

ACP Japan 2014
論文30選
神経内科、感染症編

山田康博
東京医療センター 総合内科
2014年5月31日


Effects of Immediate Blood Pressure
Reduction on
Death and Major Disability
in patients With
Acute Ischemic Stroke
The CATIS Randomized Clinical Trial

JAMA;2014;311:479-489

背景


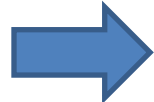

ACCESS study Stroke. 2003;34(7):1699-703

カンデサルタン vs プラセボ

- 血圧 
- 死亡率・心血管イベント(1年): 

SCAST研究 Lancet 2011; 377: 741-750

カンデサルタン vs. プラセボ

- 血圧 
- 心血管イベント(6か月後): 
- 機能予後:  (プラセボでややよい傾向)

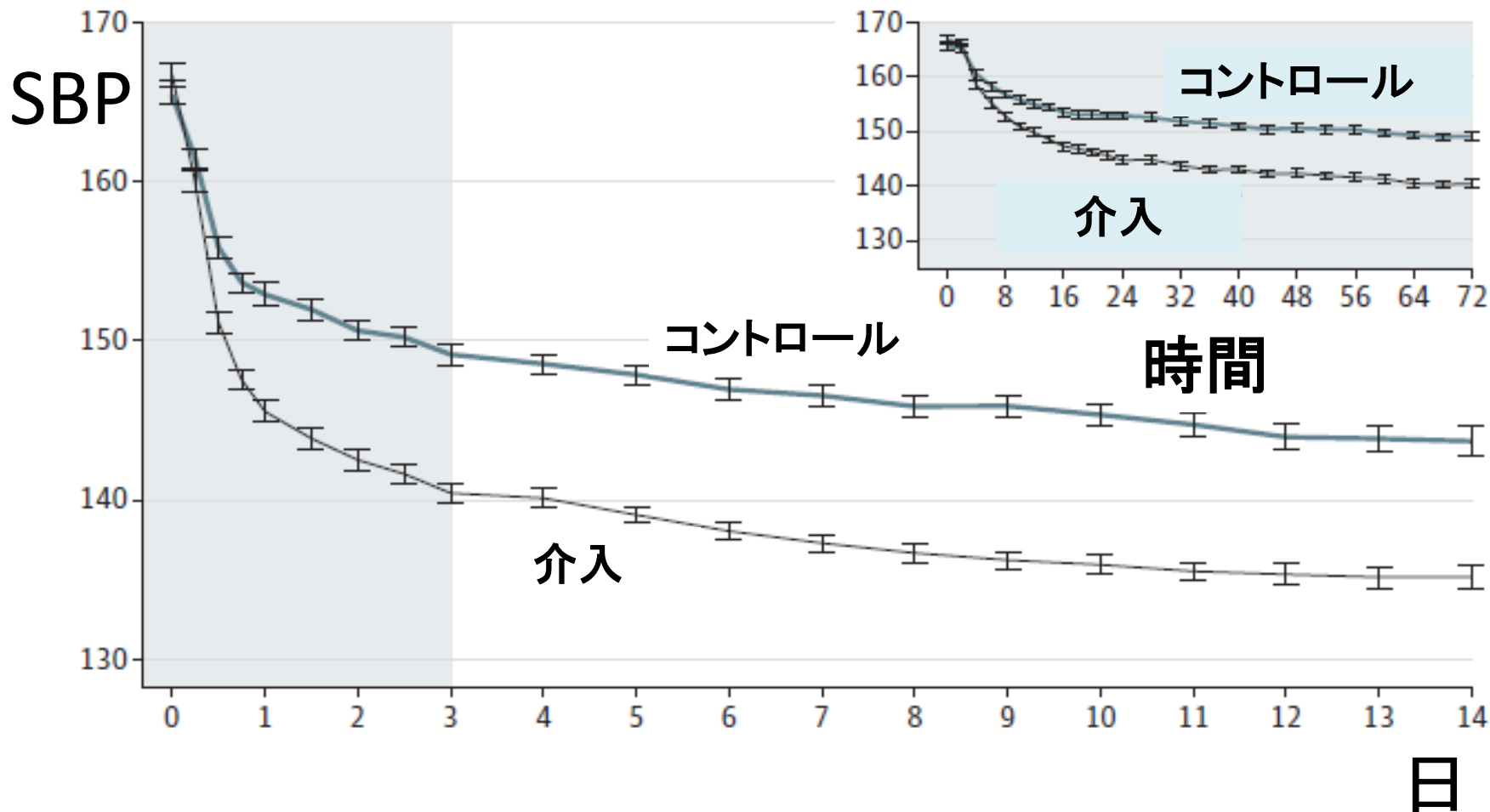
脳梗塞急性期:

降圧治療は脳機能アウトカムを改善するか不明

研究デザイン

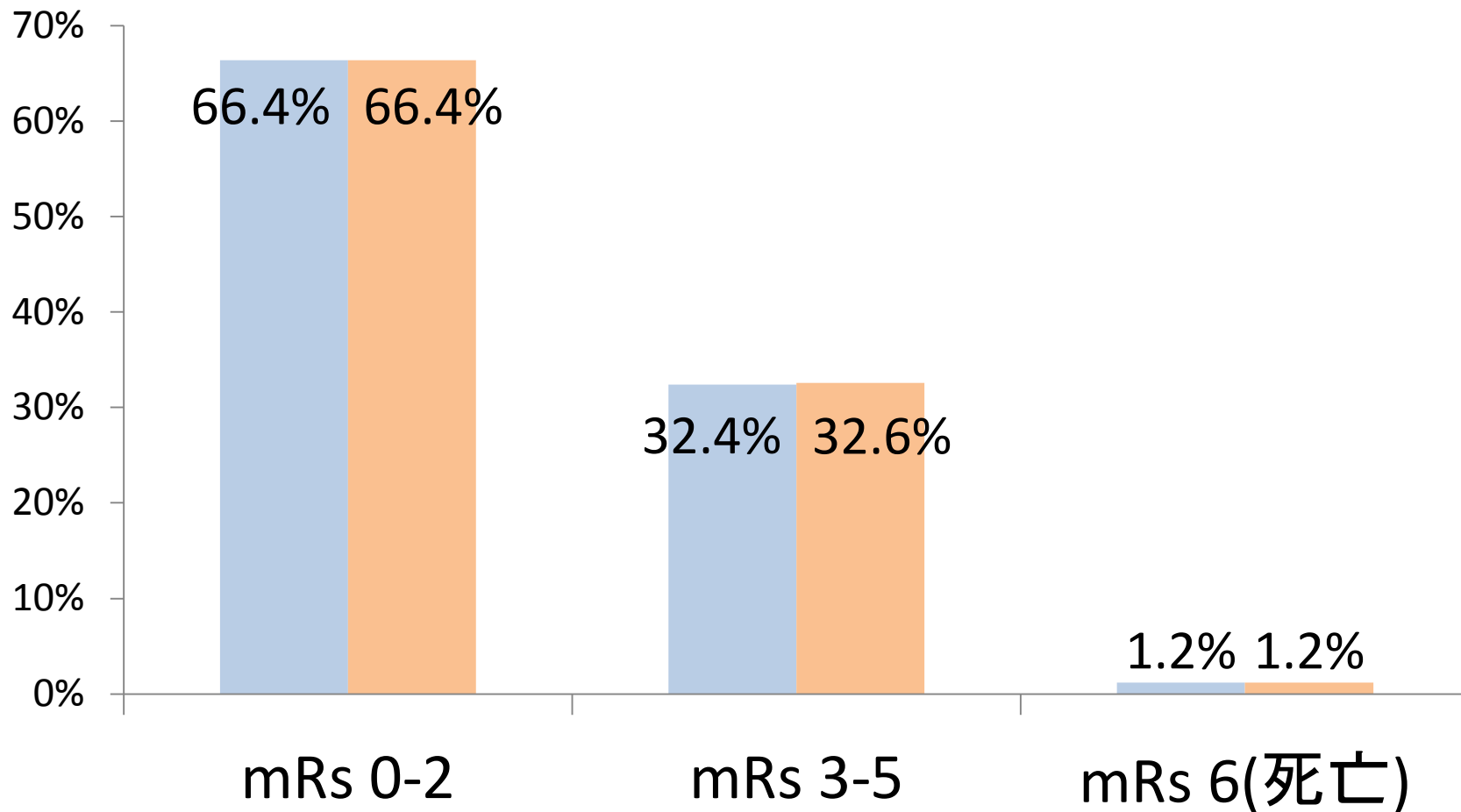
PICO	多施設,RCT, ITT, single-blind, blinded end-points
P	脳梗塞発症48時間以内 SBP 140—220mmHg
I	降圧療法あり 1st ACEI、2nd CCB、3rd 利尿薬
C	降圧療法なし
O	14日後or退院時の 死亡率or重度後遺症 (mRs ≥ 3)

