

CITATION: Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
CRG名: Cochrane Stroke Group

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 2 APR 2014
Clib issue No.; N/U: 2014 Issue 7; Update

アブストラクト

背景: ほとんどの脳卒中は、血栓による脳内での動脈閉塞が原因で発症する。血栓溶解薬を用いた迅速な治療によって、重大な脳損傷が起こる前に血流が再開し、脳卒中後の回復が改善される患者もいる。しかし、血栓溶解薬が脳内で重篤な出血を引き起こすおそれもあり、場合によっては致死的である。その1種である遺伝子組換え型組織プラスミノゲン活性化因子(rt-PA)は、欧州では脳卒中後4.5時間以内、米国では3時間以内の一部の患者への使用が承認されている。年齢を80歳までに設定している国もあれば、主に非重度脳卒中に限定している国もある。本レビューの最終更新は2009年であり、その後40%のデータが利用可能となった。

目的: 血栓溶解療法は、急性虚血性脳卒中に有効で安全な治療かどうか、またどのような状況で有効で安全な治療となるかを検討すること。

検索戦略: Cochrane Stroke Group Trials Register(2013年11月に最終検索)、MEDLINE(1966～2013年11月)およびEMBASE(1980～2013年11月)を検索した。また、学会予稿集と雑誌をハンドサーチし、参考文献一覧を検索し、製薬会社と試験実施者に連絡を取った。

選択基準: 虚血性脳卒中の診断が確定した患者を対象に血栓溶解薬と対照薬を比較したランダム化試験。

データ収集と分析: 2名のレビューアが選択基準を適用し、データを抽出し、試験の質を評価した。抽出したデータは、その後追加された未発表のデータがあれば入手した上で、全主要試験の治験責任医師と一緒に検証した。

主な結果: 参加者10,187例を対象に、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、rt-PA、遺伝子組換え型プロウロキナーゼ、デスモテプラゼのいずれかを検討した試験27件についてレビューした。動脈内投与が行われた試験は4件で、それ以外の試験では静脈内投与が行われていた。ほとんどのデータは、脳卒中後6時間以内に治療を開始した試験で得られている。試験の約44%(参加者の約70%)は、rt-PAの静脈内投与について検討していた。初期の研究では、80歳を超える参加者がほとんどいなかったが(0.5%)、今回の更新では、IST-3を含めたことにより、80歳を超える参加者が16%を占めている(この試験の参加者の53%が80歳を超えていた)。最近発表された試験ではコンピュータによるランダム化が行われていたため、ベースライン時に不均衡がある可能性は前回のレビューより低い。高度隠蔽化の基準を満たした試験は50%を上回り、主要アウトカムの追跡不能例は少なかった。

血栓溶解療法は、多くの場合、虚血性脳卒中後6時間以内に実施され、脳卒中後3～6ヵ月後の時点で死亡または自立困難であった(修正ランキンスケール3～6)参加者の比率が有意に低下した[オッズ比(OR)0.85、95%信頼区間(CI)0.78～0.93]。血栓溶解療法は、症候性頭蓋内出血(OR 3.75、95% CI 3.11～4.51)、早期死亡(OR 1.69、95% CI 1.44～1.98; 試験13件、参加者7,458例)および脳卒中から3～6ヵ月後の死亡(OR 1.18、95% CI 1.06～1.30)のリスクを高めた。血栓溶解後の早期死亡は、多くの場合、頭蓋内出血に起因していた。脳卒中後3時間以内に治療した方が、死亡または自立困難の減少に有効で(OR 0.66、95% CI 0.56～0.79)、死亡は増加しなかった(OR 0.99、95% CI 0.82～1.21; 試験11件、参加者2,187例)。試験間に異質性が認められた。抗血栓薬を同時に投与すると死亡リスクが高まった。rt-PAについて検討した試

験では、6時間以内の治療による死亡または自立困難の有意な減少が示され(OR 0.93、95% CI 0.81~1.07、P=0.0006; 試験8件、参加者6,729例)、有意な異質性がみられたが、3時間以内の治療の方が有益で(OR 0.65、95% CI 0.54~0.80、P<0.0001; 試験6件、参加者1,779例)、異質性は認められなかった。80歳を超える参加者は、特に脳卒中後3時間以内に治療した場合、80歳未満の参加者と同等に利益を得た。

レビューアの結論:脳卒中後6時間以内に実施した血栓溶解療法は、死亡例または自立困難の割合を低下させる。発症後3時間以内に治療を受けた患者の方が、それ以降に治療を受けた患者よりかなり多くの利益が得られる。この総合的利益は、症候性頭蓋内出血、7~10日目の死亡、最終追跡時の死亡が増加したにもかかわらず、明らかであった(最終追跡時の死亡には全く影響がなかったrt-PAの試験を除く)。最新の時間枠や、軽度脳卒中患者に血栓溶解が奏効するかどうかを検討し、症候性頭蓋内出血と死亡を減少させる方法を同定し、血栓溶解がルーチンの診療で最も有効となる状況を明らかにするには、さらなる試験が必要である。

