

ACP Japan 2015
厳選論文30選
神経内科・感染症編

世戸 博之
神戸大学医学部附属病院
総合内科
2015年5月30日

Hemicraniectomy in Older Patients with Extensive Middle-Cerebral- Artery Stroke

DESTINY II study

N Engl J Med 2014; 370:1091.

背景

急性期広範囲脳梗塞に対する開頭減圧術

- DECIMAL Stroke 2007;38:2506
- DESTINY Stroke 2007;38:2518
- HAMLET Lancet Neurol 2009;8:326

3試験のメタ解析 Lancet Neurol 2007;6:215

- 1年後生存率 29 vs. 78% (NNT 2)
- mRS ≤ 3 21% vs. 43%

ただし、**61歳以上の患者は含まれず**

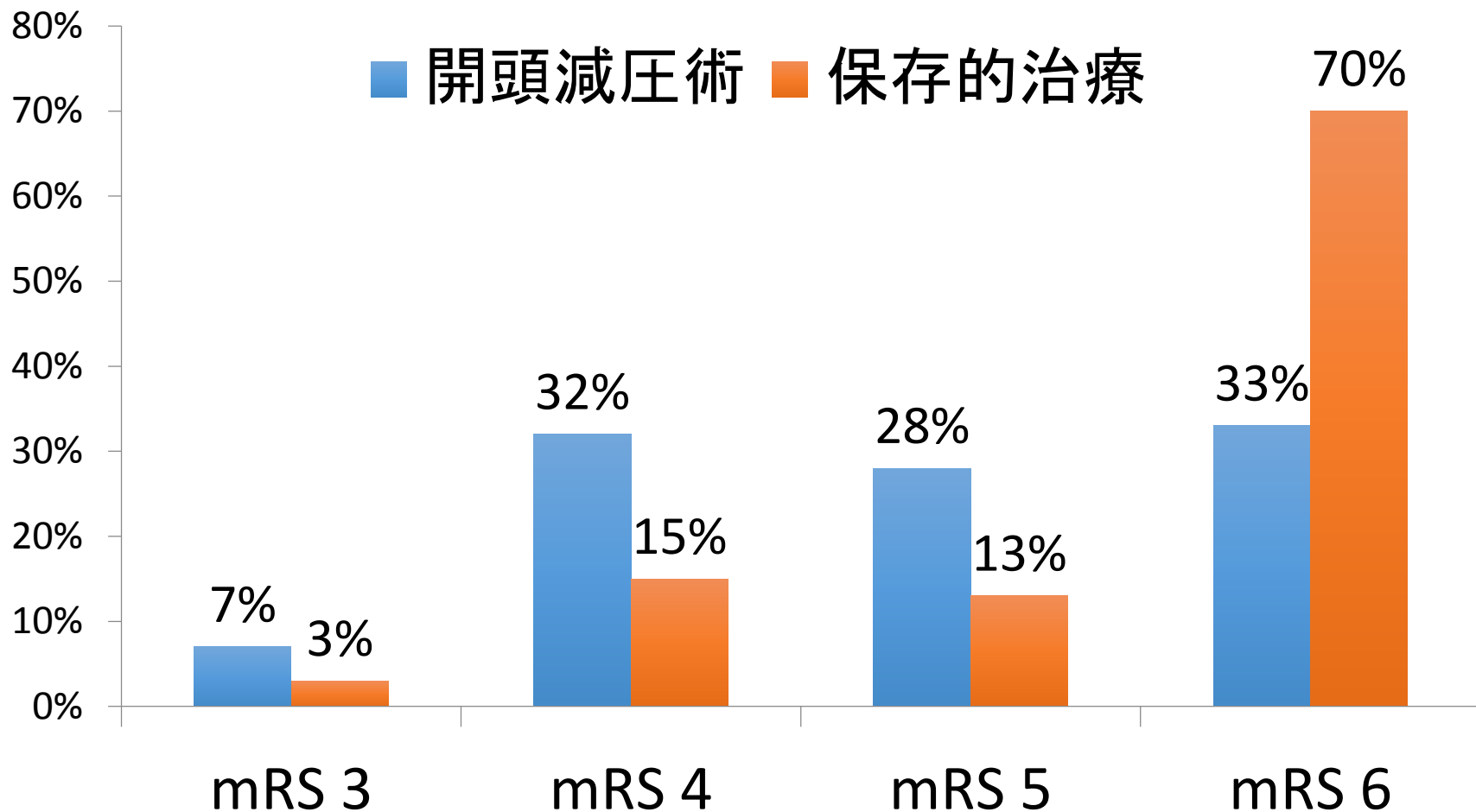
研究デザイン

PICO	多施設,オープンラベル,RCT,ITT concealed
P	61歳以上,発症48h以内 MCA領域の2/3以上の脳梗塞
I	減圧開頭術
C	保存的治療
O	6ヶ月後の重度障害なしの生存 (修正Rankin Scale ≤ 4)

患者背景

	減壓開頭術 N=49	保存的治療 N=63
年齡	70 (62-82)	70 (61-80)
Barthel index	100 (95-100)	100 (95-100)
優位半球梗塞	16 (33%)	25 (40%)
GCS	12 (6-15)	10 (6-15)
NIHSS	20 (15-40)	21 (15-38)

結果



• mRS ≤ 4 38% vs. 18% (p=0.04)

• mRS 0-2の患者は両群とも0

(死亡)

結論

高齢の急性期広範囲脳梗塞患者における
開頭減圧術は、

- 死亡率を低下させる
- 生存者の多くに中等度以上の障害が残存する

Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke

EMBRACE trial

N Engl J Med. 2014 ;370:2467.

背景：原因不明の脳梗塞

- 脳梗塞の25% Lancet Neurol. 2014 ;13:429.
- 12誘導心電図、24hホルター心電図、血管画像、TTE(orTEE)で原因不明
- 治療： **抗血小板薬**