血圧推移



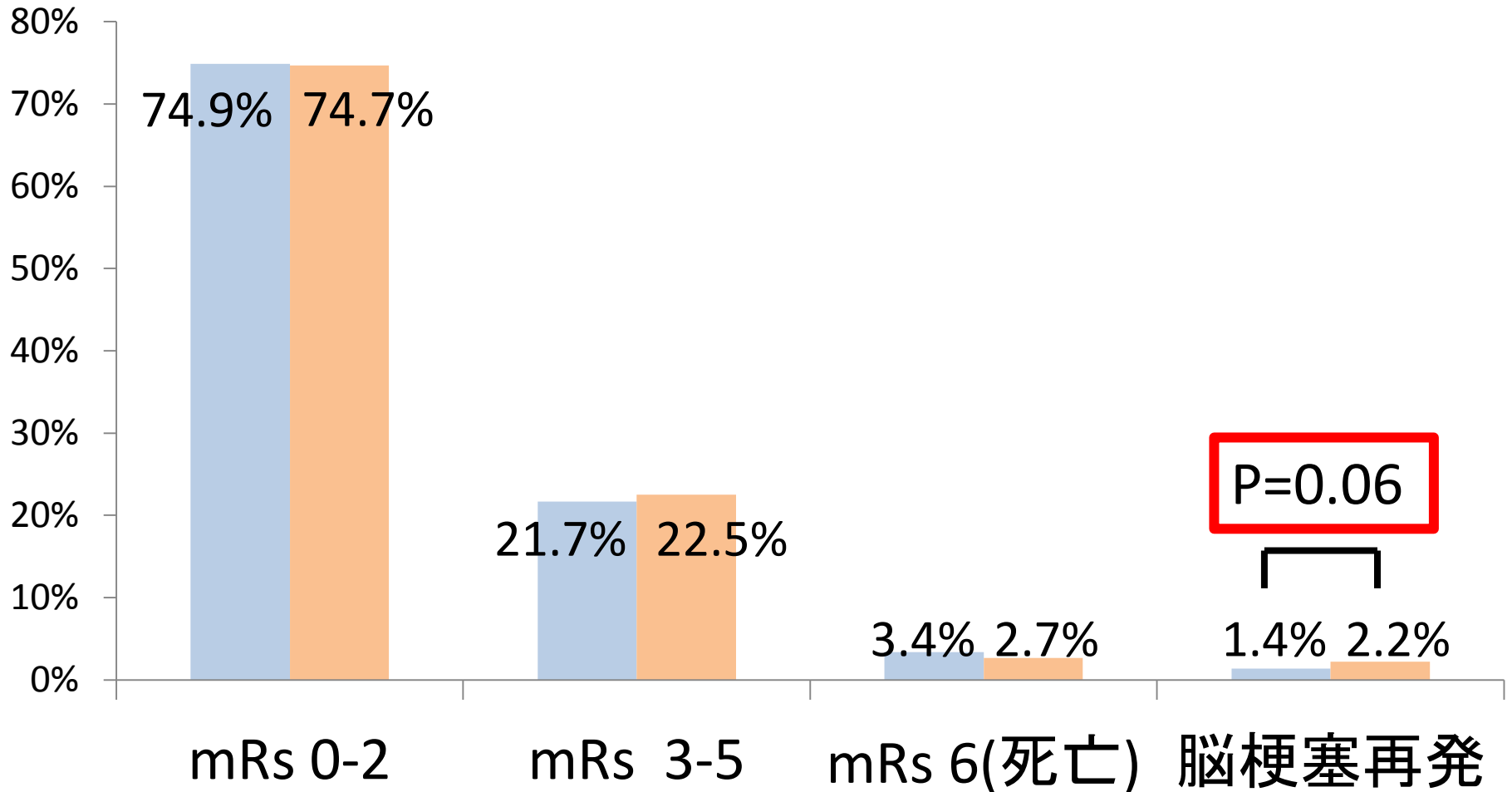
14日 or 退院時

■ 降圧療法あり ■ 降圧療法なし



3か月後

■ 降圧療法あり ■ 降圧療法なし



結語

脳梗塞急性期の積極的降圧は
死亡や身体障害の改善に寄与し
なかった

Endovascular therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke

NEJM 2013; 368: 893-903

背景：再開通治療

ランダム化トリアールで有効性あり

- t-PAの全身投与（発症後4.5時間以内）

- 血栓溶解剤の局所動脈内投与

（6時間, MCA M1 or M2）PROACT II: JAMA 1999;282:2003-2011

まだ十分なランダム化トリアールがない

- 機械的に血栓破壊、回収

- 血管形成術やステント留置

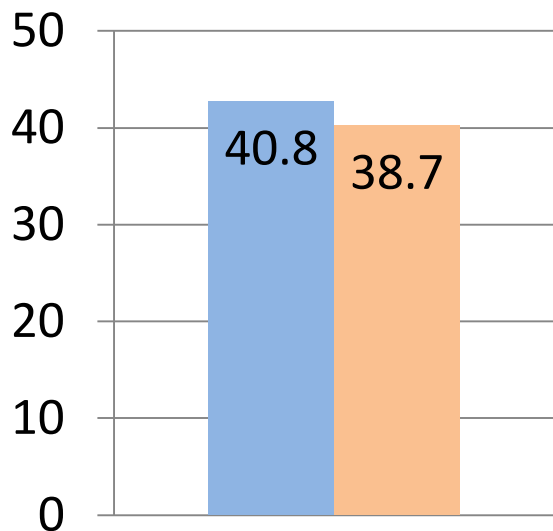
研究デザイン

PICO	多施設、RCT, ITT, Open label, Concealed
P	中等度以上の脳梗塞(NIHSSスコア \geq 10点など) 発症後3時間以内にt-PA投与
I	血管内治療追加
C	血管内治療なし
O	90日でのmodified Rankin scale \leq 2 (自立生活)

