

The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes

Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, Dillon C, Bershad EM, Macdonald RL, Wong J, Harbaugh R; ALISAH Investigators

Stroke 43 : 683-690, 2012

ヒトアルブミン製剤は動物実験虚血モデルや多岐にわたる頭蓋内疾患において神経保護作用が示されているが、本論文ではくも膜下出血の輸液管理におけるアルブミン製剤使用の安全性と転帰を検討している。

25%アルブミン製剤 (12.5 g, 50 mL) を、47 例の患者に対して 0.625 g/kg (n=20), 1.25 g/kg (n=20), 1.875 g/kg (n=7) (体重 70 kg で 3.5, 7, 10.5 本分に相当) の 3 段階の使用量を設定し 7 日間の投与を行った。

すべての投与群で血中アルブミン濃度の上昇が観察され、15 日間効果は持続した。特に 1.25 g/kg 投与群で最も顕著だった。meanBP の上昇もすべての投与群でみられた

が 1.25 g/kg 投与群で最も顕著だった。投与群間で血漿浸透圧や輸液バランス、中心静脈圧に差は認めなかった。

肺水腫で輸液過多に起因すると考えられるものは 3 例 (47 例中) に認められた。さらに 1.25 g/kg 投与群は 0.625 g/kg 投与群と (OR : 3.0513, CI : 0.6586-14.1367), あるいは international intraoperative hypothermia for aneurysm surgery trial の群 (OR : 3.1462, CI : 0.9158-10.8089) と比較し、転帰はよい傾向にあった。1 日投与量 1.25 g/kg までは安全に投与が可能である。この結果を踏まえ、治療効果に関し大規模な placebo を含むランダム化試験である ALISAH II, III が現在進行中である。

【コメント】脳虚血に対し 25%アルブミン製剤が脳梗塞サイズ、神経機能を有意に改善することが確認されている。くも膜下出血に対しては血管内水分量の増加による meanBP 上昇などの単純な循環改善以外の効果も示唆されている。ちなみに脳梗塞においては 2006 年の ALIAS trial part I において、25%アルブミン製剤を発症 16 時間以内に静注し 2.05 g/kg までは顕著な副作用はなかったが、その後の多施設共同ランダム化比較試験において死亡例 (恐らく脳浮腫による) が多く、試験は途中で打ち切られた。プロトコルを変更し ALIAS trial part 2 が再開されている。本研究は pilot study であり、今後、転帰を含めた検討の結果がまたれる。

(数又 研 北海道大学脳神経外科)

Potential of early [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for identifying hypoperfusion and predicting fate of tissue in a rat embolic stroke model

Walberer M, Backes H, Rueger MA, Neumaier B, Endepols H, Hoehn M, Fink GR, Schroeter M, Graf R

Stroke 43 : 193-198, 2012

本研究は、ラット脳塞栓モデルに対し [¹⁵O]H₂O および [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET を試行して脳虚血急性期の局所脳血流と糖代謝に関して解析し、さらに FDG-PET のパラメータが脳梗塞の予測因子となるかを検討することを目的に行われた。局所脳虚血モデルは、ラットの右総頸動脈から全身麻酔下に 4 個の TiO₂ からなる微小球体 (直径 0.315 ~ 0.355 mm) を注入し作製された。 [¹⁵O] H₂O-PET は虚血前、5 分、30 分、60 分後に行われ、FDG-PET は 75 分後に行われた。FDG のパラメータとして、K1 (血中から脳への速度定数) と Ki (=K1k3/(k2+k3) ; 糖代謝率を反映) を画像化や解析に用いた。虚血 24 時間後

に MRI を試行するか、断頭し組織学的に脳梗塞体積を測定した。結果は、 [¹⁵O]H₂O-PET にて虚血 30 分後に局所脳血流の有意な低下 (虚血前比 41 ~ 58%) が認められ、60 分後も同様であった。FDG-PET では、K1 が虚血 60 分後の局所脳血流量と良好な相関を示した (r=0.86±0.09)。K1, Ki とともに低値の部位は ischemic core を示すが、虚血周辺部には K1 低値ながら Ki 値の上昇を示す部位が存在し、MRI や組織学的所見とあわせて検討すると、同部位は急性期には組織生存が認められるが、最終的に梗塞に陥ることが示された。著者は、ischemic core 周辺で局所脳虚血量 (および K1) が低値でかつ Ki が上昇することを、penumbra での酸素摂取率 (OEF) 上昇と同様に、脳組織の糖代謝を維持するための反応と考察し、FDG-PET による脳虚血急性期の penumbra 検出に有効である可能性を示唆した。

【コメント】FDG-PET は癌病変の検索などに広く用いられているが、現時点で虚血性脳疾患への臨床応用はあまりなされていない。臨床的に脳梗塞周辺部で FDG の集積を認めることがあり、組織での嫌気性糖代謝への移行を反映すると推定されていたが、本報告はその基礎的裏づけとなる。最近、幹細胞移植による中枢神経再生治療において、脳機能の回復を客観的に示す手段として FDG-PET など核医学的手法が脚光を浴びており、今後の研究の発展が期待される。

(七戸秀夫 北海道大学脳神経外科)