24hホルター心電図

→発作性心房細動の検出感度不十分

→未発見・未治療の心房細動が存在

長期間ECGで心房細動の検出力↑するか？

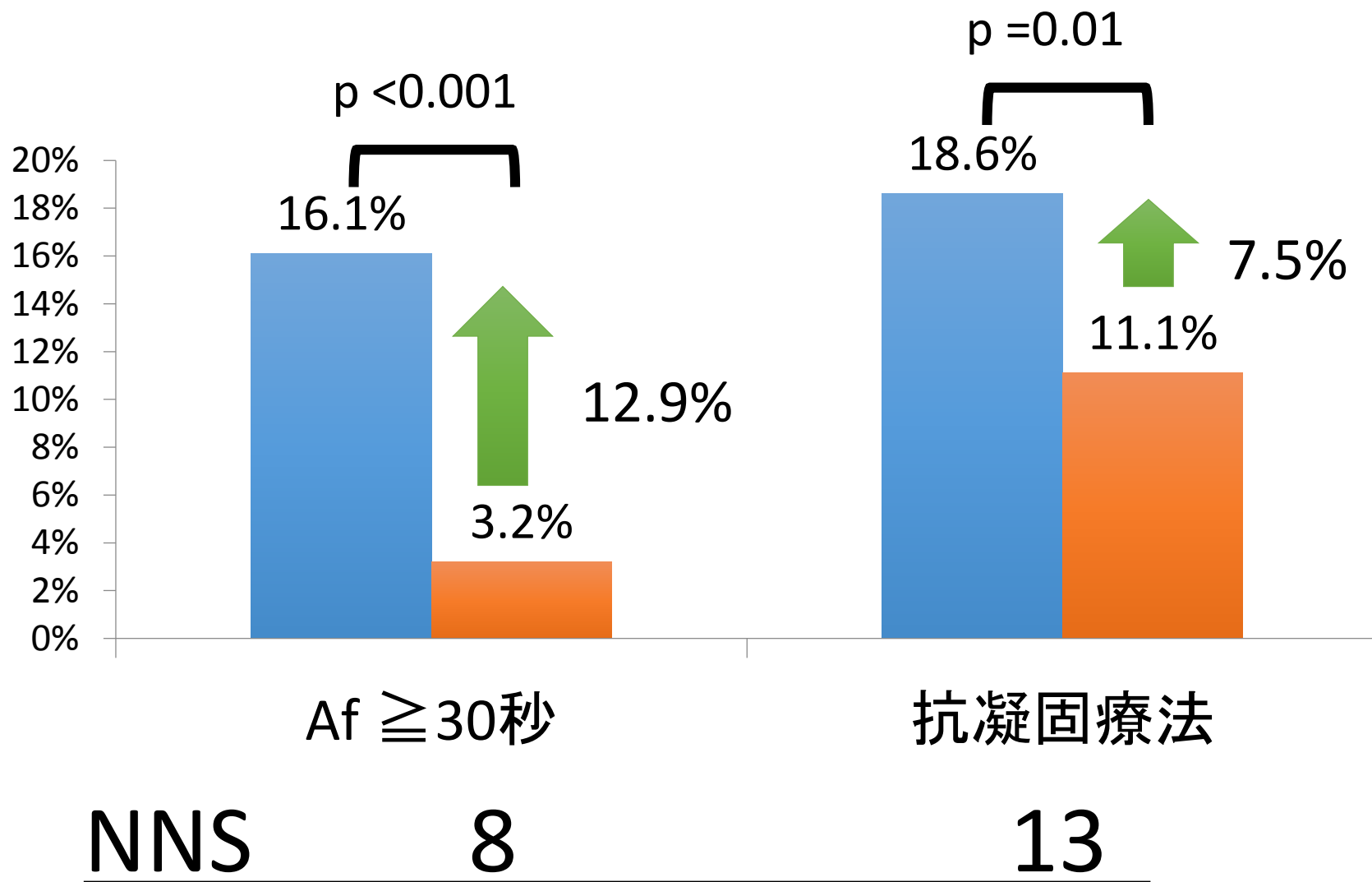
研究デザイン

PICO	多施設,オープンラベル,RCT,concealed
P	発症6か月以内 塞栓性脳梗塞 or TIA 標準的な検索で原因不明
I	30日間ECGモニタリング
C	24時間ホルター心電図
O	90日以内の心房細動の検出

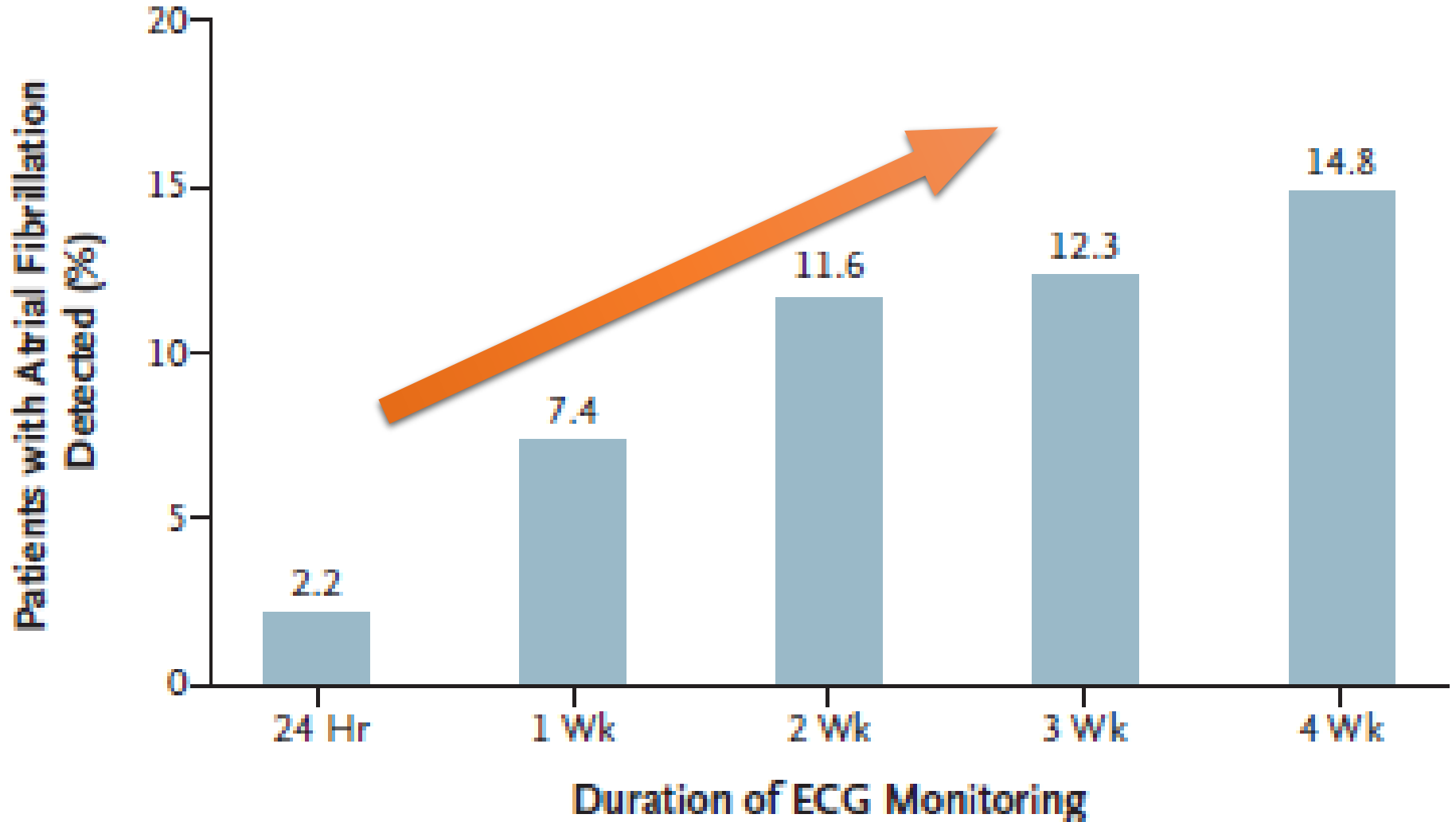
結果

■ 30日間ECG

■ 24h Holter ECG



結果： ECGの期間とAf検出率



結論

原因不明の脳梗塞患者に長期間ECGモニタリングを行うことで、心房細動の検出率が上がる

A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke

MR CLEAN trial

N Engl J Med. 2015;372:11.

背景：急性期脳梗塞の血管内治療

- SYNTHESIS Expansion N Engl J Med. 2013 ;368:904
- IMS III N Engl J Med. 2013 ;368:893
- MR RESCUE N Engl J Med. 2013 ;368:914