mRs 0-2点の患者（自立した生活）

全患者

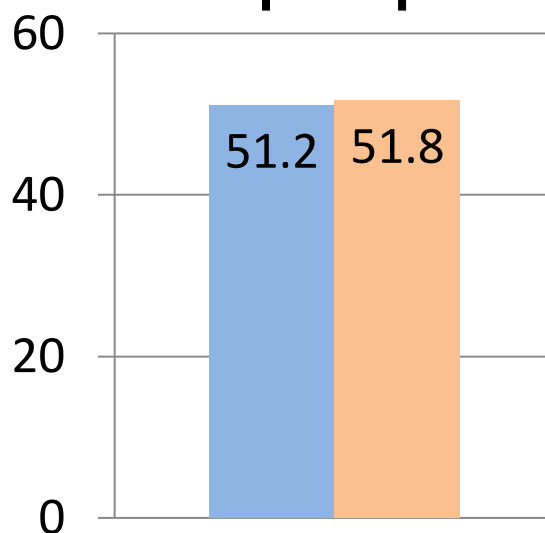
P=0.25



血管内治療あり
血管内治療なし

NIHSS 8-19

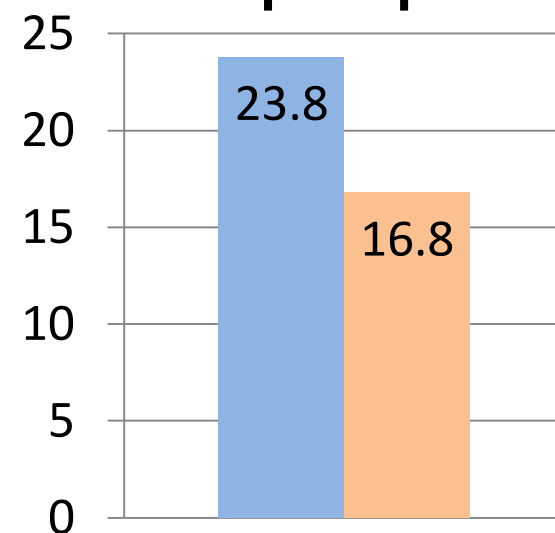
P=0.83



血管内治療あり
血管内治療なし

NIHSS_≥20

P=0.06

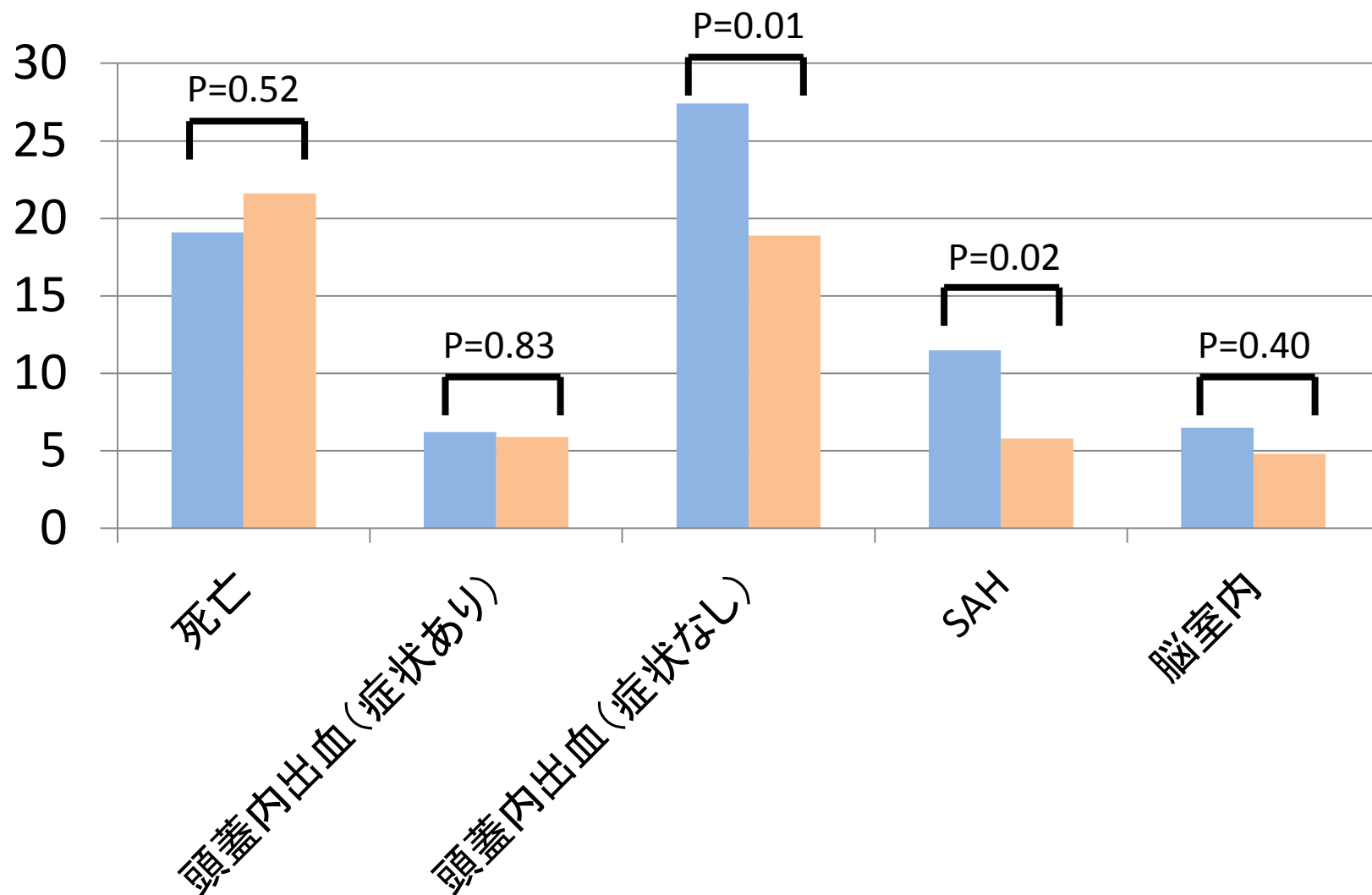


血管内治療あり
血管内治療なし

有害転帰

■ 血管内治療あり

■ 血管内治療なし



再灌流率は血管内治療群の方が良好であったが、良好な転帰には寄与しなかった

今回の研究では先行研究より、血管内治療の開始が32分遅れている事が関与している可能性がある

結語

血管内治療追加は
t-PA単独と比較し
予後を改善しなかった

Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack

NEJM : 2013 : 369 : 1 : 11-19

背景

1. TIA or 脳梗塞 二次予防

■ASA＋クロピドグレル VS クロピドグレル

■長期：再発率差なし

■出血：増加

MATCH trial Lancet 2004; 364: 331-7

2. 発症急性期

■再発率：約10-20%（3か月以内）

■特に2日以内の発症が多い。

Storke2005 Apr;36(4):720-3

短期間のみ2剤は有効か？

研究デザイン

PICO	多施設、RCT, ITT, double-blind, placebo-controlled
P	発症24時間以内 軽症脳梗塞 (NIHSS ≤ 3 点) 中等度以上TIA (ABCD2 score ≥ 4)
I	クロピドグレル＋アスピリン
C	アスピリン
O	90日以内の新規脳卒中 (出血＋梗塞)

介入群

1日 300mg

2-90日 75mg

クロピドグレル

アスピリン

1日 75-300mg

2-21日 75mg

コントロール群

アスピリン

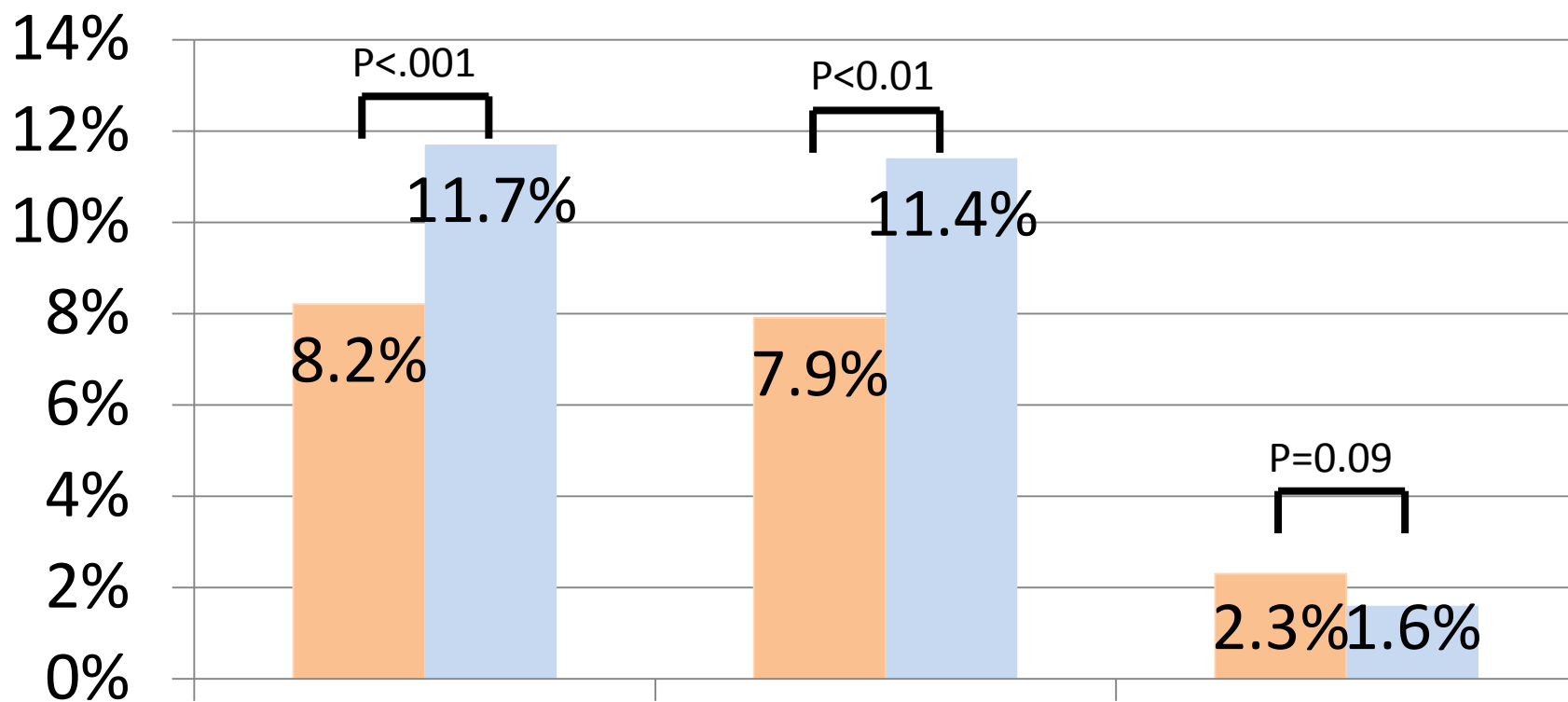
1日 75-300mg

2-90日 75mg

患者特性

	アスピリン単独 N=2586	クロピドグレル +アスピリン N=2584
年齢 平均	62 (54-71)	63 (55-72)
脳梗塞既往	517 (20.0%)	516 (20.0%)
診断 TIA	728 (28.2%)	717 (27.7%)
軽症脳梗塞	1858 (71.8%)	1867 (72.3%)
ABCD2スコア 平均	4 (4-5)	4 (4-5)

