%)**		
Nonstroke diagnosis	50/1625 (3.1)	47/1609 (2.9)
Large-artery occlusion due to clinically significant atheroma	622/1625 (38.3)	648/1609 (40.3)
Small-vessel or perforator lacunar disease	334/1625 (20.6)	339/1609 (21.1)
Cardioembolism	324/1625 (19.9)	317/1609 (19.7)
Dissection	14/1625 (0.9)	11/1609 (0.7)
Other or uncertain cause of stroke	281/1625 (17.3)	247/1609 (15.4)
Time from stroke onset to alteplase administration — min††		
Median	170	170
IQR	125–218	127–219
Estimated body weight before alteplase administration — kg	69.6±14.4	69.9±14.4

- 治療前NIHSS 平均8点
- 発症からランダム化まで平均2.7時間
- 発症から投与まで平均170分
- 主幹動脈ATBIが40%
- 小動脈・ラクナ梗塞が20%
- 心原性脳塞栓症が20%
- その他臨床的特徴に差はなし

Per-protocol analysisでも結果変わらず

介入

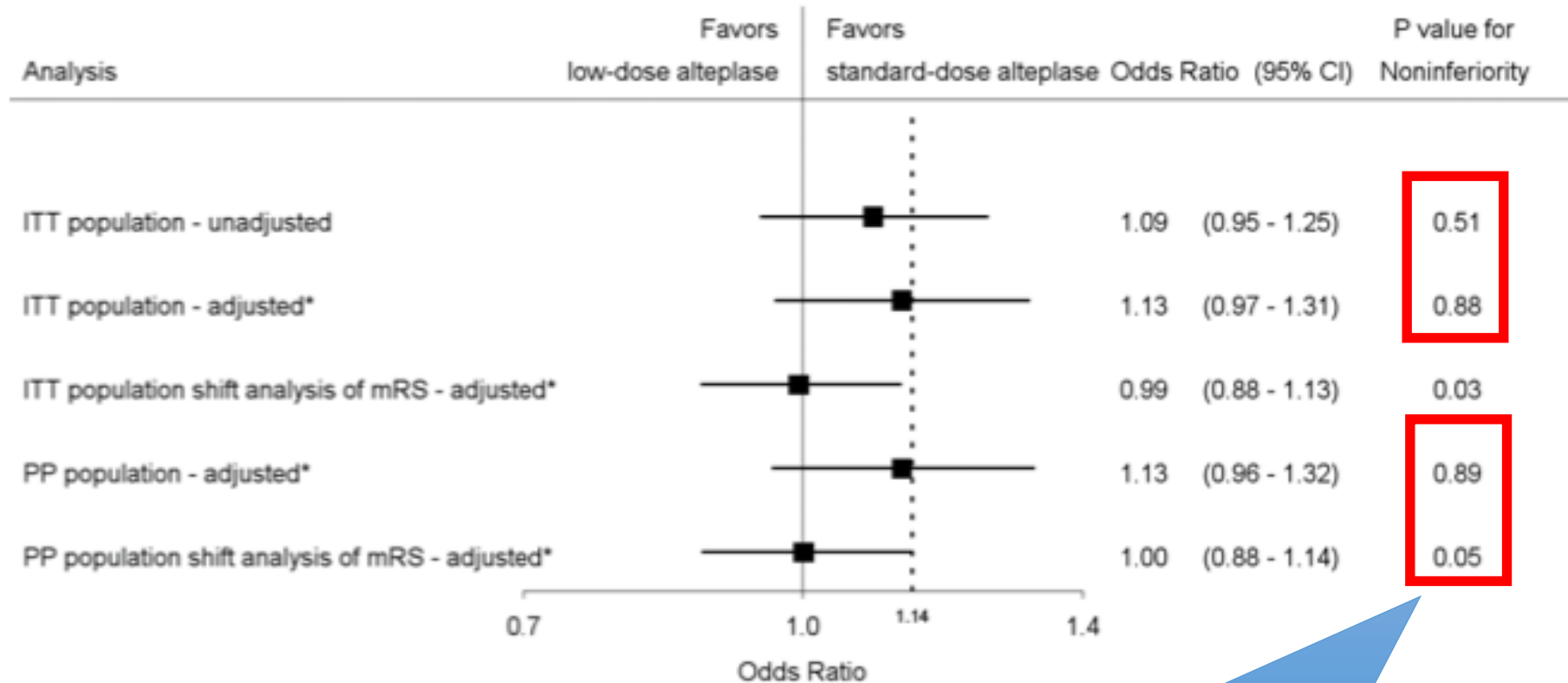
	Low-dose group (n=1654)	Standard-dose group (n=1643)	p Value
発症からrt-PA投与までの平均時間	172分	170分	—
rt-PAの平均投与量	35. 5mg	56. 0mg	p<0. 001
7日後までの血管内治療	5. 5%	4. 9%	p=0. 50
血管内治療後の再開通率	64. 0%	63. 8%	p=0. 97
90日後のoutcome追跡	84. 6%	83. 6%	