従来治療に比べ、**血管内治療の優越性認めず**



以下の条件で、血栓除去療法の効果を検討

- ・発症→治療までの**時間短縮**
- ・**新世代デバイス**の使用
- ・**主幹動脈閉塞**を画像で確認

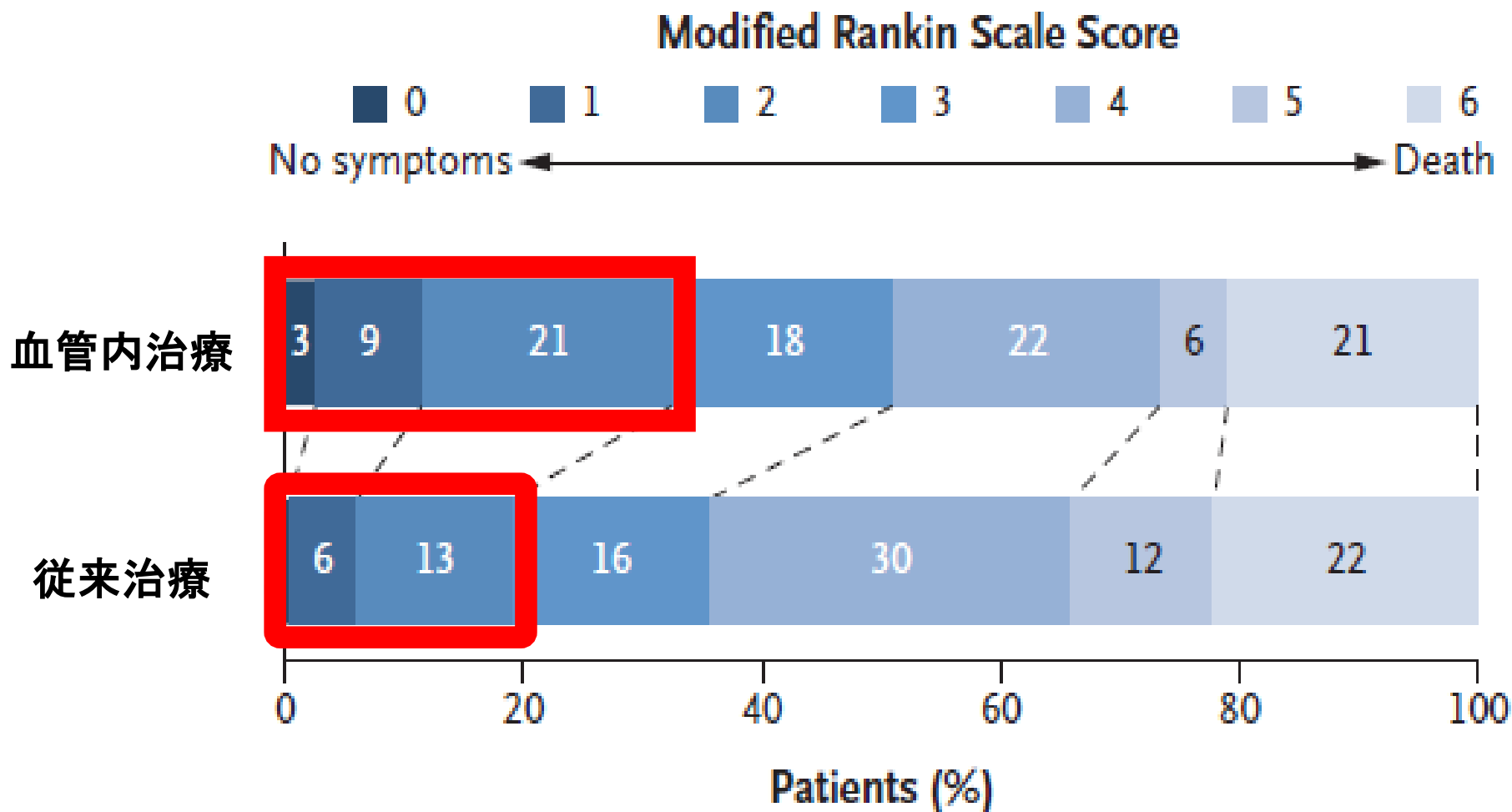
研究デザイン

PICO	多施設,オープンラベル,RCT, ITT, concealed
P	発症6hr以内, 主幹動脈閉塞 (頭蓋内ICA, M1, M2, A1, or A2)
I	血管内治療追加 (血栓溶解and/or血栓除去)
C	従来治療(t-PA含む)
O	90日後修正Rankin Scale

患者背景

	血管内治療 N=233	従来治療 N=267
年齢	65.8 (55-76)	65.7 (56-76)
NIHSS	17 (3-30)	18 (4-38)
左半球梗塞	116 (49.8%)	153 (57.3%)
t-PA	203 (87.1%)	242 (90.6%)
M1閉塞	154 (66.1%)	165 (62.0%)
発症→穿刺	260分(210-313)	NA

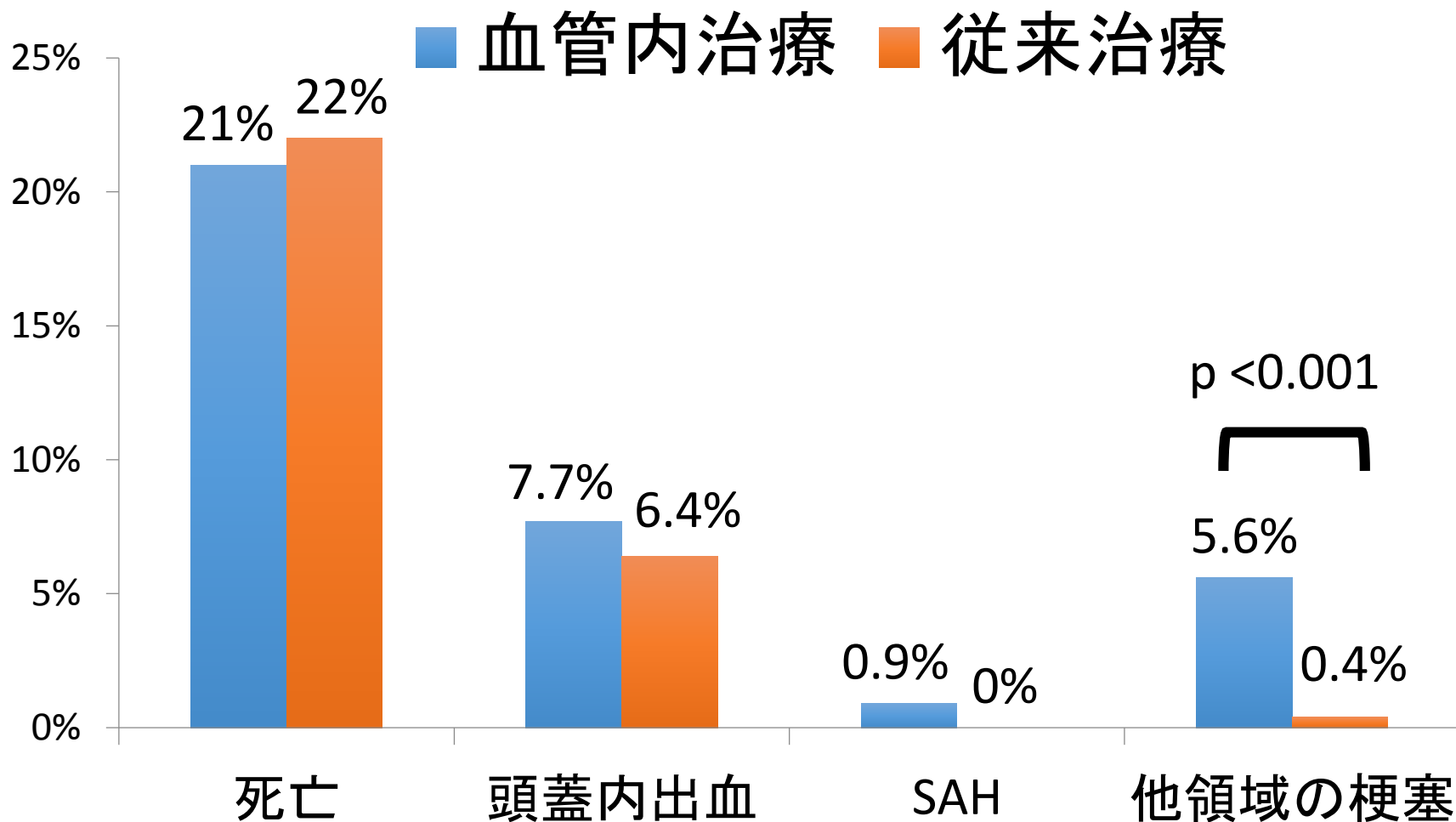
結果



mRS 0-2(機能的自立) 32.6% vs. 19.1%

調整オッズ比 2.16 (95%CI; 1.39 - 3.38)

安全性



結論

頭蓋内主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞患者への血管内治療は、t-PA単独治療に比べて予後を改善した

Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis

COAT Trial

N Engl J Med 2014; 370:2487.