■ クロピドグレル+アスピリン ■ アスピリン



脳卒中

脳梗塞

出血イベント

ハザード比 0.68

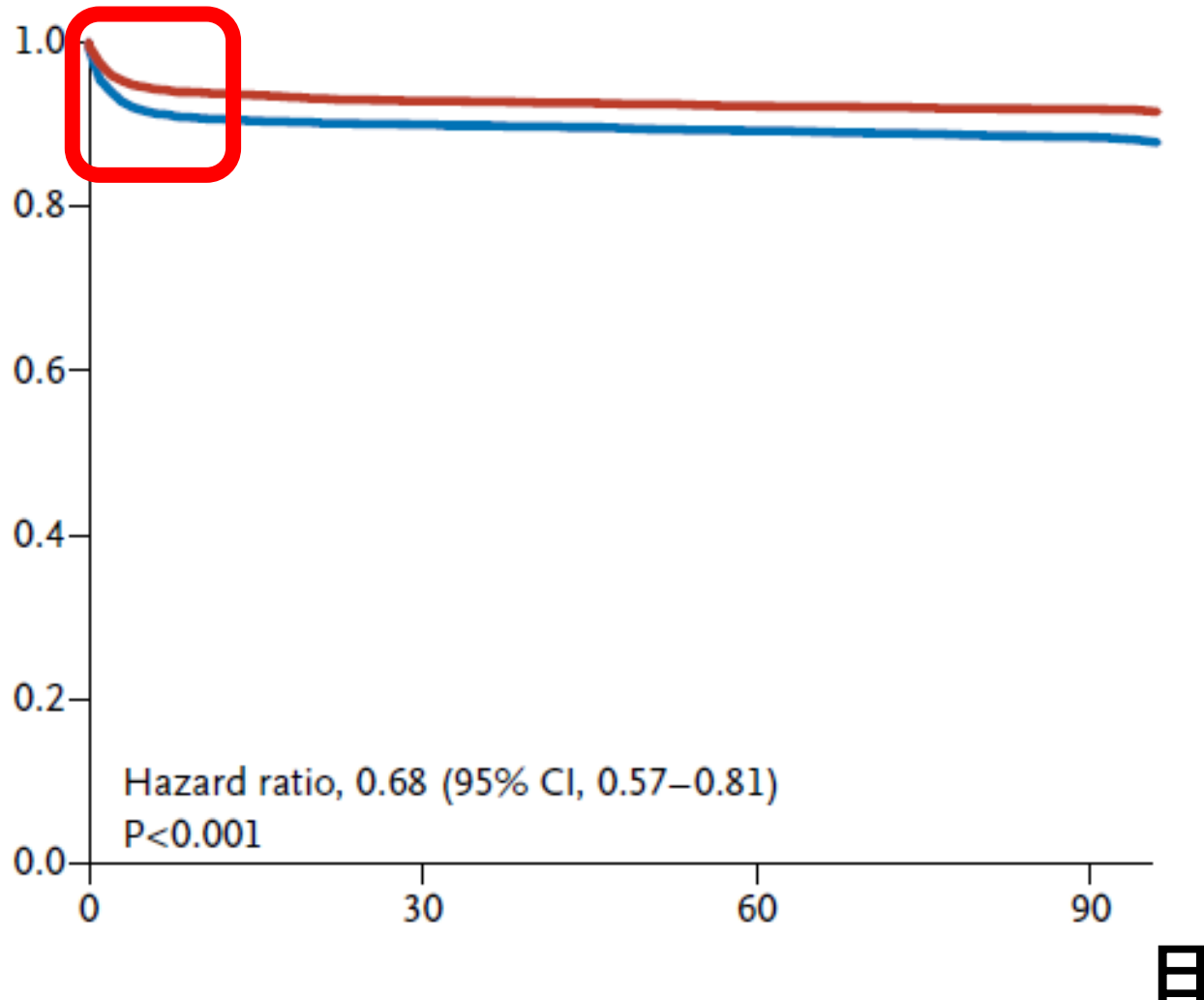
0.67

1.01

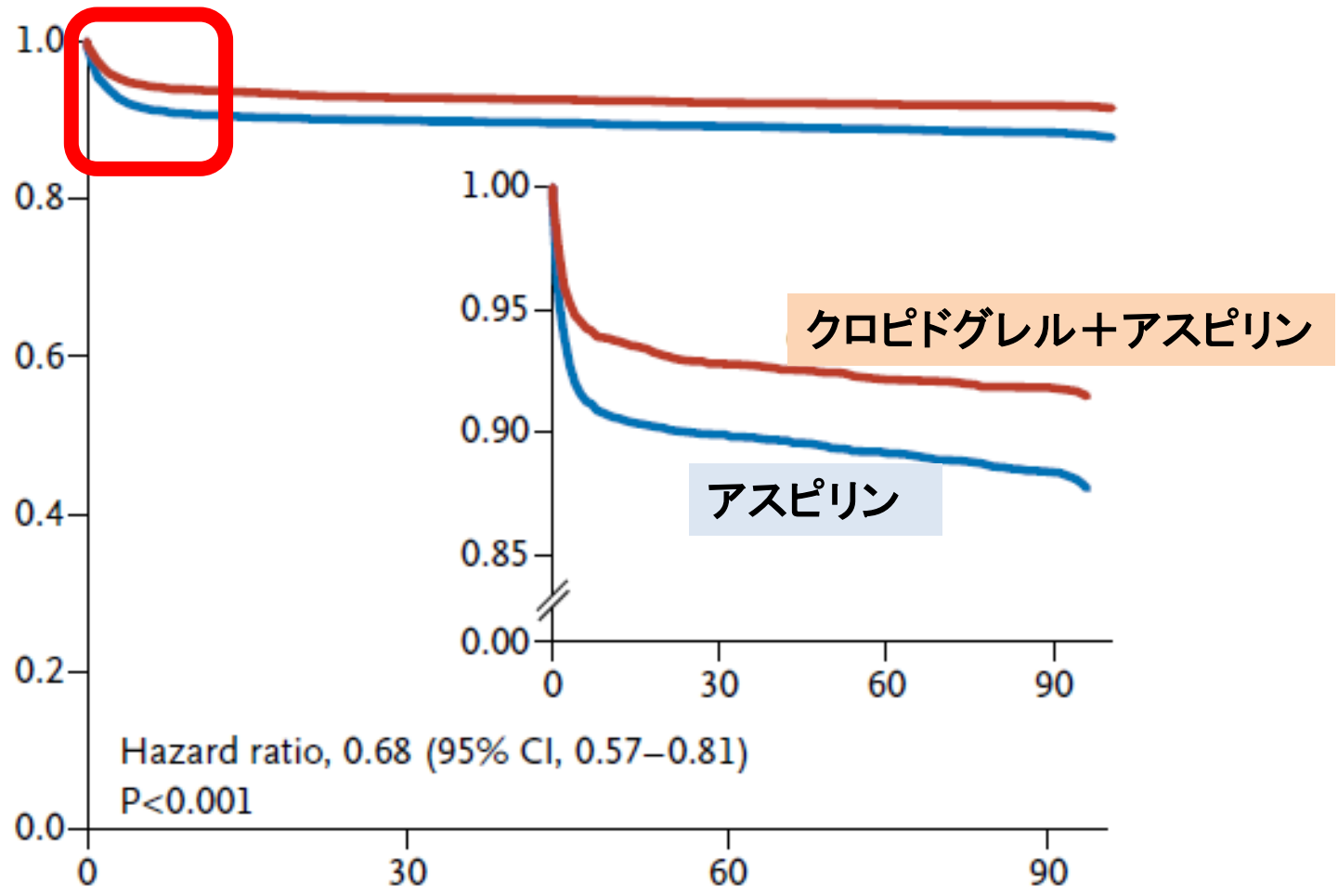
NNT 29

29

脳卒中なし生存(90日)



脳卒中なし生存(90日)



日

中等度以上TIA 軽度脳梗塞

- クロピドグレル300mg+アスピリン→ク
ロピドグレル単剤
- アスピリン単独

発症早期に同時投与する事で
90以内の再発を予防

Association Between Influenza
Vaccination and Cardiovascular
Outcomes
in High-risk Patients
A Meta-analysis

JAMA 2013;310:1711-20

背景:インフルエンザワクチン

インフルエンザ感染

心血管、脳血管イベントのリスクの可能性

NEJM.2004;351(25):2611-18

インフルエンザワクチン

心血管イベントと負の相関

CMAJ.2010;182(15):1617-23

インフルエンザワクチンと心血管・脳血管イベントの関連

RCTのみのメタアナリシス

研究検索	
I	インフルエンザワクチン接種
C	非接種 or プラセボ接種
O	複合心血管イベント 心血管死 全死因死亡 心血管イベント(病気別)

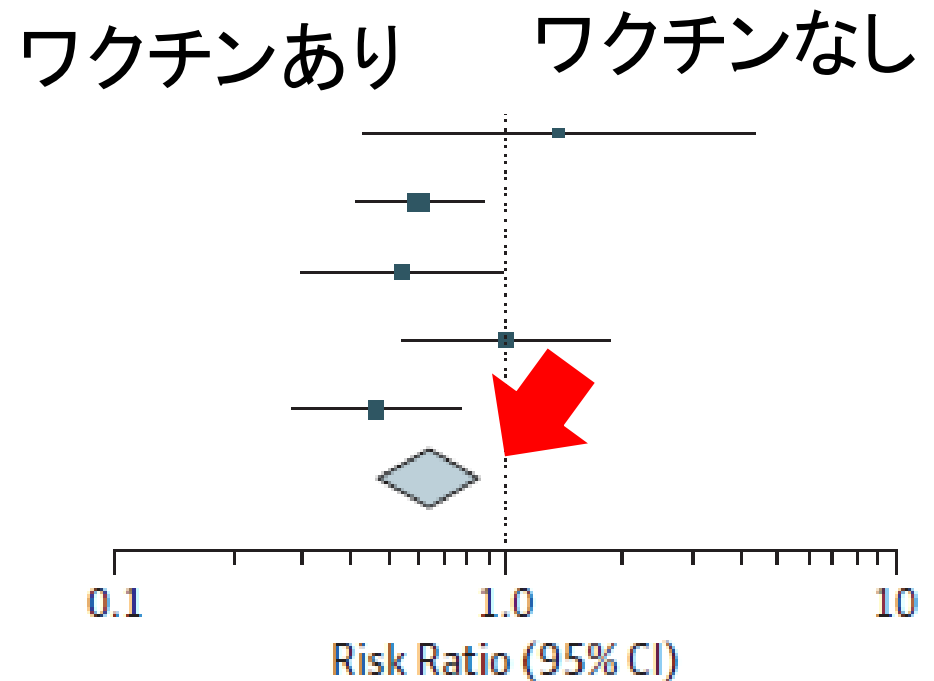
複合心血管イベント 全患者

	Risk Ratio (95% CI)
Govaert et al, ⁴¹ 1994	1.38 (0.44-4.32)
FLUVACS, ^{20, 21} 2004	0.60 (0.41-0.87)
FLUCAD, ^{22, 23} 2008	0.55 (0.30-0.98)
De Villiers et al, ⁴² 2009	1.00 (0.54-1.85)
Phrommintikul et al, ²⁴ 2011	0.47 (0.29-0.77)
Total (95% CI)	0.64 (0.48-0.86)

