

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

最終改訂年月 : 2 March 2003

**背景:** 局所脳虚血は、グルタミン酸塩を中心とする興奮性アミノ酸(EAA)神経伝達物質の放出を引き起こし、結果としてEAA受容体および下流経路の過剰刺激に至る。グルタミン酸塩放出過剰は、動物虚血モデルで展開される不可逆的虚血性損傷において主要な事象となり、放出阻害または後シナプス受容体遮断のいずれかを介してグルタミン酸塩の作用を調整する薬剤は、強力な神経保護薬となる。EAA調整薬を用いた臨床試験は多く実施されているが、有効性が個別の研究では示されていない。

**目的:** 異なる種類のEAA調整薬全てについて入手されたデータを統合し、アウトカムに対する効果のエビデンスをシステマティックに評価すること。

**検索戦略:** Specialised Register of Controlled Trials(最終検索2001年5月)から関連する試験を抽出した。また、「neuroprotection」(とその類似語)、「neuroprotective agent」、本レビュー中に示した個々の薬剤とクラスのすべてについてMEDLINEとEMBASEのオンライン検索を実施し、European, International, American Heart Associationで進められている会議、および脳卒中に関するPrinceton会議、American Neurological AssociationおよびAmerican Academy of Neurologyの1992年から2001年までの会議をハンドサーチし、研究者と製薬会社と個別に連絡をとった。

**選択基準:** ランダム化比較試験であり、EAA放出またはEAA受容体遮断の調整を含む薬理学的特性を有する薬剤が、発症から24時間以内の脳卒中に対して用いられた試験を登録した。有効性分析は並行群間のデザインとされた試験に限定し、投与量の増量に関する試験は除外した。全てのデータについて、ITT解析を実施した。急性事象後から1~12ヶ月後の死亡または依存の観点からアウトカムが報告されていることとした。

**データ収集分析:** 11,209名の被験者が対象とされた41件の試験が特定され、このうち36件からデータが入手された。632名の参加者についてはデータが入手不能であった(有効性分析の基準を満たす試験では517名)。7件の試験では障害に関するデータが報告されておらず、10,802名の被験者を対象とした29件の試験からは入手できた。このうち10,342名の被験者が対象とされた21件は、有効性の主要評価項目について分析されていた。有効性分析には、有効性評価を主眼としたデザインではない9件の試験から得られたデータも含まれていた(被験者1022名)。有効性の主要評価項目では、最終追跡時点にて死亡していた患者または障害をきたしていた患者(優先的に3ヶ月目でのバーセル指数60未満と定義)の割合をエンドポイントとした。死亡率は二次的エンドポイントとした。薬剤は個別に考察するとともに、イオンチャンネル調整薬(グルタミン酸塩放出阻害)およびNMDA拮抗薬の категорияに主として分類した。

**主な結果:** 個々の薬剤間におけるアウトカムの有意な不均一性、あるいは有効性の一次エンドポイントに関する分析(死亡または依存)、あるいは最終追跡時点での死亡率から見た薬剤クラスの有意な不均一性は認められなかった。有効性の一次エンドポイントに関する分析では、死亡または依存のオッズが1.03[95%信頼区間0.96~1.12]、死亡率のオッズが1.02[0.92~1.12]であった。イオンチャンネル調整薬(死亡または依存1.02[0.90~1.16])とNMDA拮抗薬(死亡または依存1.05[0.95~1.16])のいずれにも、全ての化合物が含まれる主要分析との差が認められなかった。3種類のNMDA拮抗薬には死亡率上昇の傾向が示され、ステロール(OR 1.19[0.81~1.74])、aptiganel(OR 1.32[0.91~1.93])、gavestinel(OR 1.12[0.95~1.32])であったが、薬剤クラスから考察した場合、NMDA拮抗薬として有意には至らなかった(OR 1.09[0.96~1.23])。aptiganelには機能アウトカムが悪化する傾向も認められた(OR 1.20[0.88~1.65])。ただし、その他2種類の化合物にはこの傾向がなかった。精神異常惹起性NMDA拮抗薬による統計的に有意な障害は認められなかったが、サブグループでは死亡率が相対的に高い傾向であった(OR 1.25[0.96~1.64])。

**レビューア見解:** 興奮性アミノ酸の作用を調整する薬剤に関する有意なベネフィットまたは有害のエビデンスはなかった。本レビューでの大半のデータが得られたgavestinelとlubeluzoleでは、死亡率または依存が8%以上低下

することはなかった。しかし、神経保護の機序に関する理解が十分でないため、これら2件の失敗した開発計画から全てのグルタミン酸塩調整薬について推定することはできない。効果の推定値に関する信頼区間が広い薬剤が大半であるとともに信頼性を持ってベネフィットを除外することができないため、神経保護薬に関する臨床試験を更に実施することは正当といえる。患者数が過少であるため、何らかのNMDA拮抗薬において死亡率が上昇するとの傾向を確証または論駁することはできないとはいえ、このような薬剤が今後製品開発されるとはきわめて考えにくい。

**Citation:** Muir KW, Lees KR. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001244. DOI: 10.1002/14651858.CD001244.

**Clib issue No.:** 2005 issue 4

**CRG名:** Stroke

\* **ご注意:** この日本語訳は、試験的翻訳(Draft翻訳)版として公開するものであり、翻訳の正確さや質が保証されたものではありません。訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局までご連絡下さい。また、この試験的翻訳版はコクラン・ライブラリ2005年issue 4に掲載されたレビュー・アブストラクトの翻訳です。コクラン・ライブラリは年4回改定版が発行されていますので、ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認下さい。