背景: クリプトコッカス髄膜炎 + HIV 早期 vs. 待機ART

死亡率に差なし

- 14日以内 vs. 28日目以降
- アムホテリシンB使用

PLoS One 2009;4:e5575

早期ARTで死亡率上昇

- 72時間以内 vs. 10週目以降
- フルコナゾール単剤

Clin Infect Dis 2010;50:1532

早期ARTでIRIS増加

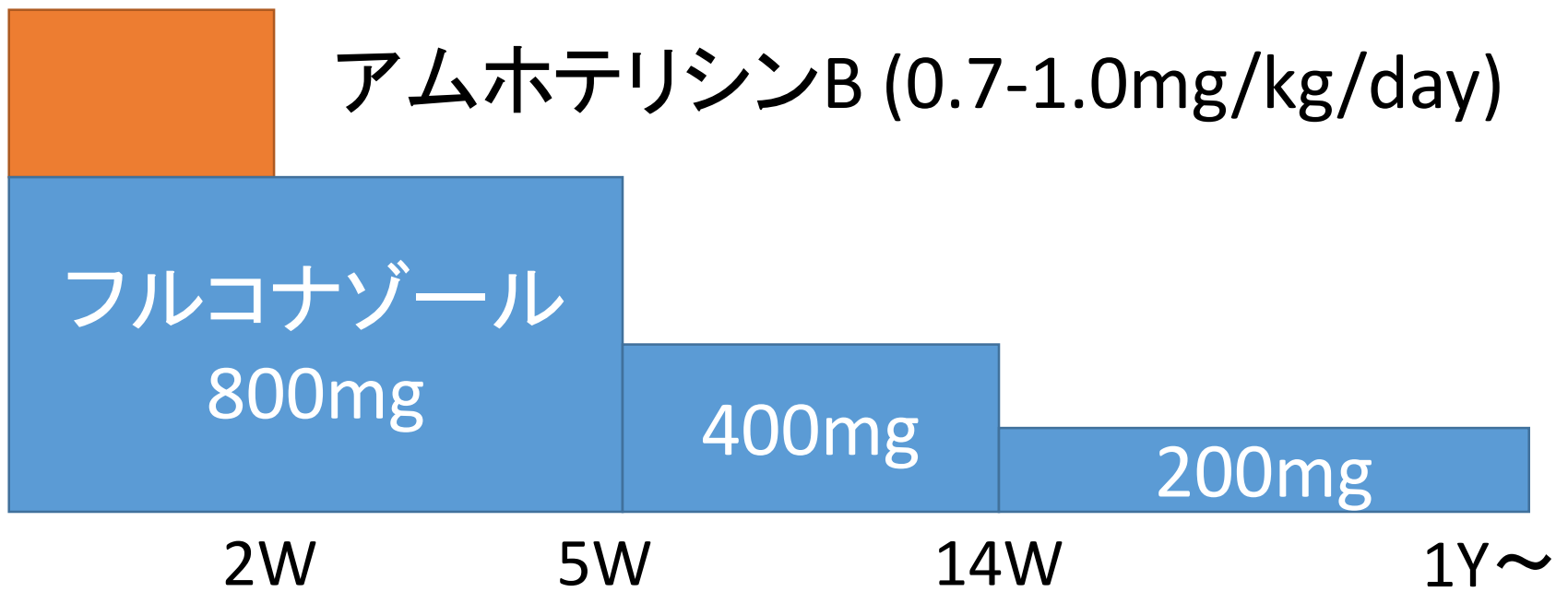
- 7日以内 vs. 28日目以降
- アムホテリシンB使用

Clin Infect Dis 2013;56:1165

研究デザイン

PICO	多施設,オープンラベル,RCT, ITT, concealed
P	クリプトコッカス髄膜炎 + HIV
I	早期ART(7-13日以内)
C	待機ART(5週目以降)
O	26週後死亡率

アムホテリシンB (0.7-1.0mg/kg/day)



早期
ART



待機
ART

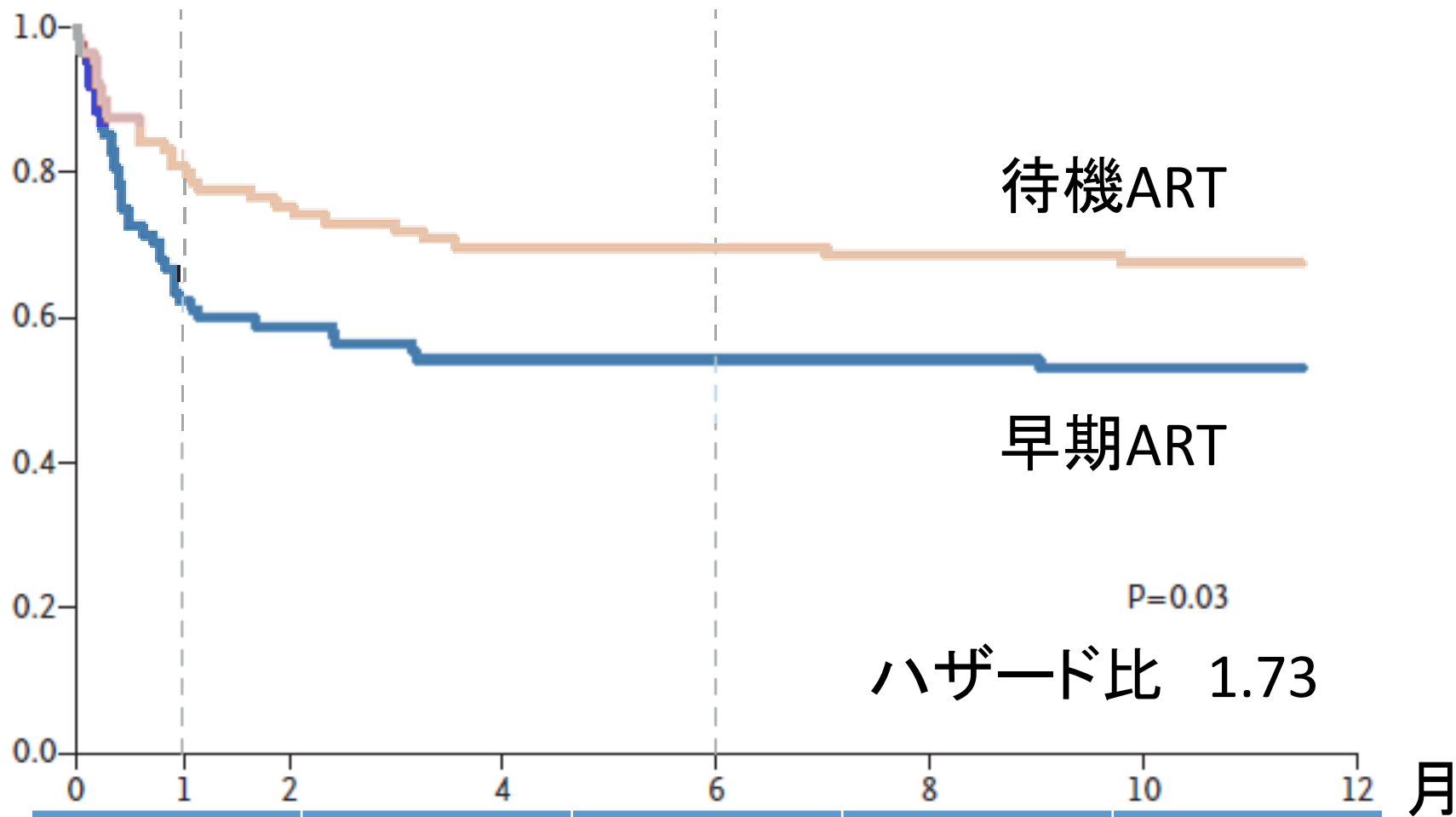


ART: ジドブジン or スタブジン
+ ラミブジン + エファビレンツ

患者背景

	早期ART群 N=88	待機ART群 N=89
年齢	35 (28-40)	36 (30-40)
髄液クリプト コッカス抗原	1:8000 (1:2000-1:16000)	1:4000 (1:1000-1:14400)
髄液WBC<5mm ³	33/75 (44%)	31/71 (44%)
CD4細胞数/mm ³	19 (9-69)	28 (11-76)
HIVウイルス量 (log ₁₀ コピー/ml)	5.5 (5.2-5.8)	5.5 (5.3-5.8)