p= 0.03

RR 0.64

NNT 58



複合心血管イベント

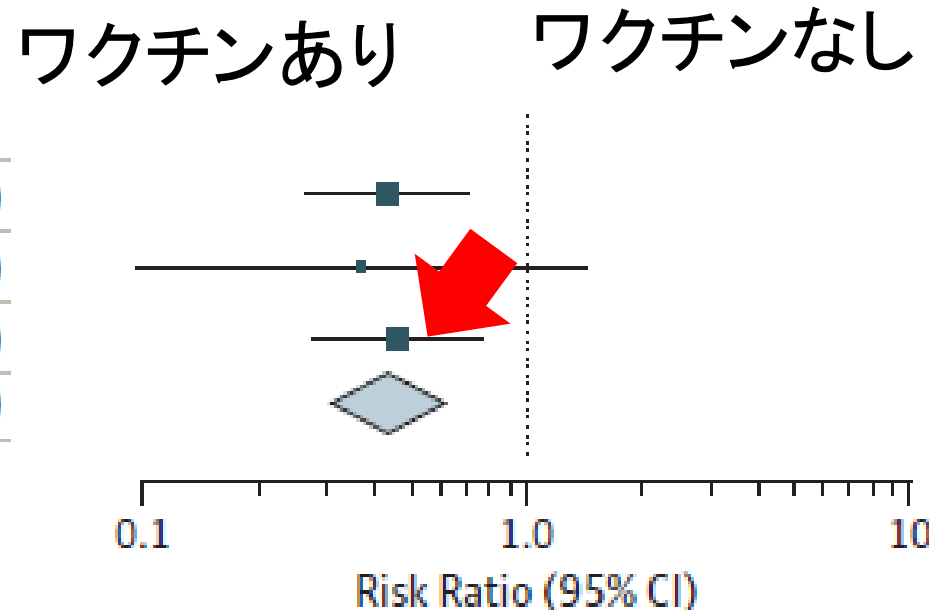
最近の急性冠症候群既往患者

Study	Risk Ratio (95% CI)
Recent ACS	
FLUVACS, ^{20, 21} 2004	0.44 (0.28-0.71)
FLUCAD, ^{22, 23} 2008	0.38 (0.10-1.42)
Phrommintikul et al, ²⁴ 2011	0.47 (0.29-0.77)
Subtotal (95% CI)	0.45 (0.32-0.63)

p < 0.01

RR 0.45

NNT 8



批判的吟味

- Primary endpointが複合エンドポイント
- エンドポイントで1次2次予防が混合

結語

インフルエンザワクチン接種と心血管イベントの低下には関連性がある

特に活動性の心血管疾患を持つ高リスク患者には強い治療効果がみられる

A New Strategy
for Healthcare-Associated
Pneumonia
Prospective Multicenter Cohort Study

Clinical Infectious Disease 2013; 57: 1373-1383

背景 : ATS/IDSA guideline 2005 :

定義

HCAP

医療ケア関
連肺炎

- 過去90日以内に2日以上入院したことがある患者
- 介護施設や長期療養型施設に住んでいる患者
- 最近、抗菌薬を投与された患者
- 化学療法中の患者
- 30日以内にけがの治療をしている患者
- 現在、病院や透析施設に通院中の患者

背景：ATS/IDSA guideline 2005：

HCAP の経験的治療

→CAP+MDR(緑膿菌へ2剤+MRSA)
をカバーせよ！

例

メロペネム+シプロ+バンコマイシン

MDR=多剤耐性菌(緑膿菌、MRSA、ESBLなど)

背景 : ATS/IDSA guideline 2005 :

ヨーロッパ

HCAPはかならずしもMDRではない！

Arch Intern Med 2007; 167: 1393-1397

Ann Intern Med 2009; 150: 19-26

CID 2011; 53: 107-113

そこで日本においてHCAPを

MDRカバーすべき群

MDRカバーしなくていい群

にわけて治療

方法

院外発症肺炎

市中肺炎(CAP)

病院関連肺炎(HAP)

- 介護施設入居
- 最近の入院
(過去90日以内に2日以上)
- 病院へかかった、または、透析
(過去30日以内)
- 静注 抗菌薬、化学療法
(過去30日以内)

MDRリスク

- 最近の抗菌薬使用
(6か月以内)
- 最近の入院
(過去90日以内、2日以上)
- 低活動
(Barthel index 50未満)
- 免疫抑制

重症度

重症

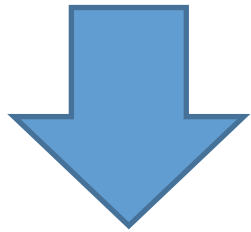
人工呼吸器

ICU

軽症

HCAPの分類と治療方針

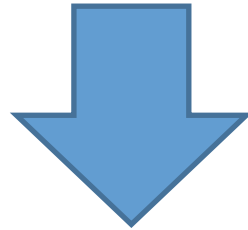
Group1	Group2	Group3	Group4
軽症 かつ リスク0-1	軽症 かつ リスク ≥ 2 つ	重症 かつ リスク0	重症 かつ リスク ≥ 1 つ



CAP治療！



HAP治療！

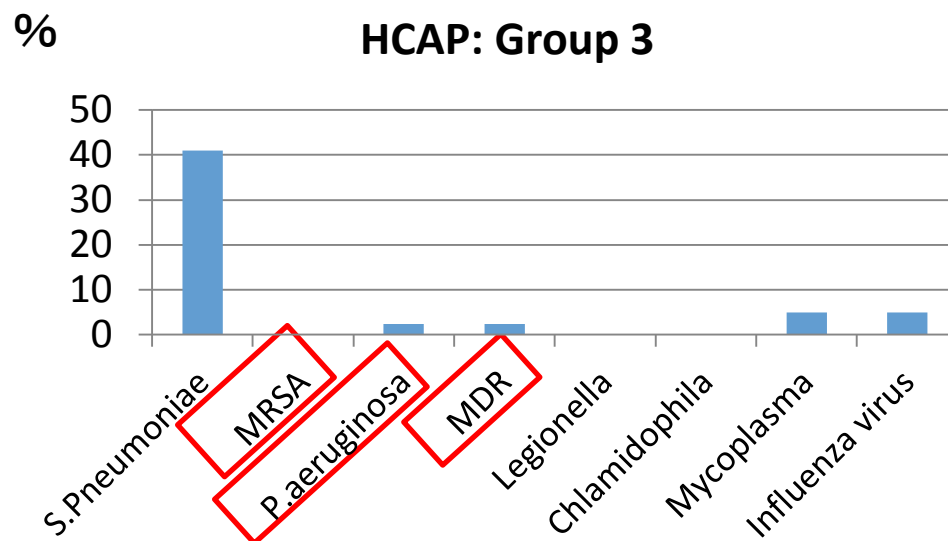
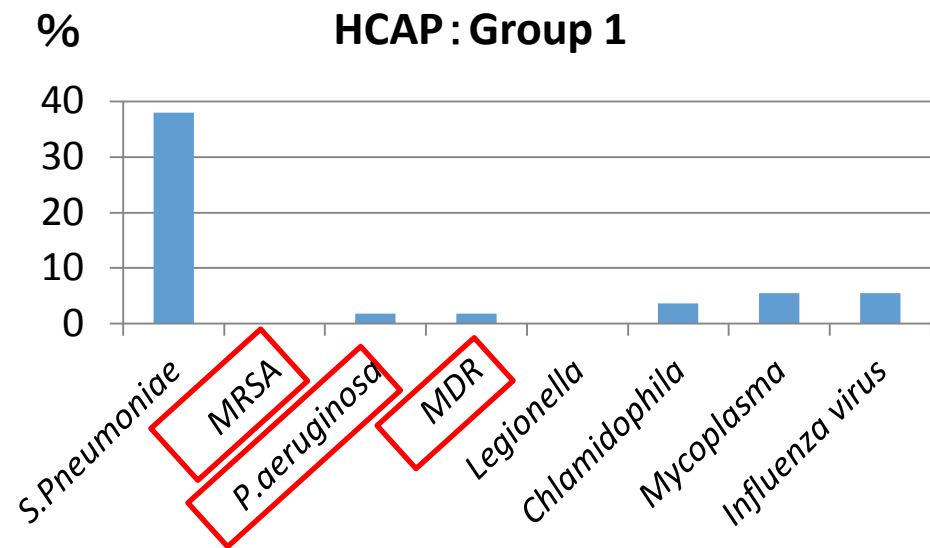
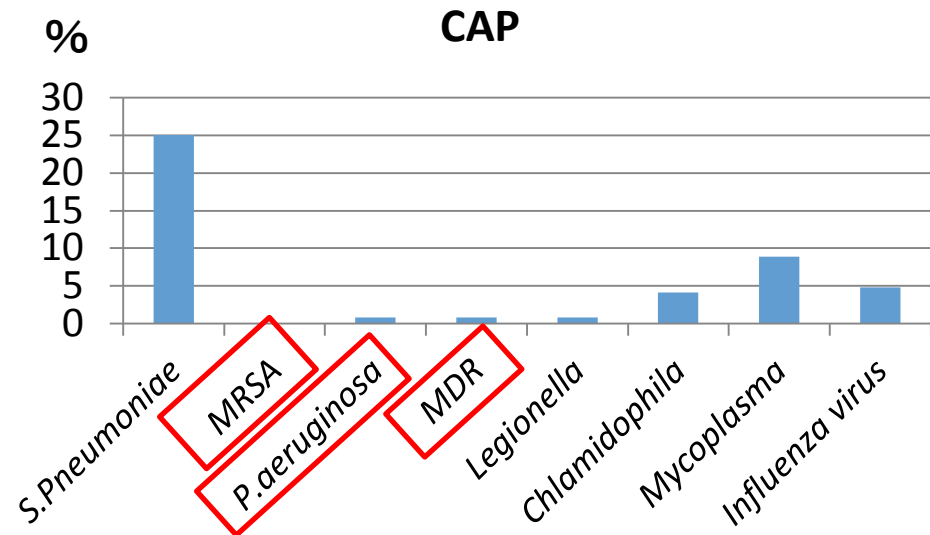