AsianとNon-Asian
で有意差なし

血管内治療例は
全体の5%

患者を直接評価 15%
電話での評価 85%

Primary outcome



《adjusted*》
発症後からランダム化までの時間、NIHSS、年齢、性別、人種、発症前の抗血小板薬内服の有無、脳梗塞既往、冠動脈疾患、DM、afで調整

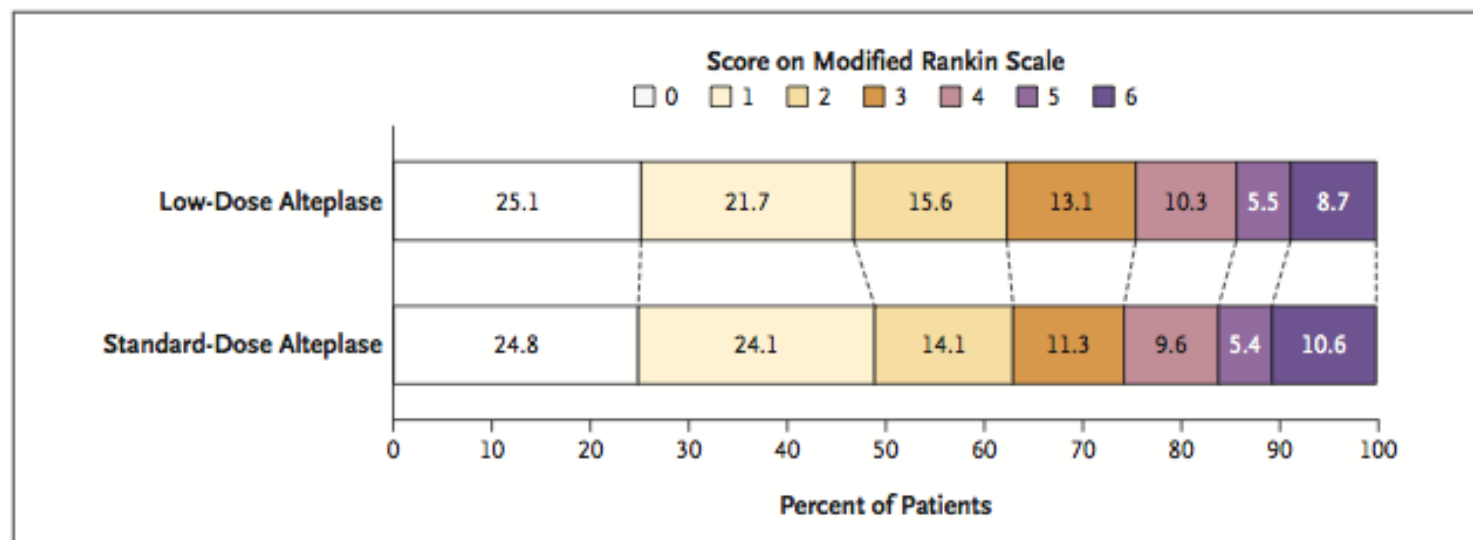
ITT analysisでもPer-protocol analysisでも
非劣性証明できず