結果：死亡率

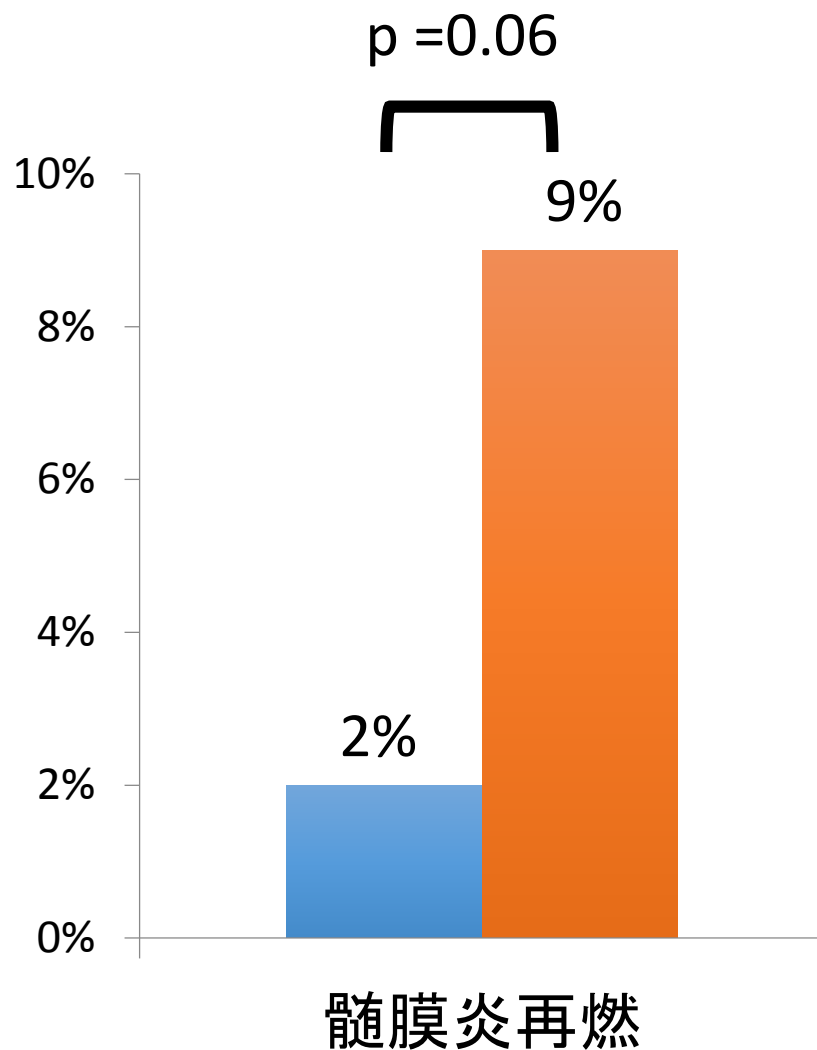
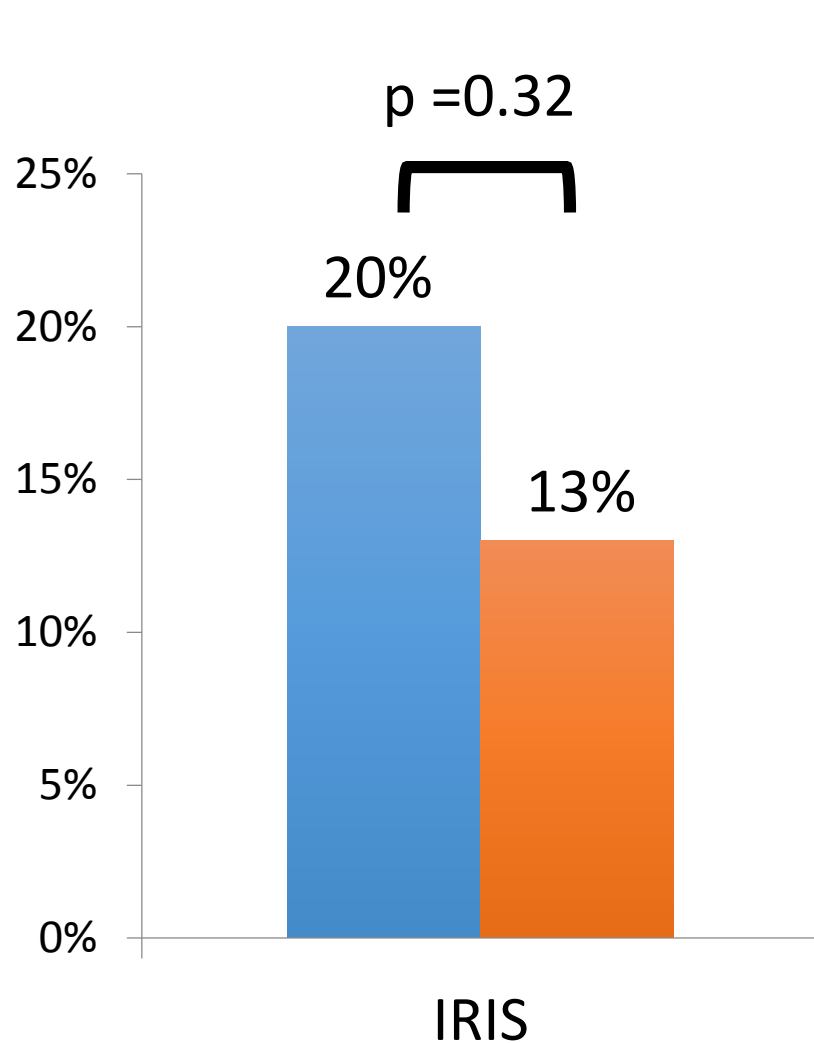


死亡率	早期ART	待機ART	P値	NNT
Day 8-30	28%	10%	0.007	6
26週後	45%	30%	0.03	7

副次評估項目

■ 早期ART

■ 待機ART



結論

クリプトコッカス髄膜炎を有するHIV患者

- 髄膜炎治療開始から2週以内のART開始で死亡率上昇
- 最適なART開始のタイミングは不明だが、ARTの導入は遅らせた方がよい

Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants

Maternal Flu Trial

N Engl J Med 2014; 371:918.

背景：妊婦へのインフルエンザワクチン

妊娠中期～産後早期

- インフルエンザ重症化のリスク
- インフルエンザワクチン接種推奨 (WHO, CDC)

Wkly Epidemiol Rec 2012;87:201

MMWR Recomm Rep 2013 Sep 20;62(RR-07):1

妊婦へのワクチン接種

- 児のインフルエンザが減少する可能性

N Engl J Med 2008;359:1555

HIV感染/非感染妊婦でそれぞれRCTを施行

研究デザイン

PICO	単施設,ダブルブラインド,RCT, ITT, concealed
P	18-38歳、妊娠20-36週の妊婦 HIV(+) or (-)
I	3価インフルエンザワクチン
C	プラセボ(生食)
O	インフルエンザ発症率 (母体および児)

患者背景：HIV(一)妊婦

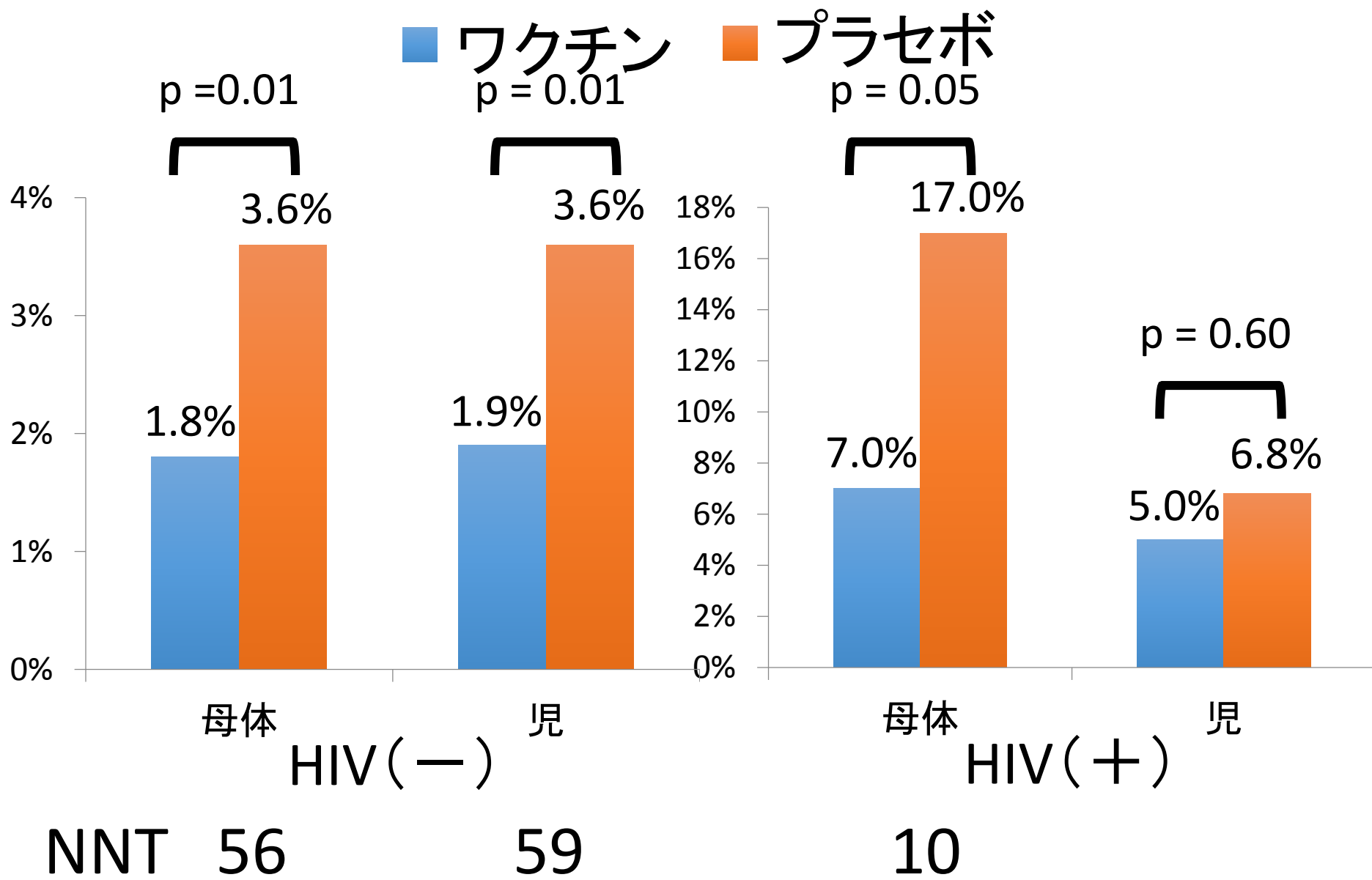
	ワクチン群 N=1062	プラセボ群 N=1054
年齢 平均値	26.4	25.9
流産	3 (0.3%)	5 (0.5%)
死産	15 (1.4%)	9 (0.9%)
早産	108 (10.5%)	96 (9.4%)
低出生体重	133 (13.0%)	122 (12.0%)