CAP治療！



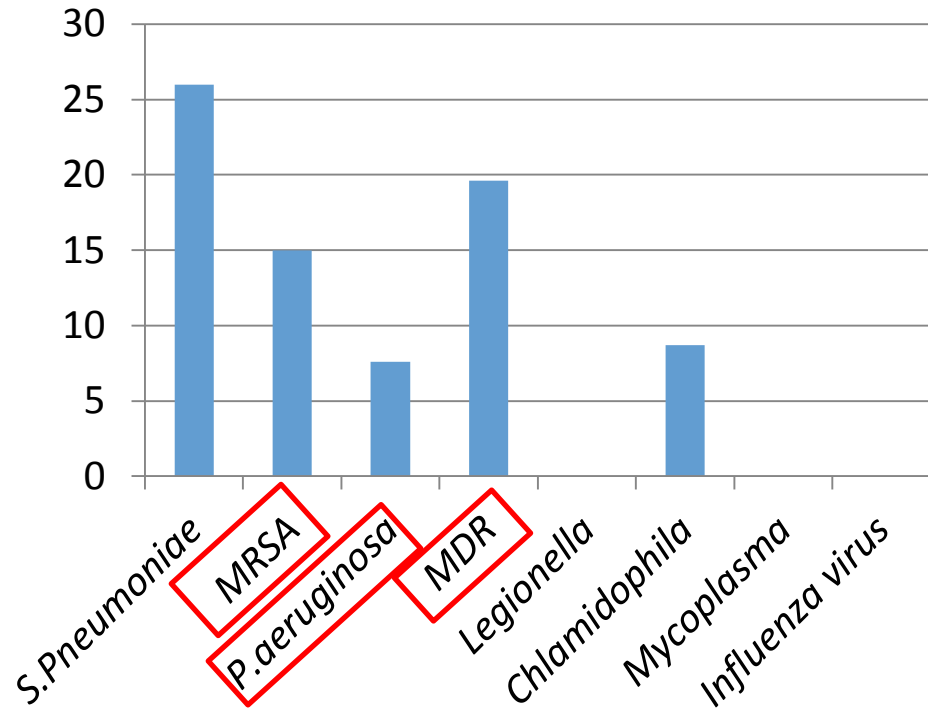
HAP治療！

結果：CAPとして治療した群の原因菌

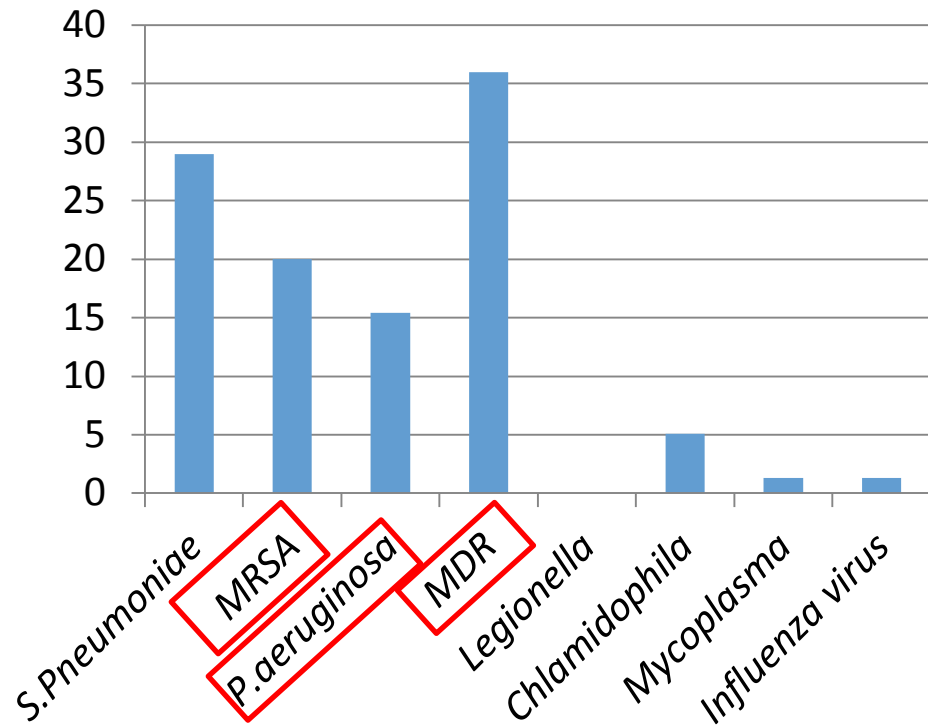


結果：HAPとして治療した群の原因菌

HCAP:Group2

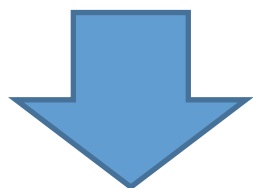


HCAP:Group4



新たな治療指針：HCAPの分類と治療

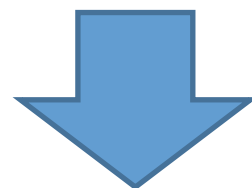
Group1	Group2	Group3	Group4
軽症 かつ リスク0-1	軽症 かつ リスク ≥ 2 つ	重症 かつ リスク0	重症 かつ リスク ≥ 1 つ