平易な要約(Plain language summary)

早期虚血性脳卒中治療における血栓溶解薬

疑問

血栓溶解薬が脳卒中後のアウトカムを改善するかどうかを検討するため、早期虚血性脳卒中における血栓溶解薬とプラセボまたは無治療の安全性と有効性の比較を試みました。

背景

ほとんどの脳卒中は、血栓による脳内での動脈閉塞が原因で発症します。血栓を溶かす薬(血栓溶解薬)を使用した速やかな治療は、重大な脳損傷が起こる前に血流を回復させることができ、脳卒中患者が順調に回復する可能性を高めることを意味します。ところが、血栓溶解薬が脳内で重篤な出血を引き起こすおそれもあり、致命的な場合もあります。現在、血栓溶解療法は、急性虚血性脳卒中における多数のランダム化試験で検討されています。血栓溶解薬アルテプラナーゼは、米国とカナダでは脳卒中発症後3時間以内、ほとんどの欧州諸国では4.5時間以内の使用が承認されています。この治療が奏効する患者の数は増加しています。

研究の特性

2013年11月までに実施した検索で、参加者計10,187例の試験27件が同定されました。ほとんどのデータは、急性虚血性脳卒中後6時間以内に静注される1剤(遺伝子組換え型組織プラスミノゲン活性化因子rt-PA)について検討した試験で得られたものですが、他の数種の薬剤も検討され、脳卒中後の治療までの時間は様々で、腕の静脈ではなく脳内の動脈への投与が行われていました。すべての試験で、血栓溶解薬をプラセボ(対照)群と比較していました。ほとんどの試験で、中等度~重度の脳卒中患者が参加していました。いずれの試験も、脳卒中患者の治療を専門とする病院で実施されました。試験間の違いによってすべての試験がアウトカムの情報すべてを提供するとは限りませんが、利用可能なデータはすべて使用しました。ほとんどの試験が、脳のコンピュータ断層撮影(CT)スキャンで症状の原因として脳出血を除外してから、参加者を組み入っていました(代わりに脳の磁気共鳴画像スキャンを使用した試験は少数でした)。

主な結果

初期の試験と今回の更新で追加した最新の試験1件(IST-3)はすべての主要アウトカムに関して概ね一致しました。rt-PAを検討した試験12件と他の血栓溶解薬を検討した試験15件は概ね一致しています。IST-3と初期の試験との主な差は、IST-3では80歳を超える参加者が多かったことにありました。血栓溶解療法では、脳内出血リスクが高まり、早期死亡リスクも高まるにもかかわらず、日常活動で長期間要介護となるリスクを低減できます。早期出血リスクが消失すると、脳卒中から3~6ヵ月後の時点では、血栓溶解薬を投与している患者の方が、特に脳卒中後3時間以内に治療を受けた場合、脳卒中から回復し、自立する可能性が高くなりました。高齢者が得る利益は、若年者と同等でした。アスピリンを血栓溶解薬と同時に投与すると出血リスクが増大したことから、回避

Copyright(c) All rights reserved by Minds, Japan Council for Quality Health Care
する必要があります。治療前脳スキャンの所見などの個々の患者データ因子や様々な投薬方法に関してさらに解析すれば、今回使用した要約データより多くの情報が得られるかもしれません。一方で、自分が脳卒中を発症していると思う人は、速やかに病院を受診し、脳卒中専門医に診察してもらい、脳スキャンを受け、血栓溶解療法をできる限り速く受ける必要があります。治療には高齢すぎるなどと考えて躊躇すべきではありません。治療を脳卒中後3時間以内に開始すれば非常に有効で、脳卒中後4.5時間以内に投与するとアウトカムが確実に改善されますが、それ以降は、その効果が不確かで、未だ試験で検討され続けています。血栓溶解薬の利益が出血リスクを上回るかどうか確認するには、軽度脳卒中患者対象の試験からより多くの情報を得る必要があります。

エビデンスの質

エビデンスは、その多くが脳卒中専門家により適切に実施されたランダム化試験から得られたものです。一部の試験(8/27件)は血栓溶解薬を製造する製薬会社が実施していましたが、ほとんどの試験(19/27件、ほとんどの参加者が含まれる)では、政府または慈善団体が製薬会社とは無関係に資金を提供していました。これらの結果は、脳卒中の重症度や他の症状の異なる様々な患者に適用されます。

(監訳 江川 賢一)

翻訳公開日: 2015年9月1日

ご注意: この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局までご連絡ください。なお、2013年6月からコクラン・ライブラリーのNew review, Updated reviewとも日単位で更新されています。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、タイム・ラグが生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。