患者背景：HIV(+)妊婦

	ワクチン群 N=100	プラセボ群 N=94
年齢 平均値	27.2	29.2 †
HAART	22 (22.0%)	38 (40.4%) †
CD4細胞数/mm ³	410.0	379.0
HIVウイルス量 (コピー/ml)	1679.0	399.0
早産	13 (13.0%)	13 (14.8%)
低出生体重	14(14.1%)	15 (17.2%)

† P<0.01

結果：インフルエンザ発症率



結論

妊婦へのインフルエンザワクチン

- HIV非感染妊婦：
 - 母児ともにインフルエンザが減少
- HIV感染妊婦：
 - 母体のインフルエンザが減少
- 流早産、低出生体重には影響なし

ACP 日本Chapter 2015年

ACP論文30選

神経・感染症

世戸博之、平岡栄治

1. 60歳以上のMCA領域の大きな脳梗塞。開頭減圧手術。死亡は減少。寝たきりは増加。
2. 原因不明の塞栓性脳梗塞。長時間ECGをモニターすれば心房細動検出率は増加。
3. MCA, ACAの脳梗塞、発症後6時間以内、血管内治療で機能予後良好。
4. AIDS患者。クリプトコッカス髄膜炎。早期HAART開始は予後悪化。
5. 妊婦にインフルエンザ予防接種。インフルエンザ予防効果あり。安全性も確認。

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

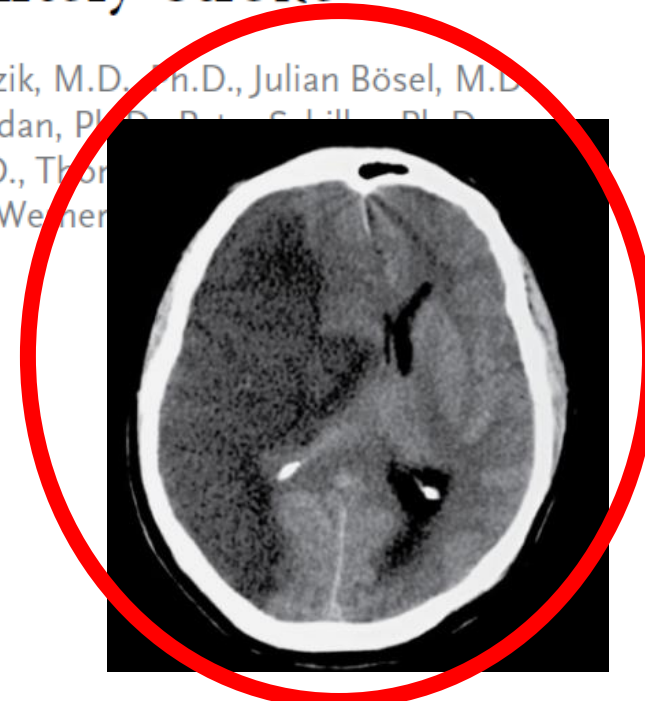
MARCH 20, 2014

VOL. 370 NO. 12

Hemicraniectomy in Older Patients with Extensive Middle-Cerebral-Artery Stroke

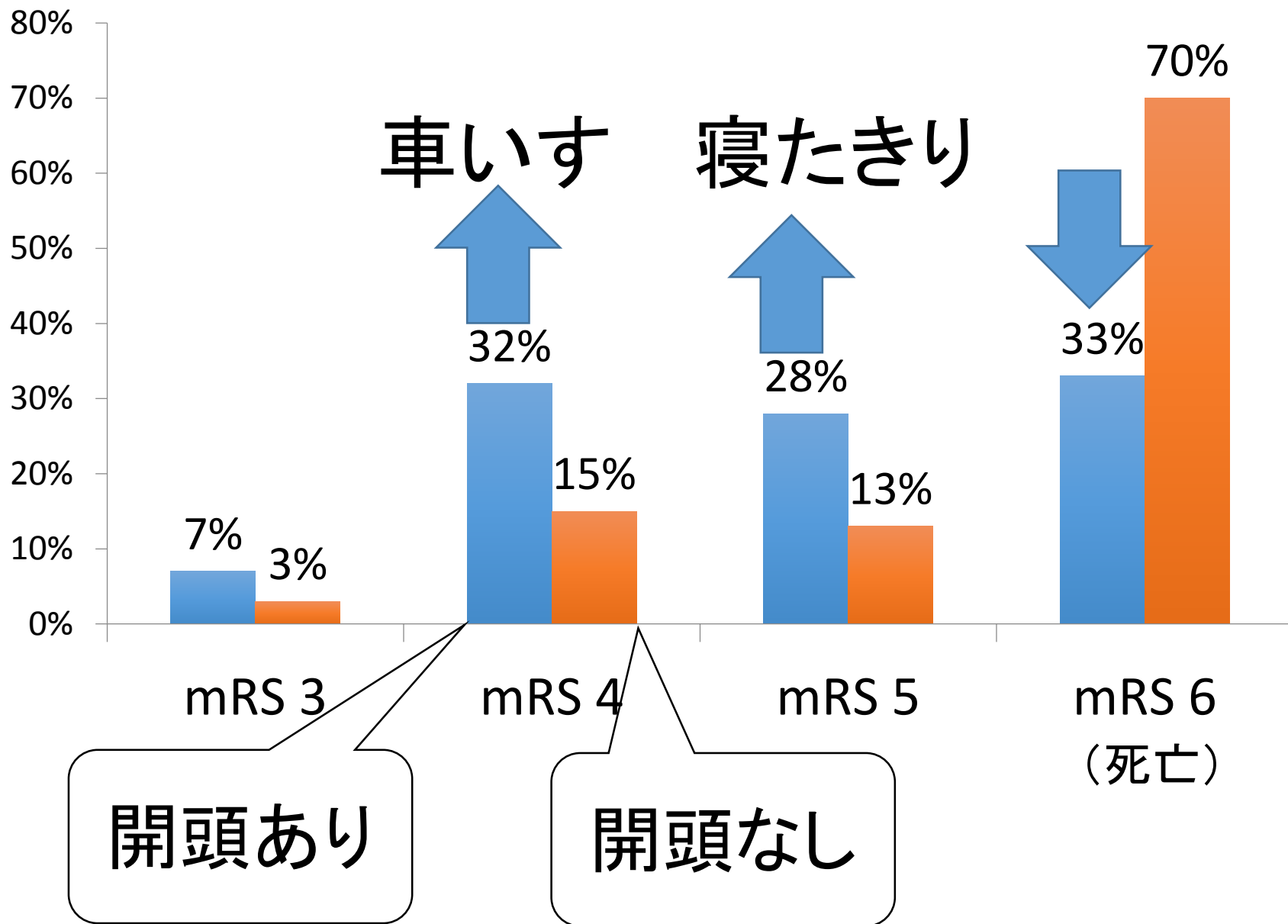
Eric Jüttler, M.D., Ph.D., Andreas Unterberg, M.D., Ph.D., Johannes Woitzik, M.D., Ph.D., Julian Bösel, M.D.,
Hemasse Amiri, M.D., Oliver W. Sakowitz, M.D., Ph.D., Matthias Gondan, Ph.D., Peter C. Liell, Ph.D.,
Ronald Limprecht, Steffen Luntz, M.D., Hauke Schneider, M.D., Ph.D., Thoralf B. Kirchhoff, M.D.,
Carsten Hobohm, M.D., Jürgen Meixensberger, M.D., Ph.D., and Werner H. Meier, M.D., Ph.D.
for the DESTINY II Investigators*