Secondary outcome

Outcome	Low-Dose Alteplase (N = 1654)	Standard-Dose Alteplase (N = 1643)	Odds Ratio with Low-Dose Alteplase (95% CI)	P Value†	P Value for Noninferiority‡
Score on the modified Rankin scale — no./total no. (%)			1.00 (0.89 to 1.13)**		0.04
0: No symptoms at all	403/1607 (25.1)	397/1599 (24.8)			
1: No substantive disability despite symptoms	349/1607 (21.7)	385/1599 (24.1)			
2: Slight disability	250/1607 (15.6)	225/1599 (14.1)			
3: Moderate disability requiring some help	211/1607 (13.1)	181/1599 (11.3)			
4: Moderate-severe disability requiring assistance with daily living	165/1607 (10.3)	154/1599 (9.6)			
5: Severe disability, bed-bound and incontinent	89/1607 (5.5)	87/1599 (5.4)			
6: Death	140/1607 (8.7)	170/1599 (10.6)			
Death or major disability — no./total no. (%)††	605/1607 (37.6)	592/1599 (37.0)	1.03 (0.89 to 1.19)	0.73	
Death within 90 days — no. (%)	140 (8.5)	170 (10.3)	0.80 (0.63 to 1.01)	0.07	

mRS3点以上の評価では
Low-doseの非劣性が
証明された

90日後の死亡もしくは重篤な障害
の発生に有意差なし



Secondary outcome

Outcome	Low-Dose Alteplase (N=1654)	Standard-Dose Alteplase (N=1643)	Odds Ratio with Low-Dose Alteplase (95% CI)	P Value†	P Value for Noninferiority‡
Symptomatic intracerebral hemorrhage — no. (%)					
By SITS-MOST criteria¶	17 (1.0)	35 (2.1)	0.48 (0.27 to 0.86)	0.01	
By NINDS criteria	98 (5.9)	131 (8.0)	0.73 (0.55 to 0.95)	0.02	

他のcriteriaを用いても同様の結果

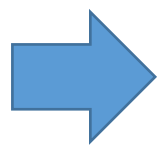
強化降圧群とAlteplase-doseに
関連なし (p=0.71)

low-doseの方が
症候性頭蓋内出血が少ない

アジア人と非アジア人で
Heterogeneityなし

Discussion&Limitation

- 頭蓋内出血に関して、抗血小板薬とAlteplase doseには相関関係なし
⇒mRSのpost hocだと相関関係あり。
- biasを最小限にするために、体重測定と頭蓋内出血評価と予後評価の盲検化。
- 主に電話越しでの機能評価という点で、biasがかかっている。
- Selection bias :
 - ①大多数が重症度の低い患者であった。
 - ②Alteplaseに関する他の研究が報告された後の研究であった。
- アジア人が多いこと、一部の患者で早期強化降圧がされていることで、Generalizability(一般化可能性=bias)が上がることが懸念される。



抗血栓薬内服症例におけるさらなる検討と、
臨床転帰の評価方法の見直しが必要

Conclusion

- 90日後の死亡および障害に関して、
Low-dose (0. 6mg/kg) のStandard-dose (0. 9mg/kg) に対する
非劣性は示されなかった。
- Low-dose (0. 6mg/kg) はStandard-dose (0. 9mg/kg) と比較して、
症候性頭蓋内出血が有意に少なかった。

EDITORIALS

- 本研究では再開通率は出されていない
- 血管内治療にいった症例が少ない可能性
- Low-doseのtPaが使用されているが、あまり高いエビデンス報告はない。

※JACT（103人の単施設、オープンラベル）、JMARS、SAMURAI
など の研究報告と矛盾した結果になっている

本論文を踏まえての方針

(聖マリ 神経内科、脳外科のご意見も加味した提案)