CAP治療
110名



HAP治療
92名



CAP治療
41名



HAP治療
78名

結語

HCAPでも層別化すると

50%程度がCAPとして治療しうる

治療薬については原著参照ください

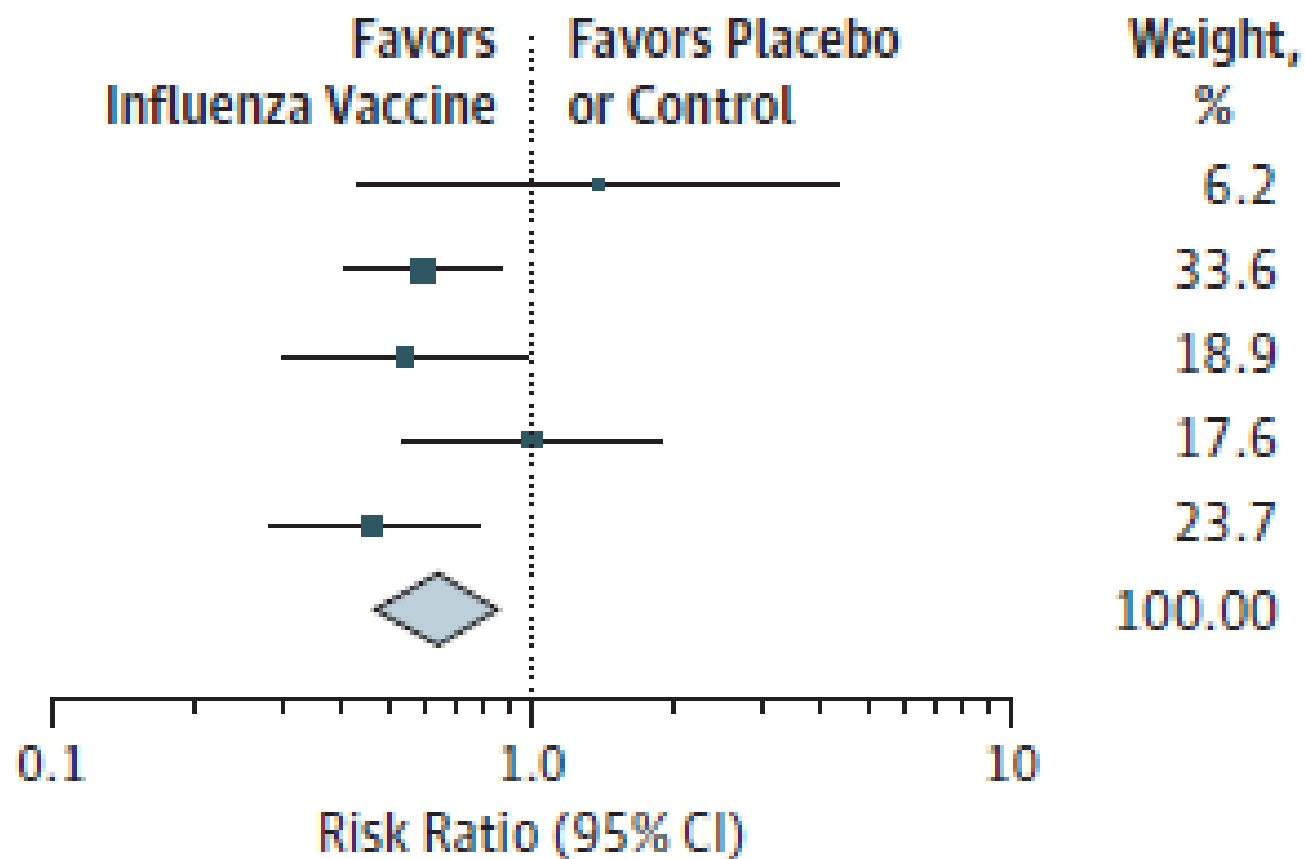
ACP
最新論文30選
神経、感染症
コメント

東京ベイ浦安市川医療センター 平岡栄治

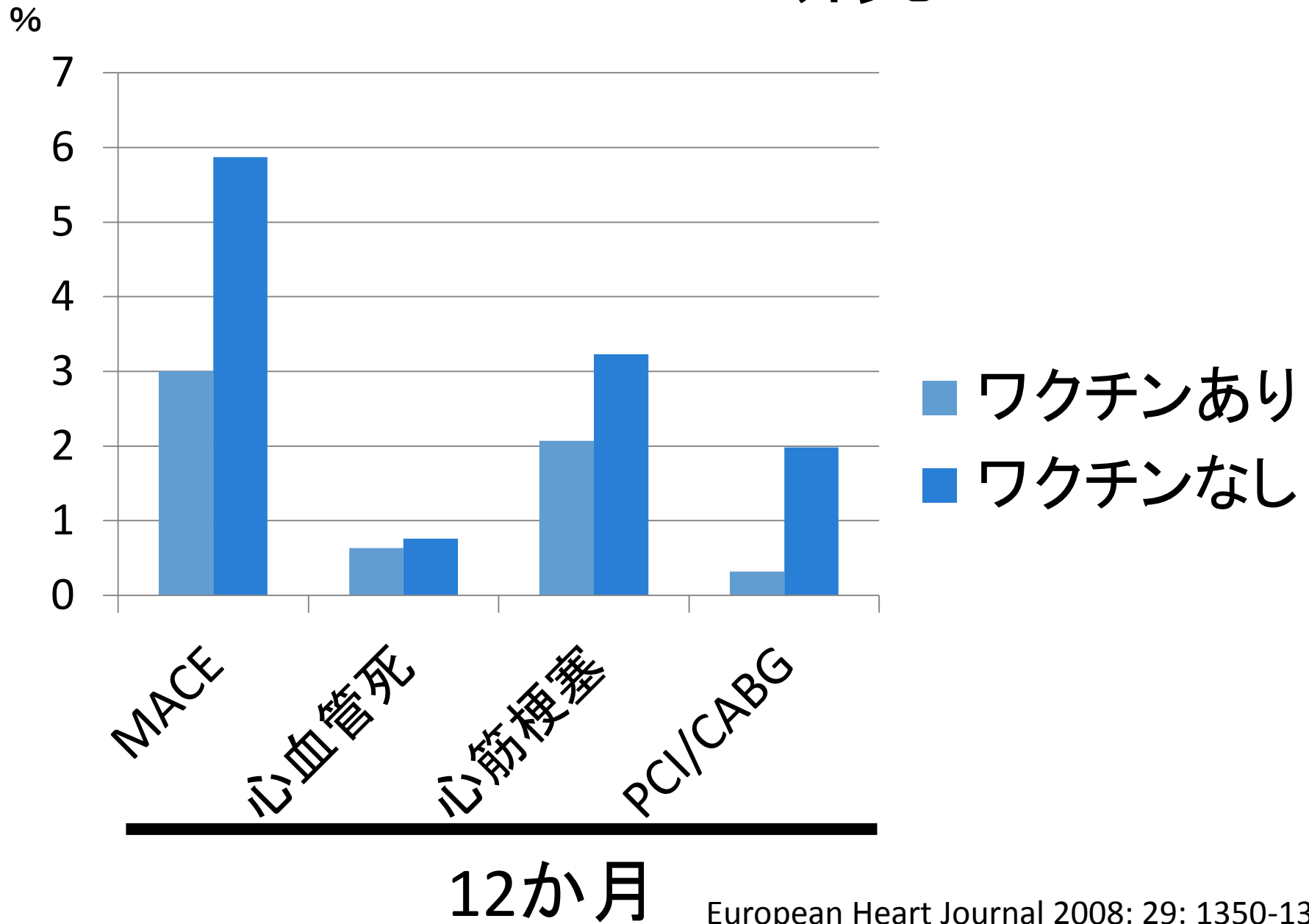
感染症

インフルエンザのワクチン

インフルエンザと主要心血管イベント(死亡、MI、入院)



FLUCAD 研究



ところで

冠動脈疾患においてPCIをすると
心筋梗塞を減らすことができる
か？

2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

PCIに関するガイドライン(ページ12)

安定虚血性心疾患患者

- 狭心症の症状を改善する
- 生命予後改善はしめされていない。
- 短期間: MIを増加させる可能性
- 長期経過において急性心筋梗塞を減少させない。

インフルエンザワクチンは心血管イベントを低下させる。

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation
Sidney C. Smith, Jr, Emelia J. Benjamin, Robert O. Bonow, Lynne T. Braun, Mark A. Creager, Barry A. Franklin, Raymond J. Gibbons, Scott M. Grundy, Loren F. Hiratzka, Daniel W. Jones, Donald M. Lloyd-Jones, Margo Minissian, Lori Mosca, Eric D. Peterson, Ralph L. Sacco, John Spertus, James H. Stein and Kathryn A. Taubert

AHA/ACC 冠動脈疾患2次予防ガイドライン

心血管疾患がある人は毎年インフルエンザワクチンを摂取する (Class I)

Circulation. 2011;124:2458-2473

Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association/American College of Cardiology: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Association of Critical Care Nurses, the American Association of Heart Failure Nurses, the American Diabetes Association, the Association of Black Cardiologists, Inc., the Heart Failure Society of America, and the Preventive Cardiovascular Nurses Association.: The American Academy of Nurse Practitioners supports the recommendations of this scientific advisory.: This science advisory is consistent with the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization Practices.

冠動脈疾患、その他の動脈硬化疾患があれば2次予防目的でインフルエンザ予防接種をなささい。

Class I

安定狭心症の治療

抗狭心治療	ニトログリセリン βブロッカー Caブロッカー
急性心筋梗塞予防	スタチン アスピリン ACE阻害剤 インフルエンザワクチン

感染症

HCAPの治療

院外発症の肺炎

市中肺炎(CAP)

肺炎双球菌とマイコプラズマ
→セフトリアキソン＋ジスロマック

病院ケア関連肺炎(HCAP)

全例、緑膿菌とMRSAをカバー

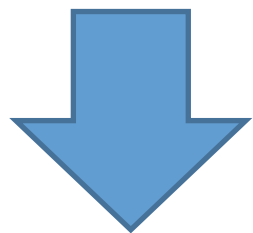
vs.

リスクがなければCAP治療だけ

リスクがあれば緑膿菌＋MRSAをカバー

新たな治療指針：HCAPの分類と治療

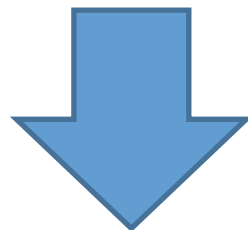
Group1	Group2	Group3	Group4
軽症 かつ リスク0-1	軽症 かつ リスク ≥ 2 つ	重症 かつ リスク0	重症 かつ リスク ≥ 1 つ