60歳以上の高齢者
MCA領域の広範囲脳梗塞
減圧手術

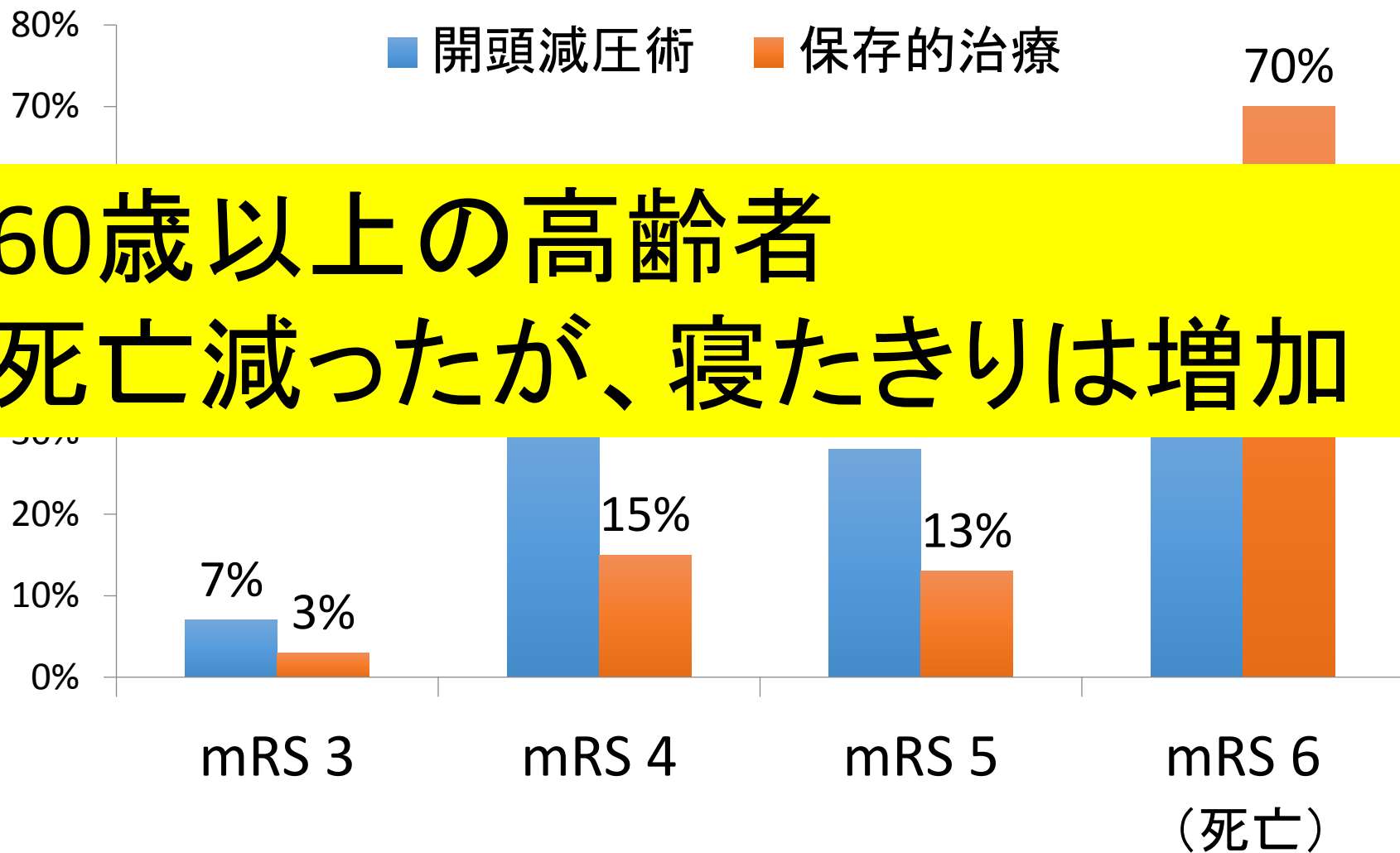


結果

死亡



結果



60歳以上の高齢者
死亡減ったが、寝たきりは増加！

寝たきりは常に不幸か？

“長期間経過するとたとえ高度障害が残ってもそれを受け入れQOLを高く評価することがある”

“Disability paradox”と

The disability paradox: high quality of life against all odds. *Social Science & Medicine* 1999;48:977-88.

Palliative and End-of-Life Care in Stroke: AHAガイドライン *Stroke*. 2014;45:1887-1916
Hospitalist: メディカルサイエンスインターナショナル「緩和ケア」

植物状態、少しだけ意識がある状態はどうか？

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 26, 2014

VOL. 370 NO. 26

Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke

David J. Gladstone, M.D., Ph.D., Melanie Spring, M.D., Paul Dorian, M.D., Val Panzov, M.D., Kevin E. Thorpe, M.Math., Judith Hall, M.Sc., Haris Vaid, B.Sc., Martin O'Donnell, M.B., Ph.D., Andreas Laupacis, M.D., Robert Côté, M.D., Mukul Sharma, M.D., John A. Blakely, M.D., Ashfaq Shuaib, M.D., Vladimir Hachinski, M.D., D.Sc., Shelagh B. Coutts, M.B., Ch.B., M.D., Demetrios J. Sahlas, M.D., Phil Teal, M.D., Samuel Yip, M.D., J. David Spence, M.D., Brian Buck, M.D., Steve Verreault, M.D., Leanne K. Casaubon, M.D., Andrew Penn, M.D., Daniel Selchen, M.D., Albert Jin, M.D., David Howse, M.D., Manu Mehdiratta, M.D., Karl Boyle, M.B., B.Ch., Richard Aviv, M.B., Ch.B., Moira K. Kapral, M.D., and Muhammad Mamdani, Pharm.D., M.P.H., for the EMBRACE Investigators and Coordinators*

原因不明の脳梗塞
心房細動がしばしば見つかる。

塞栓性脳梗塞

心房から： 心房細動

心室から： 心筋梗塞、DCM

頸動脈や大動脈から：

深部静脈血栓症から： 奇異性塞栓 (ASD)

これらがなければ
原因不明 脳梗塞

イベントモニター 体にリードを貼らなくて良い。

R-Rの不整があれば記録していく。



数週間くらい記録



Implantable loop recorder



皮下に埋め込む

61mm × 19mm × 8mm

最長 2年くらい

原因不明の

- 失神、動悸、痙攣
- 塞栓性脳梗塞

長期間心電図モニターしたい

イベントモニター
埋め込み型心電図

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 1, 2015

VOL. 372 NO. 1

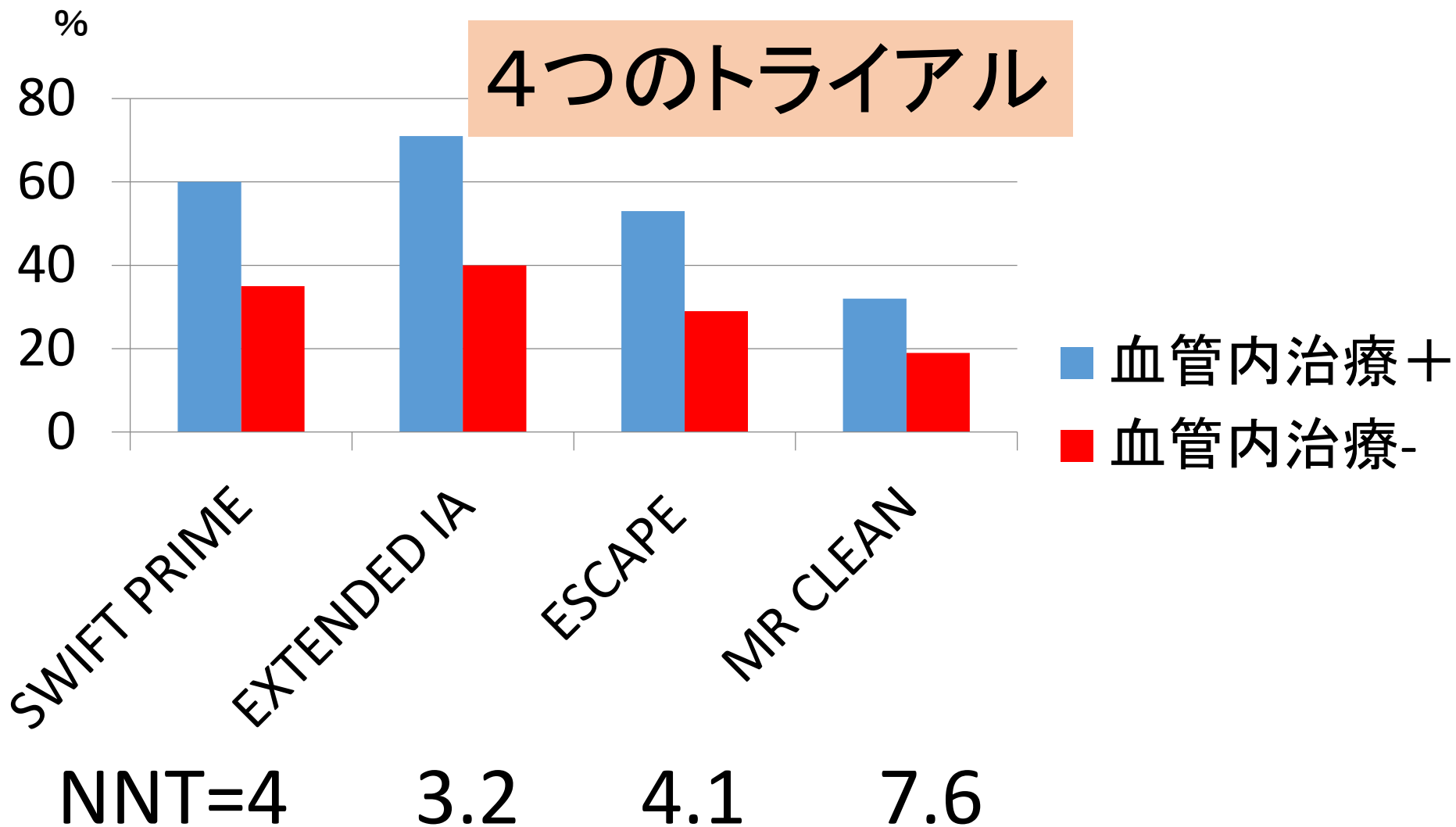
A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute
Ischemic Stroke