- 本研究では、Standard-Doseに対する Low-Dose tPaの非劣性は証明されなかった
- しかし、本研究では以下の二点が証明された
 - ① 症候性頭蓋内出血が、Low-doseで明らかに減少していること
 - ② secondary outcomeのmRSの解析では、Low-doseの非劣性が証明
- 本研究の問題点として下記の問題が挙げられる
 - ① 脳梗塞の発症型式、閉塞部位の評価等（主幹動脈閉塞の割合など）が記載されていない
 - ② 再開通率の記載がない
- 結論：海外標準のStandard-doseが、本邦で標準化されているLow-doseよりも転帰改善効果が有意であるという報告がない限り、現状では本邦のガイドラインを変更するに至らないと判断
- おまけ：血管内治療が有効であるという論文が出てきている

REVASCAT trial・MR CLEAN trial・REVASCAT trial・ESCAPE

血管内治療

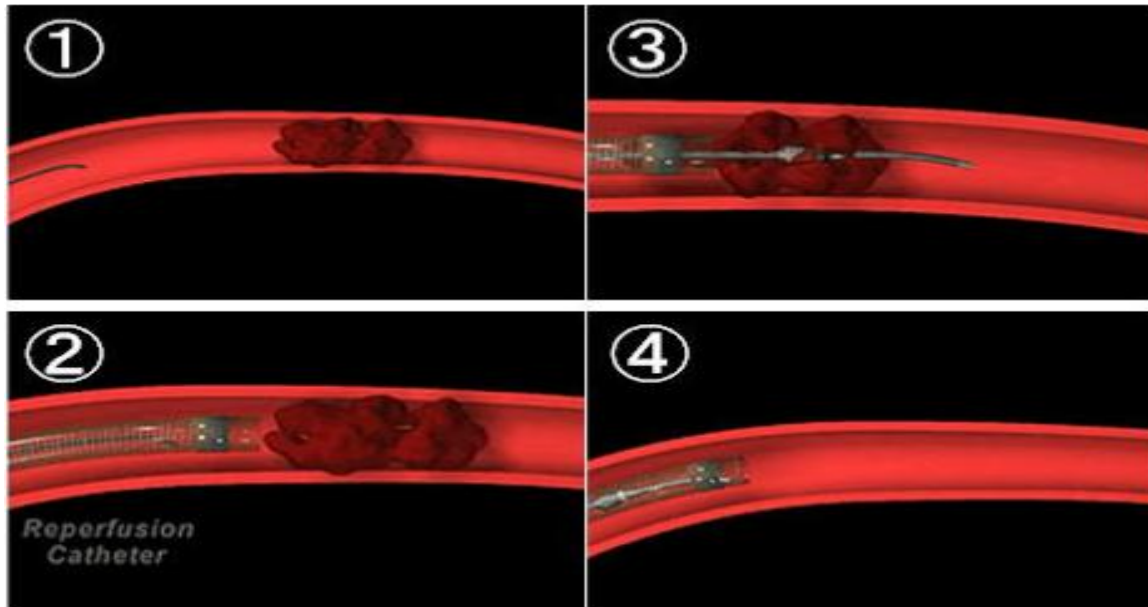
IV-tPAの問題点

- 時間的制約が厳しい
- 重症例、特に主幹動脈閉塞症にはほぼ無効

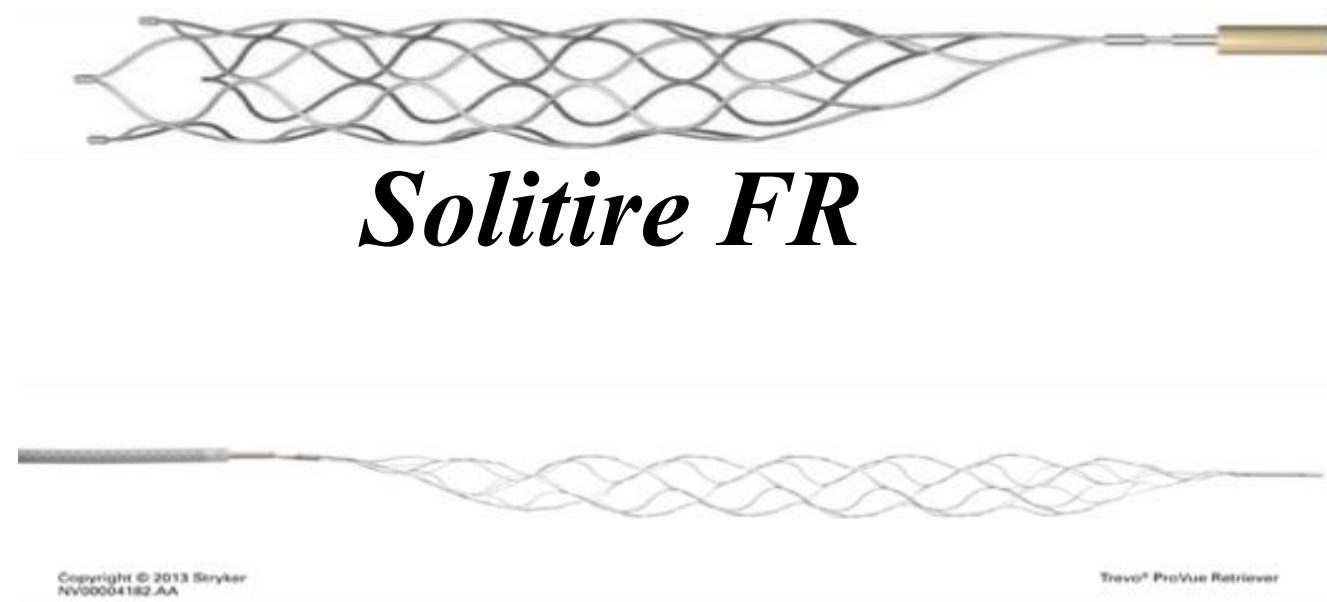


重症脳梗塞で、かつtPAの無効・禁忌症例の救済

かつては、Merci retrieverやUKの動注、
balloonによるPTAが主に行われていた。



Penumbra ACE



Trevo

新しいdeviceの登場により、再開通率は上昇

試験名		2013年報告群			2015年報告群		