CAP治療！



HAP治療！



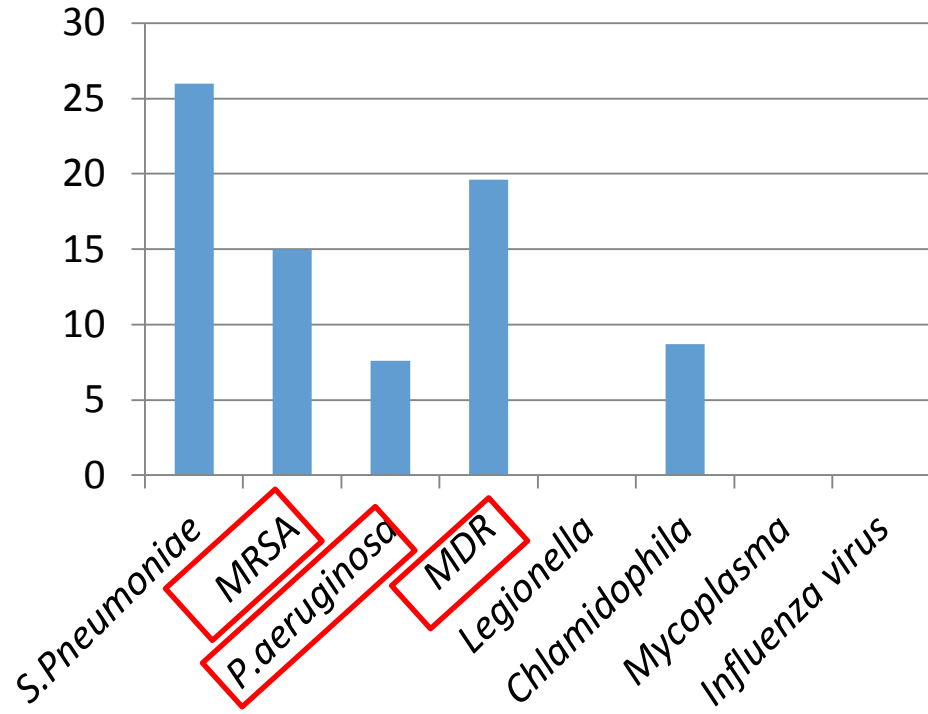
CAP治療！



HAP治療！

結果1 : HAPとして治療した群の原因菌

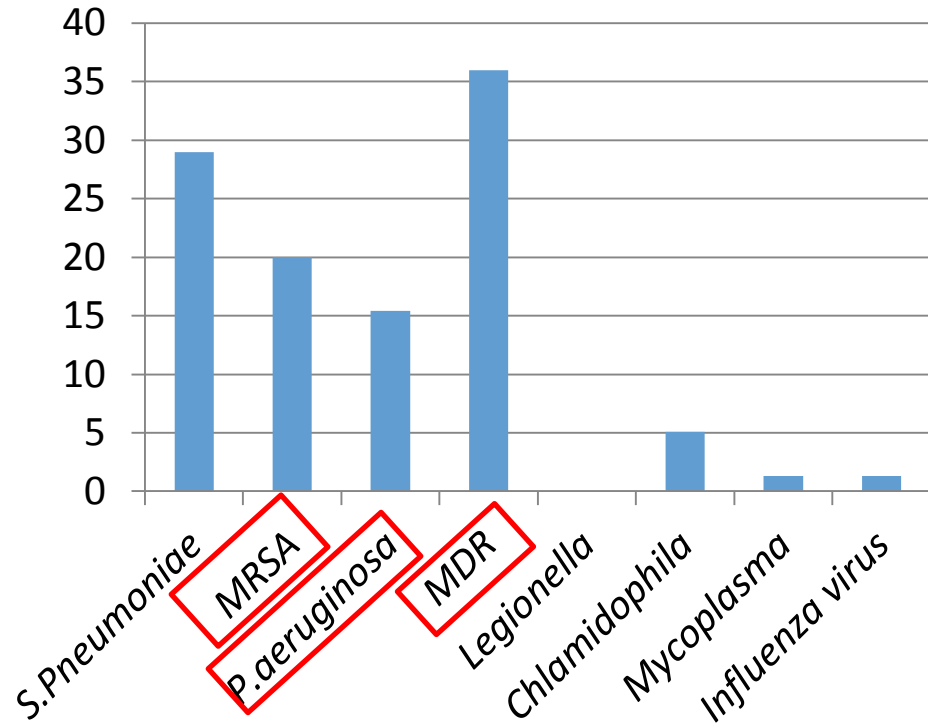
HCAP2



軽症

リスクが2つ以上

HCAP4



重症

リスクが1つ以上

MRSAのカバーを忘れずに

神経

脳梗塞に対する再灌流治療

Endovascular therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke

NEJM 2013: 368: 893-903

血管内治療

Merci コイル血栓回収



Penumbra 血栓吸引システム



Solitaire ステンツ血栓回収: 2014年夏ごろ発売



※Solitaire™ FR 図

結語

血管内治療追加は
t-PA単独と比較し
予後を改善しなかった

再開通治療

ランダム化トライアルで有効性あり

■t-PAの全身投与（発症後4.5時間以内）

■血栓溶解剤の局所動脈内投与

6時間以内で, MCA M1 or M2

PROACT II: JAMA 1999;282:2003-2011

ランダム化トライアルで有効性が示されなかったもの

■機械的に血栓破壊、回収

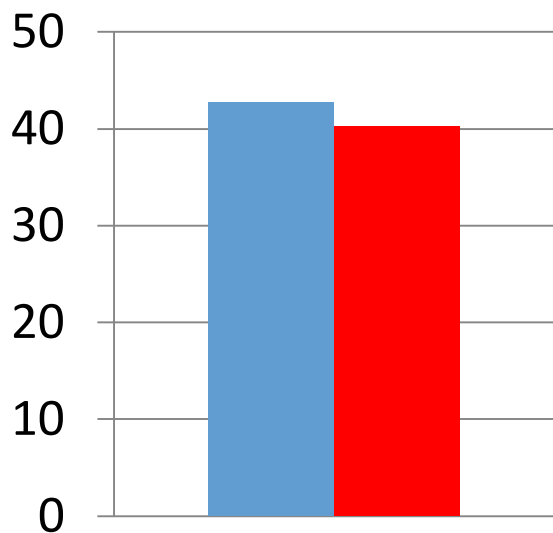
まだランダム化トライアルがないもの

■血管形成術やステント留置

Subgroup解析を見てみると

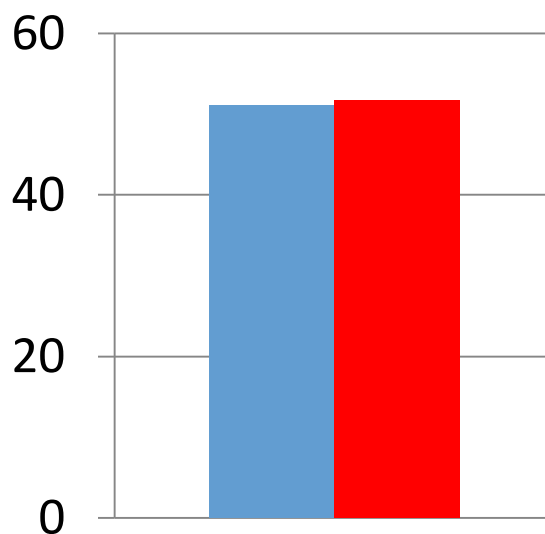
mRS 0-2点の患者（自立した生活）

すべての患者



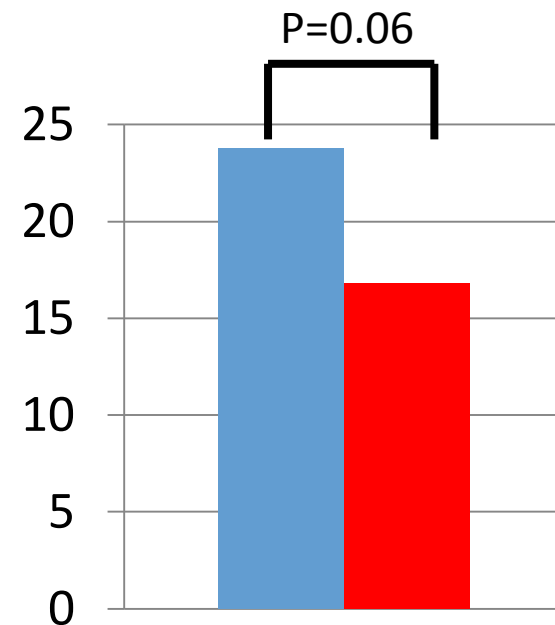
血管内治療あり
血管内治療なし

NIHSS 8-19



血管内治療あり
血管内治療なし

NIHSS ≥ 20



血管内治療あり
血管内治療なし

NIHSS \geq 20の患者に対しては有効の可能性がある。

(Stratified randomizationされているので妥当性は高い。)

-->有意差はなかったがさらなる検討が必要。

AHA ガイドライン2013年

1. t-PA適応症例はt-PAを
2. 発症後6時間以内のMCA閉塞症例は動脈内t-PAが有効
3. 機械的血栓除去: MerciではなくSolitaire FRやTrevoを一般的には使用する(Class I)。
血栓吸引システム(Penumbra system)がMerciよりいいかどうかは不明。

神経：

脳梗塞に対する抗血小板薬2剤について

Chanceトライアルの対象患者

- 高リスクTIA (ABCD₂>4点)
- Minor stroke (NIHSS score_≤3点)

- 除外:

感覚障害のみ

視野障害のみ

めまいのみ

MRI正常

- レジメン

アスピリン＋クロピドグレル:21日間

その後、クロピドグレル単剤を3か月まで。

CHANCE trial

すべての脳梗塞患者には一般化できない！

しかも“一生2剤”ではない！

抗血小板療法

- 基本は、アスピリン 160-300mg(日本)、325mg(AHA)を48時間以内に開始
- t-PAを入れたら24時間は開始しない。
- 2剤を長期に使用しない。
クロピドグレル+ASA vs. クロピドグレル
18か月の経過：脳梗塞再発：差がない、
脳出血は増加！(MATCH trial: Lancet 2004)

神経、感染症論文サマリー

神経

1. Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in patients With Acute Ischemic Stroke. The CATIS Randomized Clinical Trial.

JAMA;2014:311:479-489

脳梗塞の急性期の降圧治療は、死亡率を改善せず、身体機能予後も改善せず。

2. Endovascular therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke.

NEJM 2013: 368: 893-903

再灌流率は血管内治療群の方が良好。しかし、身体機能予後改善には寄与しなかった。ただし、NIHSS \geq 20の重症群には、血管内治療をtPAに追加すると予後改善させる傾向。

3. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack.

NEJM: 2013: 369: 1: 11-19

軽症脳梗塞(NIHSS \leq 3)や重症TIA(ABCD score \geq 4)、クロピドグレル+ASA21日間でその後クロピドグレルとASA単剤を比較。90日間での脳梗塞再発を減少(NNT29), 出血は増加させない。

感染症

1. Association Between Influenza Vaccination and Cardiovascular Outcomes in High-risk Patients A Meta-analysis. JAMA 2013:310:1711-20

インフルエンザワクチン接種と心血管イベントの低下には関連性がある

2. A New Strategy for Healthcare-Associated Pneumonia

Prospective Multicenter Cohort Study . Clinical Infectious Disease 2013; 57: 1373-1383

日本ではHCAPでも層別化すると50%程度がCAPとして治療しうる。