MR CLEAN Investigators

患者： tPA静注、MCA, ACAが閉塞。
発症後6H以内、血管内治療を施行
ADL自立が増加

NEJM 2015; 372: 1:

Modified Rankin Scale 0-2



SWIFT PRIME NEJM 2015; EXTEND-IA NEJM2015;372:1009
ESCAPE trial: NEJM 2015; 372: 1019

欧州脳卒中学会

血管内治療に関する勧告 2015年3月

患者

1. 大血管
2. 発症後6時間以内

t-PA後でもよい。

4.5H以内tPA, 6H以内血管内治療

Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis

David R. Boulware, M.D., M.P.H., David B. Meya, M.Med., Conrad Muzoora, M.Med.,
Melissa A. Rolfes, Ph.D., Katherine Huppler Hullsiek, Ph.D., Abdu Musubire, M.Med.,
Kabanda Taseera, M.Med., Henry W. Nabeta, M.B., Ch.B.,
Charlotte Schutz, M.B., Ch.B., M.P.H., Darlisha A. Williams, M.P.H.,
Radha Rajasingham, M.D., Joshua Rhein, M.D., Friedrich Thienemann, M.D., Ph.D.,
Melanie W. Lo, M.D., Kirsten Nielsen, Ph.D., Tracy L. Bergemann, Ph.D.,
Andrew Kambugu, M.Med., Yukari C. Manabe, M.D., Edward N. Janoff, M.D.,
Paul R. Bohjanen, M.D., Ph.D., Graeme Meintjes, M.B., Ch.B., Ph.D.,
for the COAT Trial Team*

AIDS患者、クリプトコッカス髄膜炎
HAARTをいつ始めるべきか？

Immune reconstitution inflammatory syndrome

免疫再構築症候群

HAART開始



数か月以内

免疫力が上がる。



感染症の症状が悪化

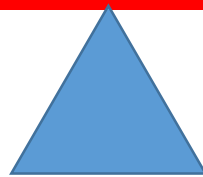
HAARTのタイミング

早期に開始
免疫を早く再構築

- 感染症に有利

まず感染症を治療
してからゆっくり
HAARTを開始

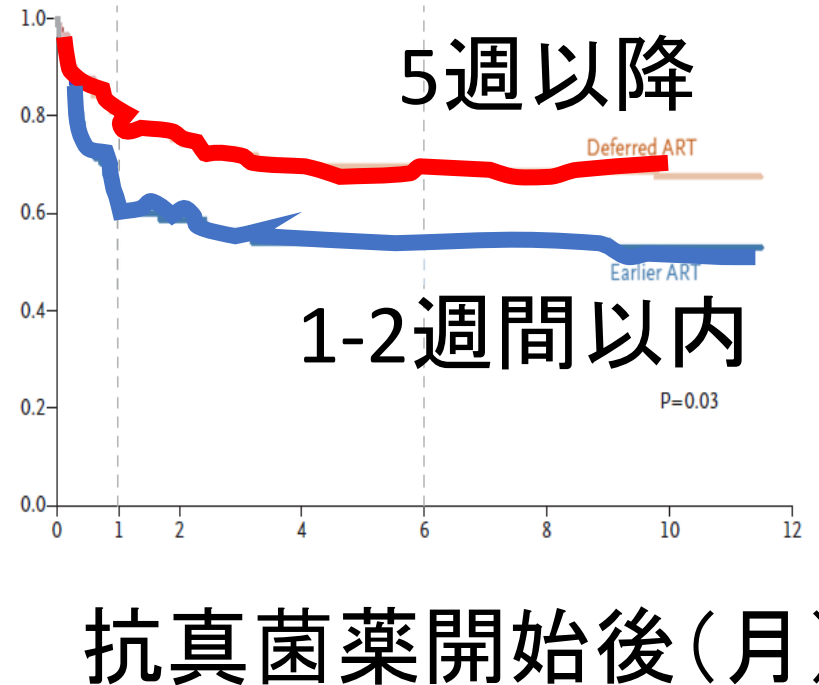
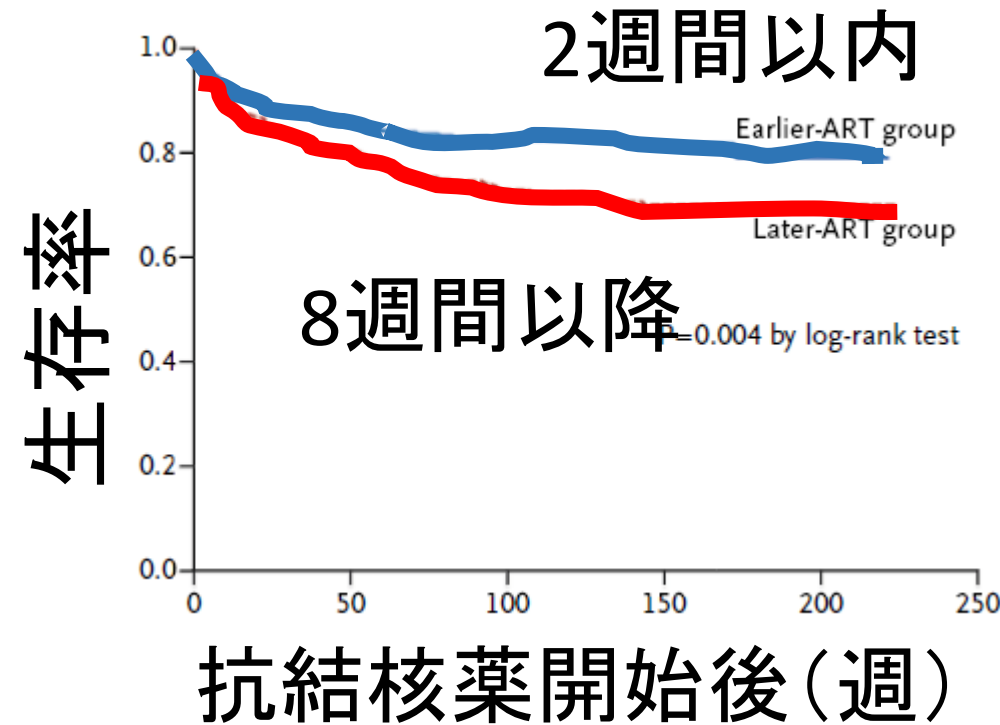
- IRISを予防
- 薬副作用
- アドヒアランス、
- 相互作用



HAART の開始時期

CD<200、結核患者

クリプトコッカス髄膜炎



N Engl J Med 2011;365:1471-81.

N Engl J Med 2014; 370:2487

早く開始した方がいい!

遅く開始した方がいい!

日和見感染あいのAIDS患者 いつからHAART開始するか？

早い目に開始

結核は2週以内に

クリプトコッカス髄膜炎は晚い目に開始

個別化が大切であり専門家と相談

ORIGINAL ARTICLE

Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants

Shabir A. Madhi, M.D., Ph.D., Clare L. Cutland, M.D., Locadiah Kuwanda, M.Sc.,
Adriana Weinberg, M.D., Andrea Hugo, M.D., Stephanie Jones, M.D.,
Peter V. Adrian, Ph.D., Nadia van Niekerk, B.Tech., Florette Treurnicht, Ph.D.,
Justin R. Ortiz, M.D., Marietjie Venter, Ph.D., Avy Violari, M.D.,
Kathleen M. Neuzil, M.D., Eric A.F. Simões, M.D., Keith P. Klugman, M.D., Ph.D.,
and Marta C. Nunes, Ph.D., for the Maternal Flu Trial (Matflu) Team*

妊婦へのインフルエンザワクチン
母、子供に対し予防効果あり！！

患者背景

	ワクチン群 N=1062	プラセボ群 N=1054
年齢 平均値	26.4	25.9
流産	3 (0.3%)	5 (0.5%)
死産	15 (1.4%)	9 (0.9%)
早産	108 (10.5%)	96 (9.4%)
低出生体重	133 (13.0%)	122 (12.0%)

「先生、インフルエンザのワクチンうって大丈夫ですか？」

CTとっても大丈夫ですか？

風邪薬飲んで大丈夫ですか？

**一定の割合で流産がある。
十分説明してからワクチンを！**