		IMS-III	SYNTHESIS EXPANSION	MR RESCUE	MR CLEAN	EXTEND-IA	ESCAPE
血管内治療 の有効性		無効			有効		
90日後 機能転帰	評価項目	mRS 0-2	mRS 0-1	平均mRS	mRS 0-2	mRS 0-1	mRS 0-2
	血管内治療 群	40.8%	30.4%	3.9	32.6%	53.0%	71%
	内科治療群	38.7%	34.8%	3.9	19.1%	29.3%	40%
	P value	0.25	0.16	0.99		<0.001	0.01

参考

SWIFT PRIME trial :

前方循環近位部閉塞による虚血性脳卒中のためrt-PA静注を受ける患者において、6時間以内の血栓除去術は、90日後の機能的転帰を改善した。

N Engl J Med 2015; 372: 2285-95.

MR CLEAN trial :

脳前方循環の頭蓋内動脈近位部閉塞による急性虚血性脳卒中患者において、発症後6時間以内の動脈内治療の追加は、90日後の機能的転帰が良好で、安全であった。

N Engl J Med. 2015; 372: 76-7.

参考

■REVASCAT trial :

発症後8時間以内のステント型血栓除去デバイスSolitaireによる血栓除去術の有効性と安全性を、薬物治療のみと比較。神経予後は血管内治療群で有意に改善。

Engl J Med. 2015; 372: 2296–306.

N

■ESCAPE :

前方循環近位部閉塞で、梗塞巣が小さく、側副血行が中等度～良好な、虚血性脳卒中患者において、迅速な血管内治療は機能的転帰を改善し、死亡率を低下させた。

N Engl J Med 2015; 372: 1019–30.